

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERKEZ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. MEHMET KILINÇ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ZOLADRONİK ASİTİN RAT BÖBREĞİNE OLAN TOKSİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. LÜTFİ SAĞLIK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İ. ÜNAL SERT

KONYA 2006

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde Hormon Dirençli Prostat Kanseri hastalarda uygulanan tedaviler ile palyatif bir faydanın ötesine geçilemese de, yapılan son klinik ve laboratuvar çalışmalarda "Hormona Dirençli Prostat Kanseri"nin moleküler biyolojisi hakkında kapsamlı bilgiler elde edilmesi, tedavide yeni ümitlerin doğmasına neden olmuştur. Zoladronik asit, prostat kanseri dahil olmak üzere tüm solid tümörlerden kaynaklanan malign kemik tutulumu olan hastalarda iskelet komplikasyonlarının azaltılmasında önemli ve uzun süreli klinik yarar sağladığı gösterilen ilk bisfosfonattır .

Zoladronik asit tedavisi iskelet komplikasyonlarını önleyebilmekte ya da geciktirebilmekte ve böylece kemik tutulumu olan ilerlemiş kanseri bulunan hastalarda gözlenen yaşam kalitesi kaybını yavaşlatabilmektedir. Zoladronik asit ile uzun süreli tedavinin, klinik uygulamadaki yaygın kullanımı sırasında güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Özetle, uygun dozda ve tedavi şemasında uygulandığında ve hasta monitorizasyonu yapıldığında, zoladronik asit, kemik metastazları olan hastaların tedavisinde yaşam kalitesini artırarak önemli bir ilerleme sağlamaktadır.Zoladronik asit nefrotoksik olduğu bilinen bir ajandır. Tedavi boyunca nefrotoksisite açısından biyokimyasal ve nefrotoksik etkiyi önleyici izlem ve tedbir alınmalıdır.

Biz bu çalışmamızda Zoladronik asitin nefrotoksik etkisini araştırmayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Ve Prostat Kanseri

Prostat, embryonik hayatın 12. haftasında fetal testislerin ürettiği androjenik hormonların etkisi ile gelişmeye başlar. Erişkinde tabanda transvers çapı 35 mm, vertikal ve antero-posterior boyutu 25 mm., normal ağırlığı 30-40 gramdır. Ters bir koni şeklindedir.

Prostat, 4 zona bölünmüştür: 1) Anterior fibromüsküler stroma, 2) Santral zon, 3) Periferik zon, 4) Preprostatik bölge ve transizyonel zon. Periferik zon, transizyonel zon ve periüretral bezler ürogenital sinüs kökenlidir ve histolojik olarak devamlılık gösterirler. Santral zon ise wolffian duktus kökenlidir ve morfolojik olarak farklıdır. Anterior fibromüsküler stroma düz kas ve fibröz bağ dokusundan oluşur, çok az bez içerir.

Santral zon ejakulatuar duktusları çevreleyen, apeksi verumontanumda, tabanı mesane boynunda olan koni şeklindedir. Santral zon asinusları büyük ve poligonaldır, intraluminal projeksiyonlar içerir. Hücreleri düzensiz, koyu sitoplazmalı, büyük nükleusludur. Stroma ise kompakttır.

Periferik zon, tüm prostat bezlerinin dörtte üçünü içerir. Santral zonun distalindedir ve at nalı şeklinde posterior, posterolateral ve laterale doğru uzanım gösterir. Periferik zon asinusları küçük ve yuvarlaktır, hücreler düzenlidir. Stroması gevşektir. Preprostatik bölgede ise en önemli oluşum transizyonel zondur.

Transizyonel zon asinusları küçük ve yuvarlak, hücreleri düzenli ama periferik zondan farklı olarak stroma kompakttır. Prostat kanserlerinin büyük bir bölümü periferik zondan gelişirken, BPH'nın gelişim yeri transizyonel zondur. Santral zonun histolojisi farklıdır ve özellikle iğne biopsilerinde H-PIN ile karışabilir.

2.2. Epidemiyoloji, Etiyoloji Ve Patogeneze

Testosterondan 5-a-redüktazın etkisiyle dönüşen dihidrotestosteron, prostatta stromal ve glandüler proliferasyona neden olur.

Hem BPH, hem de prostat kanseri yaş ile insidansı artan, androjen bağımlı hastalıklardır. Prostat kanserlerinin %75'i 50-70 yaş arasında görülmektedir. Amerika'da yılda 250.000 olgu görülmekte, bunların %10'unda klinik hastalık gelişimi gözlenmektedir. Klinik hastalık gelişen olguların ise yaklaşık 1/5'i letal seyir göstermektedir. Mortalite oranı %2-3 civarındadır (44.000 ex/yıl) (1, 2).

Prostat kanseri siyah ırkta daha sık görülmektedir. Fruktozdan zengin, kalsiyumdan fakir diyet D vitamini hidroksilasyonunu uyarak antitümör etki göstermektedir. Siyah ırkta D vitamini reseptörü geninde allelik varyasyon saptanmıştır. Ailede prostat kanseri bulunması bir risk faktörüdür, ancak prognozu etkilememektedir. Obezitede bir risk faktörü olarak vurgulanmaktadır (3).

Prostat kanserini *inisiyasyon*, *promosyon*, ve *progresyon* olmak üzere 3 evreye ayırabiliriz. *İnisiyasyon* evresindeki olguların yaklaşık %30'u 50 yaş üzerindedir. Bir sonraki aşamaya (promosyon evresine) ilerleme riski %42'dir.

Promosyon evresi, klinik tanı konan olguları kapsamaktadır ve bir sonraki evreye (progresyon evresine) geçiş riski %10'dur. *Progresyon* evresi ise ölüm ile sonuçlanan hastalık grubunu kapsamaktadır ve ölüm riski %2-3'dür. Bu evreleri başka bir şekilde ifade edersek, prostat kanserini 3 tipe ayırabiliriz.

Tip I; küçük ve iyi diferansiye, ilerlemeyecek tümörler, *Tip II*; inisiyasyon sonrası yavaş progresyon gösteren, metastaz öncesi klinik saptanabilecek zamanı olan tümörler, *Tip III*; erken metastaz yapan, küratif yaklaşım için çok az zamanın olduğu tümörler (4). Önemli olan, tedavi edilebilir ilk 2 tip veya evrede ki olgulara tanı koyabilmektir.

2.3. Morfoloji

Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon, ve yapısal bozukluktur. Nükleer anaplazi; nükleuslarda büyüme, nükleer pleomorfizm, periferde kondanse olmuş kromatin, veziküle nükleus, büyük ve belirgin nükleol, mitoz şeklinde karşımıza çıkmaktadır (5).

İnvazyon; düzensiz asinuslar, asinuslardan dışarıya düzensiz tek tek ilerlemeler, immünohistokimya ile bazal hücre kaybı şeklinde stromal invazyon olabileceği gibi, perinöral, vasküler, lenfatik, periprostatik doku, mesane boynu ve v.seminalis invazyonu şeklinde de olabilir. Yapısal bozukluk; uniform büyük asinuslar yerine küçük, sırt sırta vermiş asinuslar, birleşmiş asinuslar, kribriform patern, bez içinde bez, kolon, kordon, solid paternler şeklinde olabilir (2, 6,7).

Uygulanan tedaviler sonrasında prostat adenokarsinomu morfolojisinde değişiklikler oluşmaktadır ve bunların tanınması önemlidir. Androjen blokajı uygulanan olgularda, nükleus boyutunda azalma, piknoz gelişir. Kromatin kondanse olur, nükleoller küçülür veya görülmez. Sitoplazmada vakuolizasyon gelişir. Çevre nonneoplastik bezlerde atrofi,

duktuslarda skuamöz metaplazi, bezlerde bazal hücre hiperplazisi ve stromada fibrozis izlenebilir

Radyoterapi sonrası nükleus boyutu artar. Kromatinde kümeleşme, sitoplazmada vakuolizasyon, nonneoplastik bezlerde atrofi, nükleer atipi ve multinükleasyon görülür (8,9). Bu değişiklikler, tanı açısından zorluk yaratan bulgulardır. Malign tanısının konması, malign-benign ayırımının yapılabilmesi için klinik bulguların patolog tarafından bilinmesi çok önemlidir. Aksi takdirde, benign bezlerde ki değişikliklerin malign olarak yanlış değerlendirilmesi, veya malign bezlerin atrofi olarak rapor edilmesi söz konusu olabilir.

2.4. Prognostik Faktörler

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra 2. en sık ölüm nedenidir. Yaşam boyunca 50 yaşına kadar klinik prostat kanseri olma şansı (%16), otopsilerde gözlenen prostat kanseri prevalansından (%80) çok çok düşüktür. Yani, çoğu olgu prostat kanseri ile birlikte ölmektedir. Ancak potansiyel letal tiplerin tanınması-saptanması önemlidir. Burada prognostik faktörler devreye girmektedir.

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde uyumu sağlamak için kriterler belirlenmiştir.

'American Joint Committee on Cancer' prognostik faktörlerin

1- anlamlı olması,

2- bağımsız olması,

3- klinik olarak önemli ve tedaviyi yönlendirebilir olması gerektiğini belirtmiş, 'National Institute of Health' bu kriterlere 4. tekrarlanabilir, ucuz, klinik uyumu sağlanmış ve klinik uygulanabilir olmalıyı ilave etmiştir (10,11).

'College of American Pathologists' ise

1- literatürle iyi desteklenmiş ve/veya tedavide kullanılabilir,

2- a. biyolojik veya b. klinik geniş serilerde çalışılmış,

3- diğerleri diye olmak-üzere 3 grupta toplamıştır (12).

Prostat kanseri ya kür olur, ya persiste kalır, ya da progresyon gösterir.

Amaç, primer tedavi öncesi hastalığın yaygınlığını belirlemek, radikal prostatektomi sonrası ise patolojik evreyi, biyokimyasal nüksü, kansere bağlı ve genel yaşam süresini belirlemektir. Tedavi öncesinde prognostik faktörler, yaş, serum PSA düzeyi, klinik evre,

Gleason skoru, biopsideki tümör hacmi, ve histolojik türdür. Tedavi sonrası ise genel prognostik faktörler patolojik evre, Gleason skoru, serum PSA düzeyi, DNA ploidi, ve tümör hacmidir (5).

Tek tek ele aldığımızda, iğne biyopsisinde prognostik faktörler apeks ve tabandan alınan biyopsilerde tümör olması, perinöral invazyon (ekstraprostatik yayılım, lenf nodu metastazı, progresyon ile ilişkili), Gleason skoru ve serum PSA düzeyi ile DNA ploidi, vasküler dansite, proliferatif indeks, p53 ekspresyonu ve nükleer morfolojidir. Radikal prostatektomide prognostik faktörler, histolojik tür, Gleason skoru, tümör hacmi, patolojik evre ve diğerleridir.

Histolojik türlerden duktal adenokarsinom düşük-orta derecede agresif seyir gösterir (13). Müsinöz adenokarsinom hormon tedavisine cevap vermez.

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, ürotelyal karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom agresif seyirli tümörlerdir (1, 14).

2.5. PSA (Prostat spesifik antijen):

Prostat spesifik antijenin ürolojinin yanı sıra tıbbın tüm branşlarındaki en iyi tümör göstergesi olduğunu söylemek aşırı bir varsayım değildir, bunun bir adım ötesinde de PSA'nın tümör göstergesi olmaktan ziyade bir organ marker'ı olduğunun kabulü gerekir. Çok nadir durumlar haricinde PSA sadece prostattan salgılanır, ancak kanser olgularının yaklaşık %25'inde normal sınırlar içinde olması, belli oranda BPH olgusunda ise yüksek bulunması tanısal değerini sınırlamaktadır.

Rektal muayenede ileri derecede sertlik saptanan olguların hemen hepsinde biyopsi sonucunun kanser geldiği, PSA yükseldikçe kanser olasılığının arttığı, hele >50 ng/ml durumlarında kanserin kesin olduğu, TRUS'un ise, yardımcı tanı yöntemi olduğu gerçeğinden hareketle, prostat spesifik antijenin tanıdaki asıl yeri gri alan olarak tanımlanan, total PSA 4.0-10.0 ng/ml olduğu durumlarda kanserle selim prostat ilişkisinin ayırımı yapmakta olmalıdır. PRM normal olan kişilerde total PSA 2.5-4.0, 4.1-10.0 ve >10.0 ng/ml aralıkları için kanser olasılıkları sırasıyla %10-%20, %25 ve %50-60'dır (1)

2.6. Hormona Dirençli Prostat Kanseri'nde Kemoterapi:

Metastatik Prostat Adenokarsinomu tanısı olan hastalarda uygulanan '*Androjen Ablasyonu*' ile hastalığın kontrol altına alındığı, ancak bu durumu neredeyse hastaların tamamında androjenden bağımsız bir hastalığın takip ettiği bilinmektedir (1-3).

Hastalığın androjenden bağımsız hale gelmesine kadar geçen bu süre ortalama 2-5 yıldır (3). Bu hastalarda prognoz 9-12 aylık bir süreyi içermektedir ve bu süre içerisinde de hastaların %80'inde pekçok morbidite (Patolojik kemik fraktürü, spinal kord basısı, anemi, kaşeksi, yaygın kemik ağrıları gibi) gelişebilmektedir.

Androjen ablasyonuna dirençli hale gelen kanserde tedavide tek başına yada kombinasyon olarak, herhangi bir faz III çalışmada etkinliği gösterilmiş bir ilacın halen bulunmadığı göz önüne alındığında, hastalığın bu aşamasında etkin tedavi protokollerine ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır

Günümüzde herhangi bir kombinasyon tedavi metodu ile HDPK' de sağ kalımı uzatan hiçbir faz III çalışma bulunmamaktadır. Bu durum pek çok araştırmacıyı destekleyici ve yaşam kalitesini artırıcı palyatif tedaviler konusunda çalışmalar yapmaya yöneltmiştir.

Kansere bağlı şiddetli semptomların ve özellikle ağrıların azaltılması önemli bir "Son Nokta" olarak görülmektedir (15). Özellikle Prednison ve diğer glukokortikoidler, ileri evre prostat kanseri hastalarında semptomların giderilmesinde kullanılan ajanlardır (16,17). Bir çalışmada düşük doz prednison (7.5-10 mg/gün) ile hastaların %40'ında ağrı kontrolünde belirgin iyileşme, % 20'inde ise genel yaşam kalitesi indekslerinde düzelme saptanmıştır (18). Bu çalışmadan da görülebileceği gibi, sağ kalım dışında önemli parametreler olan ağrı giderilmesi ve yaşam kalitesi artık HDPK'de önemli bir konu olarak değerlendirilmektedir. Özellikle prostat kanseri gibi ileri yaşta görülen ve komorbiditelerin eşlik ettiği hasta grubunda prostat kanserine spesifik yaşam kalite ölçütlerinin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (19).

2.7. Sekonder Hormonal Tedaviler:

Yapılan primer hormonal tedaviye rağmen progresyon izlenen hastalarda, gelecekte planlanan tedavi ne olursa olsun, testis kaynaklı androjenlerin süpresyonuna devam edilmelidir. Eksojen ya da endojen kaynaklı androjenlerin tümör büyümesini stimüle edebileceği, primer androjen ablasyonuna rağmen androjene hassas tümör hücrelerinin ortamda mevcut olabileceği gösterilmiştir (20,10). Bu bilgiler ışığında androjen ablasyonuna

devam edilmesinin HDPK'de halen standart bir uygulama olduğu görülmektedir.

Bu nedenle LH analogu ile androjen ablasyonu uygulanan ve progresyon saptanan hastalarda bilateral orşiektomi uygulaması mutlaka düşünülmelidir. Primer tedavinin bir parçası olarak anti-androjen tedavi almamış hastalara antiandrojen ilaçların verilmesi ile ortalama 3-5 ay gibi kısa süreli PSA yanıtları elde edilebilir (12).

Sekonder hormonal tedavi anti-androjen çekilmesi sonrası değişik anti-androjenik özellikte moleküller ile önerilmektedir. Bu amaçla steroid sentez inhibitörü aminoglutetimid ve ketokonazol kullanılmıştır. Aminoglutetimid ile hastaların %48'inde PSA'da %80'den fazla azalma rapor edilmiştir (12). Bir diğer çalışmada ise Ketokonazol ve Hidrokortizon uygulanan 50 hastanın %63'ünde PSA yanıtı bildirilmiştir (13).

Yakın zamanda prostat kanseri tedavisinde tarihi bir değeri olan Dietilstilbesterol (DES) ile yapılan yeni çalışmalar literatürde yeniden görülmeye başlamıştır (44). 1mg/gün DES ile sekonder hormonal manipülasyon uygulanan hastaların %43'ünde PSA'da %50'den fazla düşüş saptanmıştır

Düşük doz Östrojen tedavisi yapılacak yeni çalışmalarla yeniden değerlendirilmesi gereken bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir. Bir diğer yaklaşım da flutamid tedavisi sonrası yüksek doz Bicalutamide (150 mg/gün) uygulamasıdır. Bu uygulamanın yapıldığı bir çalışmada hastaların %23'ünde 4 ay süreli bir PSA düşüşü (>%50) bildirilmiştir (21). Bu bulgular Flutamid tedavisi sonrası, hastalarda yüksek doz bicalutamide tedavisine yanıt alınabileceğini düşündürmektedir.

2.8. Hormon Dirençli Prostat Kanseri'nde Bifosfonatlar:

Bifosfonatlar insanda kemik metabolizması üzerine etkili hidrolize olmayan organik pirofosfat analoglarıdır (22). Bifosfonatlar kan dolaşımı ile kemikte yeniden şekillenmenin (Remodeling) olduğu bölgelere giderek kemik mineral yüzeyinde yüksek afinite ile absorbe edilirler. Osteoliz sırasında, osteoklastik hücreler bifosfonatları sindirir ve bifosfonatlar hücre içerisinde kilit özellikteki düzenleyici yollar üzerine etki ederek, kemik rezorpsiyonuna engel olurlar (22,23). Buna ek olarak, nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastların

matürasyonunu ve kemikteki yerleşimini engellemektedirler (22,23). Bu nedenle, bifosfonatların maling kemik tutulumu olan hastalıkların çoğunda görülen osteolitik kemik destrüksiyonunu hedef aldıkları söylenebilir(24).

2.9. Hormon Dirençli Prostat Kanserinde

Malign Kemik Hastalığı

Prostat kanserinde kemik metastazı potansiyeli yüksektir. Metastatik prostat kanserinde görülen kemik lezyonları karakteristik olarak osteoblastik özelliktedir ve tümör metastazlı alanların yakınında aşırı kemik rezorpsiyon ve formasyonu meydana gelmektedir (25). Bu nedenle ileri evre prostat kanserli hastalarda kemiklerde lokal olarak osteopeni ve jeneralize kemik metabolizması bozuklukları görülmektedir.

İleri evre prostat kanserine bağlı kemik metastazı olan hastalarda görülen kemiğe ait morbiditenin derecesi plasebo kontrollü bir randomize klinik çalışmada gösterilmiştir(26). Bifosfonat tedavisi olmaksızın hastaların ortalama 1.5 kemik patolojisine bağlı medikal sorun yaşadıkları ve hastaların 1/3'ünde kemik ağrıları nedeni ile palyatif radyoterapi gerektiği rapor edilmiştir.

Vertebra dışı fraktür, tedavi edilmeyen hastaların %16'sında, vertebral fraktür ise %8'inde görülmüştür. Kemiğe bağlı komplikasyonlar sonucu oluşan morbiditenin geciktirilmesi ya da önlenmesi, prostat kanserli hastaların yaşam kalitesinde oluşacak bozulmaları da önleyecektir (26). Daha spesifik olarak incelendiğinde, bifosfonat tedavisinde radyoterapi ya da radyofarmasötiklerle yapılan tedavilerde görülen miyelosüpresif toksisite görülmemektedir ve bu nedenle hormona dirençli ve çeşitli kemoterapi rejimlerinin uygulandığı bu grup hastalarda eş zamanlı kemoterapiye engel olunmamaktadır.

İleri evre prostat kanserli hastalarda patolojik kemik fraktürlerine ek olarak konvansiyonel analjezik tedavisine refrakter şiddetli kemik ağrıları meydana gelmektedir (27). Bu tip kemik ağrıların tedavisinde kanıtlanmış etkin palyatif tedavilerin olmayışı, bu hastalar için radyoterapiyi (eksternal ya da radyofarmasötiklerle) palyatif ağrı tedavisinde tek seçenek olarak bırakmaktadır. Ancak eksternal radyoterapinin akut ve kümülatif etkileri vardır.

Örneğin miyelosüpresyon bazı hastalarda önemli bir sorun haline gelebilmektedir. Yine rekürren kemik ağrıları olan hastalarda radyoterapi bir tedavi seçeneği olamamaktadır. Radyofarmasötiklerin ortalama etki süreleri ise genellikle birkaç ayla sınırlı kalmaktadır (27).

Bifosfonatlar sınıf olarak osteoklast hedefli etki yetenekleri (28) dışında kemik ağrılarında analjezik etkiye sahiptir ve ileri evre prostat kanserinde gelecek vaat eden ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Oral ve iv *clodronate* ve *etidronate* ile yapılan ilk çalışmalarda kemik ağrılarında ve analjezik kullanımında azalma saptanmıştır ancak bu etkilerin genellikle geçici karakterde ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (26, 29, 30,31).

Bu çalışmaların, tedavi etkilerini saptayacak istatistiki güçte olmadığı ve hastaların rapor ettiği kemik ağrılarının farklılık dereceleri ve analjezik kullanımı gibi daha sübjektif sonuçları değerlendirdiği görülmektedir (32,33). Yapılan daha yakın tarihli bir çalışma mitoxantrone/prednison tedavisi alan hormon refrakter prostat kanserli hastalarda eş zamanlı verilen iv *clodronate* tedavisinin plasebo gruba göre kemik ağrı düzeyi, analjezik kullanımı ve objektif olarak ölçülebilen kemik morbiditesinde anlamlı azalmalar sağladığını göstermiştir (32).

Pamidronate (27 hafta süre ile 3 haftada bir 90 mg.-2 saatlik iv infüzyon) ileri evre prostat kanserli hastalarda plasebo kontrollü randomize bir çalışmada araştırılmış ancak kemik ağrısı ve kemik komplikasyon sıklığında azalma yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (29).

Bu nedenle bifosfonatlar ümit veren ajanlar olsa da, zoladronik asit dışındaki bifosfonatların kemik metastazlı prostat kanserli hastalarda objektif ve devamlılık arz eden bir etkinlikleri gösterilememiştir. En az 1 çeşit hormonal tedavi almasına rağmen progresyon gösteren ve kemik metastazlı prostat kanseri olan 643 hastada yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada zoladronik asidin etkinliği ve güvenliliği araştırılmıştır (26).

Bu çalışmada Zoladronik asit 15 ay süre ile 3 haftada bir 100 ml.lik iv infüzyon şeklinde 15 dk.da uygulanmıştır ve ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalara oral kalsiyum ve D vitamini verilmiştir. Bu çalışma "*Kemikle İlgili Olay*" meydana gelme sıklığını araştıran bir çalışmadır.

Kemikle ilgili olay tanımına patolojik kemik fraktürü, kemiğe palyatif amaçlı radyoterapi gereksinimi, kemikte oluşan ya da oluşabilecek bir fraktür için cerrahi gereksinimi, spinal kord kompresyonu ya da kemik ağrıları ile mücadele edebilmek için antineoplastik tedavide değişiklik gereksinimi girmektedir (26). Bifosfonat tedavisi olmaksızın, kemikle ilgili olay sıklığı 0.06-0.88 olay/yıl arasında bildirilmiştir (26).

Patolojik kemik fraktürleri ağrılı, hastayı kuvvetten düşürücü ve hatta bir anlamda hasta için korkutucu olaylardır (34). Cerrahi ya da radyoterapi gereksinimi ya da semptomların palyasyonu için sistemik tedaviler uygulama ihtiyacı doğması hastalığın derecesini ve hastadaki tümör volümünü göstermesi bakımından önem taşımaktadır (34).

4 mg. Zoladronik asit çalışmanın primer ve sekonder amaçlarında plaseboya göre istatistiksel olarak daha etkin bulunmuştur (31,35). 15 aylık çalışma süresinde zoladronik asit kemikle ilgili olay oranında %25 azalma (%33 ve %44; $p=.021$) (26, 36), patolojik fraktür geçiren hasta oranında %41 (%13 ve %22, $p=.015$) azalma sağlamıştır. Non-vertebral kırık gibi her türlü kemikle ilgili olay oranı, Zoladronik asit grubunda anlamlı olarak düşüktür (31). Zoladronik asit grubunda ilk kemikle ilgili olaya kadar geçen süre, 3 aydan fazla uzamış olarak bulunmuştur (26, 35). Zoladronik asitin, Andersen-Gill multipl event analizi yapıldığında gelişmekte olan kemik komplikasyonu riskinde anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır (37). Plasebo ile karşılaştırıldığında Zoladronik asit (4 mg.) yıllık kemikle ilgili olay sıklığında %48, yıllık patolojik kemik fraktürü sıklığında %53 azalma sağlamıştır.

Önemli bir diğer bulgu, Zoladronik asit (4 mg.) ile kemik ağrısının (Brief Pain Inventory ile yapılan ağrı değerlendirme) çalışmanın tüm değerlendirme zamanlarında daha az olduğu 3 ve 9. aylarda yapılan karşılaştırmalarda anlamlı olarak farklılık gösterdiği ve az olduğu bulunmuştur (26). Bu faz III çalışmanın sonuçları, kemik metastazlı prostat kanserinde bifosfonat tedavisi ile ilk kez devamlılığı olan faydalar elde edildiğine ilişkin objektif kanıtlar sağlamaktadır. Bu faydalar hastaların 24 aylık takip değerlendirmesinde de devamlılık göstermiştir.

2.10. KEMİK METASTAZLARI OLAN HASTALARDA ZOLADRONİK ASİT TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

2.10.1. Giriş

Solid tümörlerden kaynaklanan kemik metastazları olan hastalarda ve multipl miyelom hastalarında; iskelet komplikasyonları, hastalığın yol açtığı yükü önemli ölçüde arttırmaktadır. Kemik metastazları en sık kansere bağlı ağrı nedenidir (38) ve sıklıkla palyatif radyoterapi gerektirmektedir. Kemliği tutan ilerlemiş kanseri olan hastalarda, sıklıkla ağrılı ve düşkünleştirici patolojik kırıklar ve hareketi ciddi şekilde kısıtlayabilen ve cerrahi girişim gerektirebilen spinal kord kompresyonu gelişmektedir.

Bu ve diğer iskelet komplikasyonları, birçok kanser hastasının yaşam kalitesinin ve

bağımsızlığının zarar görmesine katkıda bulunmaktadır (39). Kemik metastazlarının gelişmesinden sonra medyan sağkalım, tümör tipine dayanarak 6-48 ay arasında değişmektedir (39). Malign kemik hastalığı, sıklıkla bir kaç yılda tekrarlanan girişimler gerektiren kronik morbiditeye yol açabilmektedir.

Kemiğe metastaz yapan solid tümörleri bulunan hastaların yaklaşık yarısında, hastalıklarının seyri sırasında, iskeleti ilgilendiren bir ya da birden çok olay (patolojik kırıklar, spinal kord kompresyonu, kemik radyoterapisi ya da ameliyatı ve hiperkalsemi dahil) gelişmektedir (40,41). İskelete özgü bu olayların insidansı primer kanserin tipine göre değişmektedir. Örneğin, ilerlemiş meme kanserine sekonder olarak osteolitik kemik metastazları baskın olan hastalar yüksek risk altındadırlar.

Bifosfonat tedavisi olmaksızın bu hastalar, her yıl, iki patolojik kırık olmak üzere iskelet sistemi ile ilgili ortalama dört olay geçireceklerdir (41). Multipl miyelom hastaları ya da prostat kanserinden, akciğer kanserinden ya da renal hücreli karsinomdan (RCC; renal cell carcinoma) kaynaklanan kemik metastazları bulunan hastalar da yüksek iskelet komplikasyonları riski altındadır.

Multipl miyelom hastaları her yıl iskelet sistemi ile ilgili ortalama iki olay yaşamaktadır (42,43) ve prostat kanseri hastaları yılda 1.5 olaylık ortalama yıllık insidansa sahiptir (44). Bifosfonat tedavisi almadıkları takdirde, RCC kaynaklı kemik metastazları olan hastaların yaklaşık %80'inde kemik metastazları gelişecek olması da kayda değerdir (45).

Malign kemik hastalığı olan hastalarda mevcut olan güncel palyatif tedaviler arasında radyasyon, kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve i.v. bifosfonatlar bulunmaktadır. Bifosfonat tedavisi, malign kemik metastazlarının tüm tedavi stratejileri arasında önemli bir unsur olarak ortaya çıkmıştır. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar, i.v. bifosfonatların standart antikanser tedavisi ile birlikte uygulanması halinde, iskelet komplikasyonlarının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

Her 3-4 haftada bir 90 mg pamidronatın bu hastalardaki iskelete bağlı komplikasyonların başlamasını, plaseboya göre önemli ölçüde azalttığı ve geciktirdiği bulgusuna dayanılarak, pamidronat, multipl miyelom ya da metastatik meme kanserine bağlı osteolitik lezyonları olan hastaların palyatif tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (40,41,43,46). Ayrıca, çeşitli çalışmalarda, bifosfonatların kemik metastazları olan hastalarda kemik ağrısı üzerinde analjezik etkileri bulunduğu gösterilmiştir (47).

Yakın zamana kadar, hiçbir bifosfonat, meme kanseri ya da multipl miyelom dışında, kemik metastazı olan kanser hastalarında (örn., prostat, akciğer ve böbrek kanserleri) anlamlı klinik yarar göstermemiştir. Son zamanlarda, yeni kuşak bifosfonatların, örn. zoladronik asitin klinik yararları, prostat kanseri, akciğer kanseri ve RCC dahil olmak üzere solid tümörlerin büyük bir grubunda sekonder kemik metastazları olan hastaları içine alacak şekilde genişlemiştir.

Zoladronik asit, 3000 hastayı içeren üç büyük, randomize, faz III klinik çalışmaya dayanarak tüm solid tümör tiplerine sekonder kemik metastazlarının ve multipl miyelom kaynaklı kemik lezyonlarının tedavisinde ruhsat onayı almıştır. Bu çalışmalar zoladronik asitin (3-4 haftada bir, 4 mg, 15 dakikalık i.v. İnfüzyon ile), meme kanseri, multipl miyelom, prostat kanseri ya da meme ve prostat dışı solid tümörleri olan hastalarda malign kemik hastalığı ile ilgili iskelet komplikasyonlarının insidansını etkin şekilde azalttığını göstermiştir (44,48,49)

Üç çalışmanın tümünde primer etkinlik sonlanım noktası, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu, kemik radyoterapisi ya da kemik ameliyatı olarak tanımlanan en az bir iskeletle ilgili olay (SRE, skeletal-related event) yaşamış hastaların oranıdır. Prostat kanserli hastaları inceleyen yalnızca bir çalışmada, kemik ağrısını hafifletmek için antineoplastik tedavinin değiştirilmesi de bir SRE olarak kabul edilmiştir.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi (HCM, hypercalcemia of malignancy), ilk SRE'ye kadar geçen zaman, ortalama yıllık SRE insidansı (yani iskelet morbidite süresi) ve Andersen-Gill yöntemi kullanılarak yapılan çoklu olay analizini içeren sekonder sonlanım noktalarının analizinde bir SRE olarak kabul edilmiştir. Çoklu olay analizi tüm klinik olarak ilişkili SRE'leri ve bir zaman döneminde her olayın ortaya çıkması için geçen süreyi dikkate almaktadır ve böylece iskelet morbiditesi açısından özenli ve duyarlı bir değerlendirme sağlamaktadır.

Bu üç uluslararası çalışma, şimdiye dek yürütülen en geniş bifosfonat çalışmaları olmuştur ve daha önceki pamidronat çalışmalarının aksine tüm kemik lezyonu tiplerine sahip hastaları (yani, lezyonların radyolojik görünümüne dayanarak , osteolitik, miks ve osteoblastik) içermiştir.

Yayınlanmış olan bu çalışmaların ilkinde zoladronik asit, evre IV meme kanseri olan ve en az bir kemik lezyonu bulunan yada Durie-Salmon evre III multipl miyelomu bulunan 1648 hastada pamidronat ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın 13. aydaki bulguları zoladronik asitin (4 mg, 15 dakikalık infüzyon ile) toplam etkinlik analizinde en az pamidronat (90 mg, 2 saatlik infüzyon) kadar etkin olduğunu ve benzer bir güvenilirlik profili bulunduğunu göstermiştir (48)

Ek olarak, zoladronik asit kemik radyoterapisi insidansını pamidronata göre anlamlı derecede

azaltmıştır (%15'e karşı %20; $p=0.031$). En kayda değer bulgu, çoklu olay analizinin, 24 ay süreli tedavi sırasında, zoladronik asitin SRE gelişme riskini, pamidronata göre anlamlı şekilde, ek %16 daha ($p=0.030$) azaltmış olmasıdır (50,51)

Zoladronik asit, hormon tedavisi sırasında ilerlemiş olan prostat kanseri kaynaklı kemik metastazları bulunan 643 hastada plasebo ile karşılaştırmıştır (44). Bu hastalarda primer olarak osteoblastik lezyonlar gelişmiştir.

Zoladronik asit (4 mg) 15. ayda en az bir SRE yaşamış olan hastaların oranını plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır (%33'e karşı %44; $p=0.021$) ve zoladronik asit tüm sekonder sonlanım noktalarında uyumlu bir etkinlik göstermiştir. Bu hasta popülasyonundaki SRE'lerin önemli bir kısmı patolojik kırıklar ve kemik radyoterapisi olmuştur. Plasebo grubundaki hastaların %22'sinde ilk 15 ay içinde bir kırık olurken, 4 mg zoladronik asit ile tedavi edilenlerin %13'ünde kırık olmuştur ($p=0.015$).

Zoladronik asit ile tedavi edilen hastalarda, her zaman noktasında, plaseboya göre daha düşük ortalama ağrı skorları da saptanmıştır (Brief Pain Inventory composite score) ve bu farklar, 3. ve 9. ay zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bu, bir bifosfonatın kemik metastazları olan prostat kanserli hastalarda objektif ve uzun süreli klinik yararlar sağlayabileceğini gösteren ilk randomize, plasebo-kontrollü çalışmadır.

Bu faz III çalışmalardan en son yayınlanmış olanında, zoladronik asit, meme yada prostat kanseri dışındaki solid tümörlere (akciğer, böbrek ve mesane kanserleri dahil olmak üzere) sekonder kemik metastazları bulunan 773 hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır (49). Bu çalışmaya katılanların yarısında küçük hücreli karsinom dışı akciğer kanseri (NSCLC, non-small cell lung cancer) mevcuttur ve tüm popülasyon için medyan sağkalım yalnızca yaklaşık 6 aydır.

Her ne kadar, HCM analizden çıkartıldığında primer sonlanım noktaları istatistiksel anlamlılığa erişmediyse de, HCM analize alındığında, 4 mg zoladronik asit, SRE yaşayan hastaların oranını plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır (%38'e karşı %47; $p>=0.039$). Zoladronik asit ilk SRE'ye kadar geçen süreyi de anlamlı olarak uzatmıştır; medyan süre 2 aydan fazla uzamıştır ($p=0.007$) (52) ve bu parametre, kötü-prognozlu hasta popülasyonunda tedavi etkisini değerlendirmek açısından daha anlamlı olabilir (49). Dahası, toplam hasta popülasyonunda ve NSCLC grubunda, çoklu olay analizi, 4 mg zoladronik asit ile tedavinin SRE gelişimini, anlamlı şekilde, plaseboya göre %29 azalttığını göstermiştir ($p=0.036$) (53)

Bu çalışmaların bulgularına dayanarak, zoladronik asit, kemik tutulumu olan ilerlemiş kanserleri

bulunan hastalarda İskelet morbiditesinin tedavisinde yeni bir standart yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. Zoladronik asitin hem osteolitik hem de osteblastik kemik lezyonları olan hastalarda iskelet morbiditesini azalttığı da gösterilmiştir (54). Pamidronatın önerilen minimum 2 saatlik infüzyon süresine göre, zoladronik asit, 15 dakikalık infüzyon ile güvenle uygulanabilmektedir. ABD ve Avrupa ruhsat onayı aldığından beri, zoladronik asit kemik metastazları olan >800,000 hastanın tedavisinde kullanılmıştır.

Yaygın uygulanması bağlamında, güvenilirlik ve etkinliği garantilemek amacıyla, eldeki verilere dayanarak, zoladronik asit tedavisine yönelik tedavi önerileri geliştirilmiş bulunmaktadır..

2.10.2. 15 DAKİKALIK İNFÜZYONUN UYGUNLUĞU

Zoladronik asit infüzyon protokolü standardize edilmiştir. İnfüzyon öncesi değerlendirmeler arasında fizik muayene, vital bulgular ve serum kreatinin düzeylerinin ve hidrasyon durumunun laboratuvar incelemeleri bulunmaktadır. Tüm İ.v. bifosfonatlar serum kreatinininde bir artış yapma potansiyeli taşıdığından ve serum kreatinini >3.0 mg/dl olan hastalar faz III zoladronik asit çalışmalarından çıkartıldığından, hastalar, i.v. bifosfonat almadan önce yeterli şekilde hidrate olmalı ve serum kreatinin düzeyleri <3.0 mg/dl (eğer tedavi yararlarının risklerinden fazla olduğu düşünülürse, HCM hastalarında <4.5 mg/dl) (55) olmalıdır.

Hastalar bifosfonat infüzyonlarından önce iki bardak su içmelidirler, ancak i.v. hidrasyon, özellikle, gerekli değildir. Kemik metastazlarının ya da maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde önerilen maksimum zoladronik asit dozu 15 dakikadan daha kısa sürede uygulanmamak üzere 4 mg.lık infüzyondur. Zoladronik asit tozu (4 mg) 5 ml steril enjeksiyonluk su içinde kolayca hazırlanabilmektedir ve 100 ml.den az olmayan %0.9'luk sodyum klorür ya da %5 dekstroz enjeksiyon içinde sulandırılmaktadır (48).

Yeniden hazırlama gereksinimini ortadan kaldıran, konsantre bir zoladronik asit solüsyonu da (5 ml steril su içinde 4 mg) bulunmaktadır. Konsantre solüsyonun 5 ml'lik bir kısmı, infüzyondan önce kalsiyum içermeyen 100 ml sulandırıcı ile karıştırılmalıdır. Hemen kullanılmazsa sulandırılmış solüsyon buzdolabında saklanabilmektedir ve 24 saat içinde yeniden oda ısısına getirilmesi ve infüzyonla uygulanması gereklidir (56).

Bir periferik i.v. yol yerleştirilmeli ve sulandırılmış zoladronik asit solüsyonu 15 dakikadan uzun süre içinde uygulanmalıdır. Hastanın vital bulguları ve i.v. uygulama yeri, infüzyon sırasında periyodik olarak izlenmeli ve infüzyon tamamlandıktan sonra yeniden incelenmelidir.

Zoladronik asit infüzyon süresi en kısa olan İ.v. bifosfonattır .(55,57,58) Zoladronik asit için

önerilen 15 dakikalık infuzyon süresi, 90 mg pamidronat için önerilen 2 saatlik infuzyon süresinden (multipl miyelom hastalarında 4 saat) anlamlı derecede kısadır (58) ve hasta infuzyon merkezinde daha kısa zaman harcadığından (59) hastalar bunu tercih etmektedirler (60). Ek olarak, infuzyon süresinin daha kısa olması, yoğun infuzyon merkezlerinde hareket artışı sağlayacaktır (61)

Aslında, bifosfonat tedavisi alan hastaların bir mikro-maliyet analizinde, zoladronik asit almak için gerekli ortalama ziyaret süresinin 66 dakika, buna karşın pamidronat alan hastalarda 172 dakika olduğunu saptanmıştır ve zoladronik asitin daha kısa infuzyon süresi, infuzyon başına dolaylı maliyetlerde 47\$ kazanç sağlamıştır (59). Her gün i.v. bifosfonatlar ile tedavi edilen ortalama sekiz hastaya ve her ajan için ortalama infuzyon sandalyesi işgal süresine dayanarak, tipik bir infuzyon merkezi, zoladronik asit infüzyonunda, pamidronata göre, günde 1.8 infuzyon sandalyesi daha açabilecektir (59).

Bu nedenle, hasta için potansiyel yaşam kalitesi yararlarına ek olarak, zoladronik asitin infuzyon süresinin pamidronata göre daha kısa olması, yoğun infuzyon merkezlerinde ve hastanelerde sağlık hizmeti kaynaklarına ilişkin gereksinimi azaltabilmektedir.

2.10.3. HASTA SEÇİMİ VE TEDAVİYE BAŞLAMA ZAMANLAMASI

Bisfosfonat tedavisinin malign kemik hastalığı tedavisindeki rolü son birkaç yılda artmıştır. Zoladronik asitin kullanıma sunulması ile solid tümörlere sekonder kemik metastazları olan ya da multipl miyeloma bağlı kemik lezyonları bulunan tüm hastalar bifosfonat tedavisinden yarar görebilirler. Malign kemik hastalığı olan hastalarda iskelet komplikasyonlarının önemli yükü ve bifosfonat tedavisindeki ilerlemeler nedeni ile yakın zamanda, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO; American Society of Clinical Oncology) tarafından tedavi kuralları belirlenmiştir (62,63). Bu ASCO kurallarına göre, radyolojik olarak osteolitik kemik hastalığı ya da radyolojik olarak saptanabilen kemik hastalığı yokluğunda osteopeni bulgusu olan multipl miyelomlu tüm hastalar, i.v. bisfosfonat tedavisi almalıdır (62).

Meme kanseri olan hastalarda, bifosfonat tedavisine, ilk radyografik kemik harabiyeti bulgusunda ya da lokalize ağrı ile birlikte anormal bir kemik taraması varlığında başlanmalıdır (63). Bifosfonat tedavisi alan hastalar hastalıkları boyunca tolere edebildikleri kadar uzun süre bifosfonat almayı sürdürmelidir (62,63) Meme kanseri dışında solid tümörleri olan hastalar için hiçbir kural geliştirilmemiş olsa da, metastatik kemik hastalığının ilk tanısında zoladronik asit ile tedavi yapılması, prostat kanseri ve akciğer kanserinde ya da diğer solid tümörlerde zoladronik asitin geniş faz III çalışmalarının bulguları ile desteklenen akılcı bir yaklaşımdır (44,52).

Bu nedenle, kemik lezyonlarının ortaya çıkartılması amacıyla, ilerlemiş kanseri olan tüm hastalara periyodik olarak radyolojik inceleme yapılmalıdır. Kemik metastazları bulgusu olmayan ve androjen yoksunluğu tedavisi görmekte olan prostat kanserli hastalara ilişkin güncel bir çalışmada zoladronik asit uygulanması (4 mg her 3 ayda bir) kemik mineral dansitesini anlamlı olarak arttırmış olup (64) bu bulgu, bifosfonatların tedavi seyrinde kemik metastazları gelişmeden önce bile yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Yukarıdaki kurallar ile uyumlu olan zoladronik asit uygulama önerileri ve elde edilen klinik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir (62,63). Bir kez başladıktan sonra, zoladronik asit tedavisi hastanın tedaviyi tolere edebildiği kadar uzun süre ya da hastanın performans durumunda önemli bir düşüş olana dek sürdürülmelidir.

Her ne kadar zoladronik asit tedavisi malign kemik hastalığı olan hastalarda yaygın olarak önerilse de ve genelde güvenilir olup uzun süreli tedavide iyi tolere edilse de, zoladronik asite ya da diğer bifosfonatlara klinik olarak önemli hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir ve ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda önerilmemektedir. Serum kreatinini >3.0 mg/dl olan hastalar faz III klinik çalışmalara alınmamıştır (44,48,49). Bu nedenle, zoladronik asitin bu hastalarda güvenilirliğine ilişkin hiçbir prospektif veri yoktur.

Ancak, serum kreatinini >3.0 mg/dl olan ve iskelet komplikasyonları gelişim riskinin yüksek olduğu kabul edilen hastalarda zoladronik asitin olası yararları, böbrek fonksiyonları üzerindeki herhangi bir olası advers etkiden daha fazla olabilir.

Örneğin, yaşamı tehdit eden HCM'li hastalar ve ağırlık taşıyan kemik bölgelerinde yaygın osteolitik lezyonları olan hastalar yüksek riskli kabul edilebilmektedir ve daha önce var olan renal bozukluğa karşı doktorun kararına göre zoladronik asit tedavisi başlanabilir. Multipl miyelom hastalarında kalıtsal renal bozukluk prevalansı ve potansiyel olarak nefrotoksik tedavilerin yaygın kullanımı nedeni ile, klinik deneyim, zoladronik asitin bu hasta popülasyonunda dikkatle uygulanması gerektiği şeklindedir.

Tablo 1. Zoladronik asit ile tedavi edilen hastalarda uygulama kuralları

Bifosfonat tedavisinin zamanlaması	
Başlık	Öneriler
Bisfosfonat tedavisine başlanması	• Meme kanseri hastalarında ilk osteolitik harabiyet tanısında ya da anormal kemik taramasında ve lokalize ağrıda (63) • Multipl miyelom hastalarında ilk osteolitik kemik hastalığı ya da osteopeni tanısında (62) • Solid tümörleri olan hastalarda ilk kemik metastazları tanısında. Prostat kanseri en az bir hormonal tedavi rejiminden sonra ilerlemiş olmalıdır. (Avrupa'da ilk kemik metastazı tanısında) • Hasta tedaviyi tolere edebildiği sürece ya da performans durumunda önemli bir azalma bulgusu olana dek tedaviye devam ediniz (62,63).
Bisfosfonat tedavisinin süreci	
Hastanın tedaviye uygunluğu	
Başlık	Öneriler
Pamidronat almakla olan hastalar	• Güvenli şekilde pamidronat almakta olan ve serum kreatinin düzeyleri <3.0 mg/dl olan tüm hastalar zoladronik asit ile güvenle tedavi edilebilir. • Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan hastalarda zoladronik asit tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır: - Multipl miyelom tanısı - İleri yaş - Beraberinde böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek ajanlar (örn. NSAID'ler ya da talidomid) kullanımı

Kontrendikasyonlar ve uyarılar

- Zoladronik asit aşağıdaki koşullarda önerilmemektedir:
 - Gebelik
 - Ciddi renal bozukluk
 - Daha önce bisfosfonat tedavisi almakla ilişkili serum kreatinin yükselmesi öyküsü
 - Zoladronik asite karşı hipersensitivite öyküsü
 - Başlangıçta, serum kreatinin düzeylerinin >3.0 mg/dl olması.

2.10.4 Renal monitorizasyon kuralları

İlk zoladronik asit infuzyonundan önceki 7-10 gün içinde bir serum kreatinin ölçümü yapılmalıdır. Her bir zoladronik asit dozundan önce serum kreatinin ölçümleri yapılmalıdır. Serum kreatinin düzeyi başlangıç değerinin iki katına çıkan, ya da serum kreatinin değeri tedavi başlangıcında normal olup da (< 1.4 mg/dl) 0.5 mg/dl veya daha fazla artış gösteren hastalarda, başlangıç serum kreatinin değeri normalin üstünde (> 1.4 mg/dl) olan hastalarda 1 mg/dl veya daha fazla artış olması halinde, kreatinin değerleri normalin ancak %10 fazlası düzeylerine dönünceye dek geçici olarak tedaviye ara verilir.

Eğer serum kreatinin yükseklikleri 4-8 haftada düşmezse, bifosfonat tedavisi bırakılmalıdır. Renal toksisite yapabilecek olan ajanlar (örn., NSAİD , talidomid, radyografik kontrast madde) zoladronik asit tedavisi sırasında kullanılmamalıdır. Eğer zoladronik asit ile tedavi edilen hastalarda bu ajanların kullanılması gerekiyorsa, zoladronik asit infuzyonundan en az 24 saat sonra uygulanmalıdırlar.

2.10.5.Yan Etkiler

Akut faz reaksiyonu

Öneriler

- Hastaları ilk ve muhtemelen ikinci bisfosfonat infuzyonundan sonra akut faz reaksiyonları olabileceği konusunda bilgilendiriniz.
- Semptomlar (örn. düşük dereceli ateş, artralji ya da miyaljier, bulantı ve kemik ağrısı artışı) hastaların yaklaşık %10-15'inde ortaya çıkmaktadır.
- Semptomlar, tipik şekilde, infüzyondan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkmakta ve 48 saatte geçmektedir.

- Hastalara akut faz reaksiyonlarının geçici olduğu, ikinci infüzyon sırasında daha az şiddetli olacağı ve üçüncü infüzyon sırasında görülmeyeceği konusunda güven veriniz.

Diğer advers etkiler ise anemi, miyalji, konstipasyon, anoreksi ve alt bacak ödemi. Tedavilerinde semptomatik yaklaşılr.

Böbrek Fonksiyonları Üzerindeki Etkiler

Daha seyrek görülen, ancak ciddi olabilecek bir advers olay, herhangi bir İ.v. bifosfonat uygulamasından sonra böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkabilecek olan azalmadır.

Renal izlem kurallarına bağlı kalmak renal sekel riskini en aza indireyecektir. Zoladronik asit ile (4 mg, 15 dakikalık infüzyon ile) tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda, tedavileri sırasında, 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 90 mg pamidronata benzer şekilde, böbrek fonksiyonlarında bozulma (normal başlangıç serum kreatinini [<1.4 mg/dl] olan hastalarda 0.5 mg/dl artış ya da anormal başlangıç serum kreatinini [> 1.4 mg/dl] olan hastalarda 1.0 mg/dl artış olarak tanımlanmaktadır) ortaya çıkmaktadır (48).

Dahası, serum kreatininde ilk artışa kadar geçen süre, 4 mg zoladronik asit ya da 90 mg pamidronat tedavisi sırasında benzerdir (50) Uzun süreli bifosfonat tedavisi alan hastalar ya da böbrek fonksiyon bozukluğu açısından risk taşıyan hastalar i.v. bifosfonatlar ile tedavi edildiklerinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi yönünden daha büyük bir risk taşıyabilmektedirler.

Ancak, serum kreatinin artışları genellikle hafif ile orta şiddette olup çoğunlukla geçici sürelidir. Zoladronik asit ile yapılan faz III çalışmalarda, zoladronik asit (3-4 haftada bir, 4 mg, 15 dakika infüzyon ile) ile tedavi edilen hastaların %2'sinden azında evre 3 serum kreatinin yükselmeleri (Ulusal Kanser Enstitüsünün toksisite kriterlerine göre normalin üst sınırının üç kat fazlası) gelişmiştir (56)

Dahası, prostat kanseri ya da diğer solid tümörlerden (meme kanseri hariç) kaynaklanan kemik metastazları olan hastalara ilişkin iki plasebo-kontrollü çalışmada serum kreatinin artışları plasebo gruplarındaki hastaların önemli bir kısmında da ortaya çıkmış (sırasıyla %12.8 ve %7.4) ve bu durum, altta yatan hastalığa bağlı faktörlerin ilerlemiş kanserli hastalarda renal bozukluk insidansına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (44,52).

Ayrıca, zoladronik asit ile tedavi edilen 800,000'den fazla hastada spontan böbrek fonksiyon bozukluğu sık görülmemiştir ve olguların yaklaşık yarısı, artmış böbrek yetersizliği insidansı ile ilişkili bir hastalık olan multipl miyelomlu hastalardadır (65,66). Bu olaylara ilişkin bilgiler sınırlı olsa da, çoğu, başlangıçta anormal serum kreatinini bulunan (>1.4 mg/dl) ya da daha önce

uzun süreli pamidronat tedavisi almış olan hastalarda ortaya çıkmıştır.

Bu nedenle, başlangıçta serum kreatinini anormal olan hastalarda renal bozukluk riski artmış olabilir ya da daha önce, uzun süreli bifosfonat tedavisi uygulanması, hastaları böbrek fonksiyon düşüşüne yatkın hale getirebilir.

Renal İzlem Kuralları

Bifosfonat tedavisi sırasında renal bozukluk riskini en aza indirmek üzere renal izlem kuralları geliştirilmiştir (Tablo 1) (62,63). Pamidronat için renal izlem kuralları yakın zamanda güncellenmiştir ve bu kurallar zoladronik asit için de geçerlidir. Hastaların hidrasyon durumları izlenmelidir ve bifosfonatlar dehidrasyondan kuşulanılan hastalara verilmemelidir.

Serum kreatinini ilk zoladronik asit infüzyonundan sonraki 7-10 gün içinde (başlangıç değeri) ve sonraki her doz verilmeden önce ölçülmelidir. Zoladronik asit infüzyonu, serum kreatinin düzeyi kendi başlangıç düzeyinin %50 üstüne çıkan her hastada, başlangıç serum kreatinin düzeyi normal olup, düzeyleri >0.5 mg/dl artmış olan hastalarda ve başlangıç serum kreatinini anormal olan ve düzeyleri >1.0 mg/dl artan hastalarda bırakılmalıdır.

Serum kreatinin düzeyi normalin %10 fazlası düzeyine dönünce zoladronik asit uygulamalarına yeniden başlanabilir ve bunun gerçekleşmesi birkaç hafta ila ay sürebilir. Daha yavaş bir infüzyon süresi serum kreatininde sonraki yükselme epizodları riskini azaltabilir.

Nefrotoksik olabilecek tedaviler alan ya da başlangıçta böbrek fonksiyonu anormal olan hastalarda başka konulara da dikkat edilmelidir. Şimdilik, radyografik kontrast madde gibi nefrotoksik ilaçlar alan hastalarda zoladronik asit için özel izlem kuralları koymak üzere yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Eğer mümkünse, zoladronik asit ve nefrotoksik ilaçlar aynı gün içinde verilmemelidir.

Klinik deneyimden ve küçük bir açık uçlu çalışmadan kaynaklanan bulgular, talidomid ile birlikte kullanımın advers renal etkileri artırabildiğini düşündürmektedir (67). Ancak faz III klinik çalışma koşullarında talidomid ile birlikte yapılan tedavi multipl miyelom hastalarında bir risk faktörü olarak görülmemiştir (48)

Renal toksisite açısından risk taşıyan NSAID (non steroid antiinflamatuvar ilaç) 'lar gibi ilaçlar da zoladronik asit alan hastalara dikkatle verilmelidir ve i.v. bifosfonat tedavisi sırasında kronik olarak uygulanan bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Zoladronik asit uygulamasından sonra nefrotoksik olabilecek herhangi bir ilaç uygulanmadan önce 24 saat beklemek renal bozukluk riskini en aza indirgeyebilmektedir.

Ayrıca, klinik deneyimler zoladronik asit ile infüzyon süresinin 15 dakikadan 30 dakikaya çıkartılmasının bu hastalardaki serum kreatinin artış riskini daha da azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu, kontrollü çalışmalar ile henüz kanıtlanmamıştır.

2.10.6. Diğer Yan Etkiler

Zoladronik asit ya da pamidronat ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen yan etkiler Tablo 2 'de gösterilmiştir (48). Ciddi yan etkiler seyrektr. Bu yan etkilerin çoğu standart destek tedavisi ile kontrol edilebilmektedir (62,63). Serum iyon dalgalanmaları (örn. hipokalsemi, hipofosfate mi ve hipermagne semi) herhangi bir bifosfonat tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir.

Bu nedenle, bu olayları en aza indirmek için, diyetle vitamin D desteği önerilmektedir. Seyrek olarak, i.v. bifosfonat ile, gözde istenmeyen etkiler (üveitis) bildirilmiştir.

Uygulama Kurallarına Bağlı Kalınarak Yan Etkiler En Aza İndirgenebilir

Zoladronik asitin uygun dozda ve tedavi şemasına göre uygulanması yan etkilerin insidansının ve şiddetinin en aza indirgenmesi açısından çok önemlidir. Zoladronik asit 4 mg dozda, en az 15 dakika süren infüzyon süresinde, 3-4 haftada bir uygulanmalıdır.

Faz I ve II klinik çalışmalarda daha kısa infüzyon süresi (örn. 5 dakika) araştırılmış olsa da (68,69), 15 dakikadan kısa infüzyon süreleri, faz III klinik araştırmaların erken evrelerinde serum kreatinin yükselmelerinin insidansında artışa yol açmıştır ve bu nedenle önerilmektedir (44,48).

Ayrıca, faz III çalışmalarda, 8 mg zoladronik asit uygulanması, 4 mg ile elde edilenden daha fazla tedavi yararı sağlamamıştır, ancak, serum kreatinin yükselmesinde ve renal advers olay insidansında artışa neden olmuştur (44,48). Bu nedenle, şimdilik, 8 mg.lık doz, hiçbir infüzyon süresi ile klinik kullanımda önerilmemektedir.

Herhangi bir i.v. bifosfonat alan hastada, yan etkileri en aza indirmek için, serum kreatininin, serum iyon düzeylerinin ve hidrasyon durumunun sürekli izlenmesi önerilmektedir

Tablo 2. Zoladronik asit (4 mg) ya da pamidronat (90 mg) alan meme kanseri ya da multipl miyelom hastalarının > %15'inde en sık görülen yan etkiler

	Hastalar, n (%)	
	Zoledronik asit (4 mg) (n=563)	Pamidronat (90 mg) (n=556)
Yan etki		
Kemik ağrısı	312(55)	303 (55)
Bulantı	250 (44)	245 (44)
Halsizlik	217(39)	212(38)
Ateş	200 (36)	160 (29)
Kusma	166(30)	164(30)
Anemi	153 (27)	155(28)
Miyalji	144 (26)	130(23)
Dişare	141 (25)	139(25)
Dispne	138(25)	134(24)
Öksürük	135 (24)	114(21)
Konstipasyon	134 (24)	132(24)
Artralji	125 (22)	95 (17)
Gücsüzlük	113 (20)	91 (16)
Baş ağrısı	106(19)	131 (24)
Anoreksi	105(19)	70(13)
Ödem (alt bacak)	92 (16)	108(19)
Alopesi	89 (16)	72(13)

"Çalışma ilacından bağımsız olarak tüm yan etkileri içermektedir.

2.10.7. Bifosfonat Tedavisinin Süresi

Zoladronik asit tedavisinin en uygun süresine ilişkin veriler sınırlıdır. Güncel kurallarda, bir kez başlandıktan sonra, bifosfonat tedavisinin tolere edilebildiğince uzun süre ya da meme kanseri kaynaklı kemik metastazları olan hastalarda performans durumunda anlamlı bir azalma olana dek sürdürülmesi önerilmektedir (70).

Prostat kanserli hastalarda bifosfonat tedavisinin süresine ilişkin hiçbir görüş birliği kuralı olmasa da, çok disiplinli bir panelden yakında yayınlanmış olan önerilerde, bifosfonat tedavisinin kemik metastazları tanısı konduktan sonra sürmesi gerektiği düşünülmüştür (71). Bu, zoladronik asitin etkinliğinin uzun süreli kullanım ile (72) ya da SRE ile karşılaşmış olan hastalarda (73) azalmadığı görülen güncel bildiriler ile desteklenmektedir.

Dahası, zoladronik asit, 24 aylık tedavi sürecinde plaseboya göre erken ve sürekli bir ağrı hafiflemesi sağlamıştır (72). Meme ve prostat dışı solid kanserlerden kaynaklanan kemik metastazları olan hastalarda hiçbir resmi öneri yayınlanmamıştır. Ancak, zoladronik asit daha önce SRE ile karşılaşmış olan hastalarda (74) bu koşullarda önemli yararlar sağlamıştır ve bu nedenle SRE öyküsü varlığında kesilmemelidir.

2.10.8. ÖZET VE SONUÇLAR

Günümüzde Hormon Dirençli Prostat Kanseri hastalarda uygulanan tedaviler ile palyatif bir faydanın ötesine geçilemese de, yapılan son klinik ve laboratuvar çalışmalarda "Hormona Dirençli Prostat Kanseri"nin moleküler biyolojisi hakkında kapsamlı bilgiler elde edilmesi, tedavide yeni ümitlerin doğmasına neden olmuştur. Tedavi hedefi olarak prostat kanseri oluşum ve progresyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalar yeni çalışma alanları olarak literatüre yoğun olarak girmektedir.

Yapılan faz I ve faz II çalışmalarda etkinliği gösterilen moleküllerin, randomize ve daha geniş hasta sayıları içeren çalışmalar sonucunda kullanıma girmesi ile, tedavi seçeneklerinin son derece kısıtlı olduğu bu hasta grubunda daha etkin tedaviler elde edilecektir.

Zoladronik asit multipl miyelom ve meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri dahil olmak üzere tüm solid tümörlerden kaynaklanan malign kemik tutulumu olan hastalarda iskelet komplikasyonlarının azaltılmasında önemli ve uzun süreli klinik yarar sağladığı gösterilen ilk bifosfonattır (44,48,49).

Zoladronik asit tedavisi iskelet komplikasyonlarını önleyebilmekte ya da geciktirebilmekte ve böylece kemik tutulumu olan ilerlemiş kanseri bulunan hastalarda gözlenen yaşam kalitesi kaybını yavaşlatabilmektedir. Zoladronik asit ile uzun süreli tedavinin, klinik uygulamadaki yaygın kullanımı sırasında güvenilir olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Renal monitorizasyon yapılması renal güvenilirliği garanti edecektir.

Sadece 15 dakika içinde uygulanabilen etkin ve güvenilir bir i.v. bifosfonat tedavisinin geliştirilmesi hastaya doğrudan yaşam kalitesi yararı sağlayan önemli bir terapötik ilerlemedir. Ayrıca, zoladronik asit ile 15 dakikalık infüzyon protokolü, meme kanseri ya da multipl miyelom hastalarında önceki standart tedavi olan pamidronat ile 2 saatlik infüzyon protokolüne benzer bir renal ve toplam güvenilirlik profili göstermektedir (48)

Özetle, uygun dozda ve tedavi şemasında uygulandığında ve hasta monitorizasyonu yapıldığında, zoladronik asit, kemik metastazları olan hastaların tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamaktadır.

3. MATERYAL METOT

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Etik Kurul'dan 20005-32 numaralı çalışma olarak, izin alınarak yapılmıştır. Kullanılan ilaçlar Novartis ilaç firması tarafından temin edilmiştir.

Deneysel Protokol

Bu çalışmada Spreque Dawley cinsi ağırlıkları 250 ile 300 gr arasında değişen 20 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar 10'arlı 2 gruba ayrıldılar. Birinci grup kontrol grubu (G-K), ikinci grup zoladronik asit (zometa) verilen zoladronik asit grubu (G-Z) idi.

Standart yem ile beslenen ratlardan birinci gruba (G-K) hiçbir ilaç ve uygulama yapılmazken , ikinci gruba (G-Z) 8 mg/rat'tan i.p. ketamin HCL ile anestezi sağlandıktan sonra kuyruk veninden i.v. olarak 3 mg/kg'dan toplam 4 defa 3 hafta aralıklarla zoladronik asit (zometa) uygulandı. Son uygulamadan sonraki 4. günde hayvanlar sakrifiye edildi.. Daha sonra ratların batınları cerrahi tekniklere uygun olarak açıldı ve bilateral nefrektomi yapıldı. Çalışma boyunca G-Z grubundan 1, G-K grubundan 2 rat çalışmayı tamamlayamadı.

Histopatolojik inceleme

Nefrektomi sonrasında dokular Formaldehit solusyonunda tespit edildiler. Dokular uygun kesitler alınarak ototeknikon cihazında takip edildi ve parafin blok içine gömüldü. Mikrotom bıçağı ile 5 mikronluk kesitler alındı. Rutin hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi. Patolojik incelemeler S. Ü. Meram Tıp Fak. Patoloji Lab.' da yapıldı

İstatistiksel metot

Veriler Windows XP altında bir PC bilgisayarın SPSS istatistik programına yüklendi. Aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Grupların kendi aralarındaki değişimini ölçmede Mann-Whitney-U analizi uygulandı. $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Nefrektomi yapıldıktan sonra tüm gruplardaki örneklerden hazırlanan patolojik preparatlar modifiye Paller skorlamasına göre tubuler epitel düzleşmesi (0,1), fırçamsı kenar kaybı (0,1,2), sitoplazmik vakuolizasyon (0,1), hücre nekrozu (0,1,2) ve tubuler lümen obstrüksiyonu (0,1,2) açısından değerlendirildi. En yüksek skor 8 olarak değerlendirildi. Ayrıca epitelyum uzunluğu ve bazal membran kalınlığı da değerlendirilmeye alındı.

Kontrol grubu	Paller skorları	Epitel boyu	Bazal membran kalınlığı
1. rat	-	-	-
2. rat	0,00	11,70	,00
3. rat	1,00	10,30	,00
4. rat	0,00	12,10	,00
5. rat	1,00	12,10	,00
6. rat	-	-	-
7. rat	0,00	11,30	1,00
8. rat	1,00	10,30	1,00
9. rat	1,00	11,00	,00
10. rat	0,00	11,60	1,00

Tanımlayıcı istatistikler

GRUP	N	Minimum	Maximum	ortalama	Std. sapma
kontrol EPITELBOYU	8	10,30	12,10	11,3000	,719
zometa EPITELBOYU	9	12,10	15,30	13,6556	1,006

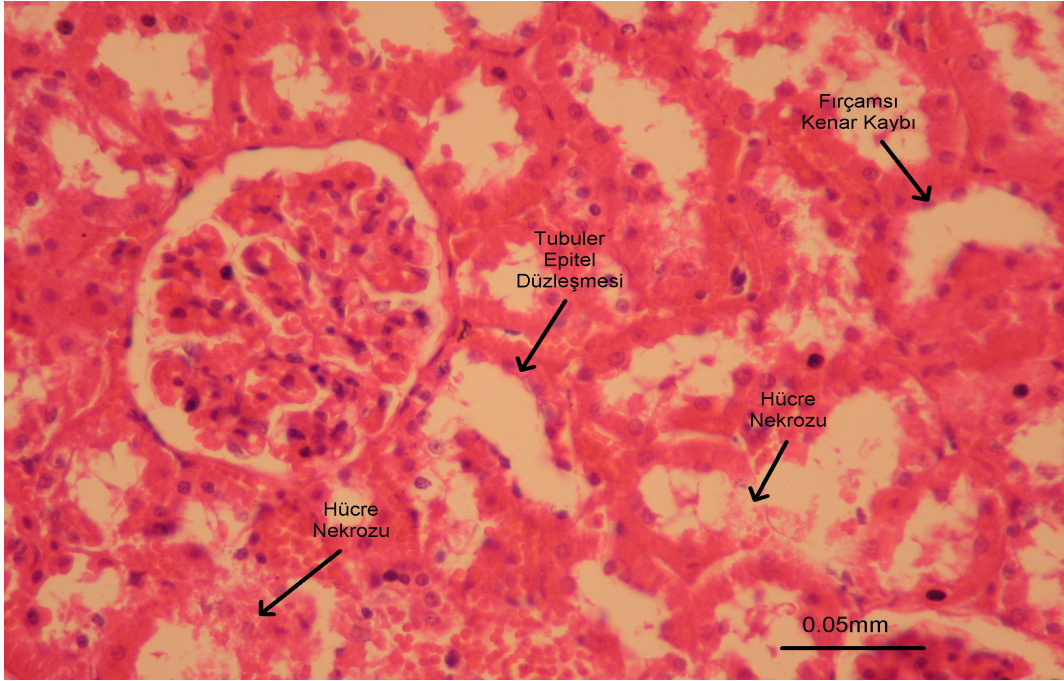
Zometa grubu	Paller skorları	Epitel boyu	Bazal membran kalınlığı
1. rat	6,00	12,10	3,00
2. rat	6,00	14,80	2,00
3. rat	6,00	14,30	2,00
4. rat	4,00	12,90	2,00
5. rat	6,00	13,00	2,00
6. rat	5,00	15,30	2,00
7. rat	6,00	13,20	3,00
8. rat	6,00	13,80	1,00
9. rat	7,00	13,50	2,00
10. rat	-	-	-

İki grup arasında aralarındaki değişimi ölçmede Mann-Whitney-U analizi uygulandı. $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunda epitel boyu incelendiğinde ortalama 11.3 , standart sapma 0.71 idi.Zometa grubunda ise epitel boyu ortalaması 13.65 ve standart sapma 1.00 idi. Paller skorları incelendiğinde kontrol grubunda ortalama 0,50 iken zometa grubunda 5,77 olmuştur.Bazal membran kalınlıkları incelendiğinde kontrol grubunda 0,37 , zometa grubunda 2,11 olmuştur.

Epitel boyu, skorlar ve bazal membran kalınlığı değerleri zometa grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.Gruplar arasında epitel boyu incelendiğinde $p=0.001$, skorlar incelendiğinde $p=0.0001$ ve bazal membran kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında $p=0.001$ olarak anlamlı fark bulundu.

şekil 1



Şekil 2



Zoladronikasitin rat böbreğinde yaptığı histopatolojik değişiklikler

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri yaş ile insidansı artan, androjen bağımlı bir hastalıktır. Prostat kanserlerinin %75'i 50-70 yaş arasında görülmektedir. Metastatik Prostat Adenokarsinomu tanısı olan hastalarda uygulanan '*Androjen Ablasyonu*' ile hastalığın kontrol altına alındığı, ancak bu durumu neredeyse hastaların tamamında androjenden bağımsız bir hastalığın takip ettiği bilinmektedir (1-3). Günümüzde herhangi bir kombinasyon tedavi metodu ile HDPK' de sağ kalımı uzatan hiçbir faz III çalışma bulunmamaktadır. Bu durum pek çok araştırmacıyı destekleyici ve yaşam kalitesini arttırıcı palyatif tedaviler konusunda çalışmalar yapmaya yöneltmiştir.

Bifosfonatlar insanda kemik metabolizması üzerine etkili ve hidrolize olmayan organik pirofosfat analoglarıdır (22). Bifosfonatlar kan dolaşımı ile kemikte yeniden şekillenmenin (Remodeling) olduğu bölgelere giderek kemik mineral yüzeyinde yüksek afinite ile abzorbe edilirler.

Randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar, i.v. bifosfonatların standart antikanser tedavisi ile birlikte uygulanması halinde, iskelet komplikasyonlarının önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Her ne kadar zoladronik asit tedavisi malign kemik hastalığı olan hastalarda yaygın olarak önerilse de ve genelde güvenilir olup uzun süreli tedavide iyi tolere edilse de, zoladronik asite ya da diğer bifosfonatlara klinik olarak önemli hipersensitivitesi olan hastalarda kontrendikedir ve ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda önerilmemektedir (44,48,49).

Renal izlem kurallarına bağlı kalmak renal sekel riskini en aza indireyecektir. Zoladronik asit ile (4 mg, 15 dakikalık infüzyon ile) tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda, tedavileri sırasında, 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 90 mg pamidronata benzer şekilde, böbrek fonksiyonlarında bozulma (normal başlangıç serum kreatinini [<1.4 mg/dl] olan hastalarda 0.5 mg/dl artış ya da anormal başlangıç serum kreatinini [> 1.4 mg/dl] olan hastalarda 1.0 mg/dl artış olarak tanımlanmaktadır) ortaya çıkmaktadır (48).

Dahası, serum kreatininde ilk artışa kadar geçen süre, 4 mg zoladronik asit ya da 90 mg pamidronat tedavisi sırasında benzerdir (50) Uzun süreli bifosfonat tedavisi alan hastalar ya da böbrek fonksiyon bozukluğu açısından risk taşıyan hastalar i.v. bifosfonatlar ile tedavis edildiklerinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi yönünden daha büyük bir risk taşıyabilmektedirler.

Ancak, serum kreatinin artışları genellikle hafif ile orta şiddette olup çoğunlukla geçici sürelidir. Zoladronik asit ile yapılan faz III çalışmalarda, zoladronik asit (3-4 haftada bir, 4 mg,

15 dakika infüzyon ile) ile tedavi edilen hastaların %2'sinden azında evre 3 serum kreatinin yükselmeleri (Ulusal Kanser Enstitüsünün toksisite kriterlerine göre normalin üst sınırının üç kat fazlası) gelişmiştir (56)

Dahası, prostat kanseri ya da diğer solid tümörlerden (meme kanseri hariç) kaynaklanan kemik metastazları olan hastalara ilişkin iki plasebo-kontrollü çalışmada serum kreatinin artışları plasebo gruplarındaki hastaların önemli bir kısmında da ortaya çıkmış (sırasıyla %12.8 ve %7.4) ve bu durum, altta yatan hastalığa bağlı faktörlerin ilerlemiş kanserli hastalarda renal bozukluk insidansına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (44,52).

Bizim çalışmamızda nefrotoksisite histopatolojik olarak incelenmiş olup kreatinin değerleri incelenmemiştir. Fakat elde ettiğimiz bulgular önceki çalışmaları destekler niteliktedir. Deney hayvanlarımızın hepsini kurban ettiğimiz için nefrotoksisitenin geri dönüşümlü olup olmadığını gözlemleyemedik.

Bifosfonatların hızlı i.v. uygulaması sonrası insanlarda ve hayvanlarda renal yetmezlik izlenmiştir Böbreğin kendini yenileme kapasitesi oldukça fazladır fakat tekrarlayan bifosfonat uygulamaları sorun oluşturabilir (48,75,76).

Markowits ve arkadaşlarının zoladronik asit uygulaması sonrası renal yetmezlik izlediği 6 hastada fırçamsı kenar kaybı, hipereozinofili, luminal ektazi ile karakterize tubular dejenerizasyon izlendi. Ayrıca tubuler atrofi, intersisyal fibrozis ve inflamasyon gözlemlendi (75).

Elektron mikroskopik incelemede de şiddetli tubuler dejenerasyon izlendi. Diğer bulgular proksimal tübüllerde düzleşme, fırçamsı kenar kaybı, tübuler bazal membran hasarı, interselüler alanda genişleme, hücre nekrozu ve tübüler lümende stoplazmik artıklar şeklinde idi. (75).

Çalışmamızın bulguları Markowits ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralellik gösteriyordu.

Pfister ve Bauss ratlarda yaptıkları çalışmalarında 6 ay boyunca 3 haftada bir zoladronik asiti 3 mg/kg'dan uygulamışlar ve son dozdan sonraki dördüncü günde hayvanları kurban etmişlerdir.

Pfister ve Baus ön hazırlık çalışmalarında ratlarda zoladronik asit için 3 mg/kg dozunun en az nefrotoksik olduğunu ve ilacın 4. günde maksimal doku konsantrasyonuna ulaştığını belirlemişlerdir (77). Neticede ratların %60'ında proksimal konvolüt tübüllerde hasar tespit etmişlerdir. Bu hasar supkortikal ve derin kortikal yapılarda dejenerasyon ve tek hücre nekrozu şeklinde olmuştur. Fırçamsı kenar kaybı, fragmentasyon ve stoplazmik şişme izlenmiştir. (77).

Ayrıca medullada bazal membran kalınlaşması, tübuler atrofi ek olarak iç medullada distal tübüllerde ve toplayıcı tüplerde hipertrofi ve hiperplazi gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir (77).

Bizim çalışmamızda ise Paller skorlamasına göre tubuler epitel düzleşmesi (0,1), fırçamsı kenar kaybı (0,1,2), sitoplazmik vakuolizasyon (0,1), hücre nekrozu (0,1,2) ve tubuler lümen obstrüksiyonu (0,1,2) değerlendirildi. En yüksek skor 8 olarak kabul edildi. Ayrıca epitelyum uzunluğu ve bazal membran kalınlığı da değerlendirilmeye alındı.

Zoladronik asit grubunda nefrotoksiteyi gösteren paller skoru kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek bulundu.

Renal toksisitenin diğer göstergeleri olan bazal membran kalınlaşması ve tubulus boyları da zometa grubunda kontrol grubuna göre oldukça artmış idi.

Çalışmamızda Pfister ve Bauss 'un çalışmasına paralel nefrotoksisite elde edildi.

6. SONUÇ

Zoladronik asitin nefrotoksik etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada deney hayvanı olarak rat kullanıldı.İlaç uygulamaları sonrası hayvanlar sakrifiye edildiler.

Nefrektomi yapıldıktan sonra tüm gruplardaki örneklerden hazırlanan patolojik preparatlar modifiye Paller skorlamasına göre tubuler epitel düzleşmesi (0,1), fırçamsı kenar kaybı (0,1,2), sitoplazmik vakuolizasyon (0,1), hücre nekrozu (0,1,2) ve tubuler lümen obstrüksiyonu (0,1,2) açısından değerlendirildi. En yüksek skor 8 olarak değerlendirildi. Ayrıca epitelyum uzunluğu ve bazal membran kalınlığı da değerlendirilmeye alındı. Zoladronik asit grubunda nefrotoksiteyi gösteren paller skoru kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek bulundu.

Sonuç olarak zoladronik asitin böbrekte hücre nekrozu, tubuler lümen obstrüksiyonu, tubuler epitel düzleşmesi , fırçamsı kenar kaybı ve sitoplazmik vakuolizasyon yaparak nefrotoksik etki gösterdiğini belirledik..Ayrıca bazal membran kalınlaşması ve epitel boyu artışı da nefrotoksisitenin diğer göstergeleri idiler.

Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi nefrotoksik bir ajan olan zoladronik asit tedavisi esnasında yakından renal izlem yapılmalıdır. Ayrıca nefrotoksiteyi minimize etmek için kombine tedavi alternatifleri geliştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Prostat kanseri yaş ile insidansı artan, androjen bağımlı bir hastalıktır. Prostat kanserlerinin %75'i 50-70 yaş arasında görülmektedir. Klinik hastalık gelişen olguların ise yaklaşık 1/5'i letal seyir göstermektedir. Mortalite oranı %2-3 civarındadır. Metastatik Prostat Adenokarsinomu tanısı olan hastalarda uygulanan '*Androjen Ablasyonu*' ile hastalığın kontrol altına alındığı, ancak bu durumu neredeyse hastaların tamamında androjenden bağımsız bir hastalığın takip ettiği bilinmektedir. Bu hastaların %80'inde pekçok morbidite (Patolojik kemik fraktürü, spinal kord basısı, anemi, kaşeksi, yaygın kemik ağrıları gibi) gelişebilmektedir.

Günümüzde herhangi bir kombinasyon tedavi metodu ile Hormona Dirençli Prostat Kanserinde sağ kalımı uzatan hiçbir faz III çalışma bulunmamaktadır. Bu durum pek çok araştırmacıyı destekleyici ve yaşam kalitesini artırıcı palyatif tedaviler konusunda çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Zoladronik asit, prostat kanseri dahil olmak üzere tüm solid tümörlerden kaynaklanan malign kemik tutulumu olan hastalarda iskelet komplikasyonlarının azaltılmasında önemli ve uzun süreli klinik yarar sağladığı gösterilen ilk bifosfonattır.

Uygun dozda ve tedavi şemasında uygulandığında ve hasta monitorizasyonu yapıldığında, zoladronik asit, kemik metastazları olan hastaların tedavisinde önemli bir yaşam kalitesi artışı sağlamaktadır. Zoladronik asit nefrotoksik olduğu bilinen bir ajandır. Tedavi boyunca nefrotoksisite açısından izlem ve tedbir alınmalıdır.

Çalışmamızda Zoladronik asitin nefrotoksik etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada Spreque Dowley cinsi ağırlıkları 250 ile 300 gr arasında değişen 20 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar 10'arlı 2 gruba ayrıldılar. Birinci grup kontrol grubu (G-K), ikinci grup zoladronik asit (zometa) verilen zoladronik asit grubu (G-Z) idi.

Nefrektomi yapıldıktan sonra tüm gruptaki örneklerden hazırlanan patolojik preparatlar modifiye Paller skorlamasına göre tubuler epitel düzleşmesi (0,1), fırçamsı kenar kaybı (0,1,2), sitoplazmik vakuolizasyon (0,1), hücre nekrozu (0,1,2) ve tubuler lümen obstrüksiyonu (0,1,2) açısından değerlendirildi. En yüksek skor 8 olarak değerlendirildi. Ayrıca epitelyum uzunluğu ve bazal membran kalınlığı da değerlendirilmeye alındı. Zoladronik asit grubunda nefrotoksisiteyi gösteren paller skoru kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek bulundu.

Sonuç olarak zoladronik asitin böbrekte hücre nekrozu, tubuler lümen obstrüksiyonu, tubuler epitel düzleşmesi , fırçamsı kenar kaybı ve sitoplazmik vakuolizasyon yaparak nefrotoksik etki gösterdiğini belirledik. Ayrıca bazal membran kalınlaşması ve epitel boyu artışı da nefrotoksisitenin diğer göstergeleri idiler.

Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi nefrotoksik bir ajan olan zoladronik asit tedavisi esnasında yakından renal izlem yapılmalıdır. Ayrıca nefrotoksisiteyi minimize etmek için kombine tedavi alternatifleri geliştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

8. SUMMARY

Prostate cancer is a disease related to androgen the incidence of which increases in proportion to age. 75% of prostate cancer cases are observed in people between the ages of 50 and 70. Approximately one-fifth of the clinical cases pose lethal results. The mortality rate is around 2-3%. It is known that the disease can be controlled by 'Androgen Ablation', but that the disease resists androgen ablation in almost all cases. Much morbidity (pathological bone fractures, pressure on spinal cord, anemia, cachexia, multiple pain in bones, etc.) develops in 80% of those patients.

Currently there is no phase III study which lengthens prognosis in Hormone Resistant Prostate Cancer with the help of any combination therapy. This therefore has led many researchers to pursuing studies on supportive symptomatic treatments to enhance the quality of patients' lives. Zoladronic acid is the first biphosphonate that was shown to provide a significant and long-lasting clinical benefit in reducing skeletal complications in patients with malign bone invasion of the disease resulted from all solid tumors, including prostate cancer.

When it is applied in accordance with an appropriate dose and treatment scheme and when the patient is monitored properly, zoladronic acid provides a considerable increase in the quality of life of patients with bone invasion incidents. Zoladronic acid is an agent known to be nephrotoxic. Considering nephrotoxicity, necessary precautions must be taken and the patients must be carefully monitored during treatment.

In our study, we aimed at researching the nephrotoxicity of Zoladronic acid.

In the study, 20 Sprague Dawley breed male rats weighing 250-300 grams were used. The rats were divided into two groups of 10. The first was the control group (G-K), and the second was zoladronic acid group (G-Z), to which zoladronic acid (zometa) treatment was applied.

After nephrectomy, the pathologic samples taken from all groups were evaluated according to Paller's scoring method from the points of tubular epithelial flattening (0,1), brush border line loss (0,1,2), cytoplasm vacuolization (0,1), cellular necrosis (0,1,2), and tubular lumen obstruction (0,1,2,). The highest score was found to be 8. Epithelium length and basal membrane thickness were also evaluated. Paller score indicating nephrotoxicity in zoladronic acid group was considerably higher than that of the control group.

As a result, we determined that zoladronic acid leads to nephrotoxicity by causing tubular epithelial flattening, brush border line loss, cytoplasmic vacuolization, cellular necrosis, and tubular

lumen obstruction. An increase in basal membrane thickness and in epithelium length was another indication of nephrotoxicity.

As has been shown in our present study, patients must be observed closely and attentively during zoladronic acid treatment, an agent of nephrotoxicity. We think that alternative combination treatments should be developed in order to minimize nephrotoxicity.

9. KAYNAKLAR

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
2. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(15):1036-42.
3. Smail EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl17):61-7.
4. Wingo PA, Landis S, Ries LA. An adjustment to the 1997 estimate for new prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:239-42.
5. Pirtskhalaishvili G, Nelson JB. Endothelium derived factors as paracrine mediators of prostate cancer progression. *Prostate* 2000; 44(1):77-87.
6. Shichiri M, Kato H, Marumo F, Hirata Y. Endothelin-1 as an autocrine paracrine apoptosis survival for endothelial cells. *Hypertension* 1997;30(5).
7. Shichiri M, Yokokura M, Marumo F, Hirata Y. Endothelin-1 inhibits apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by nitric oxide and serum deprivation via MAP kinase pathway. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000;20(4):989-97.
8. Bagnato A, Catt K. Endothelins as autocrine regulators of tumor cell growth. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:378-83.
9. Levin ER. Mechanisms of disease: endothelins. *N Engl J Med* 1995;333(6):356-63.
10. Fowler JE, Whitmore WF. Considerations for the use of testosterone LV with systemic chemotherapy in prostate cancer. *Cancer* 1982;49: 1373-7.
11. Fowler JE, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154:448-53.
12. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone refractory" prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:222-227.
13. Smail EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997;157:1204-1207.
14. Smith De, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. , Phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52:257-260.

15. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormon refractory prostate cancer. *Semin Urol Onco* 1997;15:56.
16. Hamdy FC Williams JL. Use of dexamethasone for ureteric obstruction in advanced prostate cancer: percutaneous nephrostomies can be avoided. *Br J Urol* 1995;75:782-785.
17. Storlie JA, Buckner JC Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richards RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone refractory metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1995; 76:96-100.
18. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Ri . der W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7: 590-597.
19. Esper P, Fei M, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1991;50:920-928.
20. Fowler JE, Whitmore WF, The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372-5.
21. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159:149-153.
22. Rodan GA and Fleisch HA: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J. Invest* 1996; 11: 2692-2696.
23. Fleisch H: Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80-100.
24. Coleman RE: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(suppl): 1588-1594.
25. Keller ET, Zhang J, and Cooper CR, *et al*: Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 333-349.
26. Saad F, Gleason DM, and Murray R, *et al*: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
27. Serafini AN: Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42: 895-906.
28. Wong R and Wiffen PJ: Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* CD002068, 2002.
29. Smail EJ, Smith MR, and Seaman JJ, *et al*. A multicenter, randomized, placebo-controlled study of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*.
30. Smith JA Jr.: Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double blind, placebo-controlled study. *J Urol*

1989; 141: 85-87.

31. Saad F: Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: *Semin Oncol* 2002 29(suppl 21) 19-27

32. Ernst DS, Tannock IF, and Venner PM, *et al*. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:177a.

33. Cook RJ and Major P: Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 534-538.

34. Major PP and Cook R: Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (supp): S10-S18.

35. Lacerna L and Hohneker J. Zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with breast cancer and other solid tumors. *Semin Oncol*.

36. Landis RJ, Heyman ER, and Koch GG: Average partial association in three-way contingency tables: a review and discussion of alternative tests. *Int Stat Rev* 1978; 46: 237-254.

37. Saad F: Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 145-152.

38- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment *Pain* 1997;69:1-18.

39- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80 (suppl 8): 1588-1594.

40- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:846-854.

41- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090.

42- Menssen HD, Sakalova A, Fontana A et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:2353- 2359.

43- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.

44- Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized placebo controlled trial of zoledronic acid

in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-1468.

45- Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM et al. Zometa® (zoledronic acid) reduces skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma. Presented at the XVIIIth Congress of the European Association of Urology. Madrid, Spain. March 12-15,2003. Abstract 379.

46- Hortobágyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:2038-2044.

47- WongR, WiffenP.I. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. ochrane Database Syst Rev 2002;CD002068.

48- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double-blind, comparative trial. Cancer J2001;7:377-387.

49- Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S et al. Zoledronic acid (Zol) significantly reduces skeletal related events (SREs) in patients with bone metastases from solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:295a.

50- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium In the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98:1735-1744.

51- Coleman RE, Rosen LS, Gordon D et al. Zoledronic acid (4 mg) significantly reduces the relative risk of developing a skeletal-related event compared with pamidronate (90 mg) in patients with breast cancer and bone metastasis. Breast Cancer Res Treat 2002;76 (suppl 1):S 95.

52- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol 2003;21:3150-3157.

53- Data on file. Novartis Pharma AG: Basel, Switzerland, 2000.

54- Lipton A, Small E, Saad F et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. Cancer Invest 2002;20(suppl 2):45-54.

55- Majör P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19:558-567.

- 56- ZOMETA® [package insert]. Zoledronic acid prescribing information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2003.
- 57- Body JJ, Bartl R, Burckhardt P et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:3890-3899.
- 58- Aredia® [package insert]. Pamidronate disodium prescribing information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2002.
- 59- DcsHarnais Castel L, Bajwa K, Markle JP et al. A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease. Support Care Cancer 2001;9:545-551.
- 60- Joseph D, Chern B, Pittman K et al. An assessment of patient preferences for intravenous zoledronic acid or pamidronate in patients commencing bisphosphonate therapy for malignant disease in bone. Blood 2002; 100:388b.
- 61- Joshua DE, Chern B, Dalley D et al. Resource use by zoledronic acid or pamidronate infusions in multiple myeloma and cancer. Blood 2002; 100:496b.
- 62- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20:3719-3736.
- 63- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000; 18:1378-1391.
- 64- 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.
- 65- Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2000;6:U9-U24.
- 66- Corso A, Zappasodi P, Lazzarino M. Urinary proteins and renal dysfunction in patients with multiple myeloma. Biomed Pharmacother 2002;56:139-143.
- 67- Myers B, Jones SG, McMillan AK et al. Zoledronic acid, hypocalcaemia and renal dysfunction in thalidomide-treated myeloma patients. Blood 2002;100: 21 la.
- 68- Berenson JR. Zoledronic acid in cancer patients with bone metastases: results of phase I and II trials. Semin Oncol 2001;28(suppl 6):25-34.
- 69- Berenson JR, Rosen LS, Hovvell A et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer 2001;91:1191-1200.
- 70- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT 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;21:4042-4057.

- 71- Carroll PR, Altvein J, Bravley O et al. Management of disseminated prostate cancer. in: Deniz L, Bartsch G, Khoury S et al., eds. Prostate Cancer: 3rd International Consultation on
- 72- Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Continuing benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in men with advanced prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:399
- 73- Chin JL, Saad F, Gleason DM et al. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer based on history of skeletal complications.. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:399
- 74- Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen L et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications.. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:669
- 75- Markowitz, G. S. ,2003. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Kidney Int. 64, 281-289
- 76- Okazaki, A., 1995a. Intravenous single and repeated dose toxicity studies of clodronate , a novel bisphosphonate, in rats. J. Toxicol. Sci. 20 (S1), 15-26
- 77- Pfister, T., The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. Toxicology (2003) 159-167

10. TEŞEKKÜR:

Asistanlık sürem boyunca beni yetiştiren ve eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Mehmet KILINÇ'a , Prof. Dr. Mehmet ARSLAN'a , Prof. Dr. İ. Ünal SERT'e , Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ'e , Prof. Dr. Kadir YILMAZ'a, Prof. Dr. Giray KARALEZLİ'ye , Prof. Dr. Talat YURDAKUL'a , Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Selçuk GÜVEN'e, Yrd Doç. Dr. Özcan KILIÇ'a ve Op.Dr. M. Mesut PİŞKİN'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. İ. Ünal SERT'e tekrardan teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin deneysel sürecinde yardımcı olan Prof. Dr. M. Cihat AVUNDUK'a teşekkür ederim.

Novartis ilaç firmasına ilaç teminindeki yardımları için teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, üroloji kliniği hemşire, sekreter ve yardımcı personeline, ESWL merkezi tekniker, sekreter ve yardımcı personeline teşekkür ederim.

Bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, eşime ve biricik kızıma,

Ayrıca bugüne kadar üzerimde emeği olan herkese, teşekkür ederim.