ISSN 1303-6343

TOTBİD DERGİSİ

Cilt (Vol.) 18, Sayı (Number) 6, Kasım (November) 2019

Metastazlar

- Kemik metastazının mekanizmaları
- Metastatik hastalarda tanısal algoritmalar
- Patolojik kırık öncesi değerlendirme
- Omurga metastazları
- Metafiz yerleşimli metastazlar
- Uzun kemik diyafizer metastazları
- Pelvis metastazları
- Meme kanseri kemik metastazlarının tanı ve tedavisi
- Prostat kanseri kemik metastazları
- Akciğer kanseri kemik metastazları
- Böbrek hücreli karsinomda kemik metastazı
- Tiroid karsinomlarında kemik metastazlarına yaklaşım ve güncel tedaviler
- Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler
- Kemik metastazlarında sistemik tedaviler
- Metastatik kemik lezyonlarında radyoterapinin yeri
- Bisfosfonatlar
- İskelet metastazlarında minimal invaziv tedaviler

bayt

ISSN - 1303 - 6343

TOTBİD DERGİSİ

TÜRK ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ BİRLİĞİ DERNEĞİ DERGİSİ

Yılda 4–6 kez yayımlanır / Published 4–6 times a year

Cilt (Volume) **18** • **Sayı** (Number) **6** • **Kasım** (November) **2019**

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği'nin yayın organıdır.
The Official Journal of the Turkish Society of Orthopaedics and Traumatology

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği adına / *on behalf of the Turkish Society of Orthopaedics and Traumatology*
Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü / *Ownership and Accountability for Contents*
Halit Pınar

Editörler / *Editors*
İrfan Esenkaya
Önder Kalenderer

Yardımcı Editörler / *Associate Editors*
Nurzat Elmalı
Ertuğrul Akşahin
Olcay Güler
Ali Turgut

Teknik Kurul / *Technical Board*
Halil İbrahim Balcı
Bahadır Gökçen
Tayfun Bacaksız
Serkan Erkuş

Yayın Kurulu / *Editorial Board*
Halit Pınar
İrfan Öztürk
İrfan Esenkaya
Cem Nuri Aktekin
Ahmet Özgür Yıldırım
Ahmet Murat Bülbül
Önder Ersan
Volkan Öztuna
Kahraman Öztürk
Aykın Şimşek
Önder Kalenderer
Nurzat Elmalı
Ertuğrul Akşahin
Olcay Güler
Ali Turgut

Dergide yayımlanan malzemenin telif hakkı Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği'ne aittir. © 2019 Tüm hakları saklıdır.
Material published in the journal is covered by copyright © 2019 Journal of the Turkish Society of Orthopaedics and Traumatology. All rights reserved.

Yönetim yeri ve adresi / *Executive office:*
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği
İkizdere Sok., No: 21/12, Bayraktar Mah.,
06670 Gaziosmanpaşa, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 - 436 11 40
Faks *(Fax)*: +90 312 - 436 27 16
E-posta *(e-mail)*: totbid@totbid.org.tr

Yayın hizmetleri / *Publishing services:*
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cd. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara
Tel: 0 312 - 431 30 62
Faks *(Fax)*: 0 312 - 431 36 02
E-posta *(e-mail)*: info@bayt.com.tr

Yayın türü / *Type of publication:*
Süreli yayın / *Periodical*

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce/Türkçe özetlerin ve kaynakların denetimi, derginin yayına hazırlanması BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

YAZARLARA BİLGİ

1. **TOTBİD Dergisi,** Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği'nin yayın organıdır.
2. Dergi, Ortopedi ve Travmatoloji alanında derlemeleri Türkçe yayımlar.
3. Dergi 2–3 ayda bir yayımlanır ve 4–6 sayıda bir cilt tamamlanır.
4. Yazılarda bildirilen görüşler ve sonuçlar yazarlara aittir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir. Dergide yayımlanan makaleler TOTBİD'in resmi görüşünü temsil etmez. Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların telif hakları TOTBİD Dergisi'ne aittir.
5. Derlemelerin TOTBİD'in Çekirdek Eğitim Programı ve Eğitim Konseyinin (TOTEK) belirlediği "100 Temel Seminer Konusu" ile ilintili olması tercih nedenidir.
6. **Yazının hazırlanması:** Bu derginin yazım kuralları, *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - International Committee of Medical Journal Editors (http://www.icmje.org)* ile uyumludur.

   Yazı standart Word dosyasında, çift satır aralıklı olarak, kenarlarda en az 2,5 cm boşluk kalacak şekilde yazılmalıdır. Başlık sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır. Yazının her bölümü yeni bir sayfadan başlamalı ve şu sırayla olmalıdır: başlık sayfası, özet, metin, teşekkür, kaynaklar, tablo ve başlıkları, şekil altyazıları.

   Başlık sayfaları: İki başlık sayfası hazırlanması gerekmektedir. İlki, a) metnin özlü ve açıklayıcı bir başlığını, b) 35 harfi geçmeyen kısa başlığını, c) tüm yazarların tam isimleri, akademik ve kurumsal ünvanlarını, d) çalışmanın yapıldığı kliniğin veya kurumun adını, e) sorumlu yazarın adresi, telefonu, faks numarası ve e-posta adresini içermelidir. Danışmanlara iletilecek olan diğer başlık sayfası sadece metnin özlü ve açıklayıcı başlığını bulundurmalı, yazarlar ve kurumları hakkında bilgi içermemelidir.

   Özet: İkinci sayfa Türkçe ve İngilizce olarak 200 kelimeyi aşmamalıdır ve alt başlıksız (bütün) olmalıdır. Özet, çalışmanın amacını ve içeriğini kapsamalıdır. İngilizce özet başlık içermelidir. Özetlere anahtar sözcükler eklenmelidir.

   Metin: Yazılırken literatür gözden geçirilmeli ve konuyla ilgili önemli makalelerin kapsandığından emin olunmalıdır. Yazarların kişisel deneyimlerini orijinal çizim ve resimlerle aktarmaları önemli ve yol göstericidir.

   Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Yayımlanmamış sonuçlar ve kişisel görüşmeler kaynak olarak gösterilemez. Gerekli olmadıkça 30'dan fazla kaynak gösterilmemelidir. Kaynak kontrolü önem taşımaktadır ve yazarlardan herhangi bir kaynağın tamamının temini istenebilir. Kaynaklar şu şekilde düzenlenmelidir:

   Süreli yayından makale: Tüm yazarların soyadı, isim baş harfleri, makalenin adı, derginin Indeks Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı, yıl, cilt sayısı ve ilk ve son sayfa numaraları (Örnek: *Ramirez N, Johnston CE, Browne RH. The prevalence of back pain in children who have idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg Am 1997;79(3):364–8.*).

   Kitaptan bir bölüm: Tüm yazarların soyadı, isim baş harfleri, bölümün adı, editörlerin adı, kitabın adı, basım yeri, basımevi, yıl, bölüme ait ilk ve son sayfa numaraları (Örnek: *Milford L. Dislocations and ligamentous injuries. In: Crenshaw AH, editor. Campbell's operative orthopaedics. St. Louis: CV Mosby; 1987. p. 241-57.*).

   Kitap: Tüm yazarların soyadı, isim baş harfleri, kitabın adı, baskısı, basım yeri, basımevi, yıl (Örnek: *Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.*).
7. **Tablolar:** Yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, her tablonun aynı sayfa üstünde bir başlığı olmalı; tablo içeriğinde derginin sayfa boyutu göz önüne alınmalıdır.

   Resim ve şekiller: Orijinal olmalı, özenle çizilmeli veya yüksek çözünürlükte fotoğraflanmalıdır.
8. Yazılar elektronik posta ile **totbid@totbid.org.tr** adresine iletilmelidir.

İÇİNDEKİLER

Dernek Başkanı'ndan v
Editörden vi
Davetli Sayı Editöründen vii

DERLEME / REVIEW

Kemik metastazının mekanizmaları 514
Mechanisms of bone metastasis
Merter Yalçınkaya

Metastatik hastalarda tanısal algoritmalar 523
Diagnostic algorithms in metastatic patients
Melih Civan, Levent Eralp

Patolojik kırık öncesi değerlendirme 534
Evaluation of impending fractures
Turgay Er, Devrim Özer

Omurga metastazları 538
Spinal metastases
Mert Çiftdemir, Murat Erem

Metafiz yerleşimli metastazlar 544
Metaphyseal metastases
Burçin Keçeci, Murat Hız

Uzun kemik diyafizer metastazları 549
Diaphyseal metastases of long bones of the extremities
Kerem Başarır, Mustafa Onur Karaca

Pelvis metastazları 556
Metastases of the pelvis
Bülent Erol, Bahattin Kerem Aydın

Meme kanseri kemik metastazlarının tanı ve tedavisi 566
Breast cancer metastasis to bones –diagnosis and treatment
Ulukan İnan, Aytek Hüseyin Çeliksöz

Prostat kanseri kemik metastazları 573
Prostate cancer metastases
Mehmet Yalçınozan, Osman Rodop, Kaan Erler

Akciğer kanseri kemik metastazları 578
Lung cancer metastases to bone
Hüseyin Sina Coşkun, Nevzat Dabak

Böbrek hücreli karsinomda kemik metastazı 585
Bone metastasis in renal cell carcinoma
Volkan Gürkan, Özgür Erdoğan

Tiroid karsinomlarında kemik metastazlarına yaklaşım ve güncel tedaviler 592
Approach to bone metastases in thyroid carcinoma and current treatments
Barlas Göker, Mehmet Ayvaz

Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler 599
Tumors that rarely metastasize to bone
Şefik Murat Arıkan, Tolga Tolunay, Recep Öztürk

Kemik metastazlarında sistemik tedaviler 607
Systemic treatment options for bone metastases
Ulus Ali Şanlı, Murat Karateke, Elvina Almuradova

Metastatik kemik lezyonlarında radyoterapinin yeri 614
Radiotherapy in bone metastases
Korhan Özkan, Tarık Sarı

Bisfosfonatlar 622
Bisphosphonates
Mehmet Ali Deveci, Serdar Özbarlas

İskelet metastazlarında minimal invaziv tedaviler 627
Minimally invasive treatments in skeletal metastases
Önder Ofluoğlu, Seyit Ali Gümüştaş

Toplantı ve Kongreler

DERNEK BAŞKANI'NDAN...

Değerli Meslektaşlarım,

Dergimizin 2019 yılı son sayısından sizlere hitap etmek 2019–2021 dönemi TOTBİD Yönetim Kurulu başkanlığına geldikten sonraki ilk eylemlerimden birisi.

Etik değerlere bağlı kalarak insan sağlığı için çalışmak tartışmasız öncelikli görevimiz. Etik değerler hekim-hekim, hekim-hasta, hekim-endüstri ilişkileri ve yayın etiğini kapsıyor. Yönetim Kurulu olarak bu en önemli değerimizi korumak ve yükseltmek için çalışacağız.

Kötü huylu kemik tümörleri ortopedinin en az tercih edilen alt dallarından birisi ama aynı zamanda yaşamsal boyutu nedeniyle de en önemlilerinden. Olumlu yürüyen bir tedavi sürecinde bu dal ile uğraşan meslektaşlarımızın diğer meslektaşlarından daha mutlu olduklarına eminim. İşlerinin güçlüğü oranında, sonuçta elde ettikleri haz da o oranda yüksektir.

Gerek primer gerekse metastatik ortopedik tümörlerde, büyük merkezlerin dışında çalışan meslektaşlarımızın olgulara yaklaşımı, sizlerin de bildiği gibi son derece önemlidir. Önünüzdeki dergide bu konuyu irdeleyen ve meslektaşlarımıza yol gösteren bir konu başlığına rastlamadım; umarım diğer konular içinde yer almıştır. Bir önemli konu da şu: Diğer cerrahi disiplinlerin bir yumuşak doku tümörünü lipom veya fibrom ön tanısıyla çıkarmaya girişmeleri, sonuçta tümörün kötü huylu olduğunun belirlenmesi karşısında ne yapılabilir?

Çok önemli bir konuda, çok değerli bir dergi sayısı ile karşı karşıyasınız. Editörümüz Dr. İrfan Esenkaya, önceki editörümüz Dr. Önder Kalenderer, konuk editörümüz Dr. Yusuf Yıldız'ı kutlar, kendilerine ve katkı yapan yazarlara teşekkür ederim.

Önceki başkanımız, derginin de önceki sahibi ve yazı işleri müdürü Sayın Dr. İrfan Öztürk'e de emekleri için teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Halit Pınar
TOTBİD Yönetim Kurulu Başkanı

EDİTÖRDEN...

Sayın Meslektaşlarım,
TOTBİD Dergisi'nin Değerli Okurları,

29. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 22–27 Ekim 2019 tarihleri arasında Antalya'da yapıldı. Ortopedi ve Travmatoloji ailesini bir araya getiren kongremizin, yoğun emek gerektiren bilimsel programının hazırlanmasında emeği geçen ve katkıda bulunan, başta kongre düzenleme kurulu olmak üzere, bilimsel kurula, birikimlerini bizlerle paylaşan konuşmacılara ve kongreyi zenginleştiren katılımcılara TOTBİD Dergisi çalışma grubu olarak teşekkür ederiz. Ele alınan ve yoğun ilgiyle izlenen oturumlar, çalışma dönemimiz içinde konu seçiminde bizlere yol gösterici olacaktır.

29. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi esnasında 24 Ekim 2019 tarihinde TOTEK Seçimli Genel Meclisi ve 25 Ekim 2019 tarihinde TOTBİD Genel Kurulu yapıldı.

TOTBİD Genel Kurulunda 2019–2021 dönemi için TOTBİD YK başkanı olarak seçilen Prof. Dr. Halit PINAR'ı ve yeni seçilen kurul üyelerini tebrik eder, 2017–2019 döneminde TOTBİD YK başkanı olarak görev yapan Prof. Dr. İrfan Öztürk ve kurul üyelerine de emekleri ve özverili çalışmaları için teşekkür ederiz.

Ayrıca, 2019–2021 dönemi için TOTEK YK başkanı olarak seçilen Doç. Dr. Önder Kalenderer'i ve yeni YK'yi tebrik eder, önceki YK başkanı Prof. Dr. Nevres H. Aydoğan'a ve görevleri sona eren YK üyelerine de, ortopedi ve travmatoloji eğitimine yaptıkları katkı ve emekleri için teşekkür ederiz.

TOTBİD Dergisi, Derneğimizin resmi yayın organıdır. Derginin sahibi (ve yazı işleri müdürü) TOTBİD adına TOTBİD başkanıdır. TOTBİD YK üyeleri, TOTEK başkanı, Dergi editörü ve editör yardımcıları Dergi'nin yayın kurulunu oluştururlar (TOTBİD Dergisi Yönergesi, Madde 1, 2 ve 3). Bu sayıdan itibaren, Dergi'nin sahibi (ve yazı işleri müdürü) ile yayın kurulunda görev alan üyeler değişmiş bulunmaktadır. TOTBİD Dergisi'nde çalışma dönemimizdeki desteklerinden dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğumuz, önceki TOTBİD başkanımız (Dergi'nin sahibi ve yazı işleri müdürü) Prof. Dr. İrfan Öztürk'e, YK üyelerine ve önceki TOTEK başkanımız Prof. Dr. Nevres H. Aydoğan'a, yayın kuruluna yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederiz. Önümüzdeki dönem birlikte çalışmaktan onur duyacağımız, TOTBİD başkanımız (Dergi'nin sahibi ve yazı işleri müdürü) Prof. Dr. Halit Pınar'ı ve yayın kurulu üyelerini de tebrik eder, başarılar dileriz.

Tıp bilimi bir taraftan insan ömrünü uzatmak için araştırmalar yaparken, diğer taraftan da bu uzamış süreç içerisinde karşılaşılan hastalıkların tedavisine çözüm üretmek için araştırmalarına aralıksız devam etmektedir. Fiziksel şartlar, kimyasal etkenler ya da radyasyona dayalı olumsuz çevre koşulları, sağlığımızı olumsuz yönde etkilemektedir. Primer kemik ya da yumuşak doku kanserleri yanında primeri başka organlara ait kanserlerin iskelet sistemine olan metastazları (iskelet ilişkili olaylar), yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemekte ve hastayı başkalarına bağımlı hale getirebilmektedir. TOTBİD Dergisi'nin 2019-06. sayısı "Metastazlar" konusuna ayrıldı. İçerik olarak; kemik metastazlarının mekanizmaları, tanısal algoritmalar, patolojik kırık öncesi değerlendirmeler, farklı kemik bölgelerine metastazlar, diğer organ kanserlerinin kemiğe metastazları, sistemik tedaviler, radyoterapi ve bisfosfonatların tedavideki rolleri ile minimal invaziv yaklaşımlar ele alındı. Bu sayının planlanması ve hazırlanmasındaki katkılarından dolayı, önceki editörümüz Doç. Dr. Önder Kalenderer'e, davetli editör Prof. Dr. Yusuf Yıldız'a, bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli yazarlara, çalışma ekibim adına teşekkür ederim.

En içten saygılarımla.

Prof. Dr. İrfan Esenkaya
TOTBİD Dergisi Editörü

DAVETLİ SAYI EDİTÖRÜNDEN...

Sevgili meslektaşlarımız,

TOTBİD Dergimizin bu sayısı kemikteki metastazlara ayırıldı. İnsanların ortalama yaşam süresinin uzaması, teknolojik yeniliklerle beraber hastalıklara daha erken tanı konması ve tedavilere erken başlama ile birlikte kanser vakaları daha sık görülür oldu. Bu da beraberinde, metastazların daha sık görülmesini ve "*skeletal related event*" denen, kemik ile ilgili önemli sorunların sıklığını artırdı.

Eskiden kemik metastazı olduğunda her şeyin bittiği, hastanın çok kısa bir ömrü kaldığı düşünülürken, artık hastalar metastazları ile beraber daha uzun yaşamaya başladılar; hattâ, nadir durumlarda hastalıklarından tamamen kurtulabilir hale geldiler. Artık metastatik hastalarda "kalan kısa ömürlerinde idare edecek" tedaviler değil, toplum hayatına geri döndürecek, maksimum fonksiyon ile üretkenliğini devam ettirecek tedaviler uygulanmakta. Bu durumda hepimize düşen görev, tümörleri ve metastazlarını daha iyi tanımak ve tedavi etmek oldu.

Primer tümörlerimizin sayıca çok az olmasına rağmen çok fazla çeşitli olmasına tam bir tezat oluşturan metastatik kemik tümörleri, aslında sayıca kat kat fazla olduğu halde bunların da büyük kısmı bir elin parmaklarını geçmeyecek sayıda tümörlerden köken almaktadır.

Metastazların oluşum mekanizmaları, tanıları, komplikasyonları ve değişik tedavilerini bu sayıda sizin için toparlamaya çalıştık; iyi okumalar diliyoruz.

Prof. Dr. H. Yusuf Yıldız
Davetli Editör

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:514–522
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.66
DERLEME

Kemik metastazının mekanizmaları

Mechanisms of bone metastasis

Merter Yalçınkaya

İstanbul Ortopedi Grubu, Şişli, İstanbul

Kemik metastazı sık rastlanılan, kemiğin mimari yapısını zayıflatarak dayanılmaz ağrı ve patolojik kırıklara neden olabilen, hayatı tehdit eden düzeylerde hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu gibi ciddi klinik sorunlara yol açabilen, kanser olgularının yıkıcı ve masraflı bir komplikasyonudur. Kemik metastazlarının neden olabildiği klinik sorunların önüne geçmek için profilaktik cerrahi girişimlerden, palyatif radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarından, belirli algoritmalar eşliğinde yararlanılmaktadır. Tüm bunlara rağmen, bir kanser türü kemiğe metastaz yaptıktan sonra, bu kanser türünün sıklıkla tedavi edilemez bir aşamaya geldiği kabul edilir. Bu görüşün değişebilmesi için, kemik metastazının nasıl geliştiğinin, hücresel düzeyde olan etkileşimlerin neler olduğunun ve kilit rol oynayan moleküler yapıların hangi kaskadlar üzerinden kemik metastazına neden olduğunun çok iyi anlaşılması gerekmektedir. Ancak bu şekilde kemik metastazını engelleyebilecek hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilebilir ve kanser hastalarının kemik metastazı endişeleri azaltılabilir. Kemik metastazının mekanizmaları, metastaz gelişim teorileri ve olası tedavilere ışık tutabilecek hücresel moleküler etkileşimler özet olarak bu derlemede yer almaktadır.

Anahtar sözcükler: kemik metastazı; osteolitik; osteoblastik; osteoklastogenezis

Bone metastasis is a destructive and costly complication of cancer cases that can cause unbearable pain and pathological fractures by weakening the architectural structure of the bone, and serious clinical problems such as hypercalcemia at life threatening levels and spinal cord compression. Prophylactic surgical procedures, palliative radiotherapy and chemotherapy are used in the management of bone metastases within certain algorithms in order to prevent the clinical problems it may cause. Nevertheless, when a cancer metastasizes to bone, the patient is often considered to be at an incurable stage. In order to change this fate, it is necessary to understand how bone metastasis develops, which interactions at cellular level occur, and which cascades of key molecular structures cause bone metastasis. Only in this way can targeted treatment strategies that can prevent bone metastasis be developed, and bone cancer metastasis concerns of cancer patients may be reduced. In this review, the mechanisms of bone metastasis, theories of metastasis, and cellular molecular interactions that may shed light on possible treatments are summarized.

Key words: bone metastasis; osteolytic; osteoblastic; osteoclastogenesis

Kemik metastazı kanser olgularında sık rastlanılan bir komplikasyondur. İlerlemiş meme veya prostat kanseri olgularının yaklaşık %70'inde[1], akciğer, kolon, mide, mesane, uterus, rektum, tiroid ya da böbrek kanseri olgularının ise yaklaşık %15–30'unda kemik metastazı gelişir.[2] Kemik metastazının gerçek insidansı bilinmemesine rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 350.000 kişinin kemik metastazı ile birlikte öldüğü tahmin edilmektedir.[3]

Bir kanser türü kemiğe metastaz yaptıktan sonra, bu kanser türünün sıklıkla tedavi edilemez bir aşamaya geldiği kabul edilir. Kemik metastazı gelişmiş olan meme kanseri olgularının sadece %20'sinin kemik metastazının fark edilmesinden sonra beş yıl hayatta kalabildiği bilinmektedir.[4] Normal kemik homeostazını ve *remodelling* özelliğini bozarak kemiğin mimari yapısını zayıflatan kemik metastazlarının neden olduğu ağrı, patolojik kırık, hayatı tehdit eden düzeylerde hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu

• İletişim adresi: Doç. Dr. Merter Yalçınkaya, İstanbul Ortopedi Grubu, Teşvikiye Mah. Hakkı Yeten Cad. Unimed Center, 19/3, Fulya, Şişli, 34365, İstanbul Tel: 0530 - 260 85 11 e-posta: merter_99@hotmail.com
• *Geliş tarihi: 6 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

gibi klinik sorunlar ise genellikle hastalar açısından yıkıcı etkilere neden olur. Tüm bu nedenlerden dolayı, kemik metastazı kanserlerin ciddi ve masraflı bir komplikasyonudur.

Kemik metastazları osteolitik ya da osteoblastik karakterde olabilir. Bu sınıflama aslında normal kemik yapım-yıkım dengesinin bozulmasının iki uç örneğini temsil etmektedir. Osteolitik kemik metastazlarının sıklığı osteoblastik karakterde olanlara göre daha fazladır ve bunlar patolojik kırık ve hiperkalsemiye daha fazla neden olur. Tüm kanserler kemikte aynı tip metastaza neden olmaz. Meme ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri sıklıkla osteolitik lezyonlara yol açarken prostat kanserinin kemik metastazları osteoblastik karakterde görünür.[5,6] Zaman zaman aynı hastada osteolitik ve osteoblastik lezyonlar bir arada bulunabilmektedir. Meme kanserlerinin neden olduğu kemik metastazlarının %85'i osteolitik görünümde iken, %15'i osteoblastik ve mikst karakterdedir.[5,7]

Metastazlar açısından, kemiğin sıklıkla hedef organ haline gelmiş olmasının bazı nedenleri vardır. Öncelikli neden, kırmızı kemik iliğinin sahip olduğu yüksek kan akımının metastatik bir odağın gelişimi için uygun bir alan oluşturmasıdır.[8] Ayrıca, tümör hücrelerinin ürettiği adhesiv moleküller, bu hücrelerin kemik iliği stromal hücrelerine ve kemik matriksine bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma ile, tümör hücreleri anjiyogenik faktörler ve kemik rezorpsiyonuna neden olan faktörleri üretmeye başlar; böylelikle, kemik içerisinde tümöral büyümenin önü açılmış olur.[9] Kemik aynı zamanda, *transforming* büyüme faktörü-β (TGF-β), insülin-benzeri büyüme faktörü (ILGF) I ve II, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve kalsiyum gibi birçok büyüme faktörüne büyük bir depo görevi de görür.[10] Kemik rezorpsiyonu esnasında salınan ve aktive olan bu faktörler tümör hücrelerinin çoğalması için verimli bir zemin hazırlar.[11] Kemik metastazı mekanizmaları içerisinde "Tohum-toprak hipotezi" olarak adlandırılan bu süreç ilk olarak 1889 yılında Stephan Paget tarafından ortaya konulmuş[12] ve kemik metastazının hayvan modellerindeki bulguları ile de desteklenmiştir. Bu hipotezin özünde "*Bir bitki tohum üretmeye başladığında, bu tohumlar her yöne taşınır. Ancak, sadece uygun ortama sahip bir toprağa düşen tohumlar büyüyebilir.*" görüşü yatmaktadır. Bu asırlık kavram, kanser metastazı anlayışımızın halen temel ilkesidir ve bu ilke, ilerleyen bölümlerde anlatılacak olan kısır döngü kavramındaki kemik ve tümör hücreleri tarafından üretilen moleküllerin araştırılmasındaki mevcut ilerlemeye rehberlik etmektedir.

Kemiğin metastaz açısından "verimli bir toprak" olmasına rağmen, meme, prostat ve akciğer dışındaki organların kanserleri nadiren kemikte metastatik koloni oluşturur. Endometrium kanseri, üretelyal ve baş-boyun tümörlerinin kemik metastazlarına meme veya prostat kanser metastazlarına oranla daha az rastlanır. Buradan yola çıkarak, meme ve prostat karsinomlarının bazı intrinsik özelliklerinin kemik metastazı gelişimine daha kolay yol açtığını söyleyebiliriz. Bu özellikler; 1) primer odaktan ayrılma, çevre yumuşak dokulara yayılma, intravazasyon, ekstravazasyon ve kemik matriks degradasyonu, 2) primer odaktan ayrılma ve metastatik alanda biriktirme için gerekli olan hücre yapışma moleküllerinin (CAM) ekspresyonunun artması veya kaybı, 3) vücut içerisinde dolaşıma katılabilmek için göç aktivitesi ve 4) hayatta kalmak için konak immünitesinden kaçma kapasitesinin arttırılması olarak özetlenebilir.[13] Her ne kadar tüm metastatik hücreler bu özelliklere sahipse de, meme ve prostat kanser hücrelerinin kemiğe olan ilgilerini açıklayabilmek için bazı ilâve özelliklere sahip olmaları gerektiği aşikârdır. Bu nedenle, tümör hücrelerinin spesifik bölgelere metastazı, yalnızca kan akımı ile belirlenen basit bir rastgele işlem değildir; aksine, tümör hücrelerinin spesifik özelliklerine ve metastatik bölge ortamındaki destekleyici faktörlere bağlı olan yönlendirilmiş çok aşamalı bir olaylar dizisidir. Paget'in Tohum-Toprak Hipotezi'nden önceki yıllarda konuya bakış daha farklıydı. Berlin'li anatomist William Waldeyer, 1867'de yayımladığı makalesinde, kanser hücrelerinin bitişik dokulara hareketinin bölgesel yayılmadan sorumlu olduğunu, metastazın ise kanser hücrelerinin uzak organlara kan veya lenf kaynaklı yollar ile transfer olmaları sonucu geliştiğini bildirmiştir.[14] Bu ifadeler, kanserin "mekanik" yayılması teorisinin formülasyonuna yol açmıştır.[14] Bu teori, 1928 yılında James Ewing tarafından daha net bir şekilde gündeme getirilmiştir.[15] Ewing, "Neoplastik Hastalıklar" isimli kitabının üçüncü baskısında, metastazların vücut içindeki dağılımını açıklamak için belirli tümör hücrelerinin bazı dokulara olan özel yatkınlıklarını araştırmaya gerek olmadığını belirtmiştir.[14] Ewing'in bu ifadelerinin kitabının dördüncü baskısında yer almıyor olması ise dikkat çekicidir. Bu gelişmeye rağmen, mekanik teori bazı çalışmalar ile ispatlanmaya çalışılmıştır. Batson, vertebral venlerin fonksiyonlarını ve metastazın yayılmasındaki rollerini açıkladığı çalışmasında, akciğer, karaciğer, böbrek, prostat ve tiroid venöz dolaşım yollarının vertebral venöz sistemle bağlantısını göstermiş ve bunun üzerinden vertebral metastazların sıklığını izah etmeye çalışmıştır.[16] Coman ve Delong ise farelerde femoral vene enjekte ettikleri tümör hücrelerinin akciğerde metastatik odak oluşturduğunu, kalbin sol

atriyumuna enjekte ettiklerinin ise periferik organlarda metastaz oluşturduğunu tespit etmişlerdir.[17]

Ewing'in mekanik ve Paget'in seçici (tohum-toprak) teorilerinin metastatik sürece göreceli katkıları halen tartışılmaktadır. Günümüzde genel olarak, her iki teorinin de sürece katkı verdiği kabul edilmektedir.[14] Metastaz lokasyonlarının yaklaşık %30–60'ı, tümör hücrelerinin takip ettikleri lenfatik ve/veya hematojen yol nedeniyle tahmin edilebilir durumdadır.[14,18] Kalan kısım için (kemik metastazları da dâhil), tümör ve konak hücreler arasındaki hücresel ve moleküler seviyedeki etkileşimler metastaz olasılığını ve modellerini belirlemektedir.

Kemik metastazı süreci, kanser hücrelerinin primer tümör odağından ayrılarak (kaçarak) dolaşıma katılması, uzak organ adhezyonu/invazyonu ve misafirperver bir ortamda ya da organda çoğalması olarak özetlenebilir.

KANSER HÜCRELERİNİN KAÇIŞI

Kanser hücrelerinin kötü huylu olma potansiyeli; hücre bazal membranı ve ekstrasellüler matriks proteinlerini bozma, primer odaktan kaçabilme, çevresindeki dokuları istilâ etme ve vasküler sistemlere girme kabiliyetlerine bağlıdır.

Tümör hücrelerinin primer odaktan kaçışı, tümör hücrelerinin bitişik hücrelerden ayrılması ile başlar. Ardından, tümör hücreleri (tümör tarafından üretilen spesifik anjiyogenetik faktörlerin etkisi ile) vasküler sisteme girer ve genel dolaşıma ulaşır. Tümör hücrelerinin primer odakta vasküler sisteme girmesiyle ilgili mekanizmalar ile tümör hücrelerinin vasküler sistemden çıkıp kemik iliğine geçmesi süreci muhtemelen benzerdir. Bu süreçler arasında; tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması, bazal membranın bozulmasına neden olan proteolitik enzimlerin salgılanması ve daha sonra tümör hücrelerinin bazal membrandan göçü bulunur.[19–21]

Tümör hücreleri, bazal membranların yapısını bozmak ve kapiller yataktan hedefledikleri dokunun içerisine geçiş yapmak için bazı proteolitik enzimler salgılar. Bunlardan en önemlisi Tip IV kollajenazdır.[13] Ayrıca, hayvan metastaz kemik modelleri bu süreçte diğer matriks metalloproteinazlarının (MMP'ler) rolünü de desteklemektedir.[22] Prostat kanserine bağlı osteolitik kemik metastazının hayvan deneyi modelinde, MMP-7 eksikliği olan farelerde sitokin reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandının (RANKL) hatalı işlenmesi ve azalmış osteoklast aktivasyonuna bağlı olarak daha az osteoliz olduğu gösterilmiştir.[23] MMP ile kemik metastazı arasındaki ilişki konusunda ikna edici çalışmalara rağmen, MMP inhibitörü ilaçların Faz III klinik çalışmalarının sonuçları aynı ikna edicilik düzeyinde değildir. Bu tutarsızlık, MMP ekspresyonunun tümör hücresinin agresifliği ile ilişkili olduğunu, ancak aralarında nedensel bir bağlantı olmadığını ve tümörogenezin hayvan modelindeki akışının hastalığın insandaki gidişatı ile aynı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Kemik metastazı ile trombosit hücreleri arasındaki ilişki de dikkat çekicidir.[13] Trombositler, dolaşımdaki tümör hücrelerinin etrafını çevirerek onları bağışıklık sisteminden gelebilecek bir saldırıya karşı koruyabilir ve bozulmuş vasküler endotele yapışma yeteneklerini arttırabilir.[24] Bir başka hayvan çalışmasında, meme kanseri hücrelerinin trombosit agregasyonunu ve lizofosfatidik asit salınımını uyardığı, bu durumun interlökin(IL)-8 gibi osteolitik faktör üretimini arttırdığı gösterilmiştir.[25] Aynı çalışmada, bir αIIbβ3 antagonisti ve trombosit agregasyon inhibitörü olan integrilinin osteolitik kemik lezyonunu azalttığı gösterilmiştir.

KANSER HÜCRELERİNİN UZAK ORGAN ADHEZYONU

Tümör hücrelerinin diğer hücrelere ve ekstrasellüler yapılara yapışmasında E-cadherin, integrin ve laminin gibi hücre adhezyon molekülleri görev alır. Farklı metastaz türlerinde ya da metastazın farklı aşamalarında hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonu artabilir ya da azalabilir.[13] Özellikle integrinlerin kanser hücrelerinin vasküler endotelyal hücrelere, laminin ve fibronektin gibi matriks proteinlerine bağlanmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu süreç, tümör kolonizasyonunda anahtar bir ilk adımdır.[26] αvβ3 integrinin ekstrasellüler matriks proteinlerinde bulunan bazı özel peptidlere bağlanmasının[27,28] tümör hücrelerinin kemik endosteumuna girmesinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir; zira, αvβ3 integrin antagonistlerinin kanser hücrelerinin kemiğe invazyonunu engellediği bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir.[29] Kanser hücrelerinin uzak organlara adhezyonunu kolaylaştıran bazı özel ligand-reseptör ilişkileri de vardır. Stromal hücre kaynaklı Faktör 1a (SHKF-1a ya da CXCL12) kemik iliğinde bulunan bir liganddır[30–32] ve bu ligandın meme ve prostat kanser hücresinde yüksek oranda üretilen CXCR4 isimli kemokin reseptörüne ciddi bir affinitesi bulunmaktadır. SHKF-1a/CXCR4 ilişkisinin engellenmesinin prostat kanseri hücrelerinin kemik iliği endotel hücreleri arasından göç etmesini engellediği[33] ve metastatik yükü azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir.[31]

KEMİKTE ÇOĞALMA: OSTEOLİTİK LEZYON OLUŞUMU

Düşünüldüğünün aksine, osteolitik metastazlarda kemik yıkımı tümör hücreleri tarafından değil, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir.[13,34,35] Ancak, osteoklastların aktivasyonundan tümörün türüne göre birçok faktör sorumlu olabilmektedir. En önemli iki faktör, paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) ve TGF-βdır.[13,36]

Kemik metastazı olan bir hastada, metastazın geliştiği kemik içerisinde PTHrP üretimi olur. Artmış lokal kemik PTHrP konsantrasyonu RANKL ekspresyonunu arttırırken osteoblastlardan ve stromal hücrelerden osteoprotegerin salınmasını engeller ve böylelikle osteoklast öncülü hücrelerin üzerinde bulunan RANK üzerinden osteoklastogenezis aktive olmuş olur.[37] Aktive olmuş osteoklastlar kemik yıkımına neden olurken, bir yandan da kemik matriksinden TGF-β salınmasına yol açar. TGF-β, kanser hücrelerinin tekrar uyarılmasına neden olur ve böylelikle kısır döngü başlar. Bu nedenlerle, PTHrP ve/veya TGF-β'nın engellenmesi kemik metastazı tedavisinde ideal bir strateji olarak düşünülmektedir. Zira, TGF-β reseptör-1 kinaz inhibitörü SD-208'in, bir hayvan çalışmasında osteoliz miktarını azalttığı görülmüştür.[38] Benzer şekilde; TGF-β sinyal yolağının inhibitörü olan SMAD-7'nin over-ekspresyonunun melanom metastazı modelinde kemik lezyonlarını azalttığı gözlenmiştir.[39] Meme kanseri hücreleri tarafından üretilen bir transkripsiyon faktörü olan RUNX-2 (ana görevi TGF-β'ya olan yanıtı modüle etmektir) aktivitesinin bloke edilmesinin, tümör büyümesini ve osteolizi azalttığı bir başka hayvan çalışmasında gözlenmiştir.[40] PTHrP monoklonal antikorunun kullanımının ise meme kanseri kemik metastazlarının daha az sayıda ve daha küçük boyutta olması ile sonuçlandığı belirtilmektedir.[41] Yakın zamanda, bir transkripsiyon faktörü olan GLI-2'nin meme kanseri hücrelerinin PTHrP ekspresyonunu düzenlediği, GLI-2 ekspresyonunun azaltılmasının PTHrP *down*-regülasyonuna ve dolayısı ile tümör ilişkili osteolizin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.[42]

Osteolize neden olan diğer faktörler ise IL-6, IL-8, IL-11 ve vasküler endotelyal büyüme faktörüdür ve bu faktörler, PTHrP'nin etkilerini şiddetlendirir.[3,43,44] ILGF-I'in ise kemik metastazı proliferasyonunda rolü vardır.[45,46]

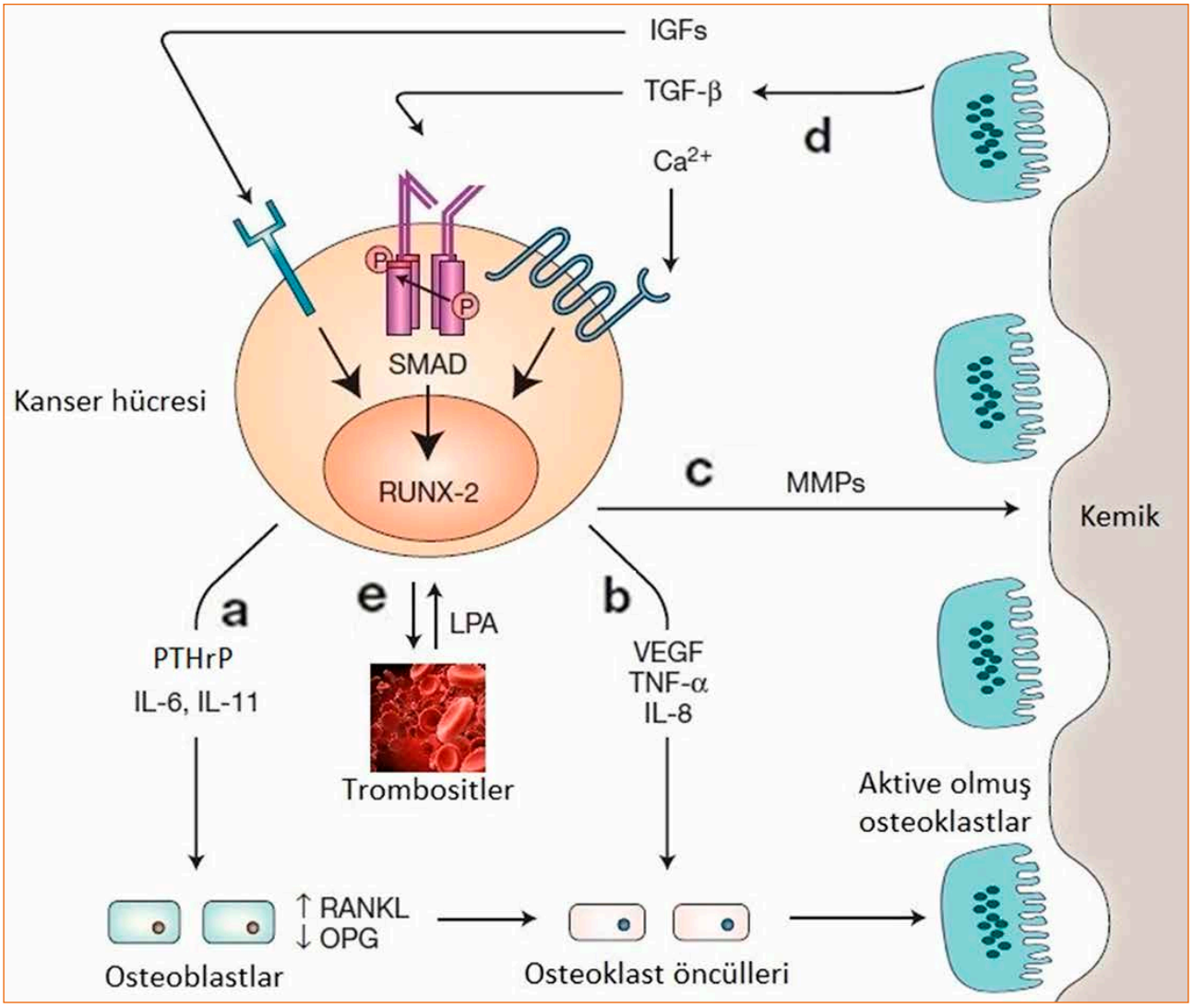
Meme Kanserindeki Osteolitik Metastazlar: Kısır Döngü

Meme kanseri hücreleri, doğrudan ya da dolaylı olarak osteoklast üretimini arttıran faktörler üretir. Bunun karşılığında, osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonu, tümörün büyümesini arttıran ve kemik yıkımını şiddetlendiren büyüme faktörlerinin kemik matriksinden açığa çıkmasına neden olur.[47] Meme kanseri hücreleri ve kemiğin mikro-ortamı arasındaki bu karşılıklı etkileşim, kemik yıkımını ve tümör yükünü artıran bir kısır döngü ile sonuçlanır.

Kemik, aktif olmayan büyüme faktörlerinden zengin bir kaynaktır.[11] Bu faktörler, rezorpsiyon süreci sırasında aktive olur ve ardından meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını uyarır. Osteoklast üretimini uyaran temel faktörün, meme kanseri hücreleri ve birçok *solid* tümör hücresi tarafından üretilen PTHrP olduğu düşünülmektedir.[13,41,48,49] Peptidin osteoklast üretimini uyararak neden olduğu kemik rezorpsiyonuna TGF-β salınımı neden olur. TGF-β, meme kanseri hücrelerinden PTHrP üretiminin artmasına neden olur.[50] PTHrP ekspresyonuna neden olan bir diğer faktörün, src (özellikle v-src) onkogen ekspresyonundaki artış olduğu düşünülmektedir.[13,51] Sonuç olarak; meme kanserinin kemik metastazında görülen bu kısır döngünün neden olduğu kemik yıkımı lokal kalsiyum seviyesinin artması ile sonuçlanır. Meme kanseri hücreleri tarafından eksprese edilen kalsiyum-algılama reseptörleri ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki en ufak değişimleri bile algılar ve PTHrP üretimini teşvik eder.[52,53] Bu etki TGF-β tarafından da arttırılır.

Meme kanseri hücreleri aynı zamanda IL-6, IL-8, IL-11 prostaglandin E2, makrofaj koloni stimülan faktör, IL-1 ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi faktörleri de üretir ya da üretimini uyarır.[49,54,55] Tüm bu faktörlerin osteoklast üretiminin uyarılmasında önemli rolü vardır. Prostaglandin E2, RANKL ekspresyonunu uyarır. Benzer şekilde, hem PTHrP hem de paratiroid hormonu aynı reseptöre (PTHR1) bağlanarak kemik iliği stromal hücrelerinde RANKL ekspresyonunu uyarır. RANKL ise osteoklast üretiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, PTHrP meme kanseri ve diğer *solid* tümörlerin neden olduğu osteolitik kemik yıkımı sürecinin en önemli mediyatörüdür (Şekil 1).

Tanımlanmış moleküler yolakların varlığına rağmen, özellikle meme kanserinin kemiğe metastazı tamamen aydınlatılmış değildir.[56] Güncel çalışmalar kemik iliğine yerleşmiş olan dissemine tümör hücrelerinin (DTH) varlığına odaklanmış durumdadır ve kemikte tespit edilebilen metastatik bir odağın olmadığı hallerde bile kemik iliğinde meme kanserine ait DTH'lerin bulunabildiği gösterilmiştir.[57] Kemik iliğinde DTH varlığının kemik metastazı gelişimi riskini arttırdığı aşikâr ve bunun olumsuz bir prognostik faktör olduğu ifade edilse bile[58,59], DTH'nin tespit edilebildiği hastaların sadece %50'sinde ortalama 10



Şekil 1. Meme kanserinin osteolitik metastazında kemik rezorpsiyonu. Metastatik meme kanseri hücreleri kemiği istila eder ve osteoklastogeneze neden olan faktörleri kemik mikro-çevresine salgılar. Normal kemik remodelling'inde ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunda yer alan sinyal yolları metastatik meme kanseri hücreleri tarafından kullanılmaya başlanır. Tümör tarafından üretilen PTHrP, IL-6 ve IL-11, osteoblast kökenli RANKL'ı artırırken osteoprotegerin (OPG) aktivitesini azaltır, sonuç olarak osteoklastogenez artar (**a**). Tümör hücreleri tarafından salgılanan IL-8, TNF-a ve VEGF de osteoklast oluşumunu artırır, ancak bu durum RANK-RANKL etkileşiminden bağımsız olarak gerçekleşir (**b**). Tümör hücrelerinden üretilen MMP'ler osteoklastların tutunması için kemik yüzeyini hazırlar (**c**). Kemik rezorpsiyonundaki artış, mineralize kemik matriksinden TGF-β, ILGF ailesinin üyeleri ve kalsiyum gibi faktörlerin salınımına yol açar (**d**). TGF-β, daha fazla osteolitik faktör üretmesi için tümör hücrelerini uyarır (muhtemelen SMAD'ler ve transkripsiyon faktörü RUNX-2 yardımlı sinyalleşme yoluyla). Böylece, osteolitik kemik metastazlarının kısır döngüsü başlar. Ek olarak, ILGF'ler büyüme ve hayatta kalma sinyalleri sağlar ve artmış kalsiyum konsantrasyonu da tümör hücresi aktivasyonuna yol açabilir. Meme kanseri hücreleri, trombosit agregasyonunu ve trombosit kaynaklı LPA salınımını teşvik eder; meme kanseri hücrelerinde LPA reseptörlerinin aktivasyonu proliferasyonu artırır (**e**).

yıllık bir takip sürecinin sonrasında kemik metastazı geliştiği gösterilmiştir.[60] Kemik metastazı olmaksızın kemik iliğinde DTH saptanan hastaların (bir diğer adıyla minimal rezidüel hastalık durumunda bulunan hastalar) dâhil edildiği bir çalışmada, bisfosfonat tedavisi alan hastaların kemik iliklerinde tedavi sonrasında DHT tespit edilemediği belirtilmiştir.[61] Bisfosfonatların belirgin anti-tümör etkisinin, minimal rezidüel hastalık statüsünde bulunan kişilerde, aşikâr metastazı bulunan hastalara oranla daha selektif olduğu, hastalıksız sağkalım sürelerini ise belirgin uzattığı düşünülmektedir.[56]

KEMİKTE ÇOĞALMA: OSTEOBLASTİK LEZYON OLUŞUMU

Osteoblastik metastazların mekanizması ve etkileyen faktörler, netlik kazanmamış durumdadır.[2,13] Bu faktörler arasında üzerinde en çok durulanı endotelin-1'dir. Endotelin-1'in (ET-1), meme kanserinin neden olduğu osteoblastik metastazlarda etkin rol oynadığı düşünülmektedir.[62] ET-1'in kemik organ kültürlerinde kemik yapımını ve osteoblast proliferasyonunu uyardığı[63], prostat kanserinin neden olduğu osteoblastik metastazlarda ise serum ET-1 seviyelerinin yükseldiği belirtilmektedir.[64] Osteoblastik metastazın oluşturulduğu bir hayvan modelinde, selektif endotelin-1A reseptör antagonisti tedavisinin hem osteoblastik metastazları hem de tümör yükünü azalttığı gösterilmiştir.[62] Bu sonuçlar, tümörün neden olduğu osteoblast uyarıcı aktivitenin engellenmesinin tümör büyümesini ve osteoblast aktivitesini azalttığı, osteoblastik metastazlarda tümörün osteoblast aktivitesini uyardığı, osteoblastlardan salınan büyüme faktörlerinin ise tümör büyümesini arttırdığı; sonuç olarak, bir kısır döngü sürecinin osteoblastik metastatik lezyon oluşumunda da işlediği izlenimini vermektedir.

ET-1, endotelin-A reseptörü üzerinden osteoblastları uyararak patolojik yeni kemik oluşumuna neden olur.[65] ET-1 aynı zamanda WNT (*"wingless"* ve *"int-1"* ifadelerinden oluşturulmuş bir kısaltma) antagonisti olan *dickkopf homolog 1*'in (DKK-1) otokrin üretimini azaltarak WNT sinyal yolağını aktive eder.[66] WNT sinyal yolağı, normal osteoblast diferansiyasyonu ve fonksiyonu üzerinde kilit etkiye sahiptir. DKK-1 osteoblast aktivitesi ile osteoblastik kemik metastazı sürecinin ana düzenleyicisidir; DKK-1 ile osteoblast aktivitesi arasında belirgin bir ters ilişki mevcuttur. DKK-1 düzeyi hem metastatik odakta üretilen hem de prostat kanseri hücrelerinin ürettiği ET-1 ile kontrol edilir.

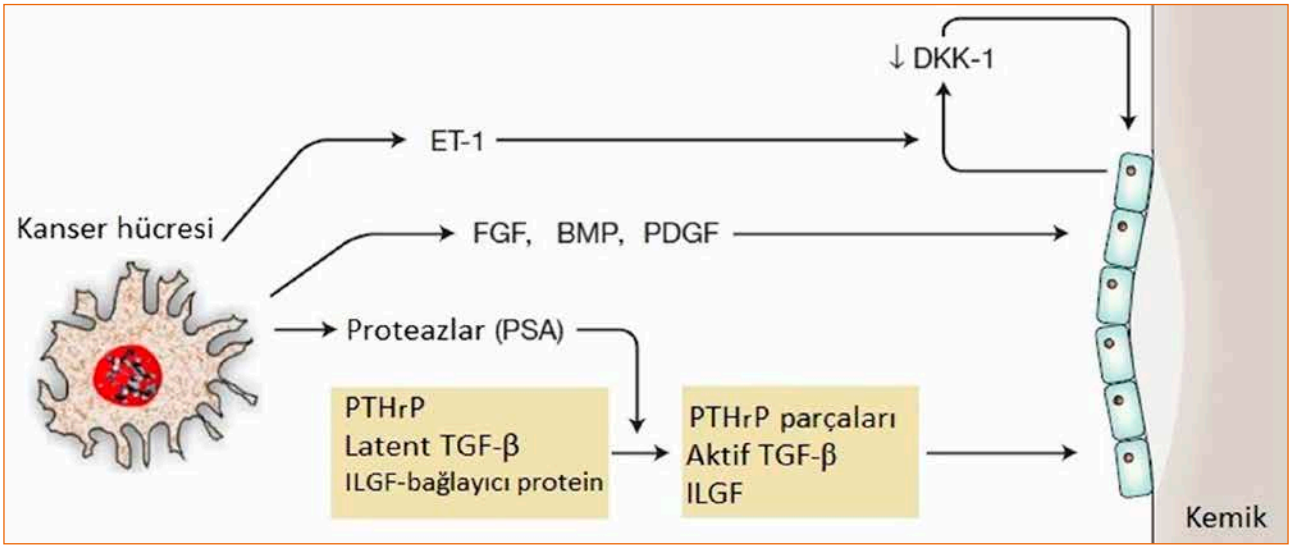
Osteoblastik kemik metastazı sürecini tetikleyen diğer faktörler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Endotelin-1 dışında, PDGF[67], ürokinaz[68,69], prostat spesifik antijen (PSA)[70], TGF-β, FGF[71,72] ve BMP'nin[73] de süreçte aktif rol oynadığı düşünülmektedir.

Prostat Kanserindeki Osteoblastik Metastazlar

Prostat kanseri hücrelerinin ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünü (u-PA) fazla üretmelerinin kemik metastazını arttırdığı gösterilmiştir.[68] Kafa karıştırıcı olan, prostat kanserinin, neredeyse her zaman PTHrP ekspresyonu yapmasına rağmen, neden olduğu metastazların sıklıkla osteoblastik olmasıdır. Bunun nedeni PSA ile ilgili olabilir. Prostat kanser hücreleri aynı zamanda bir kallikrein serin proteaz ailesi üyesi olan PSA salınımı da yapmaktadır. PSA, PTHrP'yi N-terminal ucunda böler, geri kalan parça klasik PTH/PTHrP kaskadının aktivasyonunu sağlayamaz ve böylelikle tümör uyarımlı kemik rezorpsiyonu gelişmez.[70] Ayrıca, PTHrP bölünmesinden geriye kalan PTHrP-1-23 parçası osteoblastik kemik yapımının güçlü bir uyarıcısıdır. Sonuç olarak; PSA'nın neden olduğu proteoliz PTHrP'yi inaktive etmez ama osteolitik bir süreci osteoblastik bir yöne çevirir.

PSA aynı zamanda kemik metastazı gelişimi esnasında ILGF-I, II ve TGF-β gibi osteoblastik büyüme faktörlerinin aktive olmasını da sağlar.[70] ILGF'nin bağlanma proteininden proteolitik bölünmesinin ve latent TGF-β'nın PSA tarafından aktif forma dönüştürülmesinin osteoblast uyarılmasına katkıda bulunuyor olabileceği iddia edilmektedir (Şekil 2).[74,75] Tüm bunların dışında, BMP-7 ekspresyonunun azalmasının prostat epitelinin invaziv ve metastatik davranışını teşvik edebileceği[76], PDGF'nin osteoblastik kemik metastazı gelişimini uyarabildiği ve PDGF'nin baskılandığı durumlarda osteoblastik yanıtı baskılayarak osteosklerotik kemik lezyonlarını azalttığı gösterilmiştir.[67]

Prostat kanserinde görülen kemik metastazları ağırlıklı olarak osteoblastiktir ve düzensiz kemik trabeküllerinin sayısı artmış durumda olur.[77] Her ne kadar osteoklast sayısında artış olduğunu gösteren bir histolojik kanıt olmasa da, prostat kanserinin kemik metastazlarında kemik rezorpsiyon *marker* düzeylerinde artış olmaktadır ve bu artış kemik metastazının olmadığı prostat kanseri hastalarındaki kemik rezorpsiyon *marker* düzeylerine göre belirgin olarak daha fazladır.[49,78] Bu nedenle, prostat kanserinde kemik rezorpsiyon *marker*'ları kemik metastazının yaygınlığını PSA değerlerine göre daha doğru yansıtan değerlerdir. Güncel çalışmalarda, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun engellenmesiyle prostat kanseri hastalarında iskelet sistemi ilişkili rahatsızlıkların azaltılması önerilmektedir.[79] Prostat kanserinin araştırıldığı bir hayvan çalışması ise osteoklastik aktivitenin engellenmesinin osteoblastik metastazı önlemediğini göstermiştir.[80] O nedenle, kemik yıkımının osteoblastik metastaz gelişiminden önce gelip gelmediği veya artmış kemik oluşumunun bir sonucu olup olmadığı halen tartışmalıdır. Yi ve ark.'nın yaptıkları bir osteoblastik metastaz hayvan modelinde, kemik yıkımının kemik oluşumundan önce geliştiği ve osteoklast aktivasyonunun osteoblastik metastaz gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.[67]



Şekil 2. Prostat kanserinin osteoblastik metastazında kemik oluşumu. Prostat kanseri hücreleri, osteoblast proliferasyonunu ve yeni kemik oluşumunu ET-1, FGF, BMP ve PDGF gibi faktörlerin kemik mikro-çevresine salınması ile uyarır. Tümör tarafından üretilen ET-1, WNT yolu inhibitörü DKK-1'in salgılanmasını azaltarak osteoblast aktivitesini uyarır. Tümör hücresi tarafından üretilen proteazlar (en belirgin olanı prostat spesifik antijendir) PTHrP, TGF-β ve ILGF'yi bağlayıcı proteininden ayırır ve osteoblast uyarıcı aktiviteye sahip parçaların oluşmasına neden olur.

KAYNAKLAR

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55(1):61–6. Crossref
2. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004;350(16):1655–64. Crossref
3. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002;2(8):584–93. Crossref
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27(3):165–76. Crossref
5. Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. Cancer 2003;97(3 Suppl):834–9. Crossref
6. Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, Valentin-Opran A, Edouard CM, Meunier PJ. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. Cancer 1983;51(5):918–24. Crossref
7. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. Semin Oncol 2001;28(2 Suppl 6):11–6. Crossref
8. Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto LL, Madsen MT, Bushnell DL, Watkins GL, Argenyi EA, Hichwa RD. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. Blood 1994;83(4):958–63. [Erratum, Blood 1994;84(10):3602.]
9. van der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, Deckers M, Papapoulos S, Löwik C. Monitoring metastatic behavior of human tumor cells in mice with species-specific polymerase chain reaction: elevated expression of angiogenesis and bone resorption stimulators by breast cancer in bone metastases. J Bone Miner Res 2001;16(6):1077–91. Crossref
10. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrati MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. J Biol Chem 1986;261(27):12665–74.
11. Pfeilschifter J, Mundy GR. Modulation of type beta transforming growth factor activity in bone cultures by osteotropic hormones. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84(7):2024–8. Crossref
12. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1889;133(3421):571–3. Crossref
13. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. Cancer 1997;80(8 Suppl):1546–56. Crossref
14. Eccles SA. General Mechanisms of Metastasis. In: Jasmin C, Capanna R, Coleman RE, Coia LR, Saillant G, editors. Textbook of Bone Metastasis. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2005. p.3–26.
15. Ewing J. Neoplastik Diseases: A Treatise on Tumors, 3rd Ed. Philadelphia and London: WB Saunders Co Ltd; 1928.
16. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 1940;112(1):138–49. Crossref
17. Coman DR, Delong RP. The role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column; experiments with tumor-cell suspensions in rats and rabbits. Cancer 1951;4(3):610–8. Crossref
18. Liotta LA, Kohn E. Cancer invasion and metastases. JAMA 1990;263(8):1123–6.
19. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. Nature 1980;284(5751):67–8. Crossref
20. Liotta LA, Mandler R, Murano G, Katz DA, Gordon RK, Chiang PK, Schiffmann E. Tumor cell autocrine motility factor. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(10):3302–6. Crossref

21. Liotta LA, Steeg PS. Clues to the function of Nm23 and Awd proteins in development, signal transduction, and tumor metastasis provided by studies of Dictyostelium discoideum. J Natl Cancer Inst 1990;82(14):1170–2. Crossref

22. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer 2002;2(3):161–74. Crossref

23. Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, Martin MD, Kawai N, Singh RK, Vargo-Gogola TC, Begtrup JL, Peterson TE, Fingleton B, Shirai T, Matrisian LM, Futakuchi M. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL. Cancer Cell 2005;7(5):485–96. Crossref

24. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, Jirousková M, Degen JL. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. Blood 2005;105(1):178–85. Crossref

25. Boucharaba A, Serre CM, Grès S, Saulnier-Blache JS, Bordet JC, Guglielmi J, Clézardin P, Peyruchaud O. Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. J Clin Invest 2004;114(12):1714–25. Crossref

26. Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. FASEB J 1990;4(11):2868–80. Crossref

27. Sung V, Stubbs JT 3rd, Fisher L, Aaron AD, Thompson EW. Bone sialoprotein supports breast cancer cell adhesion proliferation and migration through differential usage of the alpha (v) beta3 and alpha (v) beta5 integrins. J Cell Physiol 1998;176(3):482–94. Crossref

28. Felding-Habermann B, O'Toole TE, Smith JW, Fransvea E, Ruggeri ZM, Ginsberg MH, Hughes PE, Pampori N, Shattil SJ, Saven A, Mueller BM. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(4):1853–8. Crossref

29. Zhao Y, Bachelier R, Treilleux I, Pujuguet P, Peyruchaud O, Baron R, Clément-Lacroix P, Clézardin P. Tumor alphavbeta3 integrin is a therapeutic target for breast cancer bone metastases. Cancer Res 2007;67(12):5821–30. Crossref

30. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 2001;410(6824):50–6. Crossref

31. Sun YX, Schneider A, Jung Y, Wang J, Dai J, Wang J, Cook K, Osman NI, Koh-Paige AJ, Shim H, Pienta KJ, Keller ET, McCauley LK, Taichman RS. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. J Bone Miner Res 2005;20(2):318–29. Crossref

32. Wang J, Loberg R, Taichman RS. The pivotal role of CXCL12(SDF-1)/CXCR4 axis in bone metastasis. Cancer Metastasis Rev 2006;25(4):573–87. Crossref

33. Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. Cancer Res 2002;62(6):1832–7.

34. Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, Beneton MN, Kanis JA. Histomorphometric evidence for osteoclast-mediated bone resorption in metastatic breast cancer. Bone 1994;15(2):161–6. Crossref

35. Boyde A, Maconnachie E, Reid SA, Delling G, Mundy GR. Scanning electron microscopy in bone pathology: review of methods, potential and applications. Scan Electron Microsc 1986;(Pt 4):1537–54.

36. Yin JJ, Chirgwin JM, Taylor SD, Dallas J, Massague J, Mundy GR, Guise TA. Dominant-negative blockade of the transforming growth factor β (TGFβ) type II receptor decreases breast cancer-mediated osteolysis. ASBMR 18th Annual Meeting; 1996. S139. https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr.5650111202

37. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, Elliott J, Horwood NJ, Martin TJ, Gillespie MT. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. Endocrinology 1999;140(10):4451–8. Crossref

38. Mohammad KS, Stebbins EG, Niewolna M, McKenna CR, Walton H, Peng XH, Li G, Murphy A, Chakravarty S, Higgins LS, Wong DH, Guise TA. TGF-beta signaling blockade reduces osteolytic bone metastases and enhances bone mass. Cancer Treat Rev 2006;32(Suppl 3):S29.

39. Javelaud D, Mohammad KS, McKenna CR, Fournier P, Luciani F, Niewolna M, André J, Delmas V,s Larue L, Guise TA, Mauviel A. Stable overexpression of Smad7 in human melanoma cells impairs bone metastasis. Cancer Res 2007;67(5):2317–24. Crossref

40. Javed A, Barnes GL, Pratap J, Antkowiak T, Gerstenfeld LC, van Wijnen AJ, Stein JL, Lian JB, Stein GS. Impaired intranuclear trafficking of Runx2(AML3/CBFA1) transcription factors in breast cancer cells inhibits osteolysis in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(5):1454–9. Crossref

41. Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, Kumagai Y, Dallas M, Boyce BF, Yoneda T, Mundy GR. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. J Clin Invest 1996;98(7):1544–9. Crossref

42. Sterling JA, Oyajobi BO, Grubbs B, Padalecki SS, Munoz SA, Gupta A, Story B, Zhao M, Mundy GR. The hedgehog signaling molecule Gli2 induces parathyroid hormone-related peptide expression and osteolysis in metastatic human breast cancer cells. Cancer Res 2006;66(15):7548–53. Crossref

43. Käkönen SM, Kang Y, Carreon MR, Niewolna M, Käkönen RS, Chirgwin JM, Massague J, Guise TA. Breast cancer cell lines selected from bone metastases have greater metastatic capacity and express increased vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-11(IL-11), and parathyroid hormone-related protein (PTHrP). ASBMR 24th Annual Meeting; 2002. S409. https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr.5650111202

44. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, Story B, Boyce BF, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. J Clin Invest 1995;95(6):2846–52. Crossref

45. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. Endocr Relat Cancer 2001;8(3):197–209. Crossref

46. Yoneda T, Williams PJ, Hiraga T, Niewolna M, Nishimura R. A bone-seeking clone exhibits different biological properties from the MDA-MB-231 parental human breast cancer cells and a brain-seeking clone in vivo and in vitro. J Bone Miner Res 2001;16(8):1486–95. Crossref

47. Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2000;10(2):159–78. Crossref

48. Shen X, Falzon M. PTH-related protein modulates PC-3 prostate cancer cell adhesion and integrin subunit profile. Mol Cell Endocrinol 2003;199(1-2):165–77. Crossref

49. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6213s-6s. Crossref

50. Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, Dallas M, Grubbs BG, Wieser R, Massagué J, Mundy GR, Guise TA. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. J Clin Invest 1999;103(2):197–206. Crossref

51. Li X, Drucker DJ. Parathyroid hormone-related peptide is a downstream target for ras and src activation. J Biol Chem 1994;269(9):6263–6.

52. Buchs N, Manen D, Bonjour JP, Rizzoli R. Calcium stimulates parathyroid hormone-related protein production in Leydig tumor cells through a putative cation-sensing mechanism. Eur J Endocrinol 2000;142(5):500–5. Crossref

53. Sanders JL, Chattopadhyay N, Kifor O, Yamaguchi T, Butters RR, Brown EM. Extracellular calcium-sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. Endocrinology 2000;141(12):4357–64. Crossref

54. Grano M, Mori G, Minielli V, Cantatore FP, Colucci S, Zallone AZ. Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts. Biochem Biophys Res Commun 2000;270(3):1097–100. Crossref

55. Wani MR, Fuller K, Kim NS, Choi Y, Chambers T. Prostaglandin E2 cooperates with TRANCE in osteoclast induction from hemopoietic precursors: synergistic activation of differentiation, cell spreading, and fusion. Endocrinology 1999;140(4):1927–35. Crossref

56. Cawthorn TR, Amir E, Broom R, Freedman O, Gianfelice D, Barth D, Wang D, Holen I, Done SJ, Clemons M. Mechanisms and pathways of bone metastasis: challenges and pitfalls of performing molecular research on patient samples. Clin Exp Metastasis 2009;26(8):935–43. Crossref

57. Langer I, Guller U, Koechli OR, Berclaz G, Singer G, Schaer G, Fehr MK, Hess T, Oertli D, Bronz L, Schnarwyler B, Wight E, Uehlinger U, Infanger E, Burger D, Zuber M; Swiss Multicenter Sentinel Lymph Node Study Group in Breast Cancer. Association of the presence of bone marrow micrometastases with the sentinel lymph node status in 410 early stage breast cancer patients: results of the Swiss Multicenter Study. Ann Surg Oncol 2007;14(6):1896–903. Crossref

58. Braun S, Pantel K. Clinical significance of occult metastatic cells in bone marrow of breast cancer patients. Oncologist 2001;6(2):125–32. Crossref

59. Janni W, Hepp F, Rjosk D, Kentenich C, Strobl B, Schindlbeck C, Hantschmann P, Sommer H, Pantel K, Braun S. The fate and prognostic value of occult metastatic cells in the bone marrow of patients with breast carcinoma between primary treatment and recurrence. Cancer 2001;92(1):46–53. Crossref

60. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF, Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Vincent-Salomon A, Pantel K. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005;353(8):793–802. Crossref

61. Rack B, Janni W, Schoberth A, Heinrigs M, Schindlbeck C, Strobl B, Blankenstein T, Sommer H, Friese K. Secondary adjuvant therapy with zoledronate in patients with early breast cancer: is there an effect on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM)? Breast Cancer Res Treat 2004;88(Suppl 1):S228.

62. Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS. Role of endothelin-1 in osteoblastic bone metastases. Cancer 2003;97(3 Suppl):779–84. Crossref

63. Kasperk CH, Börcsök I, Schairer HU, Schneider U, Nawroth PP, Niethard FU, Ziegler R. Endothelin-1 is a potent regulator of human bone cell metabolism in vitro. Calcif Tissue Int 1997;60(4):368–74. Crossref

64. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, Reddi AH, Piantadosi S, Eisenberger MA, Simons JW. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. Nat Med 1995;1(9):944–9. Crossref

65. Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, Padley RJ, Garrett IR, Chirgwin JM, Guise TA. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(19):10954–9. Crossref

66. Clines GA, Mohammad KS, Bao Y, Stephens OW, Suva LJ, Shaughnessy JD Jr, Fox JW, Chirgwin JM, Guise TA. Dickkopf homolog 1 mediates endothelin-1-stimulated new bone formation. Mol Endocrinol 2007;21(2):486–498. Crossref

67. Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Wang Y, Yoneda T. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. Cancer Res 2002;62(3):917–23.

68. Achbarou A, Kaiser S, Tremblay G, Ste-Marie LG, Brodt P, Goltzman D, Rabbani SA. Urokinase overproduction results in increased skeletal metastasis by prostate cancer cells in vivo. Cancer Res 1994;54(9):2372–7.

69. Rabbani SA, Desjardins J, Bell AW, Banville D, Mazar A, Henkin J, Goltzman D. An amino-terminal fragment of urokinase isolated from a prostate cancer cell line (PC-3) is mitogenic for osteoclast-like cells. Biochem Biophys Res Commun 1990;173(3):1058–64. Crossref

70. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH-like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblasts. J Urol 1996;156(2 Pt 1):526–31. Crossref

71. Matuo Y, Nishi N, Matsui S, Sandberg AA, Isaacs JT, Wada F. Heparin binding affinity of rat prostatic growth factor in normal and cancerous prostate: partial purification and characterization of rat prostatic growth factor in the Dunning tumor. Cancer Res 1987;47(1):188–92.

72. Mansson PE, Adams P, Kan M, McKeehan WL. Heparin-binding growth factor gene expression and receptor characteristics in normal rat prostate and two transplantable rat prostate tumors. Cancer Res 1989;49(9):2485–94.

73. Harris SE, Bonewald LF, Harris MA, Sabatini M, Dallas S, Feng JQ, Ghosh-Choudhury N, Wozney J, Mundy GR. Effects of transforming growth factor beta on bone nodule formation and expression of bone morphogenic protein 2, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase, and type I collagen mRNA in long-term cultures of fetal rat calvarial osteoblasts. J Bone Miner Res 1994;9(6):855–63. Crossref

74. Fielder PJ, Rosenfeld RG, Graves HC, Grandbois K, Maack CA, Sawamura S, Ogawa Y, Sommer A, Cohen P. Biochemical analysis of prostate specific antigen-proteolyzed insulin-like growth factor binding protein-3. Growth Regul 1994;4(4):164–72.

75. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. Biochem Biophys Res Commun 1993;192(2):940–7. Crossref

76. Buijs JT, Rentsch CA, van der Horst G, van Overveld PG, Wetterwald A, Schwaninger R, Henriquez NV, Ten Dijke P, Borovecki F, Markwalder R, Thalmann GN, Papapoulos SE, Pelger RC, Vukicevic S, Cecchini MG, Löwik CW, van der Pluijm G. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis in vivo. Am J Pathol 2007;171(3):1047–57. Crossref

77. Roudier MP, Vesselle H, True LD, Higano CS, Ott SM, King SH, Vessella RL. Bone histology at autopsy and matched bone scintigraphy findings in patients with hormone refractory prostate cancer: the effect of bisphosphonate therapy on bone scintigraphy results. Clin Exp Metastasis 2003;20(2):171–80. Crossref

78. Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, Yamauchi T, Kawai T, Ogata E. Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. J Urol 1997;157(2):539–43. Crossref

79. Oades GM, Coxon J, Colston KW. The potential role of bisphosphonates in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5(4):264–72. Crossref

80. Lee YP, Schwarz EM, Davies M, Jo M, Gates J, Zhang X, Wu J, Lieberman JR. Use of zoledronate to treat osteoblastic versus osteolytic lesions in a severe-combined-immunodeficient mouse model. Cancer Res 2002;62(19):5564–70.

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:523-533
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.67
DERLEME

Metastatik hastalarda tanısal algoritmalar

Diagnostic algorithms in metastatic patients

Melih Civan[1], Levent Eralp[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Taksim EAH, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (emekli), İstanbul

İskelet sistemi, kanser hücrelerinin akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz yaptığı bölgedir. Geçmişte sıklıkla palyatif tedavi yöntemlerinin tercih edildiği ve öncelikle ağrı kontrolünün amaçlandığı iskelet metastazlarının tedavi yaklaşımlarında, son yıllarda kayda değer gelişmeler yaşanmaktadır. Takip protokollerinde modern tanısal araçların rutin yer edinmesi sayesinde metastazlar daha erken tespit edilebilmektedir. Ayrıca, yeni kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, bisfosfonat ve denosumab gibi hedefe yönelik ajanların kullanımları, iskelet sistemi ile ilgili paraneoplastik hadiselerin de görülme sıklığını azaltmıştır. Bu gelişmelere ek olarak, cerrahi teknik seçenekleri de yıllar içinde zenginleşmiştir. Gerektiği zaman, osteosentez günümüzde daha minimal invaziv yöntemlerle ve düşük morbidite ile uygulanabilmekte veya geniş rezeksiyonlar sonrası başarılı rekonstrüksiyon seçenekleri ile kabul edilir fonksiyonel sonuçlar elde edilebilmektedir. Sonuç olarak; patolojik kırık, medulla spinalis basısı, hiperkalsemi gibi iskelet sistemi ile ilişkili hadiselerin sık görüldüğü, çoklu metastazlı olgularda dahi, hayatta kalım süreleri artmıştır. Biz inanıyoruz ki, ortopedik cerrahları metastaz ilişkili senaryolar ile daha sık karşı karşıya getiren bu durumdur. Ortopedik onkolojide halen birincil tümör cerrahisi daha çok alanında eğitimli ya da konuya eğilimli kişiler tarafından uygulanmakta iken, iskelet metastazları ya da patolojik kırıklar daha çok genel ortopedi ve travmatoloji uzmanları tarafından yönetilmektedir. Bu nedenle mevcut derlemede, günlük ortopedi pratiğine de katkıda bulunacağına inanarak, onkolojide iskelet metastazlarına yaklaşımda tanısal algoritmalar anlatılacaktır.

Anahtar sözcükler: iskelet metastazı; kemik metastazı; tanısal algoritma

The bone is the most common tissue for metastatic disease following lung and liver. In most of the cases, palliative treatments and pain control were primary objectives in the past. Recently, significant improvements for the treatment of metastatic disease have been achieved. Today skeletal metastases are being diagnosed earlier due to the follow-up protocols with modern diagnostic tools. Besides, the frequency of the skeletal-related events diminished as a consequence of new chemotherapy and radiotherapy protocols, and target specific agents such as bisphosphonates and denosumab. All of these improvements were followed by expanded surgical techniques. Nowadays, minimally invasive osteosynthesis resulted with lower morbidity rates; new reconstructive surgeries result in acceptable functional outcomes even after broad surgical resections. In the end, even metastatic cases complicated with skeletal-related events such as pathological fractures, spinal cord compression or hypercalcemia are related to longer survival rates. We believe that is the reason orthopedic surgeons encounter these scenarios more often. In the field of oncology, primary tumor surgeries are still performed by specialized surgeons. However, metastatic disease or pathologic fractures are mostly managed by general orthopedic surgeons. For this reason, the subject of this review is the diagnostic algorithms of skeletal metastases, by hoping of contributing the daily orthopaedic practice.

Key words: skeletal metastases; bone metastases, diagnostic algorithm

Metastaz, kanserli dokularda hücreleri bir arada tutan mekanizmanın bozulmasını takiben, sırası ile hücresel göç, anjiyogenez, sistemik dolaşıma katılma, sistemik dolaşımda hayatta kalma ve lokal yanıtların atlatılmasının ardından, hedef organda büyüme ile tanımlanan neoplastik bir oluşumdur.[1-2] Kemiğin en sık görülen malign lezyonu metastazdır.[3] Kanserin akciğer ve karaciğer dokularından sonra üçüncü en sık metastaz yaptığı bölge iskelet sistemidir.[3] İskelet metastazlarının ise büyük bir kısmı, "osteotropik neoplaziler" olarak da adlandırılan, meme ve prostat kanseri kökenlidir (%70).[3] Bu durum, meme ve prostat kanserindeki göreceli uzun yaşam süreleri ya da bu malignitelerin görülme sıklığının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.[4]

- İletişim adresi: Op. Dr. Melih Civan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Taksim EAH, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul
  Tel: 0505 - 820 02 01 e-posta: melihcivan@gmail.com
- *Geliş tarihi: 12 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

İskelet metastazı olan hastalarda yaşam kalitesinin artırılması ve komorbiditelerin önüne geçilebilmesi için, ağrı kontrolü, mevcut patolojik kırıkların önlenmesi ya da tedavi edilmesi hedeflenir. Bu amaçla önceleri palyatif tedavi yöntemleri tercih edilmekte iken, yıllar içinde tedavi yaklaşımlarında kayda değer gelişmeler yaşanmıştır. Pozitron emisyon tomografi (PET) taraması ve bilgisayarlı tomografi (BT) bileşimi (PET-BT) ya da manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi modern tanısal araçların takip protokollerinde yaygın olarak kullanılması ile, metastazlar daha erken tespit edilebilmektedir. Yeni kemoterapi ve radyoterapi protokolleri, bisfosfonat ve denosumab gibi hedefe yönelik ajanların kullanımları, onkolojide iskelet sistemi ile ilgili paraneoplastik sendromların ve komplikasyonların *(Skeletal Related Events –SRE)* görülme sıklığının azalmasını sağlamıştır. Seçili olgularda izole kemik metastazlarının küratif tedavisi amacı ile de cerrahi girişimler hedeflenmektedir. Bütün bu gelişmelere rağmen, metastazların ortalama sıklığı halen bilinmemektedir.[3]

Kanser hastalarında iskelet morbiditesini, kemiğin metastaz yükü ve kanser tedavisinin indüklediği kemik kaybı belirler. Bu nedenle, ortopedik onkolojide cerrahi teknik seçeneklerinin yıllar içinde zenginleşmesi, iskelet metastazlarının yönetiminde önemli avantajları beraberinde getirmiştir. Osteosentez, günümüzde sıklıkla minimal invaziv tekniklerle uygulanabilmekte ya da geniş rezeksiyonlara rağmen başarılı rekonstrüksiyon seçenekleri ile morbiditede kayda değer azalmalara olanak sağlanmaktadır. Dolayısıyla, kırık, medulla spinalis basısı, hiperkalsemi gibi SRE'lerin sık görüldüğü, çoklu *(multiple)* metastazlı olgularda dahi artan hayatta kalım süreleri, ortopedik cerrahların metastaz ilişkili senaryolar ile daha sık karşı karşıya gelmesi ile sonuçlanmaktadır.

KEMİK METASTAZLARINDA TANISAL ARAÇLAR

Kemik metastazları, ağrı, hareket yeteneğinde azalma, patolojik kırıklar, medulla spinalis basısı, kemik iliği aplazisi ve hiperkalsemi ile karakterize morbiditelere, diğer bir tanımlama ile SRE'lere neden olur. Olguların yarısından fazlasında femur tutulumu olmak üzere, çoğunlukla uzun kemiklerin proksimal kısmında görülen patolojik kırıkların kanser hastalarında görülme sıklığı %10 ile %30 arasındadır.[5] Sürekli statik kuvvetlere maruz kalan pelvis, femur ya da vertebral kolon gibi yapılar metastaz sonucu erken dönemde semptomatik olabilirken, kafatası ve kosta gibi yük altında olmayan kemikler çok geç dönemde semptomatik hale gelir.[6,7] Hareket esnasında ağrı, sıklıkla, meydana gelebilecek bir uzun kemik kırığının erken habercisidir.

Kanser hastalarında görülen ağrıların karakteristik özelliği; zor lokalize edilen, geceleri kötüleşen, uyku ya da dinlenmek ile rahatlamayan ve inflamatuvar ya da mekanik karakterde olabilen kemik ağrısı olarak tanımlanabilir. Bu ve bunun gibi iskelet metastazı düşündüren semptomlar ile başvuran hastalarda, görüntüleme yöntemlerinden önce, anemi ya da kemik iliği baskılamasının tespit edilmesi ve kemik yapım-yıkım döngüsü *(turnover)* ile hiperkalseminin tanımlanması amacı ile de tam kan sayımı, serum kalsiyum, fosfor, 25-(OH) vitamin D, alkalen fosfataz, kreatinin, tiroid stimülan hormon, protein elektroforezi, paratiroid hormon seviyeleri gibi yardımcı laboratuvar parametrelerine bakılması esastır. Ağrı ve patolojik kırık dışında hiperkalsemi, ileri evre kanser hastaları için yaygın bir patolojidir. Metastatik hastaların %10'unda metastaz ile ilişkili hiperkalsemi görülmekte iken, olguların büyük bir kısmında, paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP) ile ilişkili paraneoplastik sendrom sonucu hiperkalsemi görülür.[8] Bu laboratuvar tetkiklerinin ardından, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekir.

Düz radyografiler, kemik metastazlarının tespit edilmesinde ucuz, hızlı ve pratik görüntüleme yöntemleridir. Kanserli hastada iskelet metastazlarının radyografik incelemesi düz grafi ile başlamalıdır. Düz grafi ile, hem lezyonun lokalizasyonu hem de komşu eklem bölgeleriyle ilişkisi değerlendirilir. Düz grafinin iskelet metastazlarında özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (%44–50).[9] Düz grafi ile, özellikle bir santimetrenin altındaki lezyonlar gözden kaçabilir. Ayrıca, bir metastazın düz grafide tespit edilebilmesi için kortikal kemiğin %50'sinden fazlasında yıkım meydana gelmiş olması, 1 cm çapından daha büyük olması ve kemik mineral yoğunluğunda en az %25–50 azalma olması gerekir.[10] Düz grafide medüller lezyonlar kortikal lezyonlara göre daha zor tespit edilir. Meme kanserinde prototip lezyon olarak tanımlanan osteolitik kemik metastazları, gri-beyaz tonlu kemik görüntüsü üzerinde radyolüsen siyah oluşumlar olarak görülürken, prostat kanserinin tipik osteoblastik metastazları ise normal tonundan daha beyaz noktalar olarak görüntülenir.[11]

Metastatik lezyonların tespit edilmesinde BT'nin duyarlılığı ise %71 ile %100 arasında değişmektedir. Kemik yıkımı (osteolitik) ve sklerotik lezyonlar ya da artıklar kolaylıkla tespit edilebilirken, kemik metastazlarının yumuşak doku uzanımları da görüntülenebilir. BT'nin bu özellikleri, aynı zamanda başarı ile biyopsi planlanmasında kullanılmasını yaygınlaştırmıştır.[12]

MR görüntülemenin iskelet metastazlarında temel kullanım alanı, medulla spinalis basısının ve kemiğin medüller bölgesindeki lezyonların araştırılmasıdır.

Yöntemin duyarlılığı %82 ile %100 arasında değişkenlik gösterirken, özgüllük %73–100'dür .[13] Bu avantajları nedeni ile, ameliyat öncesi ve radyoterapi planlamasında yaygın olarak MR kullanılmaktadır.

Technetium-99 (^{99m}Tc) sintigrafisi, kanserin birincil evrelemesinde, takip muayenelerinde, kür sonrası rutin taramalarda yaygın olarak kullanılan, göreceli olarak pahalı olmayan ve tüm vücudu tarayabilen bir yöntemdir. İskelet sisteminde kullanım alanı neoplazi ile sınırlı olmayan sintigrafi, kemiğin vaskülaritesi ve osteoblastik aktivitesi hakkında bilgi verir. ^{99m}Tc sintigrafisinin iskelet metastazlarının görüntülenmesinde %62–89 duyarlılığı ve %40'a varan oranda yalancı pozitifliği bildirilmiştir.[14] Ancak, yine de düz röntgenogramlardan ve BT'den daha duyarlı ve özgündür. Vertebral metastazlarda ise MR, sintigrafiye daha üstündür.[15] ^{99m}Tc-metildifosfonat (MDP) kemik sintigrafisi, iskelet metastazlarının tespit edilmesinde en yaygın kullanılan radyonüklid yöntemdir. ^{99m}Tc-MDP, metastazları radyografiden aylar önce görüntüleyebilir; tüm vücudun taranmasına olanak sağlar, teknik olarak ulaşılabilir, maliyet etkin ve yüksek duyarlılığa sahiptir. Yöntemin tespit yeteneği kemik oluşum mekanizması ile ilişkili olduğu için, özellikle osteoblastik ya da karma (litik-blastik) karakterdeki meme ve prostat kanseri metastazlarında çok yararlıdır.[16] Ancak diğer yönden, reaktif kemik oluşumu içermeyen küçük boyutlu metastazların, intramedüller metastazların ya da saf litik lezyonların tespitinde kullanım alanı kısıtlıdır. Osteoblastik karakterli artroz, inflamasyon ve travma gibi iyi huylu patolojilerde karşılaşılan yanlış-pozitif sonuçlardan ötürü, yöntemin özgüllüğü düşüktür.

PET, metabolik aktivite tespiti ilkesine dayanarak, tümörü direkt görüntülemede kullanılır. Özellikle akciğer (duyarlılık %92, özgüllük %99) ve meme (duyarlılık %92, özgüllük %99) kanserlerinde, kemik sintigrafisine göre üstündür.[17,18] Böbrek ve prostat kanseri kemik metastazlarındaki düşük metabolik aktivite nedeni ile, tanısal isabet oranı daha düşüktür.[19] Son yıllarda PET teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak, yeni radyofarmasötik ajanların kullanımları ile daha yüksek tanısal isabet oranlarına, daha yüksek çözünürlüklere, daha kısa görüntüleme zamanlarına ulaşılmış ve yumuşak doku lokal rekürrensleri ile metastazların aynı görüntülemelerde tespit edilmesi avantajlarına kavuşulmuştur (Tablo 1). Bu avantajlara rağmen, bu ajanlar iskelet metastazlarına %100 özgül değildir. İyi huylu ya da neoplastik olmayan kemik patolojilerinin yanı sıra osteoliz ve osteoskleroz gibi BT'deki morfolojik değişikliklerin de göz önünde bulundurulması ile daha doğru sonuçlara ulaşılması mümkündür. Solid tümörlerde tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında PET-BT ilk sırada yer almaktadır (Tablo 2, Şekil 1).[20]

İskelet metastazlarında, biyopsiler tanısal algoritmalarda yer tutan önemli araçlardır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, çekirdek-iğne biyopsisi ya da açık biyopsi şeklinde yapılabildiği gibi BT ya da MR görüntüleme kılavuzluğunda da yapılabilir. Son yıllarda kullanım alanı bulan genetik temelli ve özel adlandırılması ile "sıvı biyopsiler" kemik iliği ve serumun analizine dayanmaktadır. Kanser hücrelerindeki tümöre özgü mutasyonlar genom, m-RNA veya protezin sentezi temelli tespit edilmeye çalışılarak, metastazların davranış paternleri hakkında öncül bilgiler elde edilebilmektedir (Tablo 3).[9]

UZUN KEMİK METASTAZLARI TANISAL ALGORİTMALARI

Kanser hastalarında iskelet metastazlarının yönetiminde geçmişten günümüze benzer birçok tanısal algoritma yayımlanmıştır.[31–37] Ortopedist ve onkologlara en uygun tedaviyi sunmak amacı ile geliştirilen bu algoritmaların, multidisipliner yaklaşım ile ele alınması ve uygulanması hastaların yararına olacaktır. Kanser hastalarında, spinal instabilite veya patolojik kırık riski taşımayan metastazlar için yalnızca gözlem önerilmektedir. Tedavi ise hastanın genel klinik durumu, ortalama yaşam beklentisi ve kalitesi gibi değişkenlere göre farklılıklar gösterir. Uzun kemik metastazlarına yaklaşımda kullanılan klasik bir algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir.[38]

Agresif bir kemik lezyonunda, primeri bilinen onkolojik hastada ilk cevaplanması gereken soru, kemik lezyonlarının (metastazların) sayısıdır.[34–35] Lezyonun soliter olduğundan emin olunduğunda, tümör ile ilişkili prognostik faktörler incelenmeli ve düz radyografiden PET-BT'ye kadar çok sayıda görüntüleme yöntemleri yardımı ile evreleme yapılmalıdır. Meme kanseri öyküsü olan bir hastada, izole soliter bir kemik lezyonu tespit edildiğinde, en muhtemel tanı iskelet metastazı olmakla birlikte; multipl miyelom, primer kemik tümörü, lenfoma, enfeksiyon, Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm ayırıcı tanıda yer alır. Bu durumda biyopsi yalnızca, tümör benzeri lezyonlarda, ayırıcı tanı gerektiğinde ya da ablatif cerrahi planlandığında uygulanır. Laboratuvar bulguları, hastanın medikal durumu ve tümörün lokal evrelemesi, yapılacak cerrahinin (radikal ya da palyatif) amacını belirler.

Çoklu kemik metastazı durumunda cerrahi her zaman palyatif amaçla yapılır. Bu durumda, kemiğin etkilenme derecesinin hastanın durumundan bağımsız olarak değerlendirilmesi gerekir. Kırık riskinin öngörülebilmesi amacı ile, soliter metastazlarda Mirels'in skorlama sistemi kullanılır.[36] Bu skorlama sistemine göre 9 puan ve üzerindeki lezyonlarda

Tablo 1. İskelet metastazlarının tanısal algoritmalarında radyofarmasötik PET ajanları

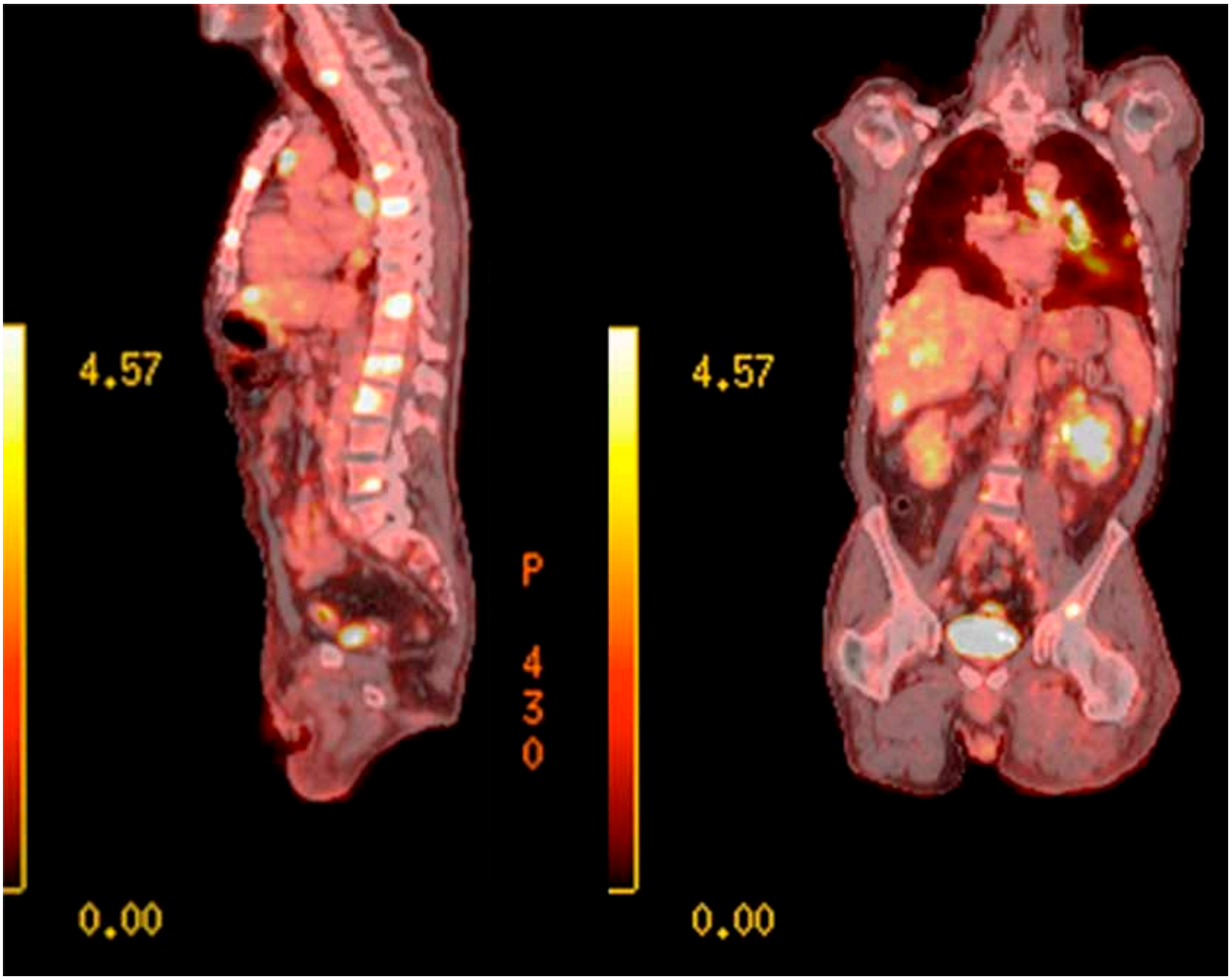
Radyofarmasötik ajan	Özellikleri
^{18}***F-Floride*** (^{18}F-NaF)	Bu ajan ^{99m}Tc-MDP'nin kullanımından çok önce, 1962'de klinik kullanıma girmiş, FDA onayı ise 1972 yılında alınmıştır. Bir dönem popülaritesindeki azalmaya rağmen günümüzde PET-BT görüntüleme nedeni ile yeniden ilgi odağı olmuştur. Shen ve ark.'nın 20 makale ve 1170 hastanın dâhil olduğu meta-analizinde, ^{18}F-NaF-PET ya da ^{18}F-NaF-PET-BT, ^{99m}Tc-MDP kemik sintigrafisi ve ^{18}F-(FDG)-PET-BT'nin tanısal isabet oranları karşılaştırılmıştır. ^{99m}Tc-MDP ile karşılaştırıldığında, ^{18}F-NaF-PET ya da ^{18}F-NaF-PET-BT'nin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. ^{18}F-(FDG)-PET-BT ile karşılaştırıldığında, ^{18}F-NaF-PET ya da ^{18}F-NaF-PET-BT'nin daha yüksek duyarlılık ancak benzer özgüllük oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.[21] ^{18}F-NaF-PET-BT günümüzde %94 tanısal isabet oranına sahiptir.[22] Sampath ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yumuşak doku metastazlarında FDG, kemik metastazlarında ise NaF ile kombine edilen PET-BT, metastatik hastalığın tespit edilmesinde tüm vücut MR, BT ve ^{99m}Tc-MDP sintigrafisi ile kombine taramalara belirgin üstün olarak saptanmış ve bu amaçla kullanılan en iyi yöntem olarak tanımlanmıştır.[23] Bütün bu üstün özelliklerine rağmen inflamatuvar artrit, osteomiyelit, kırık, fibröz displazi, kemiğin Paget hastalığı gibi birçok neoplastik olmayan patolojide, değişken yoğunlukta ^{18}F-NaF tutulumu gözlemlenmektedir. Özellikle osteolitik lezyonların tespitinde kullanılan bu ajanın, yüksek radyasyon dozları ve yüksek maliyeti dezavantajlarıdır.[24]
^{18}***F-Flurodeoxyglucose*** (^{18}F-FDG)	FDG, içerisinde glikoz barındıran ve daha çok neoplastik patolojilerin tespit edilmesinde kullanılan bir ajandır. Konvansiyonel görüntülemelerden önce kemik formasyonundaki değişimlerin FDG ile tespit edilmesi mümkündür. Tedavi edilmemiş litik lezyonlarda FDG tutulumu, sklerotik lezyonlardan daha yüksektir. Bazı çalışmalar, meme kanseri metastazlarının tespit edilmesinde, tek başında sintigrafiye oranla FDG-PET-BT'nin daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu savunmaktadır.[25,26] Bazı merkezlerde, FDG-PET prostat kanserinin yumuşak doku metastazlarının tespit edilmesinde tercih edilmektedir. FDG, nöroendokrin komponenti olan tümörlerin metastaz tespitinde diğer ajanlardan daha başarılıdır.[27] Bu nedenle, FDG-PET-BT küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin litik kemik metastazlarının tespitinde, papiller RCC hastalarında nefrektomi sonrası ve tiroid kanserlerinin kemik metastazlarında başarı ile kullanılmaktadır.
^{18}***F-Fluciclovine***	Bu ajan artmış PSA seviyeleri olan prostat kanseri rekürrensinde ve prostat, meme ve gliom neoplazilerinin tanısında kullanılmaktadır. Bu molekülü diğerlerinden ayıran özelliği, düşük makrofaj tutulumu nedeni ile inflamatuvar hastalıklardaki yanlış pozitiflik oranlarının düşük olmasıdır. Ne yazık ki bu ajanın kemik metastazlarının tespit edilmesindeki başarısı ile ilgili fazla sayıda çalışma yapılmamıştır. Nanni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ^{18}F-Fluciclovine'in ^{11}C-Choline'e oranla lokal, lenf nodu ve iskelet metastazlarını tespit etmede daha başarılı olduğu görülmüştür.[28] Schuster ve ark., negatif tüm vücut taramasına sahip 93 hastanın üçünde ^{18}F-Fluciclovine ile kemik metastazı tespit etmişlerdir.[28] ^{18}F-Fluciclovine ile litik lezyonlarda yoğun bir tutulum gözlenirken, karma litik/sklerotik lezyonlarda orta derecede bir tutulum gözlemlenir. Ancak, çok yoğun litik lezyonlarda hiç tutulum tespit edilemeyen olgular da mevcuttur. Bu ajan ile ilgili mevcut literatürdeki çalışmalar hâlâ yeterli sayıda değildir ve prostat kanser taramasında ^{18}F-Floride PET-BT halen bu moleküle üstün olarak görülmektedir.[14]
^{11}***C-Choline***	Bu ajan, biyokimyasal olarak tespit edilen prostat kanserinin rekürrensinde kullanılma amacı ile 2012 yılında FDA onayı almıştır. Kolinin tümör hücrelerinde fosforile koline dönüşerek tutsak edilmesi ile 20 dakikalık yarı ömrü içinde görüntüleme vermektedir. Prostat kanserinde kemik üretimi rezorpsiyondan sonra meydana geldiği için, osteolitik, osteoblastik ve intramedüller metastazlara rastlanabilmektedir.[29] Geleneksel olarak prostat kanserinin osteoblastik eğilimli kemik metastazlarının tespit edilmesinde sintigrafi ve BT kullanılır. Ancak, bazı çalışmalarda ^{11}C-Choline-PET-BT'nin diğer sintigrafilerden daha üstün olduğu öne sürülmektedir.[30] Ayrıca ^{11}C-Choline-PET-BT sklerotik olmayan ve BT'de görülmeyen metastazları saptayabilme yeteneği kemik taramaya *(bone scan)* üstündür.[29]

FDA, US Food and Drug Administration; PET, pozitron emisyon tomografi; MDP, metildifosfonat; BT, bilgisayarlı tomografi; FDG, florodeoksiglukoz; PSA, prostata özgü antijen; RCC, böbrek hücreli karsinom.

Tablo 2. RECIST kriterlerine göre solid tümörlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri[20]

Görüntüleme/araştırma yöntemi	Duyarlılık (sensitivite) %	Özgüllük (spesifisite) %
^{18}F-NaF-PET-BT	100	97
MR görüntüleme	95	90
SPECT	87	91
^{18}F-(FDG)-PET-BT	98	56
BT	74	56
Kemik sintigrafisi	78	48

RECIST, solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterleri; PET, pozitron emisyon tomografi; BT, bilgisayarlı tomografi; MR, manyetik rezonans; SPECT, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; FDG, florodeoksiglukoz.



Şekil 1. Yumuşak doku sarkomu nedeni ile takipli 71 yaşındaki hastada, yapılan PET sonucunda frontal planda yaygın karaciğer ve sol böbrek, sagittal planda yaygın vertebral metastazlarının teşhis edilmesi.

yılda %33 kırık riski ön görülmekte iken, 12 puanda bu risk yılda %100'dür (Tablo 4). Hastada birden fazla primer kanser tipi mevcut ise, hedef bölgeye ince iğne ya da çekirdek *(core)* biyopsi uygulaması yapılır.

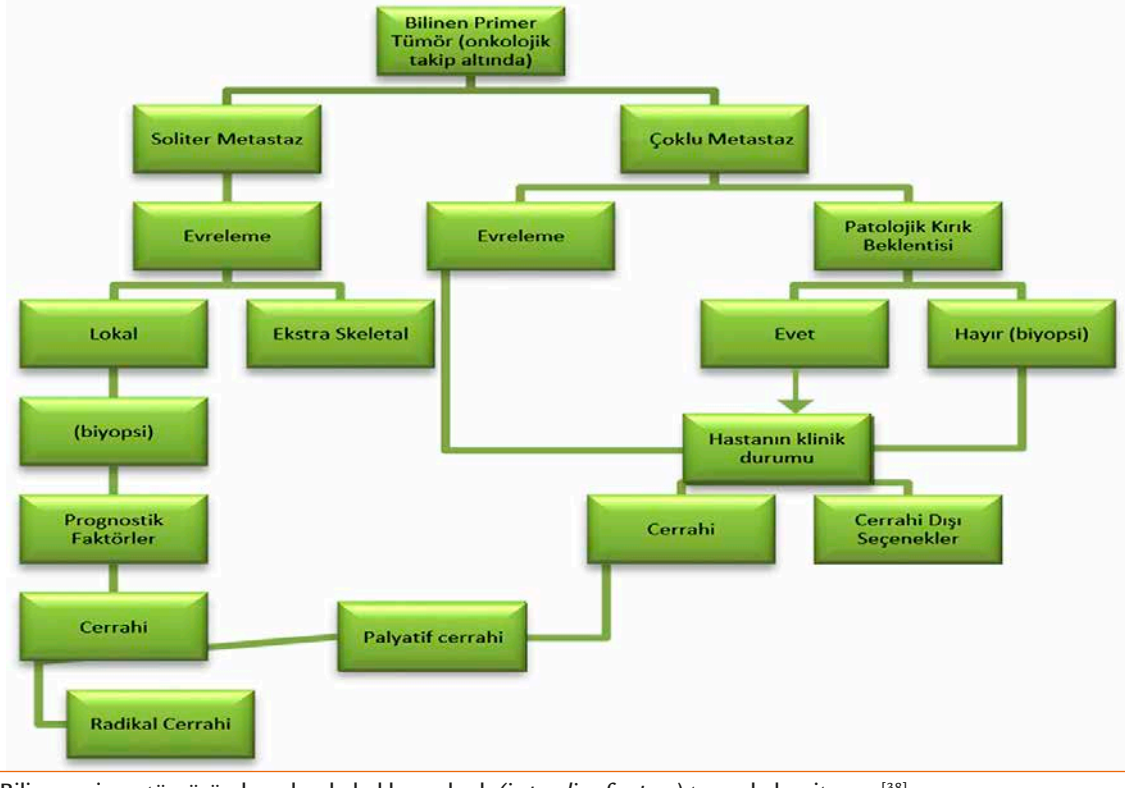
Kırık beklentisi olan durumlarda; primer tümörün tipi, kemo- ve radyo-sensitivitesi, metastaz yükü, hastanın genel durumu, mevcut ve kullanılabilen ilaçların her biri denklemin içerisinde yer almalıdır. Yine kırık beklentisi durumunda, üst ekstremitenin yük taşımayan kemiklerinde profilaktik ameliyatlar önerilmemektedir.[37] Meme kanserinde profilaktik tespit, yaşam kalitesinin artırılması amacı ile yapılır. Patolojik kırığı olmayan ve uzun kemik metastazı olan hastalarda cerrahi; ağrının ve analjezik kullanımının azaltılması yanı sıra, ambulatuvar kapasitenin ve günlük yaşam aktivitelerinin artırılması amacı ile yapılır.

Primeri bilinmeyen durumlarda, bilinen tümör belirteçleri, hematolojik ve endokrin laboratuvar panelleri ile tarama yapılmalıdır. Ortopedi uzmanının bilmesi gereken, kemik metastazlarının %70'inde primer kökenin; meme, tiroid, akciğer, karaciğer ve prostat olduğudur.[39] Bu durumlarda; tüm vücut MR görüntüleme, abdomen, toraks ve pelvis tomografileri, kemik sintigrafisi ve PET-BT, primer tümörün tespit edilmesinde yardımcı yöntemlerdir. Hattâ, bu tanısal araçlara laboratuvar testleri ve gastrointestinal sistem (GİS) endoskopilerinin de eklenmesi ile daha geniş taramalar yapılabilir.

Tablo 3. Kemik metastazlarının tespitinde tanısal araçlar*

Metot	Tanım	Duyarlılık/özgüllük	Zamanlama	Kısıtlamalar
Düz grafi	İnvaziv değil, ulaşılabilir, ucuz	Patolojik kırık şüphesinde duyarlılığı yüksek	Erken tanı	Pelvik ve vertebral kolon görüntülemeleri
BT	İnvaziv değil	Duyarlılık ++ Özgüllük ++	Erken tanı Ameliyat öncesi planlama	İmplantlar
MR görüntüleme	İnvaziv değil	Duyarlılık +++ Özgüllük +++	Tanısal çalışmayı tamamlayıcı	Ferromanyetik İmplantlar
Sintigrafi	Radyonüklid İzotop	Duyarlılık +++ Özgüllük +	Primer tümör metastaz taraması	İntravenöz radyoizotop uygulaması
FDG-PET	Radyonüklid İzotop	Duyarlılık +++ Özgüllük ++	Primer tümör metastaz taraması	İntravenöz radyoizotop uygulaması
Tüm vücut MR görüntüleme	İnvaziv değil	Duyarlılık +++ Özgüllük +++	Primer tümör metastaz taraması	Ferromanyetik İmplantlar
İnce iğne aspirasyon biyopsi	Minimal invaziv	Duyarlılık %79,17 Özgüllük %72,7	Erken ambulatuvar tanı	Yapı bilgisi eksik
Çekirdek iğne biyopsi	Minimal invaziv	Duyarlılık %79,2 Özgüllük %81,8	Erken ambulatuvar tanı	Eksizyonel materyalin korunan kısmı kadar
Açık biyopsi	İnvaziv	Duyarlılık %100 Özgüllük %100	Hastane tanısı	Eksizyonel materyalin korunan kısmı kadar
Sıvı biyopsi	Minimal invaziv, genetik test	Tümöre özgü DNA Duyarlılık %100 Özgüllük %100	Erken ambulatuvar tanı, tekrar edilebilir	Daha fazla klinik araştırma gerekli
BT/MR kılavuzlu biyopsi	Minimal invaziv	Duyarlılık +++ Özgüllük +++	Ambulatuvar ve hastane tanısı (özel ekip)	Materyalin tam alınması
Hiperkalsemi	Minimal invaziv, prognoz ile ilişkili	Duyarlılık düşük Özgüllük düşük	Erken tanı ve prognoz tayini	

* Łukaszewski ve ark.'nın *"Diagnostic methods for detection of bone metastases"* derlemesinden alınmıştır.[9]
BT, bilgisayarlı tomografi; MR, manyetik rezonans; FDG, florodeoksiglukoz, PET, pozitron emisyon tomografi.



Şekil 2. Bilinen primer tümörü olan olguda beklenen kırık *(impending fracture)* tanısal algoritması.[38]

Tablo 4. Kırık riskinin belirlenmesinde kullanılan Mirels'in skorlama sistemi[36]

				Toplam skor	1 yıl içinde kırık (%)
Değişken	1	2	3	<=6	0
Taraf	Üst ekstremite	Alt ekstremite	Kalça	7	4
Ağrı	Az	Orta	Fonksiyonel	8	15
Lezyon	Blastik	Litik-blastik	Litik	9	33
Boy	<1/3	1/3–2/3	>2/3	10	72
				11	96
				12	100

Biyopsi, primer tümör kaynağının tespit edilmesinde ve histolojik tanımlamasında yararlıdır; ancak, kemiğin zayıflamasına ve patolojik kırık riskinin artmasına neden olduğu için, primeri bilinmeyen kemik metastazlarında, tanısal algoritmalarda sonlarda yer alır.

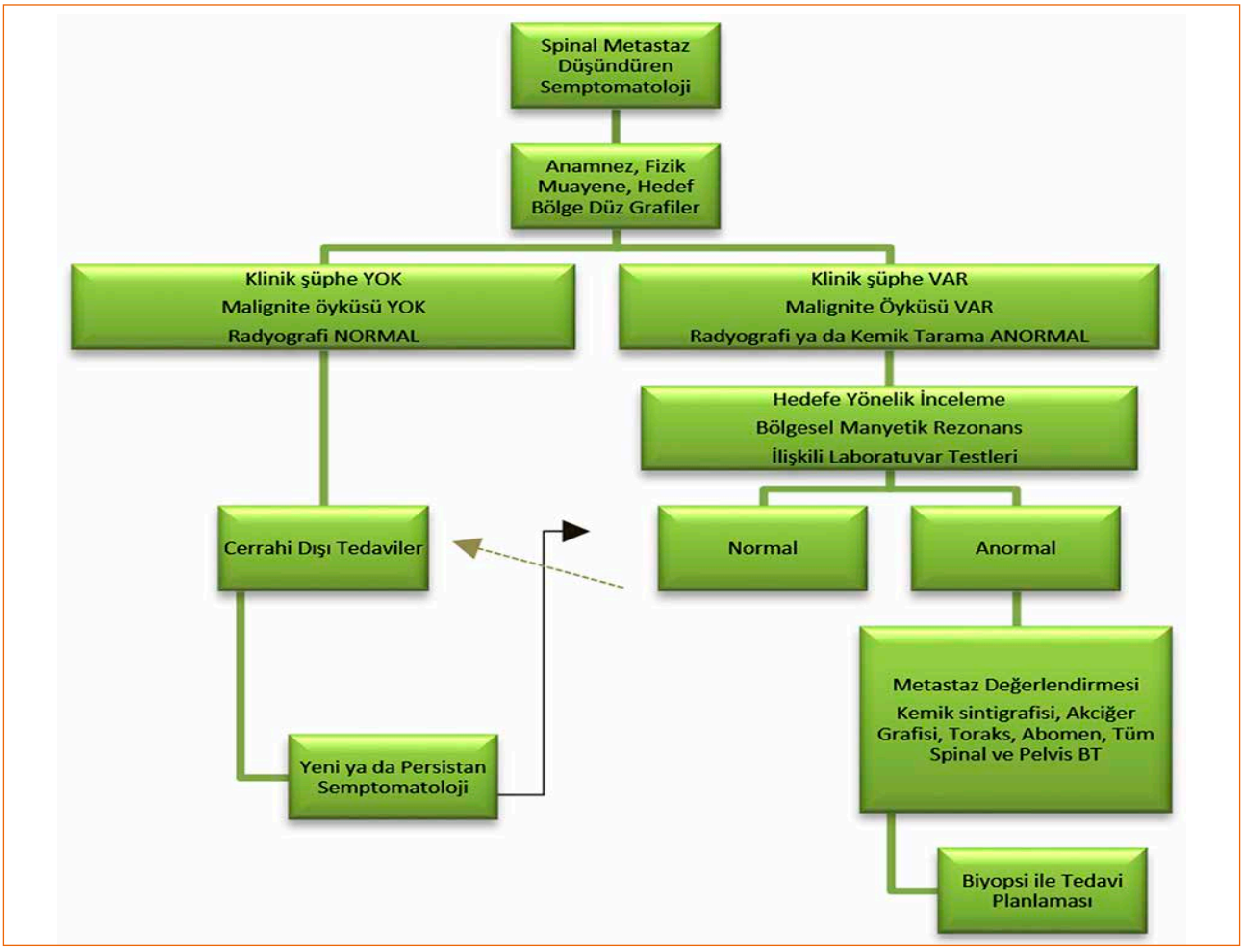
Kemik metastazlı hastaların ancak beşte biri, acil travma ünitelerine akut patolojik kırık ile başvurur. Bu durumda, kırığın morfolojisinin, doğal seyrinin ve meydana geliş mekanizmasının tespit edilmeye çalışılması gerekmektedir. Patolojik kırıkların tedavi ve yönetimleri patolojik olmayan kırıklardan farklıdır.[31] Patolojik kırıklarda tedavi, daha az aceleci ve daha çok temkinli bir yaklaşım gerektirir. Hastanın genel durumunun değerlendirilmesi, prognostik faktörlerin tespit edilmesi ve primer tümörün mevcut durumunun incelenmesi, hedefe yönelik cerrahi tedavinin belirlenmesinde çok etkilidir. Böylece, primer kemik sarkomunda yapılacak intramedüller çivileme gibi telafisi olmayan hatalardan kaçınılması kolaylaşır.

SPİNAL METASTAZLARDA TANISAL ALGORİTMALAR

Her ne kadar ilk olarak uzun kemik metastazlarından bahsedilse de, iskelet metastazları en sık vertebral kolonda görülür.[39] Meme kanserinde olguların %16–37'sinde, oldukça vasküler vertebral kemik iliği ve ekstradural Batson pleksusu, spinal metastazlarda şiddetle suçlanmaktadır. Batson pleksusu aynı zamanda prostat kanserli hastalarda lomber vertebra metastazlarına neden olur.[40,41] Yaşam süreleri arttıkça vertebral metastazlar daha semptomatik hale gelmektedir.[42] Meme kanseri verterbal metastazlarında, en sık torasik bölge semptomatik seyreder. Kanser hastalarında yönetilmesi en zor parametrelerden olan "ağrı" ve vertabral kolonun vücut biyomekaniğinde üstlendiği fonksiyonlar nedeni ile, spinal metastazlar kanser hastalarının yaşam kalitesini etkileyen en önemli unsurdur ve erken teşhis edilmesi gerekir. Osteolitik lezyonlar sonucu meydana gelen medulla spinalis basıları, hem majör nörolojik defisit ile sonuçlanabilir hem de debilize edici (halsizleştirici) ağrılara neden olabilir. Son yıllarda, daha minimal invaziv vertebral girişimler, stereotaktik vücut radyoterapisi gibi, morbidite üzerine etkili yaklaşımlar tedavi planlamalarını değiştirmiştir. Bu yaklaşım, spinal metastazlarda endikasyonların, ortalama sağkalım beklentisi ve genel tıbbi durum değerlendirmesi temeli üzerine inşa edilmesine yol açmaktadır. Spinal metastazlara yaklaşımda kullanılan klasik bir algoritma Şekil 3'te gösterilmiştir.[38]

Vertebral metastazı olan hastalar öncelikle; ilerleyici, mekanik olmayan, geceleri daha sık hissedilen ve standart ağrı kesicilere yanıt vermeyen aksiyel ağrı tanımlarlar. Vertebral cismin kollabe olma (çökme) miktarına göre nörolojik bulgular tabloya eklenir. Kök basısı, radiküler ağrıya neden olurken, medulla spinalis basısı miyelopatiye yol açar. Vertebral kompresyon kırıklarında en sık kifoz meydana gelir. Yukarıda anlatıldığı gibi, ilk başvurulması gereken görüntüleme yöntemi düz grafilerdir. Düz grafilerin yardımcı olamadığı durumlarda kemik tarama ve MR kullanılabilir. Spinal metastazların araştırılmasında BT yardımlı transpediküler yaklaşımlı biyopsiler, litik lezyonlarda %93, sklerotik lezyonlarda %76 tanısal başarı oranına sahiptir.[43]

Kullanılan algoritma ne olursa olsun, vertebral kolon metastazlarında vertebranın biyomekanik stabilitesinin tespit edilmesi şarttır. Vertebral kolon metastazlarında, patolojik kırık ya da buna bağlı gelişen nörolojik defisite bağlı meydana gelen stabilite kaybı, hastanın sağkalımını ve yaşam kalitesini doğrudan etkiler. İnstabiliteye neden olan lezyonların erken tespit edilmesi tedavi seçiminde çok kritiktir; ancak, patolojik kırık gelişmeden stabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik ve klinik değerlendirmenin sentezlenmesini gerektirdiği için daha zordur.



Şekil 3. Spinal metastazlarda kullanılan örnek algoritma.[38]

Tümör ile ilişkili spinal instabilite "fizyolojik yüklenme altında nörolojik semptomatoloji, semptomatik/ilerleyici deformite gelişimi veya hareket ile ilişkili sırt/bel ağrısı" olarak tanımlanır.[43] Spinal metastazlarda instabilite değerlendirmesinde kullanılan ilk kanıta dayalı algoritma, Spinal Onkoloji Çalışma Grubu (SOST) tarafından 2010 yılında yayımlanmıştır.[44] Spinal instabilite neoplastik skorlaması (SINS) altı parametre kullanılarak hesaplanır (Tablo 5). Sonuçta, 0 ile 18 arasında tespit edilen SINS skoru hastanın tıbbi tedaviyi yürüten hekim tarafından yönlendirilmesinde yardımcı olur. Daha yüksek skorlar daha fazla instabilite ile ilişkilidir. *AO Spine Knowledge Forum on Tumors* çalışma grubunun da dâhil olduğu birden fazla çalışmada, bu skorlama sisteminin gözlemciler arasında yüksek oranda güvenilir olduğu tespit edilmiş olup, birçok klinik kılavuzda SINS sistemi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.[45] Buna örnek olarak verilebilen NOMS (nörolojik-onkolojik-mekanik-sistemik) ve LMNOP *(L, location of disease with respect to the anterior and/or posterior columns of the spine and number of spinal levels involved [contiguous or non-contiguous]; M, mechanical instability as graded by SINS; N, neurology [symptomatic epidural spinal cord compression]; O, oncology [histopathologic diagnosis], particularly with respect to radiosensitivity; and P, patient fitness, patient wishes, prognosis [which is mostly dependent on tumor type], and response to prior therapy)* adlı iki klinik karar kılavuzu, mekanik instabilite değerlendirmesinde SINS'i kullanmaktadır. Son yıllarda, yüksek SINS skorlarının radyoterapi tekrarı ve spinal yan etkiler ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yine de, cerrahi tedavi sonrası sağkalımın SINS skoru ile ilişkisi saptanmasa da mevcut kompresyon kırığı ile birlikte yüksek SINS skorlarının düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5. Spinal neoplastik instabilite skorlaması (SINS)

Lokalizasyon	Skor
• Geçiş bölgeleri (oksiput-C2; C7-T12; T11-L1; L5-S1)	3
• Tam hareketli bölge (C3-C6; L2-L4)	2
• Yarı hareketli bölge (T3-T10)	1
• Tam hareketsiz bölge (S2-S5)	0
Ağrı	
• Evet	3
• Zaman zaman mekanik olmayan ağrı	1
• Ağrısız lezyon	0
Lezyon	
• Litik	2
• Karma (Litik ve blastik)	1
• Blastik	0
Radyografik dizilim	
• Subluksasyon/translasyon mevcut	4
• De novo deformite (kifoz/skolyoz)	2
• Normal dizilim	0
Vertebral cisim çökmesi	
• >%50	3
• <%50	2
• Çökme yok ancak >%50 vertebral cisim ilişkili	1
• Yukardakilerden hiçbiri	0
Spinal elementlerin posterolateral dahiliyeti	
• Bilateral	3
• Unilateral	1
• Hiçbiri	0
Toplam skor	
• Stabil	0–6
• Potansiyel instabil	7–12*
• İnstabil	13–18

*7 ve üzerindeki skorlarda ortopedik omurga cerrahisi konsültasyonu önerilmektedir.

KEMİK METABOLİZMASI BİYOBELİRTEÇLERİ VE OSTEOTROPİK KANSERLERİN GELECEĞİ

İskelet metastazları ile ilgili araştırmalar, önceleri tedavi yöntemleri ve yaklaşım modellemelerinin belirlenmesi üzerine yoğunlaşırken, son yirmi yıl içerisinde moleküler ve genetik düzeylere evrilmiştir. Günümüzde en önemli hedeflerden biri "yüksek riskli" hastaların belirlenmesi ve özellikle meme kanserinde adjuvan bisfosfonat terapisi ile osteotropinin modifiye edilmeye çalışılmasıdır.[46] Özellikle, araştırmalar meme, prostat ve akciğer kanserleri üzerine yoğunlaşmakta ve kemik metastazlarının önceden tahmin edilebilmesi amacı ile şimdiden birçok "Kemik Metastazı Biyobelirteci" ve "Kemik Turnover Biyobelirteci" (BTM) tespit edilmiştir. BTM'ler kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonunu tespit etme yeteneğine göre iki ayrı tipte sınıflandırılmaktadır (Tablo 6). Bazı çalışmalar, BTM seviyeleri ile kemik metastazların arasındaki doğrusal ilişkileri kanıtlamakta, ancak halen özgüllük, duyarlılık ve tanısal etkinlik çalışmalarının eksiklikleri nedeni ile rutin protokollerde bu yer almamaktadır.[47] Kemik metastazları biyobelirteçleri üzerinde, BTM'lerden daha farklı olarak, gen, m-RNA ya da protezin sentezi işaretleyicileri olarak çeşitli neoplazilerde tespit amacı ile çalışılmaktadır. Buna Kang'ın kendi imzası ile tanımladığı, IL-11, FGF ve CXCCR-4 kompleksinin meme kanserindeki kullanımı örnek olarak verilebilir.[48] Bazı yazarlar tarafından bu çalışmalara "Sıvı Biyopsi" de denmektedir.[9]

İskelet metastazlarının öngörülmesinde, halen yakın zamanda araştırılmakta olan moleküller ya da oluşturulan skorlama sistemleri kesin bir yarar sağlamamaktadır. Dolayısı ile, cerrahi kararı; kişisel faktörlerin göz önünde bulundurulması, skorlamalar ve multidisipliner bir bakış açısı ile verilmelidir. Ancak, moleküler ve genetik düzeyde yapılan çalışmalar, hem öngörü hem de prognostik tahminlerin daha güçlü yapılması konusunda umut vericidir.

Tablo 6. Serum ya da idrarda tespit edilebilen kemik *turnover* biyobelirteçleri

Formasyon tipi	Rezorpsiyon tipi
• Kemik alkalen fosfataz (BALP)	• Tip 1 kollajenin C-telopeptidi (CTX)
• Prokollajen Tip 1, N-terminal peptid (PINP)	• Tip 1 kollajenin N-telopeptidi (NTX)
• Prokollajen Tip 1, C-terminal peptid (PICP)	• Piridinolin (PYD)
	• Tartar dirençli asit fosfataz (TRACP)
	• Çaprazlanmış karboksi-terminal telopeptit (ICTP)

KAYNAKLAR

1. Chambers A, Naumov G, Varghese H, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. Surg Oncol Clin N Am 2001;10(2):243–55. Crossref
2. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, Groom AC. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 1998;153(3):865–73. Crossref
3. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27(3):165–76. Crossref
4. Michael HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. Cancer Control 2012;19(2):84–91. Crossref
5. Selvaggi G, Scagliotti G. Management of bone metastases in cancer: a review. Clin Rev Oncol Hematol 2005;56(3):365–78. Crossref
6. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B and Lane JM. Acro-metastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. J Bone Joint Surg Am 1986;68(5):743–6. Crossref
7. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ. Metastatic tumours of bones of the hand and foot. A comparative review and report of 43 additional cases. Skeletal Radiol 1987;16(5):387–92. Crossref
8. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Curr Med Chem 2008;15(4):415–21. Crossref
9. Łukaszewski B, Nazar J, Goch M, Łukaszewska M, Stepinski A, Jurczyk MU. Diagnostic methods for detection of bone metastases. Contemp Oncol 2017;21(2):98–103. Crossref
10. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. Cancer 1997;80(8 Suppl):1595–607. Crossref
11. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, Lueftner D. Management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. Anticancer Res 2016;36(6):2631–7.
12. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. Dtsch Ärztebl Int 2014;111(44):741–7. Crossref
13. Evans A, Robertson J. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases. Clin Radiol 2000;55(8):653. Crossref
14. Broski SM, Young JR, Kendi AT, Subramaniam RM. Skeletal Metastasis Evaluation: Value and Impact of PET/Computed Tomography on Diagnosis, Management and Prognosis. PET Clin 2019;14(1):103–20. Crossref
15. Algra P, Bloem J, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MRI and bone scintigraphy. Radiographics 1991;11(2):219–32. Crossref
16. Shibata H, Kato S, Sekine I, Abe K, Araki N, Iguchi H, Izumi T, Inaba Y, Osaka I, Kato S, Kawai A, Kinuya S, Kodaira M, Kobayashi E, Kobayashi T, Sato J, Shinohara N, Takahashi S, Takamatsu Y, Takayama K, Takayama K, Tateishi U, Nagakura H, Hosaka M, Morioka H, Moriya T, Yuasa T, Yurikusa T, Yomiya K, Yoshida M. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. ESMO Open 2016;1:e000037. Crossref
17. Marom E, McAdams H, Erasmus J, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EF. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999;212(3):803–9. Crossref
18. Yang S, Liang J, Lin F, Kao C, Lin C, Lee C. Comparing whole-body 18FDG PET and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128(6):325–8. Crossref
19. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, Neumaier B, Träger H, Nüssle K, Reske SN. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. J Nucl Med 1999;40(10):1623–9. Erişim: http://jnm.snmjournals.org/content/40/10/1623.long
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. Crossref
21. Shen CT, Qiu ZL, Han TT, Luo QY. Performance of 18Ffluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis. Clin Nucl Med 2015;40(2):103–10. Crossref
22. Iagaru A, Mittra E, Dick DW, Gambhir SS. Prospective evaluation of (99m) Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. Mol Imaging Biol 2012;14(2):252–9. Crossref
23. Sampath SC, Sampath SC, Mosci C, Lutz AM, Willmann JK, Mittra ES, Gambhir SS, Iagaru A. Detection of osseous metastasis by 18F-NaF/18F-FDG PET/CT versus CT alone. Clin Nucl Med 2015;40(3):e173–7. Crossref
24. Hetzel M, Arslandemir C, König HH, Buck AK, K Nüssle, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V, Schirrmeister H. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. J Bone Miner Res 2003;18(12):2206–14. Crossref
25. Hahn S, Heusner T, Kummel S, Köninger A, Nagarajah J, Müller S, Boy C, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, Stahl A. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. Acta Radiol 2011;52(9):1009–14. Crossref
26. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, Dickler M, Hudis CA, Jochelson M, McArthur HL. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(19):3154–9. Crossref
27. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C, Yang J. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. Int J Cancer 2013;132(2):E37–47. Crossref
28. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, Pettinato C, Martorana G, Fanti S. 18F-Fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to 11C-Choline PET/CT. Clin Nucl Med 2015;40(8):e386–91. Crossref
29. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Chondrogiannis S, Bonfiglioli R, Costa S, Virgolini IJ, Rubello D, Fanti S, Colletti PM. 11C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. Clin Nucl Med 2015;40(5):e265–70. Crossref

30. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, Nanni C, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol 2012;81(8):e893–6. **Crossref**

31. Willeumier JJ, van der Linden YM, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. EFORT Open Rev 2017;1(5):136–45. **Crossref**

32. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, Schwartz HS, Yaszemski MJ. Metastatic bone disease: diagnosis, evaluation, and treatment. J Bone Joint Surg Am 2009;91(6):1518–30.

33. Bickels J, Dadia S, Lidar Z. Surgical management of metastatic bone disease. J Bone Joint Surg Am 2009;91(6):1503–16. **Crossref**

34. Ashford RU, Pendlebury S, Stalley PD. Management of metastatic disease of the appendicular skeleton. Curr Orthop 2006;20(4):299–315. **Crossref**

35. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Casadei R, Errani C, Angelini A, Calabrò T, Pala E, Mercuri M. Protocol of surgical treatment of long bone pathological fractures. Injury 2010;41(11):1161–7. **Crossref**

36. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989;(249):256–64. **Crossref**

37. Laitinen M, Ratasvuori M, Pakarinen TK. The multi-modal approach to metastatic diseases. In: Bentley G, editor. European Intructional Lectures, Vol 12. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. pp.35–44.

38. Salduz A, Eralp L. The Local Management of Bone Metastases. In: Aydiner A, İgci A Soran A, editors. Breast Disease, Management and Therapies, Vol 2. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. pp. 619–33. Crossref

39. Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, Kalen A, Nilsson J, Jonsson H, Laitinen M. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surg Oncol 2013;22(2):132–8. **Crossref**

40. White AP, Kwon BK, Lindskog DM, Friedlaender GE, Grauer JN. Metastatic disease of the spine. J Am Acad Orthop Surg 2006;14(11):587–98. **Crossref**

41. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 1940;112(1):138–49. **Crossref**

42. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009;27(17):2758–65. **Crossref**

43. Lis E, Bilsky MH, Pisinski L, Boland P, Healey JH, O'malley B, Krol G. Percutaneous CT-guided biopsy of osseous lesion of the spine in patients with known or suspected malignancy. AJNR Am J Neuroradiol 2004;25(9):1583–88. Erişim: http://www.ajnr.org/content/25/9/1583.long

44. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fourney DR. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine (Phila Pa 1976) 2010;35(22):E1221–9. **Crossref**

45. Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC, Dipaola CP, Shaffrey CI, Berven SH, Bilsky MH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fisher CG. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. J Clin Oncol 2011;29(22):3072–7. **Crossref**

46. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, Keane M, Gil M, Burkinshaw R, Grieve R, Barrett-Lee P, Ritchie D, Liversedge V, Hinsley S, Marshall H. Adjuvant zoledronic acid in patients with early BC. Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(9):997–1006. **Crossref**

47. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The value of biomarkers in bone metastasis. Eur J Cancer Care 2017;26(6):e12725. **Crossref**

48. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordòn-Cardo C, Guise TA, Massague J. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. Cancer Cell 2003;3(6):537–49. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:534–537
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.68
DERLEME

Patolojik kırık öncesi değerlendirme

Evaluation of impending fractures

Turgay Er[1], Devrim Özer[2]

[1]İstanbul Ortopedi Merkezi (İSOM), İstanbul
[2]Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tümör Grubu, İstanbul

Kanserlerde metastaz görülme sıklığı dikkate alındığında; kemik metastazları, akciğer ve karaciğerdekilerden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Kemik metastazları soliter olabileceği gibi çok sayıda kemikte, birden fazla da olabilir ve bu durum, hastaların ortalama sağkalım sürelerinde anlamlı değişikliklere neden olmakta, tedavi yaklaşımlarını değiştirebilmektedir. Kemik metastazlarında patolojik kırık gelişme oranı düşük değildir. Tespiti ve tedavisinin kırık gelişmeden yapılması daha kolaydır; böylelikle, daha az morbiditeye yol açar ve hastanın fonksiyonlarını daha erken kazanmasını sağlar. Lezyonların kırık riskinin değerlendirilmesinde çeşitli kriterlerden yararlanılmaktadır. Uzun kemik metastazlarının değerlendirilmesinde; çevresel kortikal tutulumun %50'den, aksiyel plandaki kortikal tutulumun ise 30 mm'den fazla olması, kırık gelişimi riski açısından en kuvvetli delil olarak kabul edilir. Pelvik metastazlarda; periasetabular bölge tutulumları ileri morbidite oluşturduğundan, daha fazla önem taşır ve iyi değerlendirilmelidir. Harrington sınıflaması bu açıdan oldukça kullanışlı ve tedavide yol göstericidir.

Anahtar sözcükler: kemik metastazı; patolojik kırık riski

Regarding the frequencies of metastases in cancer; metastases of the bone are in the third place following lung and liver metastases. Bone metastases can be solitary or in more than one bone at the same time, making significant changes in the patients' mean survival and treatment approaches. Pathologic fracture rates are not infrequent in bone metastases. Detection and treatment of the fracture is easier before it occurs, associated with lower morbidity, making the patient gain his functions earlier. Several criteria are used for the fracture risk of the lesions. In the evaluation of the long bone metastases; circumferential cortical involvement more than 50% and axial cortical involvement longer than 30 mm are the strongest clues for the development of fracture. Since periacetabular region involvements are associated with high morbidity, they are more important and should be evaluated thoroughly in pelvic metastases. For this goal, Harrington classification is quite useful, and guides the treatment approaches.

Key words: bone metastasis; impending fractures

Kanserlerde metastaz görülme sıklığı dikkate alındığında; kemik metastazları, akciğer ve karaciğerdekilerden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Tüm kemik metastazlarının %70'ini prostat, meme, akciğer, böbrek ve tiroid kaynaklı karsinomlar oluşturmaktadır.[1] Kemik metastazlarına bağlı oluşan kırıklar hastanın günlük aktivitelerini ve hayat kalitesini bozar, hastalığın prognozunu da olumsuz etkiler. Bu nedenle, ciddi komplikasyonlara yol açmadan erken tespit edilmesi ve tedavisi önemlidir. Hastanede daha az yatış süresi, daha az kanama, daha çabuk günlük hayata dönme imkânı sağlar.[2] Kemik metastazları litik, sklerotik ya da mikst şekilde görülebilir ve patolojik kırık riski, tahmin edilebileceği gibi, litik metastazlarda çok daha yüksektir.

Kemik metastazlarının en sık görüldüğü yerler, bilindiği gibi, vertebralardır (sıklıkla torakal). Vertebra metastazlarının oranı kanserin histolojisine göre değişir. En sık vertebra metastazı meme kanserinde görülür (%28); onu akciğer ve prostat kanseri takip eder.[1]

Kemik metastazlarının yaklaşık %9–29'unda patolojik kırık geliştiği bildirilmiştir.[3,4] Vertebralar hariç tutulduğunda, metastatik yük, en fazla femurda (%64) ve en sık femur proksimalindedir. Bunu, humerus (%21) ve pelvis (%9) takip eder.[1] Anlaşılmaktadır ki, femur proksimal yerleşimli metastazlar biyomekanik açıdan ileri miktarda yüklenmelere maruz kaldığından, özellikle litik metastazlarda kırık oluşumu açısından yüksek risk vardır.

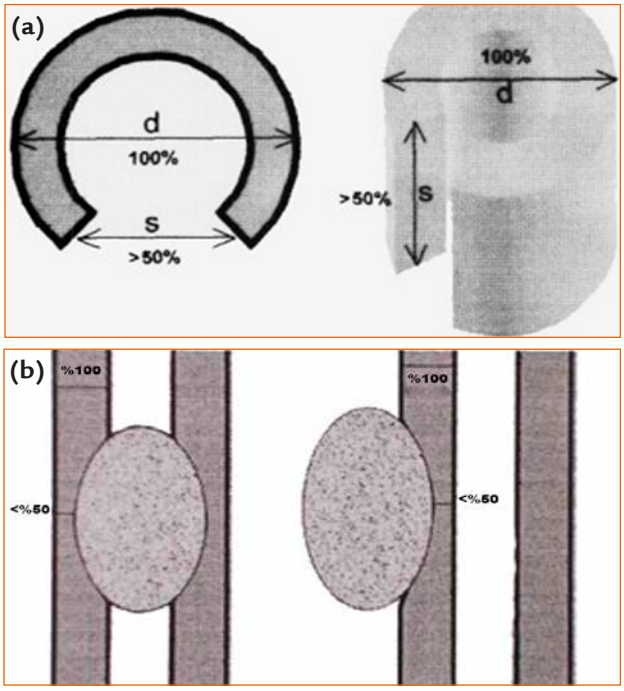
• İletişim adresi: Op. Dr. Turgay Er, İstanbul Ortopedi Merkezi (İSOM), Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0542 - 523 57 89 e-posta: turgay_er@yahoo.com
• *Geliş tarihi: 6 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

KIRIK RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

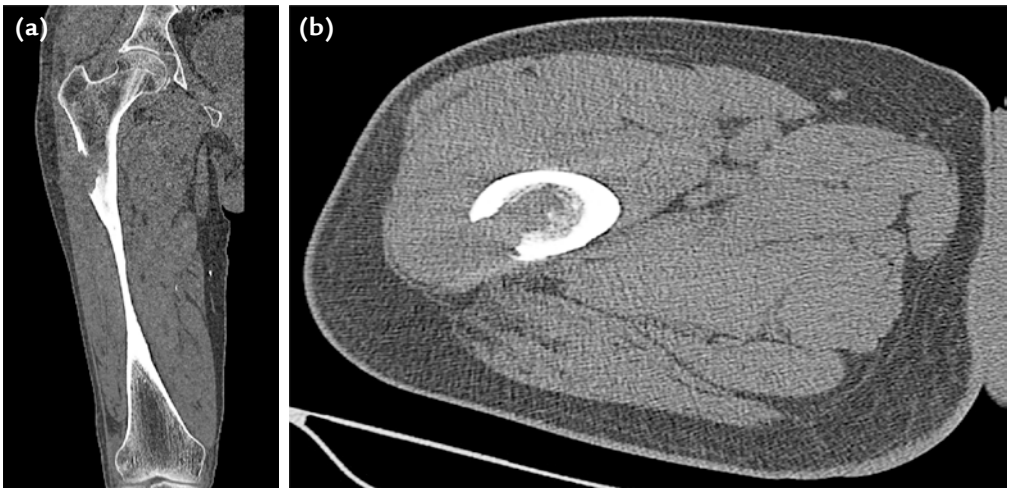
Uluslararası camiada kabul edilmiş, kırık riskini kesin olarak gösteren bir kriter tanımlanmamıştır.[5] Bu amaçla önerilen çeşitli kriterlerden yararlanılmaktadır.[6] Bunlar;

1. Proksimal femurda geniş litik tutulum;
2. Trokanter minörde kırık oluşumu;
3. Kemik genişliğinin %50'sinden fazlasını tutan litik lezyon;
4. Kortikal kemik kalınlığında %50'den fazla incelme;
5. Çevresel kortikal tutulumun %50'den fazla olması;
6. Aksiyel plandaki kortikal tutulumun 30 mm'den fazla olması ve
7. Genişliği 2,5 cm'den daha fazla olan litik kemik lezyonu

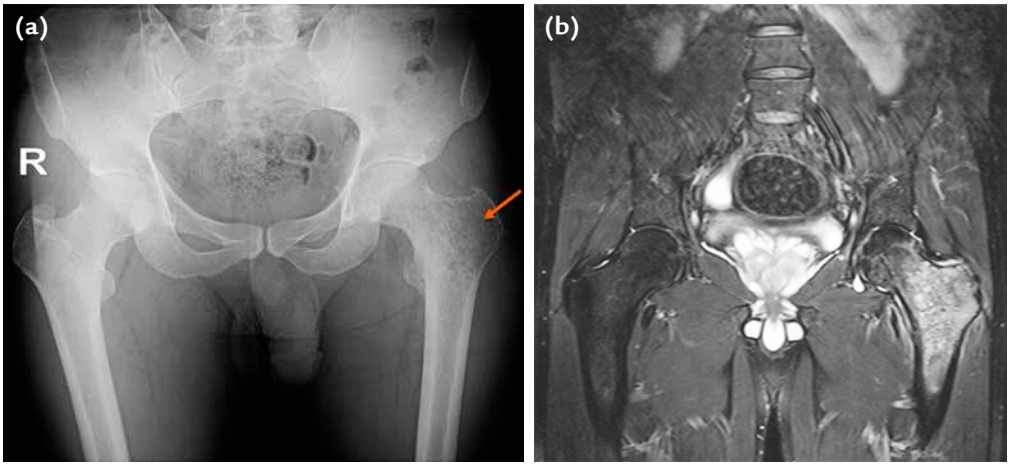
olarak özetlenebilir (Şekil 1).[7]



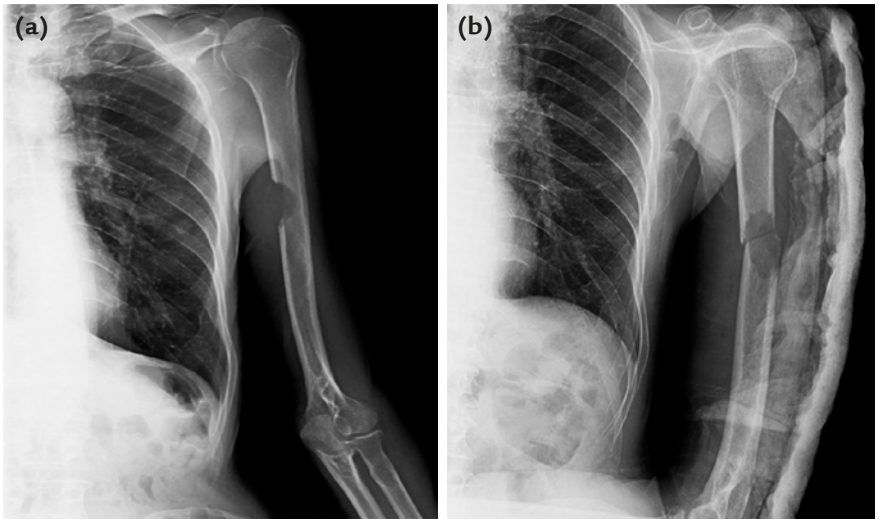
Şekil 1. a, b. Patolojik kırık oluşumunun biyomekaniği.[7]



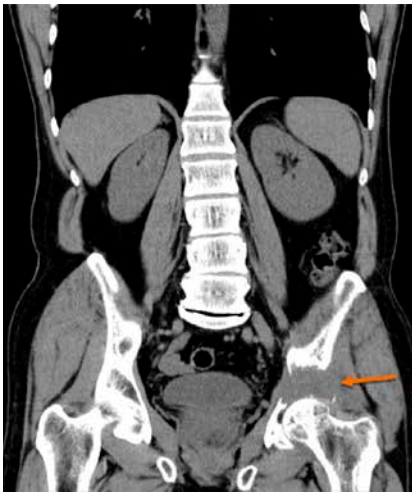
Şekil 2. a, b. Akciğer kanseri soliter kemik metastazına bağlı femurda kortikal destrüksiyon, bilgisayarlı tomografi görüntüsü, koronal kesit (**a**). Yüksek kırık riski, aksiyel kesit (**b**).



Şekil 3. a, b. Sol femur üst uçta metastaz, geniş permeatif lezyon (**a**). Yüksek kırık riski, manyetik rezonans (MR) görüntüsü (**b**).

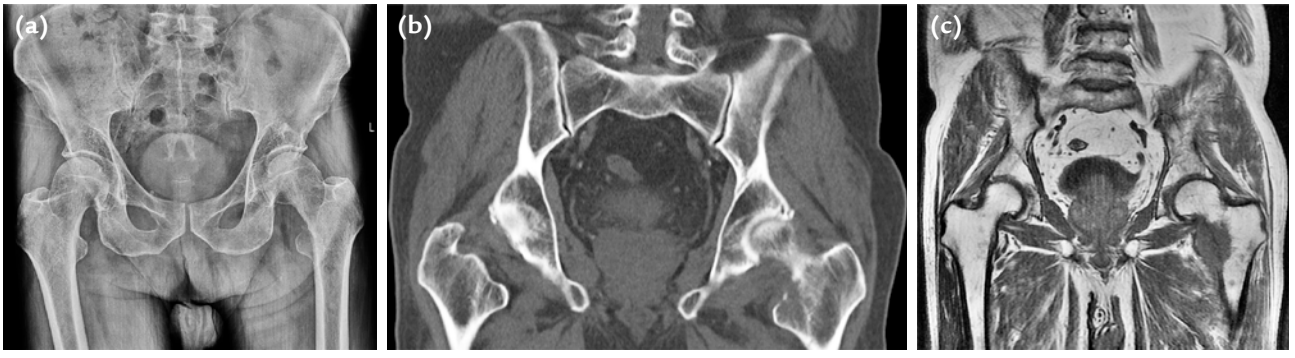


Şekil 4. a, b. Sol humerusta iç korteks ve medullanın yarısı tutulmuş, yüksek kırık riski var (**a**). Kırık görüntüsü (**b**).



Şekil 5. Sol periasetabular bölgede litik metastaz, yüksek kırık riski.

Şekil 6. Sol humerusta soliter renal hücreli kemik metastazı MR görüntüsü (Lezyon tüm medullayı doldurmuş ve iç taraftan her iki korteksi inceltmiş).



Şekil 7. a–c. Sol trokanter minörde kırık, opere mesane kanseri (**a**). Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, koronal (**b**). T1 sekans MR görüntüsü, çok zayıf mediyal destek, yüksek oranda femur proksimal kırık riski (**c**).

Beşinci ve 6. maddeki kriterlerin kırık oluşumu için daha kuvvetli delil olduğu bildirilmiştir.[8] Bunların dışında en popüler olan Mirels'in kriterleridir (Tablo 1).[9] Mirels puanlama sisteminde hesaplanan puan "8" olduğunda kırık riski %15, puan "9" olduğunda ise %33 olarak bildirilerek cerrahi tedavi önerilmiştir. Ayrıca, Capanna kriterleri de vardır.[10]

Tablo 1. Mirels'in sınıflaması[9]

	1	2	3
Yerleşim	Üst ekstremite	Alt ekstremite	Trokanterik bölge
Ağrı	Hafif	Orta	Mekanik
Lezyon tipi	Blastik	Mikst	Litik
Diyafize göre lezyonunun çapı	1/3 (-)	1/3–2/3	2/3 (+)

Tablo 2. ECOG Performans skalası[11] —hastanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesi.

0. Tam aktif
1. Aktivitede hafif kısıtlılık
2. Günlük ihtiyaçlarını karşılar, ancak işini yapamaz
3. Sınırlı ihtiyaçlarını karşılar, çoğunlukla yatağa bağımlı
4. Tümüyle yatağa bağımlı, ihtiyaçlarını karşılayamaz
5. Ölüm

Tablo 3. Harrington sınıflaması[13]

1. Yan korteks, üst ve iç duvar sağlam, astabulumun hemen üst kısmında kısmi tutulma
2. Tümör, iç kısımda yetersizlik oluşturmuş
3. Üst ve yan duvarlarda yetersizlik
4. Pelvik devamsızlık oluşturan asetabular defekt
5. Tüm asetabulumda harabiyet

Normal röntgenogramda kemikte %30–50 oranında lizis olmadan lezyonu tespit etmek zordur. Ağrı ve kemik sintigrafisinde tutulum tespit edilmesi durumunda, çekilen röntgende lezyon görülemese de ileri görüntüleme yapılması şarttır. Lizisin çok ileri olduğu bazı renal hücreli karsinomlarda ve çoğu multipl miyelom olgularında, kemik sintigrafisinde tutulumun tespit edilemeyeceği bilgisi unutulmamalıdır. Lezyonun büyüklüğü ve kortikal tutulumun en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca, hastanın genel sağlık durumunun değerlendirilmesi de daha sonraki tedavi planlaması açısından önemlidir. ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* performans skalası bunun için çok kullanışlıdır (Tablo 2).[11]

Yapılan bir çalışmada, primerinden bağımsız olarak ortalama yaşam süresinin soliter metastazlı hastalarda çok sayıda kemik metastazlı olgulara göre iki katından daha fazla olduğu bildirilmiştir (39 aya karşılık 16 ay).[12] Bu nedenle, soliter kemik metastazlı olgularda geniş rezeksiyonlar ön plana çıkmıştır. Patolojik kırık gelişmeden bu metastazların tespiti, küratif bir tedavi açısından da ayrıca önem arz etmekte ve pozitif bir prognostik faktör olarak dikkat çekmektedir.[1] Soliter kemik lezyonlarının aynı hastada ikinci bir tümör olarak kemik sarkomuna ait olabileceği ihtimali unutulmamalı ve mutlaka biyopsi ile metastaz olduğu teyit edilmelidir.

Pelvik metastazlarda periasetabular bölge tutulumları kritiktir. Bu bölgenin patolojik kırık öncesi değerlendirilmesinde ve bu bölgeye yapılacak cerrahi müdahalelerde, Harrington sınıflaması oldukça yol göstericidir. Harrington, geliştirdiği sınıflamada, asetabular defektleri oluşum yerine göre ayırıp bu defektlerin varlığında yivli kalın teller, sement ve asetabular halkalar kullanılarak rekonstrüksiyon önerilerinde bulunmuştur (Tablo 3).[13]

KAYNAKLAR

1. Szendroi M, Antal I, Szendroi A, Lazary A, Varga PP. Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine. EFORT Open Rev 2017;2(9):372–81. Crossref
2. Kimura T. Multidiciplinary approach for bone metastasis: A Review. Cancers 2018;10(6):156. Crossref
3. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, Nilsson J, Walloe A, Kalen A, Wedin R. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastasis in the pelvis and extremities. Acta Orthop Scand Suppl 2004;75(sup311):11–5. Crossref
4. Mavrogenis AF, Pala E, Romagnoli C, Romantini M, Calabro T, Ruggieri P. Survival analysis of patients with femoral metastasis. J Surg Oncol 2012;105(2):135–41. Crossref
5. Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM. Comperative analysis of risk factors for pathological fractures with femoral metastasis. J Bone Joint Surg Br 2004;86-B(4):566–73. Crossref
6. Damron TA. Treatment Principles and Prediction of the Impending Pathological Fracture. In: Schwartz HS, editor. Orthopaedic Knowledge Update Musculoskeletal Tumors. Rosemont IL: AAOS; 2007. p.369–74.
7. Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. Instr Course Lect 1986;35:357–81.
8. Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. Radiother Oncol 2003;69(1):21–31. Crossref
9. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathological fractures. Clin Orthop Relat Res 1989;(249):256–64. Crossref
10. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. J Bone Joint Surg Br 2001;83(4):471–81. Crossref
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–56. Crossref
12. Takagi T, Katagiri H, Kim Y, Suehara Y, Kubota D, Akaike K, Ishii M, Mukaihara K, Okubo T, Murata H, Takahashi M, Kaneko K, Saito T.. Skeletal metastasis of unknown primary origin at the initial visit: A retrospective analysis of 286 cases. PLOS One 2015;10(6):e0129428. Crossref
13. Harrington KD. The management of acetabular deficiency secondary to metastatic malignant disease. J Bone Joint Surg Am 1981;63(4):653–64. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:538–543
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.69
DERLEME

Omurga metastazları

Spinal metastases

Mert Çiftdemir, Murat Erem

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Edirne

Omurgada en sık görülen tümörler, karsinom metastazları ve hematolojik malignitelerdir. Onkolojik tanı ve tedavideki teknolojik ilerlemeler kanser hastalarının ömrünün uzamasına imkân sağlamıştır. Bu nedenle, omurga metastazlı olguların sayısı her geçen gün artmaktadır. Ancak, buna paralel olarak, günümüzde omurga metastazlı olguların tanı ve tedavisi alanında da ilerlemeler kaydedilmiştir. Omurga metastazını destrüksiyon ve nörolojik defisit oluşmadan tanımak tedaviyi de kolaylaştıracaktır. Omurga metastazlı olguların tedavisinde hedef, ağrı kontrolünün yanı sıra omurga stabilitesinin ve nörolojik durumun desteklenmesi, korunması ve restorasyonu olmalıdır. Omurga metastazının uygun şekilde tedavisi, olguların yaşam kalitesinde ve onkolojik tedaviye uyumlarında artış sağlar.

Anahtar sözcükler: karsinom metastazı; omurga metastazı; metastatik spinal kord basısı; Batson venöz pleksusu

The most common tumors of the spine are metastases and haematologic malignancies. Technologic improvement regarding oncological diagnosis and treatment leads to longer survival of cancer patients. Therefore, cases with spinal metastases are increasing consistently. However, parallel to this issue, there is also improvement upon diagnosis and treatment of spinal metastases. Diagnosis of spine metastasis before any major destruction or neurological compromise will facilitate its treatment. Pain control alongside maintaining and restoring the spinal stability, and neurological functions should be aimed in the treatment of spinal metastases. Appropriate treatment of spinal metastasis increases the patient's quality of life and compatibility to oncological treatment.

Key words: carcinoma metastasis; spine metastasis; metastatic spinal cord compromise; Batson's venous plexus

İskelet sistemi, akciğer ve karaciğerden sonra iç organ kanserlerinin en sık metastaz yaptığı üçüncü organdır. Kanserlerin kemiğe yaptığı metastazların çoğu da omurga metastazıdır.[1] Günümüzde kanser tedavisi ve hasta bakımı alanındaki teknolojik ilerlemeler, onkoloji hastalarının daha uzun yaşamasına imkân sağlamaktadır. Bu durum, omurga metastazı olgusu sayısının da her geçen gün artmasına neden olur. Ancak, buna paralel olarak, günümüzde omurga metastazlı olguların tanı ve tedavisi alanında da ilerlemeler kaydedilmiştir. Omurga metastazını destrüksiyon ve nörolojik defisit oluşmadan tanımak tedaviyi de kolaylaştıracaktır. Bu derlemede, omurga metastazlarına genel yaklaşım ve omurga metastazlı bir olguda tanı ve tedavi için izlenecek yöntem ele alınmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Kanserden ölen hastaların otopsilerinde %70'e varan oranda omurga metastazına rastlanırken, bu hastaların ancak yaklaşık %10'unun semptomatik olduğu da bir gerçektir.[2] Yurdumuz için sağlıklı bir veri bulunmamakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nin verilerine göre yıllık kansere bağlı ölüm sayısı 550.000 iken, metastatik spinal kord kompresyonu olgusu sayısının yıllık 20.000 civarı olduğu bildirilmektedir.[3]

Omurgaya en sık metastaz yapan kanserler meme, prostat, akciğer, böbrek kanserleri ve retiküloendoteliyal sistem maligniteleridir. Kemikte lenfatik sistem olmadığından kemik metastazları hematojen yolla olur. Akciğer kanserleri aorta ve arteriyel dolaşım yoluyla kemiğe doğrudan metastaz yapma yeteneğine sahipken,

• İletişim adresi: Doç. Dr. Mert Çiftdemir, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne
Tel: 0284 - 235 76 41 / 4704 e-posta: mertc@trakya.edu.tr
• *Geliş tarihi: 19 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

diğer kanserler *vena cava* sistemi (akciğerler tarafından filtre edilir) ve *vena porta* sistemi (karaciğer tarafından filtre edilir) yolu ile kemiğe ulaşır.[4] Batın içi organ kanserleri lenfatik sistem ve *ductus thoracicus* yolu ile *vena cava superior*'a ulaşarak karaciğerin filtrelemesinden kaçarken, özellikle küçük hücreli akciğer kanserlerinin de akciğerin filtrelemesini geçerek venöz dolaşıma ulaşabildiği gösterilmiştir.[4] Elbette, bir kanserin omurgaya metastaz yapabilmesi için venöz dolaşıma giriyor olması yetmez; tümör hücrelerinin dokulara yerleşebilmek için uygun koşulları ve ortamı da elde etmeleri gerekir. Omurgayı çepeçevre saran, lomber bölgede pelvis, proksimal femur venleri ve *vena cava inferior* ile, servikal bölgede ise baş, boyun ve yüzün venleri ve *vena cava superior* ile ilişki içinde, kapaksız bir venöz ağ olan Batson venöz pleksusunda kan çok düşük bir basınçla yavaşça akar. Karın içi basıncı artıran her durum, *vena cava* sistemindeki venöz kanın Batson pleksusuna karışmasına neden olur. Bu durum, metastatik embolilerin yine akciğer ve karaciğerin filtrelemesinden kaçışının bir diğer yoludur. Omurga metastazının patogenezinde rol oynayan diğer bir husus da; özellikle torakal omurga korpuslarında en bol miktarda bulunan hematopoetik kemik iliğinin zengin sinüsoidal yapısı, yoğun kanlanması ve endotel döşemesindeki boşluklardır. Bütün bunlar, omur cismi tümör hücrelerinin implantasyonu ve proliferasyonu için biyokimyasal ve hemodinamik açıdan çok uygun bir ortam teşkil eder.[5]

KLİNİK

Omurga metastazlarında en önde gelen semptom ağrıdır. Ağrı, hastalar tarafından çok iyi lokalize edilemeyebilir ve bu ağrının herhangi bir bel-sırt ağrısından ayırt edilmesi güç olabilir. Ancak, ağrının istirahatte de sürüyor olması, özellikle geceleri şiddetlenmesi, ilerleyici ve mekanik olmayan özellik taşımasının yanı sıra, ağrı kesicilere yanıtsız olması, ağrının malign bir kökeni olduğunu düşündürür.[3] Erken dönemde aksiyel özellikte olan ağrının karakterine, hastalık ilerledikçe radiküler semptomlar da eklenebilir. Bir kanser hastasında açıklanamayan ve ilerleyici sırt-bel ağrısı durumunda, akla ilk olarak omurga metastazı gelmelidir.

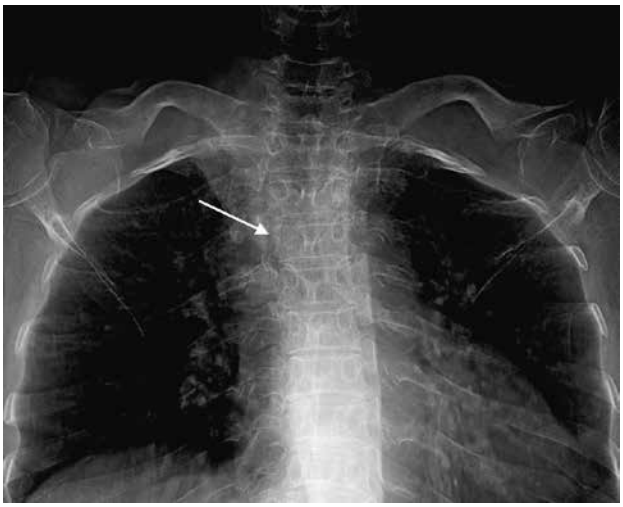
B semptomları olarak adlandırılan, nedeni bilinmeksizin 38 °C'nin üzerine çıkan ateş, gece terlemesi, yorgunluk, genel halsizlik, isteksizlik ve nedeni bilinmeksizin altı ayda 10 kg ve üzeri kayıp olması gibi klinik tablolar da olası bir sistemik maligniteye işaret eder.

Omurga metastazı olan hastaların ilk olarak nörolojik bulgularla hekime başvurması daha nadir görülür. Aslında omurga metastazlı hastaların %70'inde, hekime başvuru sırasında güçsüzlük bulunduğu, ancak hastayı hekime götüren nedenin, bu güçsüzlükten daha çok sürekli devam eden ağrı olduğu bildirilmiştir.[5] Nörolojik bulgular, genellikle yavaş başlar ve kendilerinden daha ön planda olan ağrı nedeniyle maskelenir. Hastalardaki ağrının ve nörolojik durumun nedeni, genellikle tümörün omurgada oluşturduğu destrüksiyon ve/veya bası iken, kimi zaman bu semptomların kaynağı patolojik kırıklar olmaktadır. Omurga metastazı bulunan bir hastada akut başlayan ağrı ya da var olan ağrıda ani bir artış akla patolojik kırığı getirmelidir. Özellikle ilerleyici nörolojik defisit durumunda acil cerrahi dekompresyon ihtiyacı doğabilir.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Omurga metastazı bulunan olgularda tüm aksiyel iskelet öncelikle radyografik olarak değerlendirilmelidir. Omurga metastazlarının, %15 oranında çoklu seviye hastalığı şeklinde olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.[3] Özellikle ön-arka grafide pedikül tutulumu nedeniyle pedikül gölgesinin silinmesi klasik bir bulgudur ve göz kırpan baykuş *(winking owl)* belirtisi olarak adlandırılır (Şekil 1). Omurgada destrüksiyona ait bulguların radyografik olarak saptanabilmesi için omur cisminin %30–50'sinin yıkılması gereklidir. Ancak, metastaza bağlı patolojik kompresyon kırıkları sıklıkla radyografik olarak görülebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki her üç anatomik planı yüksek çözünürlükle değerlendirmede yardımcıdır ve omurga metastazını radyografiden altı ay önce saptayabilir. Oysa, özellikle mineralize dokuyu değerlendirmede çok üstün bir görüntüleme yöntemi olan BT ile belirgin destrüksiyon yaratmamış metastazların saptanması zordur. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme omurga metastazlarını görüntülemede kullanılan en gelişmiş yöntemdir. MR, özellikle kemik iliği ile spinal kanal ve korda yönelik yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sayesinde, intramedüller, ekstradural ve intradural metastazları göstermede, lezyonların oluşturduğu basıları saptamada çok yüksek performansa sahiptir. Omurga metastazlarını saptamada BT'nin tanısal duyarlılığı %66,2 iken, MR kullanıldığında bu %98,5'e çıkmaktadır. MR ile yapılan taramalarda metastatik lezyonlar T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görüntülenir. Omurga metastazı görüntülemesinde altın standart, kontrastlı tüm omurga MR incelemesidir (Şekil 2).

Omurga metastazlarının ayırıcı tanısında; osteoporoza bağlı patolojik kırıklar, primer tümörler ve omurgada destrüksiyon yaratan enfeksiyon hastalıkları yer alır. Osteoporotik patolojik kırıklar malign patolojik kırıklardan, BT'de yarık bulgusu *(cleft sign)* ve vakum fenomeninin varlığıyla; MR'de ise paravertebral yumuşak doku sinyalinin olmaması, omur cismi içinde yağ sinyalinin bulunması ve pedikül tutulumunun olmaması ile ayrılır.[5,6] Primer omurga tümörleri metastazlardan,



Şekil 1. Metastatik folliküler tiroid karsinomu olan 57 yaşında kadın hastada, T5 omurunun sağ pedikülünde, pedikül gölgesinin silindiğini gösteren, göz kırpan baykuş *(winking owl)* görünümü.

Şekil 2. Metastatik renal hücreli karsinomu olan 32 yaşında erkek hastanın tüm omurga kontrastlı MR görüntülerinde T6, T11 ve L3 omurlarında metastatik lezyonlar ve çoklu epidural kord basısı.

anatomik, radyolojik ve klinik özellikleri açısından farklılık gösterir. Primer omurga tümörlerinin büyük çoğunluğu benign karakterde olup, omurganın posterior elemanlarından kaynaklanır ve daha genç yaş grubunda daha sık görülür. Ancak, omurga metastazlarının %5'inin posterior elemanlarda görüldüğünü de akıldan çıkarmamak gerekir. Enfeksiyonu ayırt etmenin en kolay yolu ise MR'de disk tutulumunun olup olmadığının ayrımının yapılmasıdır. Avasküler yapılar olan intervertebral diskler, teorik olarak metastazlara dirençli yapılardır. Omurgada disklerin intakt kaldığı destrüktif lezyonlar genellikle metastaz olarak değerlendirilir. Piyojenik spondilodiskit tanısında, elbette laboratuvarın da önemi büyüktür. Son dönemde metastaz ve enfeksiyonun ayrımında PET-BT'nin (pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi) etkinliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır.[7,8]

TANI

Omurga metastazı olan hastaların bir kısmı bilinen metastatik kanser hastası iken, bir kısmı bilinen herhangi bir metastazı bulunmayan kanser hastası, diğer bir kısmı da bilinen hiçbir kanser öyküsü olmayan hastalardır. Metastatik hastalığı olan hastalarda, genellikle, tipik görüntüleme bulguları nedeniyle tanı daha kolaydır ve sıklıkla lezyondan biyopsi yapılmasına ihtiyaç duyulmadan doğrudan tedaviye geçilir. Metastazı bulunmayan kanser tanılı hastalarda ise tedaviden önce bir tanı konması şarttır. Bu nedenle, hasta ayrıntılı bir tarama işleminden geçirilmeli, toraks ve batına yönelik BT tetkikleri yapılmalı, iskelet sistemi sintigrafik yöntemlerle taranmalı ve lezyonun bir metastaz olduğu biyopsi ile doğrulanmalıdır. Omurga metastazı olgularının yaklaşık %20'si, bir primer kanser tanısı olmadan direkt omurga metastazı ile hekime başvurur. Bu tip olgularda tanı için daha önceden tanımlanmış bir strateji mevcuttur. Rougraff ve ark.; hastanın öyküsü, fizik muayene bulguları, rutin laboratuvar testleri, Teknesyum-99 fosfonat ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi, radyografiler, toraks ve batına yönelik BT tetkiklerinden oluşan bu protokolü kullanarak, primeri bilinmeyen omurga metastazı olgularının %85'inde primer tümörü saptayabildiklerini bildirmişlerdir.[9] Yazarlar, bu olgulara biyopsi yapıldığında ise primer tümörü saptayabilme oranının

%93'e çıktığını ifade etmektedirler. Ayrıca, yazarlar bu protokol sayesinde hastalarda, omurga dışında, daha kolay biyopsi yapılabilecek lezyonların da saptanabildiğini belirtmektedirler. Primeri bilinmeyen olgularda ve omurga metastazlarını saptamada PET tek başına %74 oranında doğru sonuç verirken, PET-BT ile bu oran %98'e çıkmaktadır.[10]

Diğer tüm kemik ve yumuşak doku tümörlerinde olduğu gibi, omurga metastazlarında da biyopsinin hastayı tedavi edecek kişi tarafından yapılması bir kuraldır. Özellikle şüpheli omurga metastazı olgularında görüntüleme eşliğinde yapılan perkütan biyopsiler son yıllarda diğer yöntemlerin önüne geçmiştir. BT eşliğinde yapılan biyopsilerin, geneli itibarı ile %89 oranında isabetli olduğu, bu oranın litik lezyonlarda %93, sklerotik lezyonlarda ise %76 olduğu bildirilmiştir.[3]

TEDAVİYE KARAR VERME

Kanser hastalarında omurga metastazının varlığı, hastalığın sistemik bir hal aldığını gösteren bir durumdur. Bu nedenle, hastalar her yönden çok iyi değerlendirilmeli ve tedavinin şekline karar verirken multidisipliner anlayış içerisinde bulunulmalıdır. Sistemik hastalığı olan bir kanser hastasının yatağa bağlı kalması ömrünü ciddi derecede kısaltacaktır. Bu nedenle, kabaca söylemek gerekirse, omurga metastazı olan hastalarda cerrahi tedavi için üç aydan fazla sağkalım beklentisi, radyoterapi için ise bir aydan fazla sağkalım beklentisi yeterlidir.

Kanser hastalarında sağkalım beklentisinin değerlendirildiği birçok skorlama sistemi mevcuttur. Ancak, hastayı bütüncül olarak değerlendiren bu skorlama sistemleri, omurga metastazı olgularında kimi zaman tedaviyi şekillendirmede yetersiz kalır. Bu nedenle, ortopedik onkoloji pratiğinde omurga metastazları için üretilmiş skorlama sistemlerinin kullanılması daha büyük kolaylık sağlar. Bunlardan en bilineni Tomita ve ark. tarafından geliştirilen skorlama sistemidir.[11] Tomita skorlama sisteminde; hastadaki primer tümörün agresifliği, iç organ metastazları ve kemik metastazları değerlendirilerek bir karara varılır (Tablo 1). Yine Japonya kaynaklı bir diğer skorlama sistemi ise Tokuhashi ve ark. tarafından geliştirilendir. Bu sistemde ise, hastanın genel performansı, omurga ve omurga dışı kemik metastazları, iç organ metastazları, primer tümörün türü ve hastanın nörolojik durumu değerlendirilir.[12] Gasbarrini ve ark.; hastanın opere edilebilirliği (*ASA – American Society of Anesthesiologists* skorlamasına göre), nörolojik durumu, primer tümörün onkolojik tedavilere olan yanıtı ve patolojik kırık varlığının değerlendirildiği skorlama sisteminin, hastalarda uzun dönem nörolojik fonksiyonlarında iyileşmeye yol açtığı ve daha uzun sağkalıma imkân oluşturduğunu ifade etmektedirler.[13] Yine, uzun soluklu ve çok merkezli bir çalışma sonucu oluşturulan "spinal instabilite skoru" ise tümörün omurgadaki yerini, hastanın ağrı durumunu, metastazın radyografik tipini, omurganın dizilimini, patolojik kırıkları ve omurganın posterior elemanlarının etkilenme oranını değerlendiren, hastayı daha mekanik açıdan skorlayan bir sistemdir (Tablo 2).[14]

Skorlama sistemleri ile hastaya uygulanacak olan tedavi şekillendirilir. Cerrahi pencereden baktığımızda, omurga metastazı olgularına uygulanacak olan tedavileri; destekleyici *(augmentative)*, dekompresif ve eksizyonel tedaviler olmak üzere üç ana başlık altında gruplandırabiliriz. Omurga metastazlı olgularda cerrahi endikasyonlar şu şekildedir:

- Radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi gibi cerrahi dışı yöntemlere yanıtsız ağrı
- Omurgada cerrahi dışı yöntemlerle ilerlemesi kontrol altına alınamayan destrüksiyon
- Olgunun radyoterapi için spinal kord tolerans sınırına ulaşmış olması
- Patolojik kırık, ilerleyici deformite ve nörolojik defisit ile karakterize instabilite
- Kemik, kemik debrisi ya da tümörden kaynaklanan ilerleyici nörolojik defisit[11]

Tedavi elbette hastaya göre düzenlenmelidir; ancak, kabaca bir tedavi algoritması oluşturmak gerekirse: ağrısı olan ancak instabilitesi ve nörolojik defisiti olmayan hastalara mümkün olduğunca cerrahi dışı (radyoterapi, hormonoterapi ve bisfosfonat tedavisi gibi seçeneklerle) yaklaşmak, eğer cerrahi yapılacaksa da perkütan vertebroplasti, kifoplasti ve radyoizotop tedavisi gibi seçenekleri tercih etmek akılcı olacaktır.[15] İnstabilitesi olan olgularda eğer primer tümör radyosensitif ise intralezyonel eksizyon ve posterior enstrümantasyonun ardından radyoterapi kullanılmalıdır. Primer tümörün radyorezistan olduğu olgularda anterior-posterior dekompresyon ve enstrümantasyon ya da posterolateral dekompresyon ve posterior enstrümantasyon uygulanmalıdır.[1–3,5]

Eğer hasta soliter metastaz olarak bir omurga metastazına sahipse ve uzun dönem sağkalım beklentisi varsa, o zaman mevcut metastaz bir primer malign tümör gibi ele alınmalı ve hasta anterior korpektomi ya da *en bloc* spondilektomi ile tedavi edilmelidir.[11,16]

Omurga metastazı olgularında, ilerleyici nörolojik defisit acil tedavi endikasyonu doğurur. Böylesi bir durumda, ilk basamak tedavi yine radyoterapi olmalıdır. Ancak, nörolojik defisitin ilerleme hızı yüksekse veya primer tümör radyosensitif değilse spinal kordun ve/veya köklerin direkt dekompresyonu gündeme gelmelidir.[2,3,13]

Tablo 1. Omurga metastazları için Tomita skorlama sistemi[11]

PUAN	EVRELEME			Prognoza yönelik puan	Hedef	Cerrahi strateji
	Prognostik faktörler					
	Primer tümör	İç organ metastazı*	Kemik metastazı**			
				2	Uzun dönem bölgesel kontrol	Geniş-marjinal eksizyon
				3		
1	Yavaş (meme, tiroid vb.)		Tek ya da izole	4	Orta dönem bölgesel kontrol	Marjinal-intralezyonel eksizyon
				5		
2	Orta (böbrek, uterus vb.)	Tedavi edilebilir	Çoklu	6	Kısa dönem palyatif	Palyatif cerrahi
				7		
4	Hızlı (akciğer, mide vb.)	Tedavi edilemez		8	Terminal dönem/ bakım	Destek tedavisi
				9		
				10		

* İç organ metastazı olmayan olgu=0 puan
** Omurga metastazları da dâhil kemik metastazları

Tablo 2. Spinal instabilite skoru*[14]

BİLEŞEN	SKOR
Tutulum	
Bileşke (Oc-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Hareketli omurga (C3-C6, L2-L4)	2
Yarı hareketli (T3-T10)	1
Hareketsiz (S2-S5)	0
İstirahat ve/veya yüklenme ile ağrı	
Var	3
Aralıklı (mekanik olmayan)	1
Yok	0
Lezyonun radyografik özelliği	
Litik	2
Mikst (litik/blastik)	1
Blastik	0
Radyografik dizilim	
Subluksasyon/translasyon mevcut	4
De novo deformite (kifoz/skolyoz)	2
Normal dizilim	0
Omur cisminde çökme	
Çökme >%50	3
Çökme <%50	2
Tutulum >%50 ancak çökme yok	1
Hiçbiri	0
Posterolateral yapılarda tutulum (faset, pedikül, kostovertebral bileşke vb.)	
Bilateral	3
Unilateral	1
Hiçbiri	0

*Bu skora göre 0–6 puan stabilite, 7–12 puan potansiyel instabilite, 13 ve üzeri ise instabilite durumu olarak tanımlanmakta ve 7 puan üzerindeki olgularda omurga cerrahisi görüşü istenmesi gereği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Harel R, Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. Eur J Cancer 2010;46(15):2696–707. Crossref
2. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. J Bone Joint Surg Br 2010;92-B(8):1054–60. Crossref
3. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(1):37–48. Crossref
4. Campanacci M. Metastatic bone disease. In: Campanacci M, editor. Bone and Soft Tissue Tumors. Padova: Piccin Nuova Libraria; 1999. pp.755–87.
5. Lewandrowski KU, Anderson ME, McLain RF. Tumors of the spine. In: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA, editors. Rothman-Simeone: The Spine, 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. pp.1480–508.
6. Sarli M, Perez Manghi FC, Gallo R, Zanchetta JR. The vacuum cleft sign: an uncommon radiological sign. Osteoporos Int 2005;16(10):1210–4. Crossref
7. Kouijzer IJE, Scheper H, de Rooy JWJ, Bloem JL, Janssen MJR, vanden Hoven L, Hosman AJF, Visser LG, Oyen WJG, Bleeker-Rovers CP, de Geus-Oei LF. The diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT and MRI in suspected vertebral osteomyelitis –a prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(5):798–805. Crossref
8. Batouli A, Braun J, Singh K, Gholamrezanezhad A, Casagranda BU, Alavi A. Diagnosis of non-osseous spinal metastatic disease: the role of PET/CT and PET/MRI. J Neurooncol 2018;138(2):221–30. Crossref
9. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. J Bone Joint Surg Am 1993;75(9):1276–81. Crossref
10. Dodwad SM, Savage J, Scharschmidt TJ, Patel A. Evaluation and treatment of spinal metastatic disease. In: Peabody TD, Attar S, editors. Orthopaedic Oncology. Chicago: Springer, Cham; 2014. pp.131–50. Crossref
11. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976) 2001;26(3):298–306. Crossref
12. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(19):2186–91. Crossref
13. Gasbarrini A, Cappucio M, Mirabile L, Bandiera S, Terzi S, Brabanti Brodano G, Boriani S. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004;8(6):265–74.
14. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CJ, Berven SH, HArrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, MEndel E, Okuno SH, Patel S, Rhines DL, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Vrga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fourney DR. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine (Phila Pa 1976) 2010;35(22):E1221–9. Crossref
15. Anderson P. Samarium for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma. Expert Opin Pharmacother 2006;7(11):1475–86. Crossref
16. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. J Orthop Traumatol 2015;16(2):81–6. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:544–548
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.70
DERLEME

Metafiz yerleşimli metastazlar

Metaphyseal metastases

Burçin Keçeci[1], Murat Hız[2]

[1]Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, İzmir
[2]Cerrahpaşa Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İnsan iskeleti, osteoblastlar ve osteoklastlar sayesinde yapım ve yıkım dengesi çok iyi sağlanmış bir yapıdır. Bu denge kemiğe metastaz yapan tümörler nedeniyle bozulabilir. Kemik metastazının iki ana tipi vardır: 1) Osteolitik olarak adlandırılan, kemiğin yapısını hasarlandıran tip; 2) Osteoblastik olarak adlandırılan, yeni kemik oluşumuyla karakterize tip. Bütün bu metastaz tipleri, kemiğin ana yapısını bozan özellikler taşır. Kemiğin metafiz olarak adlandırdığımız kısmı epifizin bitişiğinde, ancak büyüme plağının altında ve trabeküler kemikten oluşur. Metafiz, kılcal ağlara kıyasla kan damarlarında yavaş kan akışına neden olan sinüzoidal damar yapısına sahiptir. Vasküler sinüzoidlerdeki bu yavaş kan akışı, hematopoetik ve lenfoid hücrelerin kemik içinde ve dışında hareket etmesi için idealdir, bu durum kemiğe metastaz yapan kanser hücreleri tarafından da kullanılır. Bu bölümde kemiğin metafizer bölgesine kanser hücrelerinin metastaz yapma özellikleri ve mekanizmasından bahsedilmektedir.

Anahtar sözcükler: kemik; metastaz; karsinom; metafiz

The balance of the human skeleton is very well balanced thanks to the osteoblast and osteoclast found in the bone. This balance may be disrupted by tumors metastasizing to the bone. There are two main types of bone metastases: 1) Osteolytic, which damages the structure of the bone; 2) Osteoblastic type, characterized by the formation of new bone. All these types of metastases have features that disrupt the main structure of the bone. The metaphyseal part of the bone is adjacent to the epiphysis but under the growth plate, and consists of trabecular bone. Metaphysis has a sinusoidal vasculature that causes slow blood flow in blood vessels compared to capillary networks. This slow blood flow in vascular sinusoids is ideal for hematopoietic and lymphoid cells to move in and out of the bone, which is also used by cancer cells that metastasize to bone. In this section, the features and mechanism of metastasis of cancer cells to the metaphyseal region of the bone are discussed.

Key words: bone; metastasis; carcinoma; metaphysis

Kemik; yapısal destek, kandaki kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesi ve iç organlarının korunmasını sağlayabilen benzersiz bir organdır.[1] Kemik dokusu, bu işlevleri yerine getirebilmek için dinamik bir yeniden modelleme sürecinden geçer. Kemik rezorpsiyonu (emilimi) ve yapımı, net kemik kazancı veya kaybı olmadan osteoblastlar ve osteoklastlar arasında sıkı düzenlenmiş bir dengede kontrol edilir. Bununla birlikte, hastalık koşulları altında, kemik rezorpsiyonu ve yapımı arasındaki denge bozulur.

Vücutta iki tür kemik bulunur: kortikal kemik ve trabeküler kemik. Kortikal kemik, koruyucu fonksiyonlar sağlamanın yanı sıra vücudun ağırlık yükünü desteklemede hayati bir rol oynayan yoğun bir dış doku tabakasıdır. Kompakt kemik de denilen kortikal kemik, yoğun şekilde paketlenmiş kollajen fibrillerinden, özellikle de Tip I kollajenden oluşur.[1] Kemiğin iç kısmında ve yakın kemik uçlarında yer alan trabeküler kemik, aynı zamanda süngerimsi kemik olarak da adlandırılır. Bu tip kemik, kortikal kemikten daha az yoğundur ve gözenekli bir matriksten oluşur. Kortikal kemik, vücudu desteklemek için gerekli olan iskelete kuvvet ve yapı kazandırır; trabeküler kemik ise mekanik kuvvete dayanmak için gerekli esnekliği sağlar.[2] Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin yanı sıra, vertebra ve sternum gibi düz ve düzensiz kemikler de ağırlıklı olarak

• İletişim adresi: Doç. Dr. Burçin Keçeci, Serbest Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı (Ege Üniversitesi'nden emekli), İzmir
Tel: 0532 - 440 19 52 e-posta: kececiburcin@hotmail.com
• *Geliş tarihi: 4 Ekim 2019 Kabul tarihi: 6 Kasım 2019*

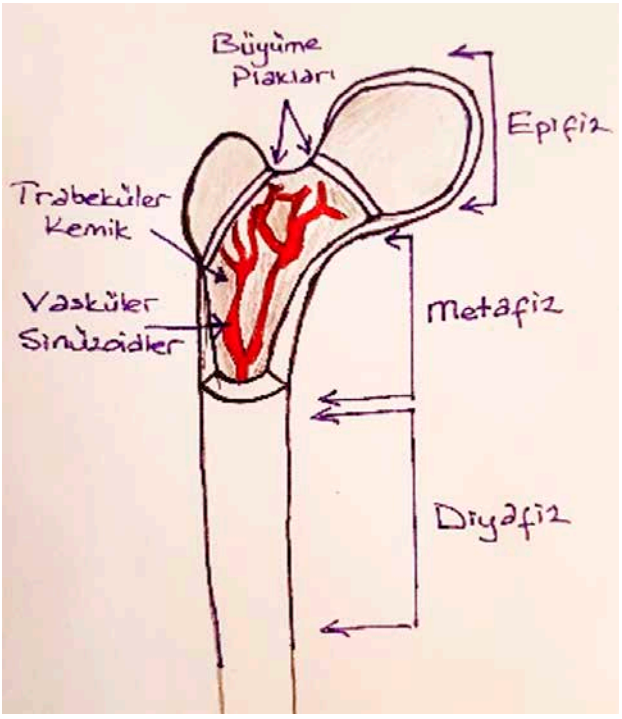
trabeküler kemikten oluşur.[3] Hem kortikal hem de trabeküler kemik metabolik olarak aktif olsa da, trabeküler kemik kortikal kemikten daha yüksek bir oranda onarımdan geçer.[1]

Uzun kemikler üç bölgeden oluşur: epifiz, metafiz ve diyafiz. Epifiz uzun kemiklerin ucunda, kemik büyümesinin ve uzamanın gerçekleştiği büyüme plağının üzerinde bulunur. Diyafiz, kemik iliği dolu bir boşluğu çevreleyen kortikal kemikten oluşan uzun kemiklerin şaftıdır (gövde kısmıdır).[4] Metafiz, epifizin bitişiğinde, ancak büyüme plağının altında ve trabeküler kemikten oluşur. Metafiz, kılcal ağlara kıyasla kan damarlarında yavaş kan akışına neden olan sinüzoidal damar yapısına sahiptir. Vasküler sinüzoidlerdeki bu yavaş kan akışı, hematopoetik ve lenfoid hücrelerin kemik içinde ve dışında hareket etmesi için idealdir, ancak aynı zamanda kemiğe kaçak yapan kanser hücreleri de bundan yararlanır (Şekil 1).[5,6]

Uzun kemiklerin metafizer bölgeleri trabeküler kemik içerir. Yukarıda da bahsedildiği gibi, bu bölgedeki sinüzoidal damar yapısı kanser hücrelerinin de yerleşmesini kolaylaştırıcı bir etkendir. Kemik dokusu; kanser hücrelerinin yerleşmesini sağlayabilecek zengin bir büyüme faktörü, neovaskülarizasyon faktörü, sitokin ve kemokin kaynağıdır. Bu bölgeye en sık metastaz yapan kanser türleri, sırasıyla; prostat kanseri, meme kanseri ve multipl miyelomdur.[7–10] Diğer kanser türleri de sırasıyla; akciğer[11,12] karaciğer[13] böbrek[14] ve tiroid kanseri[15] olmak üzere, yukarıda saydığımız kanserlerden daha az sıklıkla kemiğe metastaz yapar.

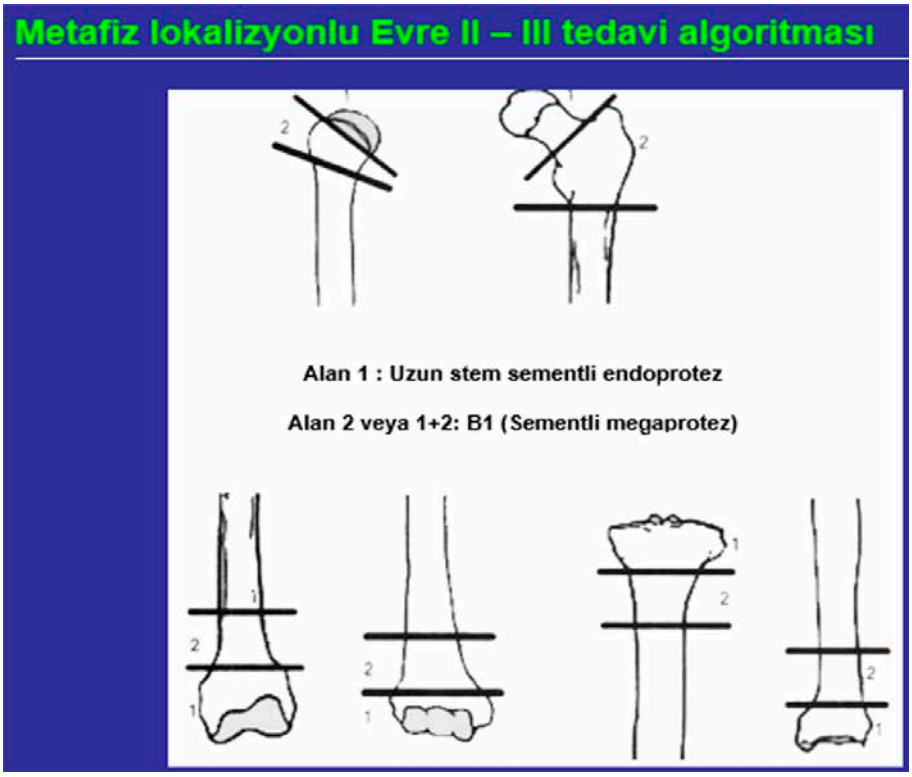
Uzun kemiklerin metafizer bölgesine kanser metastazı olması, o bölgedeki kemik yapısını bozar. Biyomekanik olarak dayanıklılığı azalan bu doku, hastada ağrıya ve hatta patolojik kırığa bağlı fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum, hasta konforunu olumsuz yönde etkiler. Kanserlerin kemik dokusuna metastaz yapması, aynı zamanda bu hastalığın sistemik hale geçtiğini ve hastanın sağkalım süresinin de azaldığını gösteren bir bulgudur. Bu durumda, hastanın geri kalan ömrünü konforlu geçirmesini sağlamak amacıyla mutlaka metastatik kemik bölgesine tedavi uygulamak gereklidir. Kemik metastazları için uygulanacak tedavi yöntemleri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahidir. Uygulanacak tedaviye karar vermek için en sık kullanılan sistem, Mirels'in skorlama sistemidir.[16]

Uzun kemiklerin metafizer bölgeleri, kemiklerin diğer bölgelerinden farklı bir şekilde ele alınmalıdır. Bu bölgeler büyük eklemlere komşu trabeküler kemik yapısını içerir ve burada oluşacak kemik hasarı direkt olarak eklem fonksiyonlarını da ilgilendiren bir soruna neden olur. Mirels'in skorlama sistemine göre dokuz ve üstü puan alan, yani kırık riski %33–100 olan hastalara,

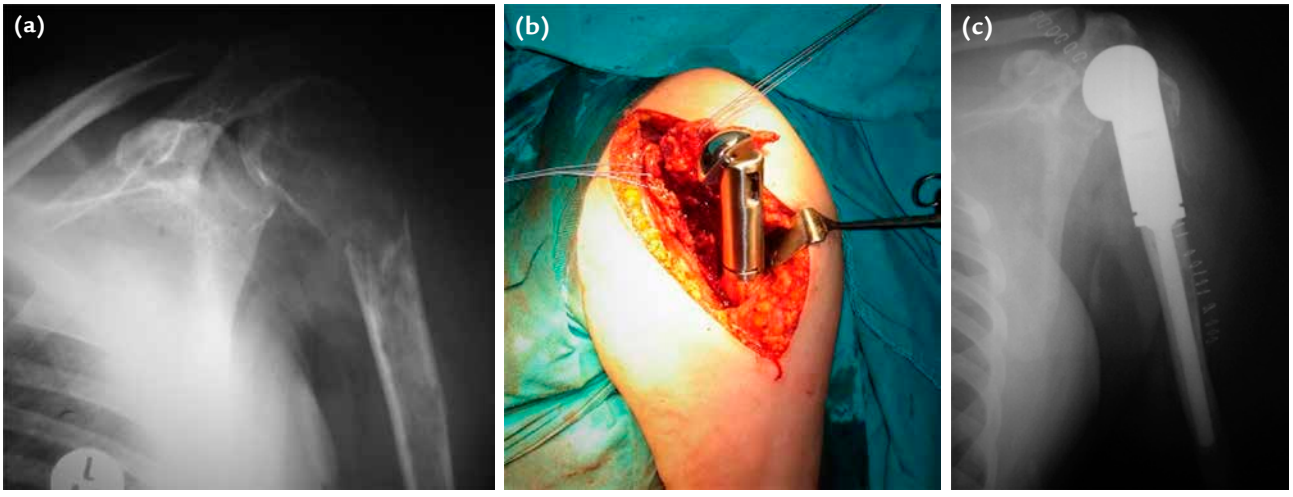


Şekil 1. Uzun kemiğin bölümleri ve yapısal özellikleri.

kırık oluşmadan önce koruyucu ve fonksiyonel cerrahi tedavi yapmak gereklidir (Şekil 2). Yapılacak cerrahiyi seçerken, hastanın ortalama yaşam süresi ve hastanın fonksiyonel kapasitesi göz önüne alınmalıdır. Uygulanacak internal tespit yöntemlerinin ya da protez uygulamalarının dayanım süresi, hastanın yaşam süresinden daha uzun olmalıdır. Humerus proksimal metafizer bölge tutulumlarında omuz eklemi fonksiyonları önemli oranda bozulacak, bu nedenle *rotator cuff* (rotator manşet) kaslarını ve bisepsin uzun başını koruyarak yapılacak bir endoprotez uygulaması hastanın fonksiyonel bir ekleme sahip olmasını sağlayacaktır (Şekil 3). Özellikle femur proksimalinde oluşmuş patolojik kırıkların tedavisinde konservatif yöntemler çok nadiren endikedir. Hastanın mobilizasyonunun sağlanması, ancak rijit tespit ve prostetik uygulamalarla sağlanabilir. Femur boynunun patolojik kırıkları ve bu bölgede yerleşen metastatik lezyonlar ise endoprostetik replasman ile tedavi edilmelidir. Femur boyun bölgesindeki non-deplase kırıkların bile (+/- internal tespit) kaynama şansı çok düşüktür. Femur boynuna kemik çimentosunun etkili bir şekilde uygulanamaması, rijit internal tespit elde edilmesini engeller. Femur distal metafizer tutulumlarda, eğer ekleme yakın bir tutulum varsa, oluşacak bir patolojik kırık eklem fonksiyonlarını



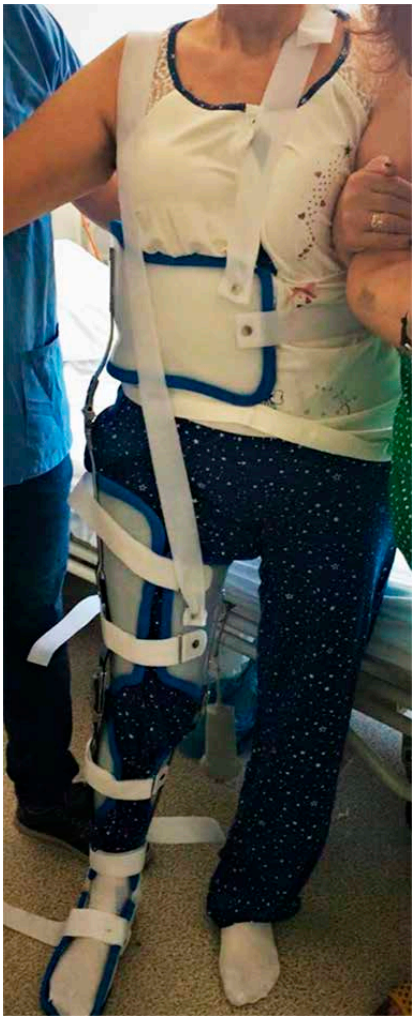
Şekil 2. Uzun kemik metafizer yerleşimli Evre II-III metastazlarında tedavi algoritması. *(Prof. Dr. Nevzat Dabak'ın izniyle kullanılmıştır.)*



Şekil 3. a–c. Meme kanseri metastazı nedeniyle, sol humerus proksimal metafizer bölgede patolojik kırık gelişmiş 52 yaşındaki hastaya megaprotez ile rekonstrüksiyon uygulandı.

bozacağı için endoprotez uygulamaları mantıklı bir seçimdir. Metafizodiyafizer bölgede yerleşen tümörlerde, eğer çimento ve intramedüller çivileme ile rijit tespit elde edilebiliyorsa, hastanın kendi eklemi korunarak çok daha fonksiyonel bir sonuç elde edilebilir (Şekil 4). Genel durumu anestezi alamayacak kadar bozuk olan hastalarda kırık oluşmasını engellemek, patolojik kırık oluşmuş ise rahat mobilize edebilmek için ortez ve vücut dışı protezler kullanılmalıdır (Şekil 5). Bütün bu uygulanan tedavilerin tek bir ortak amacı vardır: hastanın kalan ömrünü konforlu ve ağrısız bir şekilde geçirmesini sağlayabilmek.

Şekil 4. Akciğer kanseri metastazı nedeniyle kemik çimentosu ve intramedüller kilitli çivi uygulaması.



Şekil 5. Sol proksimal femur bölgesinde kırık riski olan ve radyoterapi alan hastamıza uygulanan bel destekli uzun bacak yürüme ortezi.

KAYNAKLAR

1. Marks SC Jr, Odgren PR. Structure and development of the skeleton. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of Bone Biology, 2nd ed., Volume 1. San Diego, CA, USA. Academic Press; 2002. pp. 3–16.
2. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: A review. J Biomech Eng 2015;137(1):010802. Crossref
3. Keaveny TM, Morgan EF, Niebur GL, Yeh OC. Biomechanics of trabecular bone. Annu Rev Biomed Eng 2001;3(1):307–33. Crossref
4. Price JS, Oyajobi BO, Russell RG. The cell biology of bone growth. Eur J Clin Nutr 1994;48(Suppl 1);S131–49.
5. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? Cancer Metastasis Rev 2008;27(1):41–55. Crossref
6. Mazo IB, von Andrian UH. Adhesion and homing of blood-borne cells in bone marrow microvessels. J Leukoc Biol 1999;66(1):25–32. Crossref
7. Wang N. Docherty FE, Brown HK, Reeves KJ, Fowles AC, Ottewell PD, Dear TN, Holen I, Croucher PI, Eaton CL. Prostate cancer cells preferentially home to osteoblast-rich areas in the early stages of bone metastasis: Evidence from in vivo models. J Bone Miner Res 2014;29(!2):2688–96. Crossref
8. Belic J, Graf R, Bauernhofer T, Cherkas Y, Ulz P, Waldispuehl-Geigl J, Perakis S, Gormley M, Patel J, Li W, Geigl JB, Smirnov D, Heitzer E, Gross M, Speicher MR. Genomic alterations in plasma DNA from patients with metastasized prostate cancer receiving abiraterone or enzalutamide. Int J Cancer 2018;143(5):1236–48. Crossref
9. Pulido C, Vendrell I, Ferreira AR, Casimiro S, Mansinho A, Alho I, Costa L. Bone metastasis risk factors in breast cancer. Ecancermedicalscience 2017;11:715. Crossref

10. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, Singh PP, Dispenzieri A, Kumar SK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. Leukemia 2014;28(2):398–403. Crossref

11. Santini D, Barni S, Intagliata S, Falcone A, Ferraù F, Galetta D, Moscetti L, La Verde N, Ibrahim T, Petrelli F, Vasile E, Ginocchi L, Ottaviani D, Longo F, Ortega C, Russo A, Badalamenti G, Collovà E, Lanzetta G, Mansueto G, Adamo V, Marinis FD, Satolli MA, Cantile F, Mancuso A, Tanca FM, Addeo R, Russano M, Sterpi M, Pantano F, Vincenzi B, Tonini G. Corrigendum: Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. Sci Rep 2016;6(1):22205. Crossref

12. Santini D, Barni S, Intagliata S, Falcone A, Ferraù F, Galetta D, Moscetti L, La Verde N, Ibrahim T, Petrelli F, Vasile E, Ginocchi L, Ottaviani D, Longo F, Ortega C, Russo A, Badalamenti G, Collovà E, Lanzetta G, Mansueto G, Adamo V, De Marinis F, Satolli MA, Cantile F, Mancuso A, Tanca FM, Addeo R, Russano M, Sterpi M, Pantano F, Vincenzi B, Tonini G. Natural history of non-small-cell lung cancer with bone metastases. Sci Rep 2015;5:18670. Crossref

13. Kim S, Chun M, Wang H, Cho S, Oh Y-T, Kang S-H, Yang J. Bone metastasis from primary hepatocellular carcinoma: Characteristics of soft tissue formation. Cancer Res Treat 2007;39(3):104–8. Crossref

14. Chen S-C, Kuo P-L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. Int J Mol Sci 2016;17(6):987. Crossref

15. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2892–9. Crossref

16. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989;(249):256–64. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:549–555
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.71
DERLEME

Uzun kemik diyafizer metastazları

Diaphyseal metastases of long bones of the extremities

Kerem Başarır, Mustafa Onur Karaca

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Meme, akciğer ve prostat gibi birçok kanserin uzak bölge nükslerinin sık görülen yerleşimlerinden birisi kemik dokusudur. Habis bir tümörün kemiğe metastaz yapması halinde, hastada beklenen yaşam süresi kısalmaktadır. Metastatik lezyonlar en sık vertebrada %69, pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerlerde %15, kraniyumda %14 olarak bulunmuştur. Klinisyene başvurunun en sık nedenleri kanser hikâyesi olmayan hastalarda kemik ağrısı, kırılmak üzere olan metastatik lezyon ya da patolojik kırıktır. Önerilen radyolojik çalışmalar; röntgen, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) ve gerektiğinde pozitron emisyon tomografidir (PET). Metastatik tümör olguları çoğunlukla bir biyopsi tanısı gerektirir. Uzun kemik metastatik lezyonlarının ya da patolojik kırıklarının cerrahi tedavisi intramedüller çivi, plak, megaprotez gibi implantlar ve çimento ile yapılmaktadır. Femurun diyafizer lezyonlarında genellikle intramedüller çiviler tercih edilmektedir. Humerus diyafizer lezyonlarda intramedüller çivi ve plaklar, tibiada intramedüller çivi, önkolda plaklar ön planda yer almaktadır. Metastatik lezyon cerrahi tedavisinde çimento, kemik defektlerini doldurmada ve stabiliteyi artırmada kullanılan önemli bir dolgu malzemesidir.

Anahtar sözcükler: kemik doku tümörleri; tümör metastazı; diyafiz; patolojik kırık; kemik çivileri

A common location for distant relapses of many cancers, including breast, lung and prostate cancer, is bone tissue. Life expectancy is reduced in patients with malignant tumours with bone metastases. Percentages of metastatic involvement of vertebrae, pelvis, femur, upper extremity and cranium are 69%, 41%, 25%, 15% and 14%, respectively. The most common reasons for referral to a clinician are bone pain in patients without a history of cancer, a metastatic lesion on the verge of a fracture and pathological fracture. The recommended radiological investigations include x-ray, magnetic resonance imaging, computerized tomography, bone scan and positron emission tomography when necessary. Metastatic tumors often require a biopsy for a diagnosis. The surgical treatment of long bone metastatic lesions or pathological fractures is accomplished by implants such as intramedullary nail, plate, megaprostheses and cement. In femur diaphyseal lesions, intramedullary nails are usually preferred. Intramedullary nails and plates in humerus diafizer lesions, intramedullary nails in tibia, plates in forearm lesions are in the front line. In surgical treatment of metastatic lesions, cement is a significant filling material for bone defects and improving stability of the bone.

Key words: bone tissue neoplasms; neoplasm metastasis; diaphysis; pathological fracture; bone nails

KEMİK METASTAZLARI

Kemik, akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz olan üçüncü dokudur. Diğer yandan, kemik metastazları kemik dokunun en sık görülen malign tümörüdür.

Kemik metastazları sıklıkla prostat (%34), meme (%22) ve akciğer (%20) tümörlerinden kaynaklanır.[1] Kemik metastazları daha az sıklıkta tiroid kanseri, böbrek hücreli kanser, kolon kanseri, pankreatik kanserler, melanoma, diğer ürolojik maligniteler, diğer kemik tümörleri ve yumuşak doku sarkomlarında görülmüştür.[2–5] Kemik metastazı olduktan sonraki beklenen yaşam süreleri; melanomada 6 ay, akciğer kanserinde 6–7 ay, mesane kanserinde 6–9 ay, böbrek hücreli kanserde 12 ay, prostat kanserinde 12–53 ay, meme kanserinde 19–25 ay ve tiroid kanserinde 48 aydır.[6] Metastatik tutulum oranları vertebrada %69, pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerlerde %15, kraniyumda %14 olarak bulunmuştur.

• İletişim adresi: Dr. Mustafa Onur Karaca, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, 6. Kat Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Sıhhiye, Altındağ, Ankara Tel: 0312 - 508 26 96 e-posta: onurkaraca@ankara.edu.tr
• *Geliş tarihi: 16 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

Klinik Seyir

Hastaların ortopedi ve travmatoloji uzmanına başvurmalarının en sık nedeni, kanser öyküsü olmayan hastalarda kemik ağrısı ya da patolojik kırıktır. Primer karsinom öyküsü olan hastalarda semptom genellikle kemik ağrısıdır. Diğerleri kanser evreleme çalışmalarında ortaya çıkar. Kemik ağrısı künt, keskin, yayılıcı, aralıklı gibi çok çeşitli olmakla beraber, genelde kemirici tarzda ve gece ağrısı şeklindedir. Çevre dokulara metastaz, ağrının karakterini ve şiddetini değiştirebilir. Yük verme ile ağrı oluşması patolojik kırık riskini ortaya koyar. Hu ve ark., kemik metastazlarına bağlı patolojik kırık oluşumunun %75'inin travma olmaksızın günlük aktiviteler sırasında ya da kendiliğinden oluştuğunu göstermişlerdir.[7] Primer sarkom ve enfeksiyonların da aynı tablo ile hekime başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

Kemik metastazları sıkça omurga, pelvis, omuz kuşağı ve proksimal femur bölgelerini tutar.[8] Akciğer kanseri dışında, diz ve dirsek distaline metastaz sık görülmez.[9]

Görüntüleme

Lezyonu doğru değerlendirmek için iki yönlü ve tüm kemiği içeren grafiler çekilmelidir. Lizis veya matrikste yoğunluk, kortikal devamsızlık, periosteal reaksiyon, çevre yumuşak dokuya yayılım ve birçok bölgede lezyon olması, metastatik lezyon veya patolojik kırık düşündürür.[10]

Bir santimetreye kadar lezyonlar ve %50'den az trabeküler kemik yıkımı radyografide tespit edilemeyebilir. Medüller lezyonlar kortikal lezyonlara göre daha geç dönemde radyografik bulgu verir. Bu nedenle, kemik yıkımı, tümör büyüklüğü, kırık riski ve implant seçimi açısından, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme önemlidir. BT, metastazdaki kortikal kemik yıkımını, sklerotik değişiklikleri, yumuşak dokuya uzanımı görme ve biyopside kullanılması açılarından değerliyken; MR, kemik iliğini gösterebilme, cerrahi ve ışın tedavisini planlamada üstündür. Tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), metastatik diğer odakları araştırmak açısından önemlidir. Ancak, TVKS'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Travmatik, inflamatuvar ve tümöral bütün süreçler sonuca dâhil olur. Hızlı ilerleyen miyelom gibi osteolitik lezyonlarda pozitif sonuç vermeyebilir. Radyografiden 2–18 ay önce kemikteki malign kemik lezyonlarını tespit edebilir.[11]

Biyopsi

Kemik metastazları tanısında standart yaklaşım; klinik, laboratuvar ve görüntüleme ile tanı koyulamıyorsa yani primer bilinmiyorsa veya lezyon soliter ise biyopsi yapmaktır. Tümör, primer kemik sarkomu veya sekonder primer bir sarkom olabilir.

Tedavi

Her bir lezyon için multidisipliner bir yaklaşımla; analjezi, radyoterapi, sistemik tedavi (hormonal, kemoterapi, bisfosfonat), minimal invaziv tedavi (radyofrekans ablasyon, termoablasyon, kriyoterapi, sementoplasti, MR kılavuzlu ultrason tedavisi, embolizasyon, alkolizasyon) veya ortopedik cerrahi tedavi kararları verilmelidir.[12] Birden çok lezyonu olan hastalar radyofarmasötik tedavi için adaydır.[13] Kırığa yatkın metastazları kırık olmadan fikse etmek daha az cerrahi kanama, hastanede daha az kalış süresi, daha iyi fonksiyon ve uzun hayatta kalım ile ilişkilidir.[14,15]

Böbrek ve tiroid kanserleri kaynaklı metastazlar ileri derece vaskülarizedir ve kanamaya eğilimlidir. Bu nedenle, cerrahiden veya biyopsiden 24–48 saat önce embolizasyon planlanmalıdır.

Metastatik kırıklı hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi için ikinci jenerasyon sefalosporin ajan 24 saat boyunca verilebilir. Hastanın daha önce hastanede yatış veya dirençli mikroorganizma öyküsü mevcut ise vankomisin verilebilir.

Metastatik kırıklar, özellikle de akciğer kaynaklı olanlar, yüksek tromboz riski ile ilişkilidir; bu nedenle, profilaktik antitrombotik tedavi düzenlenmelidir.[16]

Hastaların hayatta kalma süreleri kısa olması nedeniyle, cerrahi sonrası ekstremitenin bir an önce günlük hayata uygun şekilde fonksiyonellik kazanması ve üstüne yük verilebilir hale gelmesi önemlidir.[17] Bu yüzden; tedavi planı içerisinde kemik iyileşmesi, allogreft kaynaması, stem veya kapların yüzeylerine kemik doku ilerlemesi gibi normal iyileşme prosedürleri daha az olmalı, bunun yerine çimentolu implantlar tercih edilmelidir. Çimentolama; düşük viskoziteli ve minimal basınçlı olmalı, temiz yüzeylere yapılmalı ve hastada yağ embolisine neden olmamak için uygun hidrasyon eşliğinde uygulanmalıdır.

Profilaktik tespitin ilgili kemiğin tamamına uygulanması klasik öğretidir. İntramedüller çivi veya eklem çevresi plaklar ile profilaktik tespit yapılabilir. Bu konuda görüş birliği endike ise intramedüller çivinin kemiğin tamamını kapsayacak şekilde en geniş çap ve uzunlukta yerleştirilmesidir.[18] İntramedüller oyma işleminin akciğere metastatik yayılım yaptığına dair kanıt yoktur. Bu nedenle çivi implantasyonundan önce oyma işlemi yapılabilir.[19] Kullanılacak çivi, kilitli çivi olmalıdır (Şekil 1).

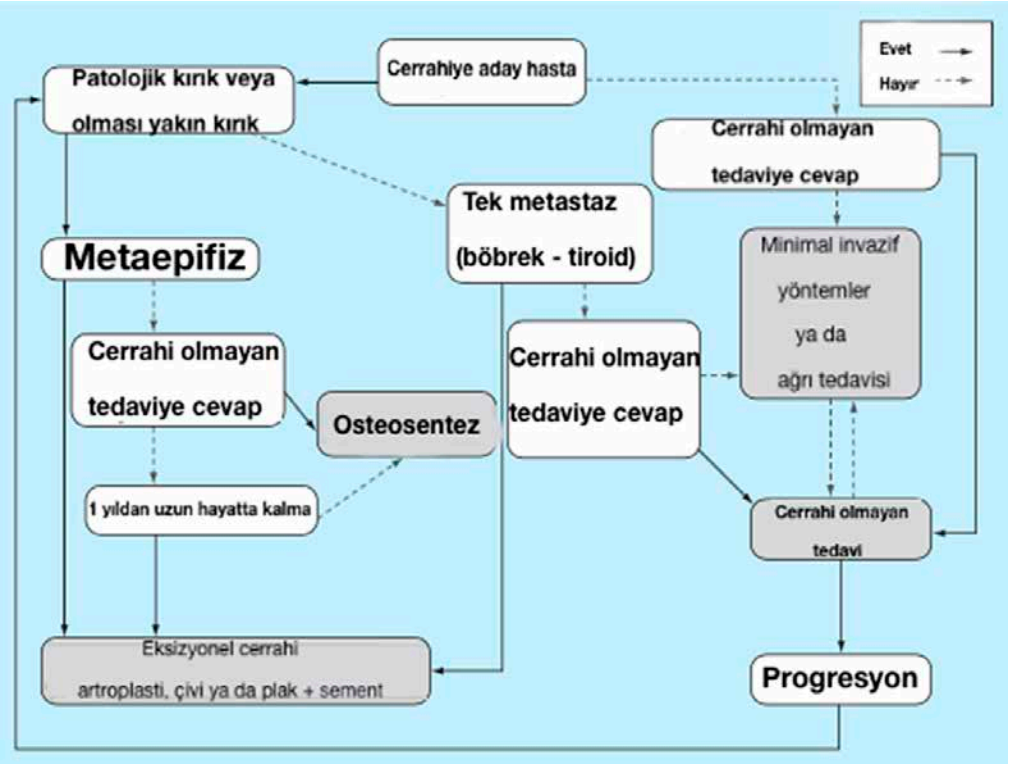
Geniş bir kemik defekt mevcut ise ya da kırık kaynaması öngörülmüyorsa en iyi çözüm plak veya çivi ile kombine çimento uygulamasıdır. Lezyonun küretajı mutlaka yapılmalıdır. Sonrasında kırık plak üstünde redükte edilip bir veya iki vida ile stabilize edilir. Kanal

Şekil 1. Non-Hodgkin lenfoma olgusunda femur proksimal subtrokanterik bölgede metastatik tutulum ve distalde patolojik kırık. Tedavi için boyuna vida göndermeye izin veren çivi ve distalde kırık bölgesinde kilitli vida - çimento kullanılması/uygulanması.

içine ve defektli bölgeye tercihen antibiyotikli çimento uygulamasıyla birlikte çivi veya plak ile yeterli tespit uygulanmalıdır. Çoklu lezyonlarda, çivi ve plağın ikisi birden aynı kemiğe uygulanabilir (Şekil 2).

Çimentoya anti-kanser ajan eklenmesi de başka bir seçenektir. Paket başına 100–150 mg metotreksat ilavesi yapılır. Operasyonu takiben üçüncü günde folik asit enjeksiyonu yapılmalıdır. Ameliyat sonrası

Şekil 2. Humerusta metastatik böbrek hücreli kanser olgusunda çivi, plak ve çimentonun birlikte kullanımı.



Şekil 3. Uzun kemik metastazlarında tedavi şeması.[21]

radyoterapinin etkisini artırabilen sisplatin, paket başına 200 mg'a kadar kullanılabilir. Bu durumda böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.[20]

Açık küretaj yapılıp yapılmaması ameliyattan önce değerlendirilmelidir. Açık küretajın avantajları, anatomik bölgedeki tümör dokusunun azaltılarak radyoterapiye cevabın artırılması ve tespit kalitesinin çimento ile güçlendirilerek hastanın erken fonksiyon kazanabilmesidir. Dezavantajları ise uzun ameliyat süresi ve kan kaybı ile cerrahi risklerin artmasıdır. Uzun kemik metastazlarında tedavi şeması Şekil 3'te özetlenmiştir.[21]

Cerrahi sonrası radyoterapi, nüksü engellemek açısından yararlıdır. Townsend ve ark., radyoterapiden sonra lokal nüksün %15'ten %3'e düştüğünü göstermişlerdir.[22] Fraksiyon sayısı azaltılmış radyoterapi rejimi toplam dozu daha kısa sürede vermek için kullanılır. Radyoterapiye yanıt verme, meme ve prostat kanserlerinde akciğer ve böbrek kanserlerine göre daha iyidir. Tedavinin başlangıcında ağrılar artabilir. Metalik implant varlığı radyoterapiye engel değildir. Radyasyonun, kemik iyileşmesini ve proteze kemik ilerlemesini duraklattığını unutmamak gerekir. Radyoterapinin, eğer mümkünse, intramedüller çivinin tamamını kapsayacak şekilde verilmesi gerekir.[12]

ANATOMİK BÖLGELERE GÖRE CERRAHİ TEDAVİ

Femur

Femur diyafiz lezyonları en iyi bütün femuru içine alan intramedüller çiviler ile tedavi edilir. Çelik çivilere göre daha ince ve güçlü olmaları nedeniyle, titanyum çiviler tercih edilir. Femur için çivi kullanımında, boyuna mutlaka vida gönderilerek bu bölge ileride oluşabilecek bir kırığa karşı güvenceye alınmalıdır (Şekil 1).[19,23] Metastatik doku çivi giriş noktasına yakın ise bu bölgeden medullaya doğru çimento enjekte edilerek yapı güçlendirilebilir.

Femur başında veya boynunda hastalık olmadığına ve bu bölgede vida komplikasyonlarına yol açmayacak yeterli kemik stoğu olduğuna emin olmak gerekir. Bu gibi durumlarda, kalkar destekli ya da megaprotezler kullanılmalıdır.[24] Tek lezyonlarda rezeksiyon sonrası diyafiz interkalar protez, çivi-sement kombinasyonu ya da oto-allogreft ile rekonstrüksiyon, cerrahi seçeneklerdir.

Distal femur şaft veya metafizer metastazlı olguların adjuvan tedavilerinde, tümör duyarlılığı ve hastanın genel durumu tedaviyi şekillendirir. Hayat beklentisi kısa olan hastalarda, kilitli plak ve çimento ile palyatif bir

Şekil 4. Distal femur diyafizer bölgedeki metastatik soliter akciğer kanseri lezyonu distal femur rezeksiyon protezi ile rekonstrükte edilmiş.

tedavi uygun olacaktır. Diğer durumlarda, masif rezeksiyon protezi, erken tam yük verebilme ve iyi fonksiyonel sonuçlar ortaya koyacaktır (Şekil 4).[21]

Humerus

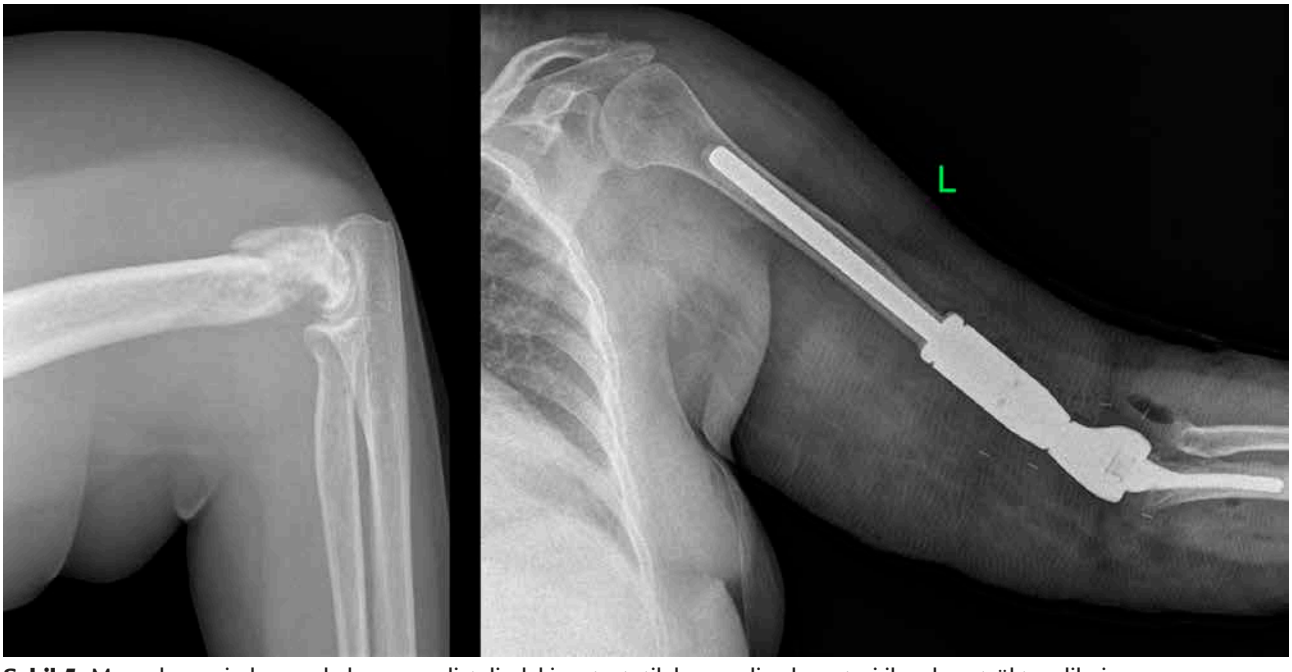
Humerus diyafizer bölge lezyonları için çivi uygulaması çimentolu veya çimentosuz yapılabilir. Plak ile birlikte çimento uygulaması bir diğer seçenektir.[25] Ekstremitede kısalma, fonksiyon üstüne olumsuz etki yapmaz.[26]

Metastaz metafize ve ekleme uzanıyorsa ters omuz mobilitesi sunan bir rezeksiyon protezi kullanılabilir.[27] Diyafizer lezyonlarda çivi ve/veya plak, çimento ile veya çimentosuz uygulanabilir. Distal lezyonlarda dirsek protezi yapılabilir (Şekil 5).

Tibia

Tibia metastazları nadir olmakla birlikte, tedavileri femur ve humerustaki lezyonlara benzerdir. Geniş kemik kaybı ile birlikte olan eklem çevresi destrüksiyonları masif protez gerektirebilir.[28] Diyafizer lezyonlarda, tüm kemiği kapsayan kilitli çiviler kullanılabilir. Distal lezyonlarda, kilitli plaklarla kombine sement kullanılabilir. Eklem çevresi lezyonlarda veya patolojik kırıklarda, amputasyon seçeneği hasta ile konuşulmalıdır.

Patolojik kırık riski durumunda ve patolojik kırık sonrası anatomik bölgeye göre kullanılacak cerrahi seçenekler Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 5. Meme kanseri olgusunda humerus distalindeki metastatik lezyon dirsek protezi ile rekonstrükte edilmiş.

Tablo 1. Patolojik kırık riski durumu ve patolojik kırık sonrası anatomik bölgeye göre önerilen cerrahi tedaviler[12]

	Anatomik Bölge	Patolojik kırık öncesi tedavi	Patolojik kırık sonrası tedavi
Humerus	Proksimal	Prok. humerus plağı, İMÇ	Artrop. veya çimentolu plak
	Diyafizer	İMÇ	İMÇ ve çimento
	Distal	Distal humerus plağı	Total dirsek artrop. veya çimentolu distal humerus plağı
Radius	Proksimal	T plağı, radius başı artrop.	Çimento ile T plağı, radius başı artrop.
	Diyafizer	Plak veya elastik çivi	Çimento ile plak veya elastik çivi
	Distal	Distal radius plağı	Çimento ile distal radius plağı veya ulna el bileği artrodezi
Ulna	Proksimal	Olekranon plağı	Çimento ile olekranon plağı veya TDA
	Diyafizer	Plak veya elastik çivi	Çimento ile plak veya elastik çivi
	Distal	Plak	Çimento ile plak veya rezeksiyon
Femur	Proksimal	İMÇ, çimentolu artrop.	Çimento ile İMÇ veya rezeksiyon artrop.
	Diyafizer	İMÇ	Çimento ile İMÇ
	Distal	DFP veya retrograd çivi	Çimento ile DFP veya rezeksiyon artrop.
Tibia	Proksimal	PTP	Çimento ile PTP veya rezeksiyon artrop.
	Diyafizer	İMÇ	Çimento ile İMÇ
	Distal	Distal tibia plağı	Çimento ile distal tibia plağı veya amputasyon
Fibula	Proksimal	Cerrahiye gerek yok	Cerrahiye gerek yok
	Diyafizer	Cerrahiye gerek yok	Cerrahiye gerek yok
	Distal	DFiP veya retrograd vida	Distal fibula plağı veya ayak bileği artrodez

İMÇ, intramedüller çivi; prok, proksimal; artrop, artroplasti; DFP, distal femur plağı; PTP, proksimal tibia plağı; DFiP, distal fibula plağı; TDA, total dirsek artroplastisi.

KAYNAKLAR

1. Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. BMJ Open 2017;7(9):e016022. Crossref
2. Baek S-J, Hur H, Min B-S, Baik S-H, Lee K-Y, Kim N-K. The Characteristics of Bone Metastasis in Patients with Colorectal Cancer: A Long-Term Report from a Single Institution. World J Surg 2016;40(4):982–6. Crossref
3. Borad MJ, Saadati H, Lakshmipathy A, Campbell E, Hopper P, Jameson G, Von Hoff DD, Saif MW. Skeletal metastases in pancreatic cancer: a retrospective study and review of the literature. Yale J Biol Med 2009;82(1):1–6. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660584/
4. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, Harada H, Zaitsu Y, Funakoshi A, Wakasugi H, Iguchi H. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(9):1083–8. Crossref
5. Alva A, Davis E, Chinnaiyan AM, Dhanasekaran S, Mehra R. Urothelial Cancer with Occult Bone Marrow Metastases and Isolated Thrombocytopenia. Urol Case Reports 2015;3(4):98–100. Crossref
6. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56(3):365–78. Crossref
7. Hu YC, Lun DX, Wang H. Clinical features of neoplastic pathological fracture in long bones. Chin Med J (Engl) 2012;125(17):3127–32.
8. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20):6243s–9s. Crossref
9. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM. Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. J Bone Joint Surg Am 1986;68(5):743–6. Crossref
10. Janssen SJ, van der Heijden AS, van Dijke M, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, Schwab JH. 2015 Marshall Urist Young Investigator Award: Prognostication in Patients with Long Bone Metastases: Does a Boosting Algorithm Improve Survival Estimates? Clin Orthop Relat Res 2015;473(10):3112–21. Crossref
11. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. J Nucl Med 2005;46(8):1356–67. Erişim: http://jnm.snmjournals.org/content/46/8/1356.long
12. Capanna R, Piccioli A, Di Martino A, Daolio PA, Ippolito V, Maccauro G, Piana R, Ruggieri P, Gasbarrini A, Spinelli MS, Campanacci DA; The Italian Orthopaedic Society Bone Metastasis Study Group. Management of long bone metastases: recommendations from the Italian Orthopaedic Society bone metastasis study group. Expert Rev Anticancer Ther 2014;14(10):1127–34. Crossref
13. Petersen LJ, Lund L, Jønler M, Jakobsen M, Abrahamsen J. Samarium-153 treatment of bone pain in patients with metastatic prostate cancer. Dan Med Bull 2010;57(6):A4154.
14. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2003;415(Suppl):S230–44. Crossref
15. Katzer A, Meenen N, Grabbe F, Rueger J. Surgery of skeletal metastases. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122(5):251–8. Crossref

16. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, Merli G, Maltenfort M, Abraham JA. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. J Bone Joint Surg Am 2015;97(18):1503–11. **Crossref**
17. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - The role of the orthopaedic and spinal surgeon. Surg Oncol 2012;21(3):216–22. **Crossref**
18. Rossi B, Scaramuzzo L, Spinelli MS, Yang Z, Maccauro G. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases. Injury 2014;45(2):412–7. **Crossref**
19. Arvinius C, Parra JLC, Mateo LS, Maroto RG, Borrego AF, Stern LL-D. Benefits of early intramedullary nailing in femoral metastases. Int Orthop 2014;38(1):129–32. **Crossref**
20. Anract P, Biau D, Boudou-Rouquette P. Metastatic fractures of long limb bones. Orthop Traumatol Surg Res 2017;103(1):S41–51. **Crossref**
21. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC, Hassanein RE. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. J Clin Oncol 1994;12(11):2345–50. **Crossref**
22. Cheung FH. The Practicing Orthopedic Surgeon's Guide to Managing Long Bone Metastases. Orthop Clin North Am 2014;45(1):109–19. **Crossref**
23. Choy W-S, Kim KJ, Lee SK, Yang DS, Jeung SW, Choi HG, Park HJ. Surgical Treatment of Pathological Fractures Occurring at the Proximal Femur. Yonsei Med J 2015;56(2):460. **Crossref**
24. Wedin R, Bauer HCF. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur. J Bone Joint Surg Br 2005;87-B(12):1653–7. **Crossref**
25. Laitinen M, Nieminen J, Pakarinen T-K. Treatment of pathological humerus shaft fractures with intramedullary nails with or without cement fixation. Arch Orthop Trauma Surg 2011;131(4):503–8. **Crossref**
26. Schwabe P, Ruppert M, Tsitsilonis S, Melcher I, Schaser K-D, Märdian S. Surgical management and outcome of skeletal metastatic disease of the humerus. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2014;81(6):365–70.
27. Kassab M, Dumaine V, Babinet A, Ouaknine M, Tomeno B, Anract P. Twenty nine shoulder reconstructions after resection of the proximal humerus for neoplasm with mean 7-year follow-up. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2005;91(1):15–23.
28. Kelly CM, Wilkins RM, Eckardt JJ, Ward WG. Treatment of metastatic disease of the tibia. Clin Orthop Relat Res 2003;(415 Suppl):S219–29. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:556-565
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.72
DERLEME

Pelvis metastazları

Metastases of the pelvis

Bülent Erol[1], Bahattin Kerem Aydın[2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul
[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Selçuklu, Konya

Kemik doku, akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan üçüncü dokudur. Pelvis ise vertebral kolondan sonra en sık metastatik kemik lezyonların izlendiği bölgedir. Bu bölge lezyonlarının tedavisinde amaç hastanın ağrısının azaltılması, hareket kısıtlılığının giderilmesi ve alt ekstremite fonksiyonlarının sağlanmasıdır. Bu lezyonların tedavisinde ortopedik cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve girişimsel radyologdan oluşan bir multidisipliner ekip tarafından, hastanın genel durumu da göz önüne alınarak, karar verilmelidir. Hastaların tedavilerinde, radyoterapi gibi cerrahi dışı işlemler; radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, perkütan çimento uygulamaları gibi minimal invaziv işlemler; küretaj, çimentolama, rezeksiyon, çeşitli artroplasti uygulamaları, hemipelvektomileri içeren birçok cerrahi yöntem kullanılabilir. Bu derleme makalede, pelvis metastatik lezyonlarının yönetiminde kullanılan güncel sınıflamalar ve tedavi yöntemlerinin sunulması amaçlanmıştır. Hastaların genel durumları, primer hastalığın neoadjuvan tedavilere yanıtı, beklenen yaşam süreleri, lezyonların yeri ve sayısı tedavi planlamasında önemlidir. Bu derleme makalesinde bahsedilen sınıflama sistemleri kullanılarak kısıtlı sağkalıma sahip hastaların tedavilerinin planlanmasında aşırı veya gereksiz tedavi düzenlemelerinin önlenmesi sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: pelvis; kemik; metastaz; tedavi

Bone tissue is the third most common tissue for metastasis after lung and liver. Pelvis is the most common site of metastatic bone after vertebral column. The aim of treatment of lesions in these locations is to reduce the pain of the patient, to overcome immobility, and provide lower extremity functions. In the treatment of these lesions, a multidisciplinary team consisting of an orthopedic surgeon, a medical oncologist, a radiation oncologist, and an interventional radiologist should be formed, taking into account the general condition of the patient. Many surgical methods including curettage, cementation, resection, various arthroplasty applications and hemipelvectomies; non-surgical procedures such as radiotherapy; minimally invasive procedures such as radiofrequency ablation, cryoablation, percutaneous cement applications are available. In this review article, we aimed to present the current classifications and treatment methods used in the management of pelvic metastatic lesions. The general condition of the patient, response of the primary disease to neoadjuvant therapies, expected survival times, number and location of lesions; all are important in treatment planning. It is possible to prevent under or over treatment arrangements in the treatment planning of patients with limited life expectancies by using the classification systems mentioned in this review.

Key words: pelvis; bone; metastasis; treatment

Pelvis bölgesindeki kemik metastazları, şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açabilmeleri nedeniyle, hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Çoğu lezyon, cerrahi gereksinim duyulmadan ağrı azaltılması ve radyoterapi ile yönetilebilirken, bir kısım lezyonlar için cerrahi kaçınılmazdır.[1] Pelvisin karmaşık anatomisi ve hayati yapılara yakın komşuluğu nedeniyle, bu bölge cerrahisi ekstremite metastazlarına göre daha zordur.

Akciğer ve karaciğerden sonra, en sık metastatik lezyonların izlendiği doku kemiktir. Pelvis ise vertebral kolondan sonra kemik metastazlarının en sık izlendiği bölgedir. En sık akciğer, meme, prostat, tiroid ve renal hücreli tümörlerin metastatik lezyonları bu bölgede görülür.[2]

Metastatik pelvis lezyonu bulunan birçok hastada tam şifa sağlamak mümkün değildir. Tedavinin amacı hayat kalitesini artırarak palyasyon sağlamaktır.

• İletişim adresi: Doç. Dr. Bahattin Kerem Aydın, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Alaeddin Keykubat Kampüsü, 42100 Selçuklu, Konya Tel: 0332 - 244 50 10 e-posta: bkaydin@yahoo.com
• *Geliş tarihi: 12 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

Cerrahi müdahaleler ile; ağrı kontrolünün sağlanması, patolojik kırık veya kırık olasılığı olan bölgelerin stabilizasyonu ve bazen de lezyonların rezeksiyonu amaçlanır.

Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi, hormonal ve immünoterapi modalitelerindeki gelişmelerle birlikte, metastatik hastalarda beklenen yaşam süreleri uzamıştır.[3] Bu nedenle de kemik metastazlarının gelişme ve patolojik kırıkların görülme sıklığı artış göstermektedir.[4]

Hastaların cerrahi işlemlerden ne kadar yarar göreceği hakkında net bir fikir birliği yoktur.[5] Pelvis ve periasetabular bölge metastazları, lezyonların yerleşim yeri ve boyutuna göre sınıflandırılmaktadır.[6–8] Metastatik lezyonların sınıflaması yanında, hastaların genel durumlarının belirlenmesi ve beklenen yaşam sürelerinin tespiti de tedavi planlamasında önem arz eder. Beklenen yaşam süresi üç aydan fazla olan hastalarda, var olan kırık veya hayat kalitesini bozan şiddetli ağrı durumlarında invaziv işlemler, özellikle de cerrahi rezeksiyonlar gündeme gelir. Metastatik hastaların genel durumları ve beklenen sağkalım süreleri ile ilgili günümüzde kullanılan güncel sınıflama sistemleri şunlardır: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*[9], Katagiri sınıflaması[10], PathFx skorlama[11] sistemi ve Capanna-Campanacci skorlaması.[12]

Metastatik kemik lezyonu olan hastalarda uygulanacak cerrahi işlemler –onkolojik rahatsızlıkları bulunmayan hastalara göre– daha yüksek oranda kanama, tespit yetmezliği, derin ven trombozu gibi komplikasyonlara sahiptir. Bu durum, cerrahi planlamada ve cerrahi öncesi hasta bilgilendirilmesinde mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Metastatik hastaların tedavi planlamasında multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların cerrahi tedavi zamanlama planları yapılırken, bu multidisipliner takım içinde, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu mutlaka yer almalıdır. Yapılacak cerrahi stabilizasyonun başarısını artırmak için, hastanın ameliyat öncesi aldığı ve ameliyat sonrası planlanan radyoterapi tedavisi hakkında fikir alınmalıdır.

Hastaların primer tanıları da, metastatik lezyonların tedavilerinde seçilecek yöntemin belirlenmesi ve olası komplikasyonları öngörme açısından önemlidir. Örneğin; tiroid ve renal hücreli kanser hastalarının ameliyat öncesi embolizasyonu veya pulmoner emboli riski yüksek hastalarda vena kava filtre uygulamaları için, girişimsel radyoloji ile konsültasyon gerekebilir. Bu hastaların genel durumlarının ameliyat sonrası daha da bozulabileceği akılda tutularak, ameliyat sonrası rehabilitasyon programları, mümkünse ameliyat öncesinde planlanmalıdır.

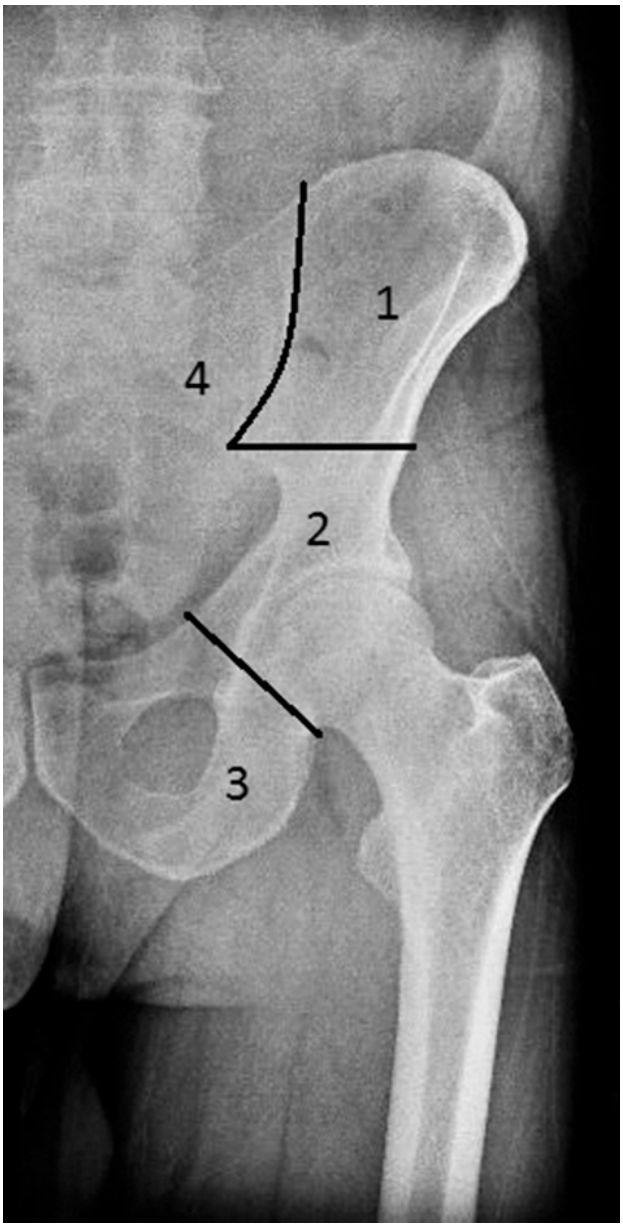
Metastatik hastaların tedavisinde, geniş cerrahi sınırların sağlanması için internal veya eksternal hemipelvektomi nadiren endikedir. Alt ekstremitenin fonksiyonel olmaması, kitlenin aşırı büyüklüğüne bağlı damar sinir invazyonu veya şiddetli ağrı, cerrahi sınır gözetilmeksizin hemipelvektomi endikasyonu oluşturabilir[13] Pelvis metastatik lezyonlarının geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyonunun, beklenen yaşam süresinin uzamasına etki etmesi, sadece renal hücreli tümörlerin soliter metastazlarında rapor edilmiştir.[14,15] İnternal veya eksternal hemipelvektomi kararında, siyatik sinir, femoral sinir ve kalça ekleminin tutulumu etkilidir. Bu üç yapıdan ikisi tutulmuş ise, alt ekstremite fonksiyonel olarak kullanılamayacağı için amputasyon planlanmalıdır. İnternal hemipelvektomi, eksternal hemipelvektomiye göre daha fonksiyonel olmasına rağmen, cerrahiye bağlı komplikasyonlar ve daha uzun iyileşme süresi gibi dezavantajları vardır.[16] Hemipelvektomi kararında; hastanın geride kalan sınırlı yaşam süresi, yapılacak işlemin morbiditesi, mortalitesi ve ameliyat sonrası rehabilitasyon süresi dikkate alınmalıdır.[13]

Lezyonların Pelvisteki Yerleşimine Göre Sınıflandırılması

Pelvisteki lezyonların tedavisinde, lokalizasyon ve metastatik lezyonun osteolitik veya osteoblastik olması tedavi planlamasında önemlidir. Metastatik pelvis lezyonları; yük taşıyan alanlar (periasetabular ve sakral bölge) ile yük taşımayan alanlar (iliak kanat ve pubis bölgesi) olarak kabaca sınıflandırılabilir.[17] Yük taşımayan alanlardaki lezyonlarda nadiren cerrahiye ihtiyaç duyulurken, yük taşıyan alanlardaki lezyonlar cerrahi tedaviden yarar görür.

Lezyon yerleşimlerinin Enneking tarafından tanımlanmış sınıflaması pelvisi dört bölgeye ayırır (Şekil 1).[6] Birinci ve üçüncü bölge yük taşımayan, ikinci ve dördüncü bölge ise yük taşıyan olarak sınıflandırılır. Periasetabular bölge lezyonları, ikinci bölgede sınıflandırılmış olup, pelvik halkanın mekanik bütünlüğünü zaman içinde bozar ve hastanın kalça eklemini zaman içinde harap eder. İkinci bölge lezyonları, kendi içinde, Harrington tarafından ayrıca sınıflandırılmıştır.[7] Birinci ve üçüncü bölgedeki lezyonlar ise osteolitik karakterde olsalar bile, pelvik halkanın mekanik stabilitesine etki etmeyen lezyonlar olarak sınıflandırılabilir.[18]

Lezyonların yerleşimlerinin tespiti, tedavi planlaması için çok önemlidir. Rutin pelvis direkt grafileri, lezyonların kesin sınırlarını tespit etmekte yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) veya üç boyutlu BT tetkikleri ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yararlı olacaktır. Ameliyatta kullanılacak cerrahi yaklaşımın seçimi ve kullanılacak implantın planlaması için de lezyonların yeri ve büyüklüğünün tespiti çok önemlidir. MR görüntüleme ayrıca, metastatik lezyonların yumuşak dokulara komşuluklarını,



Şekil 1. Enneking'in tanımlamış olduğu, pelvik bölge metastazlarının yerleşim yerlerine göre sınıflandırılması.[6]

nörovasküler yapılara yakınlıklarını veya invazyonunu göstermede çok başarılıdır. Pelvis bölgesinde epidural anestezi kullanımı, hem ameliyat esnasında kanamayı azaltır hem de ameliyat sonrası ağrı kontrolü için tercih edilen yöntemdir. Ameliyat sonrası cerrahi sahanın kapatılması güç olabilir ki bu durumda plastik cerrahlardan yardım istenebilir. Ayrıca, hastaların hem genel olarak düşkün olmaları hem de yapılan cerrahinin büyüklüğü nedeniyle, ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım ünitesinde takipleri gerekebilir.

Hastaların Sınıflanması

Cerrahi tedavi planlanmasında, kararın ortopedik cerrah, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi uygun olacaktır. Uzun kemik metastazları olan hastalar için bir sınıflama, 2001 yılında Capanna ve Campanacci tarafından tanımlanmıştır: Sınıf 1, iyi prognozlu soliter lezyonlar; Sınıf 2, patolojik kırık bulunan hastalar; Sınıf 3, kırık ihtimali yüksek lezyonlar; Sınıf 4 ise diğer lezyonlar olarak sayılabilir (Tablo 1).[12]

Uygun tedaviyi belirlemede; beklenen yaşam süresi, tümörün tipi ve evresi, iç organ yayılımı, primer lezyon ile metastaz saptanması arasında geçen süre, patolojik kırık gelişme riski ve tümörün kemoterapi, radyoterapi veya diğer cerrahi dışı modalitelere yanıtı etkendir. Capanna, pelvis metastazlarının tedavisinde hastanın prognozu (Capanna Sınıf 1–4), lezyonun yeri (Enneking zonları 1–3) ve periasetabular bölgedeki kemik kaybı miktarına göre bir tedavi algoritması önermiştir (Şekil 2).[12]

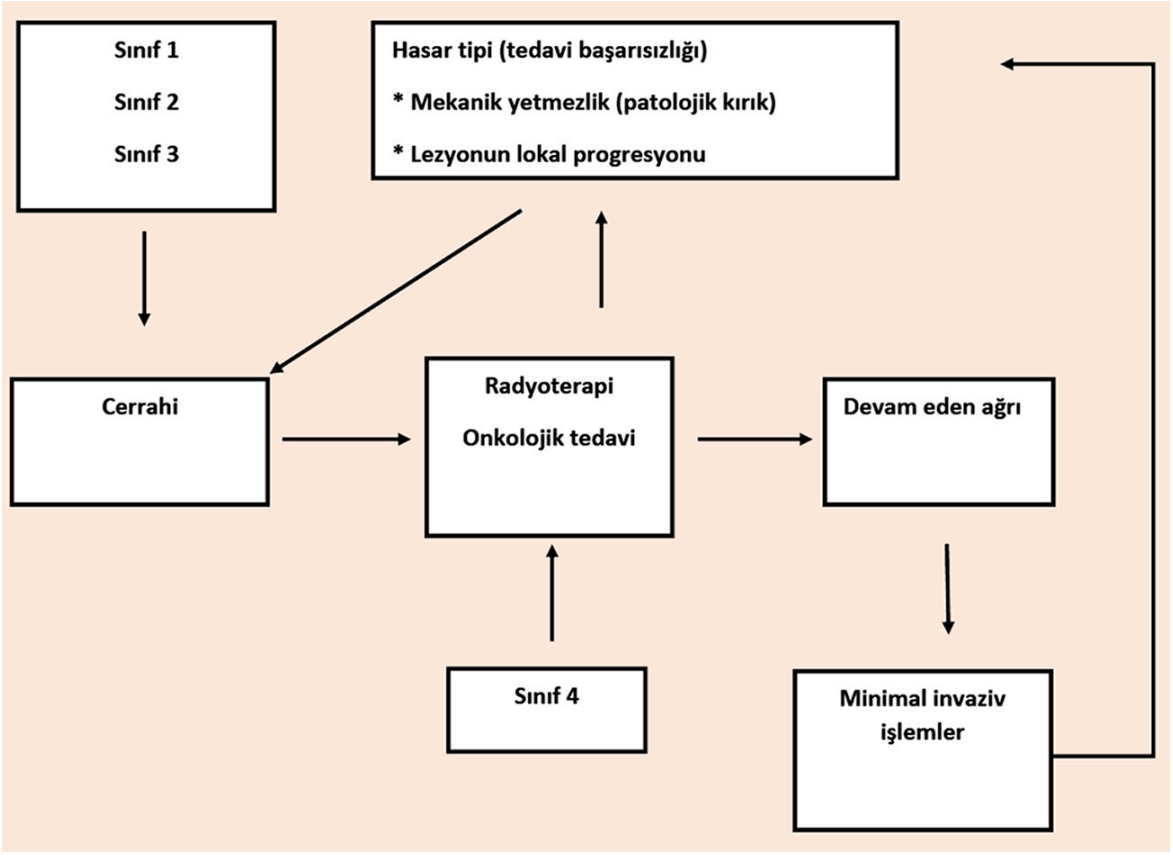
Tüm Sınıf 1, 2 ve 3 hastalar, öncelikle cerrahi tedavi için ortopedik onkoloğa yönlendirilmeli ve cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi planlanmalıdır. Sınıf 4 hastalar için ise öncelikle cerrahi dışı tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Asetabulum Dışı Lezyonlar

Bunlar, iliak kanat, pubis veya iskion kolu izole kırıkları olup, genellikle majör cerrahi yapılmadan

Tablo 1. Pelvis metastatik lezyonları olan hastaların Capanna tarafından sınıflandırılması[12]

Sınıf	Pelvis
1	Soliter metastatik lezyon İyi prognozlu primer tümörler (iyi diferansiye tiroid, prostat, adjuvanlara duyarlı meme, rektum, berrak hücreli renal, lenfoma miyelom) Primer tümörün tanısını üç yıldan uzun zaman önce almış
2	Periasetabular patolojik kırık
3	Supra-asetabular osteolitik lezyon
4	Çoklu osteolitik lezyon Pelvisin anteriorunda ya da iliak kanatta osteolitik veya mikst lezyon Küçük periasetabular osteolitik lezyon



Şekil 2. Capanna'nın sınıflamasına göre konservatif-cerrahi tedavi algoritması.[12]

tedavi edilebilir. Bu alanlardaki kırıklar pelvik halka bütünlüğünü bozmaz ve yük vermeye engel teşkil etmez. Bu bölge lezyonlarındaki ağrı, kırıktan ziyade genellikle tümörün kendisine bağlıdır. Bu nedenle, hastalar radyofrekans ablasyon, embolizasyon, radyoterapi, kemoterapi ve bisfosfonatlarla tedavi edilebilirler.[17,19] Bu tedavilere inatçı lezyonlara ise, periasetabular bölgeden daha az morbidite yaratan, cerrahi rezeksiyonlar uygulanabilir. Proksimal bölge lezyonları için iliofemoral veya ilioinguinal yaklaşımlar, pubik bölge için Pfannenstiel insizyon kullanılabilir. Yük taşımayan alanların rezeksiyonları sonrası rekonstrüksiyona ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca, rezeksiyonları takiben erken veya geç dönemde ortaya çıkabilecek abdominal ve pelvik hernilerin engellenmesi ve erken dönemdeki yara yeri problemlerinin önlenmesi için, cerrahi alanın kapatılmasına özen gösterilmeli, gerekirse yumuşak doku rekonstrüksiyon teknikleri kullanılmalıdır.[17]

Enneking Tip 4 metastatik lezyonların cerrahi tedavisi, bölge anatomisinin karmaşıklığı, damar ve sinir köklerinin tümoral lezyonlara yakınlığı nedeniyle zordur.[13] Eğer lezyon sakroiliak eklemi ilgilendirmiyorsa, küretaj ve oluşan kavitenin kemik çimentosu ile doldurulması veya rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Lezyon sakroiliak eklemi ilgilendirdiğinde ise, tedavi seçiminde eklem tutulumunun miktarı önemlidir. Eklemin %50'sinden fazla bir alanda tutulum var ise, sadece rezeksiyon pelvik halka instabilitesine yol açacağı için, plak veya spinal vidalarla tespit gerekecektir; %50'den daha az rezeksiyonlarda ise genellikle tespite ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca, S1 seviyesinin altındaki rezeksiyonlar yapısal olarak stabil sayılır ve ilave bir rekonstrüksiyon gerekmez.

Periasetabular Lezyonlar

Bu bölgede, tümörün kitle etkisi, kıkırdak lezyonları, yük verme veya hareket esnasında ortaya çıkan ağrılar gibi birçok faktör ağrıya neden olabilir. Bu nedenle, bu eklem dışı bölgelere göre asetabular bölge lezyonları daha agresif cerrahi tedaviye ihtiyaç gösterebilir. Patolojik kırık gelişmesi cerrahi tedavi için kesin endikasyon olmasına rağmen, hastanın genel durumu ve cerrahiye kontrendikasyon yaratan diğer durumlar göz ardı edilmemelidir. Diğer metastatik lezyonlarda

Tablo 2. Harrington periasetabular bölge metastatik lezyonlarının sınıflaması[7]

Sınıf	Lezyonları yerleşim yeri	Önerilen tedavi
1	Asetabulumu ilgilendiren ancak mediyal, lateral ve superior korteksler sağlam	Küretaj + primer çimentolu kalça protezi
2	Mediyal duvarda defekt olup superior ve lateral korteksler sağlam	Antiprotrüzyo kafes ve çimentolu total kalça protezi
3	Superior, lateral ve mediyal kortekslerde defekt mevcut	Steinmann çivileri ile çimento ve antiprotrüzyo kafes uygulamasının ardından çimentolu total kalça protezi Eyer tarzı *(saddle)* protez
4	Pelvis devamlılığını bozan asetabulum inferior korteksinde de defekt mevcut	Eyer tarzı *(saddle)* protez Allogreft ile asetabular rekonstrüksiyon ve total kalça protezi uygulaması

Tablo 3. Periasetabular lezyonların modifiye AAOS* sınıflaması ve önerilen tedavi yaklaşımları[17]

Tip	Asetabular hasar şekli	Önerilen tedavi
0	Subkondral alana ulaşmayan, eklem dışı lezyonlar	Küretaj ve çimentolama
1	Eklem içi lezyon mevcut ancak asetabulum çatısı, mediyal ve lateral korteksler sağlam	Çimentolu primer total kalça protezi ve defektlerin çimentolanması
2	Mediyal duvarda defektif lezyon varlığı	Antiprotrüzyo kafes + çimento +/- greftleme,
3	Asetabulum çatısı ve lateral kortekste defektif lezyon ancak posterior kolon tutulmamış	**Steinman** çivileri + çimento ile asetabular rekonstrüksiyon + çimentolu kalça protezi
4	Tip 3 defektlere ek olarak asetabulum inferiorda defektif lezyon varlığı	**Steinman** çivileri (iskion pubis koluna tespit sağlamalı) + çimento ile asetabular rekonstrüksiyon + çimentolu kalça protezi
5	Pelvis devamlılığı bozulmuş ve posterior kolon devamlılığı olmayan masif asetabulum tutulumu	Rezeksiyon artroplastisi İskiofemoral füzyon Eyer tarzı *(saddle)* protez Asetabular allogreft ile rekonstrüksiyon

* *American Academy of Orthopaedic Surgeons*

olduğu gibi sadece osteosentez yapmak, bu bölgedeki metastazları tedavi etmeyecektir. Periasetabular metastazlar genellikle artroplasti ve asetabular rekonstrüktif işlemler ile tedavi edilmektedir. Tedavideki hedef hastanın mobilizasyonunun sağlanması ve ağrısının giderilmesidir. Hastanın beklenen yaşam süresi ve cerrahiden yarar görüp görmeyeceği, cerrahi öncesi medikal onkolog ile tartışılmalıdır. Bu bölge lezyonlarının tam olarak yayılımı, lokalizasyonu, boyutları bilinmeli ve rekonstrüktif işlemler buna göre planlanmalıdır. Asetabular bölge metastatik lezyonlarının tedavisi, primer çimentolu total kalça protezlerinden, çimento - Steinman çivi, antiprotrüzyo kafesleri, üç ayaklı rekonstrüksiyon kafesleri veya bunların kombinasyonunu içeren birçok farklı cerrahi teknik ile gerçekleştirilebilir. Kemik çimentosu, protezin komponentlerine erken dönemde yeterli stabilite sağlaması ve kemoterapi/radyoterapiden etkilenmemesi nedeniyle, bu bölgenin rekonstrüksiyonlarında vazgeçilmez tespit materyalidir.

Periasetabular metastatik lezyonların sınıflamasında ve tedavi planlamasında kullanılan sistem, 1981 yılında Harrington tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2).[7] Ayrıca AAOS *(American Academy of Orthopaedic Surgeons)* tarafından ortaya konulan ve Harrington sistemine benzer özellikler taşıyan sınıflamada ise, hastalar lezyonların lokalizasyonlarına göre Tip 0 ile Tip 5 arasında sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 3).[17,20]

Bu bölge lezyonlarının sınıflamasında en sık kullanılan Harrington sınıflaması ve önerilen tedavi modaliteleri şu şekildedir:

Tip 1 lezyonlar asetabulumu ilgilendiren ancak mediyal, lateral ve superior kortekslerin salim kaldığı lezyonlardır. Standart çimentolu asetabular komponent içeren total kalça protezleri ile cerrahi tedavi düzenlenir. Son yıllarda trabeküler metal içeren komponentlerin kullanımına ait yayınlar da mevcuttur. Ancak, ameliyat sonrası dönemde radyoterapi uygulanabileceğinden, çimentolu komponentlerin kullanılması daha uygun olacaktır.

Tip 2 lezyonlar ise mediyal duvarda defekt bulunan lezyonlardır. Bu hastalarda asetabulumun superioru (çatısı) ve lateral duvarı korunmuştur. Bu lezyonların tedavisinde, asetabular komponentlerin yeterli stabilizasyonu sağlayamaması nedeniyle, primer total kalça protezleri

uygulanamamaktadır. Bu lezyonların cerrahisinde, tümör dokusunun küretajı sonrası defekt hâlâ Tip 2 ise antiprotrüzyo kafesler, mediyal duvara meş uygulaması veya pubis ve iskion kollarına gönderilen Steinman pinleri ile kombine edilen çimento rekonstrüksiyonu ve çimentolu asetabular komponent uygulanabilir.

Tip 3 lezyonlar ise superior, mediyal ve de lateral kortekste defekt bulunan lezyonlardır. Bu lezyonlarda asetabulumun ön veya arka kolonlarından biri ile superioru etkilenmiştir; hastaların bir kısmında inferior kısım da tutulur. Dolayısıyla, bu grupta primer artroplasti veya antiprotrüzyo kafeslerin kullanılması stabil bir tespit sağlamaz. Harrington, bu tip hastalar için; uzun yivli Steinman çivileri ve kemik çimentosu ile asetabulumun rekonstrüksiyonu ve üzerine çimentolu asetabular komponent yerleştirilmesi şeklinde bir teknik tanımlamıştır. Tümör rezeksiyonu sonrası orijinal asetabulum, pelvisin sağlam kalan bölgelerine gönderilen Steinman çivileri ve çimento ile rekonstrükte edilmelidir.[21,22] Sonrasında, çimentolu asetabular komponent, antiprotrüzyo kafes veya üç bacaklı kafes uygulanabilir (Şekil 3 ve 4). Yumuşak doku rezeksiyon miktarına bağlı olarak *"constrained"* asetabular komponentler tercih edilebilir.

Tip 4 lezyonlar ise pelvis devamlılığını bozan asetabulumun inferior kısmında defekt oluşturan lezyonlardır. Patolojik tutulum, asetabulumun superioru ile birlikte her iki kolonu da ilgilendiren bölgededir. Lezyonların rezeksiyonu ve sonrasında sarsak kalça, asetabular allogreftler veya pelvik protezler (tantalyum içerikli protezler, dondurma külağı veya eyer *[saddle]* tipi protezler) ile tedavileri düzenlenebilir (Şekil 5 ve 6).

Hastaların lezyonlarının yerleşimleri ve tedavileri ile ilgili her üç sınıflamaya ait veriler Tablo 2, 3 ve 4'te özetlenmiştir.

MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

Cerrahi tedaviden yarar görmeyecek veya pelvik halka bütünlüğünü bozmayan lezyonlar için hastaların hayat kalitesini artırmaya yönelik çeşitli yöntemler bildirilmiştir.

Radyoterapi

En sık kullanılan girişimsel olmayan tedavi yöntemidir. Hastaların %20–80'inin ağrı şikâyetinde tama yakın gerileme olduğuna dair yayınlar mevcuttur.[23] Bu nedenle, pelvis metastatik lezyonlarının cerrahi yapılmayan olgularında standart olarak kullanılan yöntemdir.

Radyoterapinin etkin olmadığı lezyonlarda veya yan etkileri nedeniyle kullanılamadığı hastalarda, son yıllarda çeşitli perkütan yöntemlerle tümör dokusunun harap edilmesine dayalı bazı tedaviler geliştirilmiştir. Bunlar arasında; etanol uygulaması, lazer yardımlı termoterapi, kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon sayılabilir.[24]

Etanol ve Termoterapi

Kolay ve maliyet etkin tekniklerdir. BT altında lezyona perkütan etanol enjeksiyonu veya lazer destekli ısı probları uygulaması ile tümör dokusu harap edilir.[25,26]

Kriyoablasyon

Özellikle prostat dokusunda kullanılan ve hızlı bir şekilde lezyonların dondurulmasına dayanan bir yöntemdir. Sıvı nitrojen kullanılarak hızlı bir şekilde dokuları soğutup hücre içi yapıların kristalleşmesi ve hücre zarının bozulması amaçlanır. Böylelikle 2 cm'ye kadar ulaşan doku penetrasyonu sağlanabilir. Ozmotik değişiklikler sayesinde canlı dokuların ölümü ile lezyonları tedavi eden ve özellikle ağrılı kemik tümörlerinde kullanılan etkili bir yöntemdir.[27]

Radyofrekans Ablasyon

BT eşliğinde yüksek frekans alternatif akım kullanılarak, doğrudan lezyonların içine bir iğne yardımıyla uygulanır. Metastatik lezyona uygulanan yüksek dereceli ısı ile hastaların ağrı şikâyetlerinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir.[28]

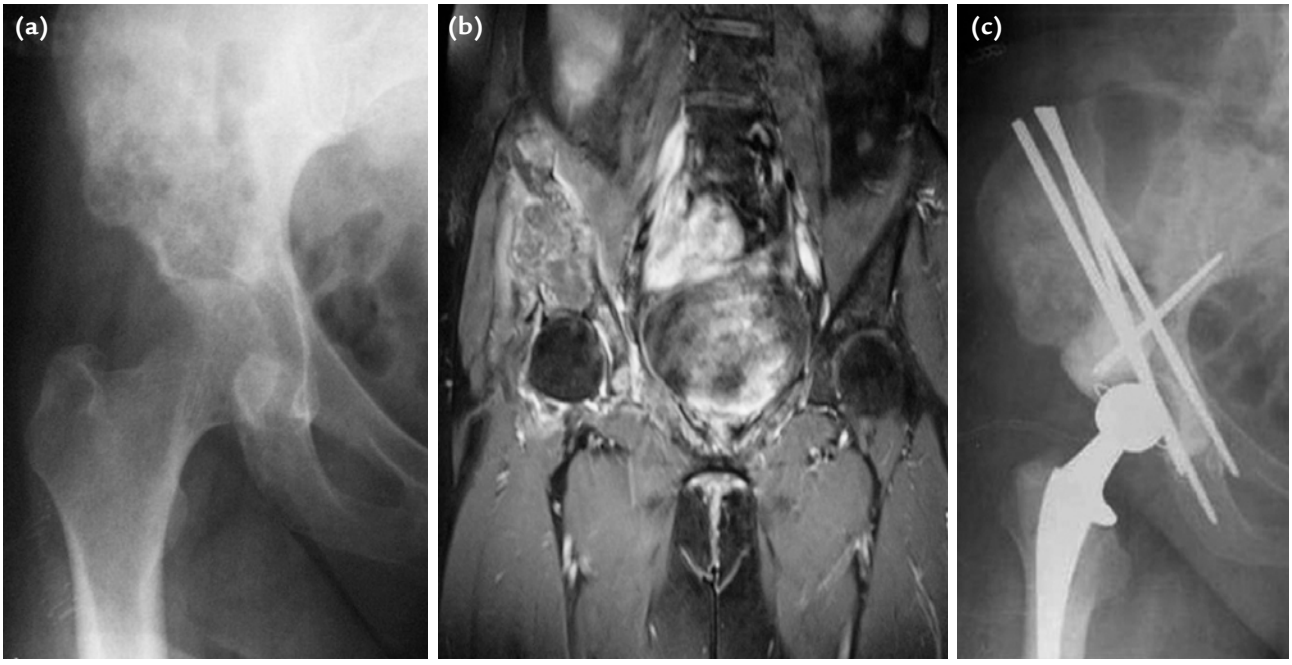
Asetabuloplasti

Asetabulum çevresindeki osteolitik alanlara vertebroplasti tekniğine benzer şekilde kemik çimentosu uygulamasıdır.[29] Polimetilmetakrilat en sık kullanılan ajan olup, 80–120°C'ye kadar ısınarak kansellöz kemikte 1,5–2 mm'lik, kortikal kemikte 0,5 mm'lik penetrasyon sağlar. Çimento uygulaması ile, hem mekanik destek hem de ısı etkisi ile tümör dokusunun nekrozu sağlanır.

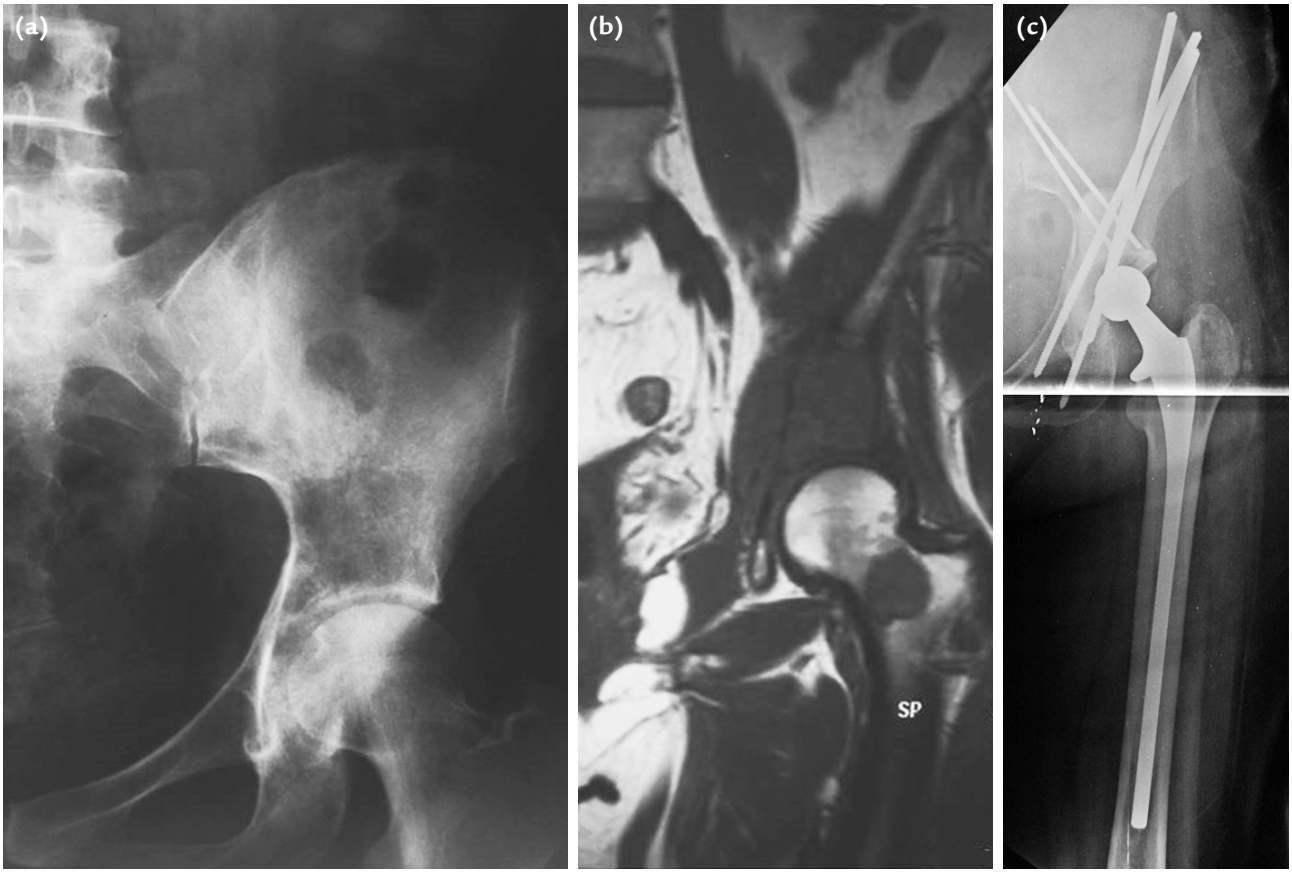
KOMPLİKASYONLAR

Cerrahiye bağlı komplikasyon oranı, rutin ortopedik rekonstrüktif işlemlere göre daha fazladır. Ameliyat dönemi mortalite ve komplikasyon oranını sırasıyla %3 ve %19,5 olarak belirten yayınlar literatürde mevcuttur.[30] Belli başlı komplikasyonlar arasında; kanama, sinir hasarları, mesane ve barsak yaralanmaları, yara yeri sorunları, enfeksiyonlar, protez dislokasyonları, herniler sayılabilir.[13]

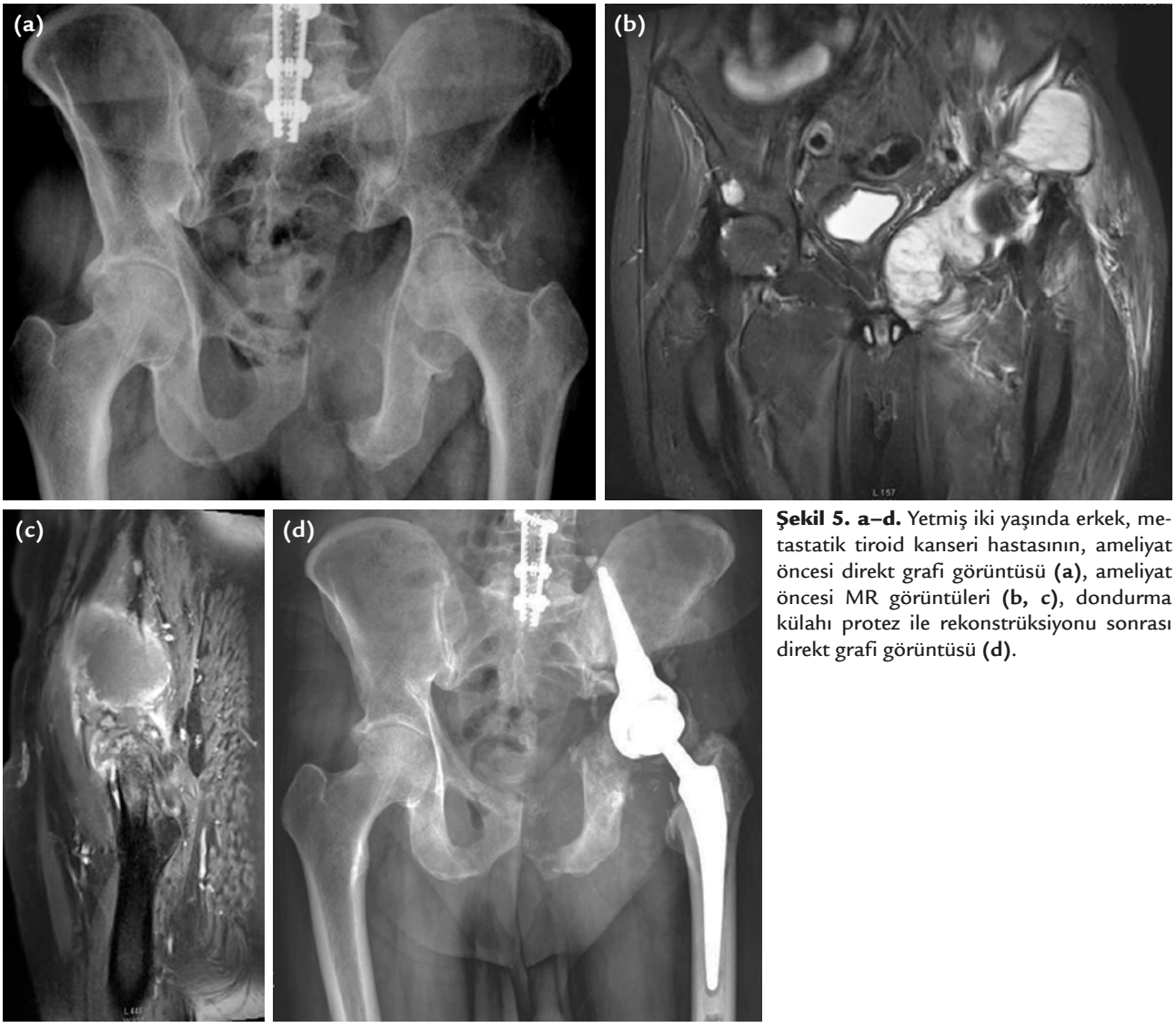
Perkütan uygulanan minimal invaziv işlemlerde komplikasyon oranları cerrahi tekniklere göre daha nadirdir. Enfeksiyon oranları ve yara yeri sorunları oldukça nadirdir. Asetabuloplastide kemik çimentosunun eklem içine kaçması, radyofrekans ablasyon ve kriyoterapi işlemlerinde ise damar sinir yapılarına 1 cm'den yakın olan lezyonlarda damar sinir hasarları, bu tekniklerin komplikasyonları arasında sayılabilir.[18]



Şekil 3. a–c. Altmış dört yaşında erkek, metastatik akciğer kanseri hastasının, ameliyat öncesi direkt grafi görüntüsü **(a)**, ameliyat öncesi MR görüntüsü **(b)** ve Harrington rekonstrüksiyonu sonrası X-ray görüntüsü **(c)**.



Şekil 4. a–c. Elli dokuz yaşında kadın, metastatik meme kanseri hastasının, ameliyat öncesi direkt grafi görüntüsü **(a)**, ameliyat öncesi MR görüntüsü **(b)** ve Harrington rekonstrüksiyonu sonrası direkt grafi görüntüsü **(c)**.

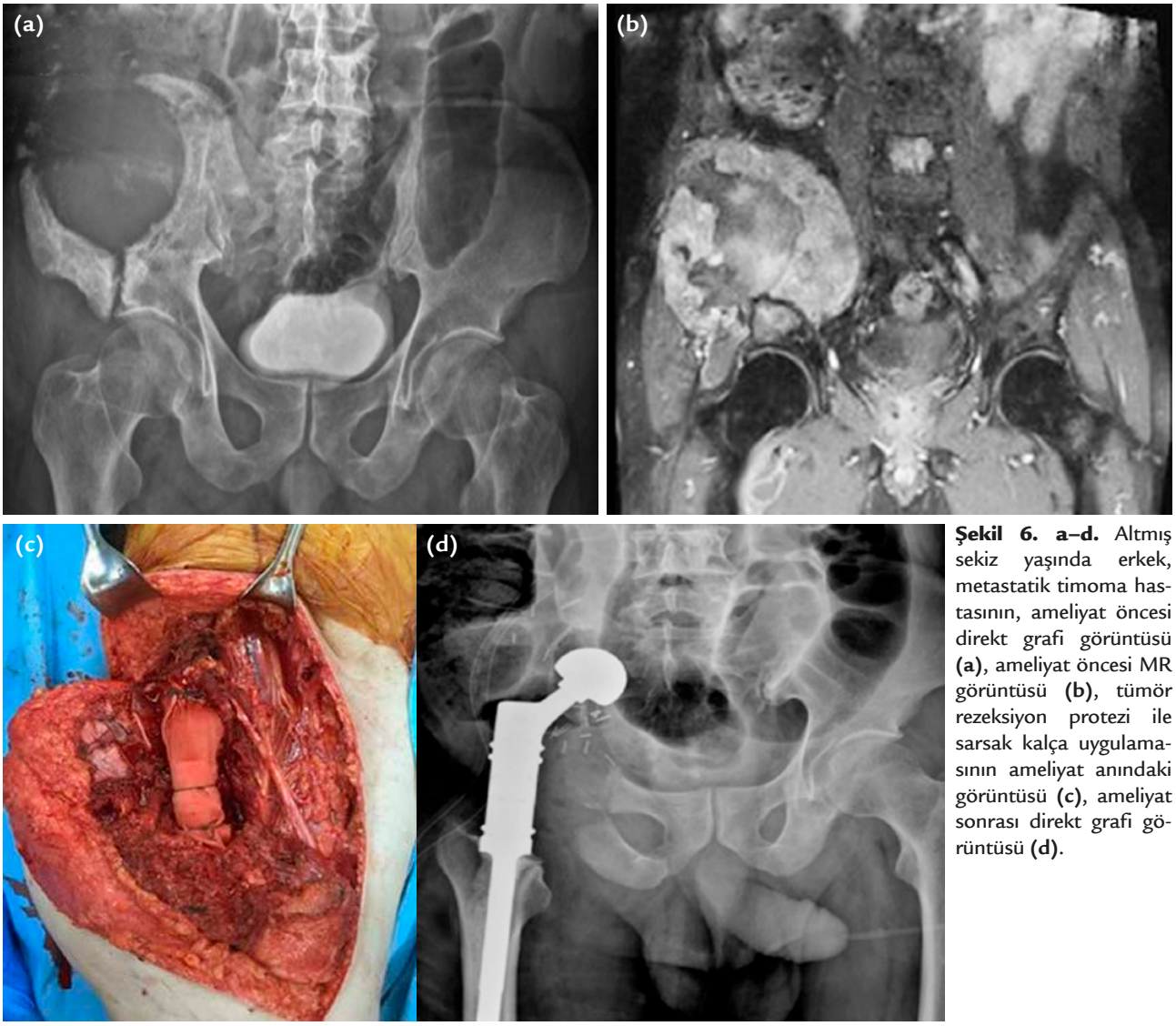


Şekil 5. a–d. Yetmiş iki yaşında erkek, metastatik tiroid kanseri hastasının, ameliyat öncesi direkt grafi görüntüsü **(a)**, ameliyat öncesi MR görüntüleri **(b, c)**, dondurma külahı protez ile rekonstrüksiyonu sonrası direkt grafi görüntüsü **(d)**.

SONUÇ

Pelvis metastatik lezyonları, onkoloji alanındaki diğer gelişmelere paralel olarak artmaktadır. Tedavideki birincil amaç; patolojik kırıkların tedavisi, ağrının azaltılması, hareketin veya alt ekstremiteye yük verebilmenin sağlanmasıdır. Bu nedenle, yapılacak müdahalenin belirlenmesi; primer hastalığın prognozuna, kemik defektinin yerleşim yerine, boyutuna ve neo-adjuvan tedaviye vereceği yanıta bağlıdır. Bazı soliter metastazlarda, geniş rezeksiyon ile beklenen sağkalım süresi artırılabilir. İliak kanat lezyonları, eklemde destrüksiyon yaratmayan periasetabular lezyonlar, iskion ve pubik kollardaki lezyonlar genellikle radyoterapi ile tedavi edilirlerken, bu tedavi ile başarı sağlanamaz ise minimal invaziv işlemler veya cerrahi rezeksiyonlar düşünülebilir. Asetabular bölge lezyonlarında ise, genellikle cerrahi rekostrüksiyonlar ile hastaların ağrılarında azalma ve hareket kabiliyetlerinde artma sağlanmaktadır.

Hastalar, genel durumlarına göre hayat kalitelerinin artırılması için değerlendirilmelidir. Hasta hakkında en uygun palyatif tedavi kararı, ortopedik onkolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğundan oluşan bir grup tarafından verilmelidir. Bu derleme yazısında bahsedilen sınıflama sistemleri, ilgili hasta grubu hakkında karar verirken, aşırı veya yararsız tedavi düzenlemelerini önlemek adına yardımcı olabilir.



Şekil 6. a–d. Altmış sekiz yaşında erkek, metastatik timoma hastasının, ameliyat öncesi direkt grafi görüntüsü **(a)**, ameliyat öncesi MR görüntüsü **(b)**, tümör rezeksiyon protezi ile sarsak kalça uygulamasının ameliyat anındaki görüntüsü **(c)**, ameliyat sonrası direkt grafi görüntüsü **(d)**.

Tablo 4. Capanna sınıflama sistemine göre cerrahi teknik planlama özeti[12]

Hasta sınıfı	Lezyon yeri (Enneking)	Rezeksiyon	Rekonstrüksiyon
Sınıf 1	Zone 1, 3	Geniş	Gerek yok
Sınıf 1	Zone 2	Geniş	Harrington prodesürü Tümör protezi Eyer tarzı *(saddle)* protez Masif allogreft ile total kalça protezi
Sınıf 2, 3	Zone 2	Marjinal, intralezyoner	Harrington Tip 1 Defekt - Küretaj + çimento - Primer total kalça protezi Harrington Tip 2 Defekt - Antiprotrüzyo kafes + total kalça protezi Harrington Tip 3 Defekt - Harrington prosedürü - Defektlere sement veya greft uygulama sonrası total kalça protezi Harrington Tip 4 Defekt - Tümör protezi - Eyer tarzı *(saddle)* protez - Masif allogreft ile total kalça protezi

KAYNAKLAR

1. Damron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. Instr Course Lect 2000;49:461–70.
2. Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. Semin Oncol 2007;34(3):206–14. Crossref
3. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000;31(4):515–28. Crossref
4. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, Stryker S, Pinzone JJ, Acquavella JF, Arneson TJ. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. Clin Epidemiol 2012;4(1):87–93. Crossref
5. Mac Niocaill RF, Quinlan JF, Stapleton RD, Hurson B, Dudeney S, O'Toole GC. Inter- and intra-observer variability associated with the use of the Mirels' scoring system for metastatic bone lesions. Int Orthop 2011;35(1):83–6. Crossref
6. Enneking W, Dunham W, Gebhardt M, Malawar M, Pritchard D. A system for the classification of skeletal resections. Chir Organi Mov 1990;75(1 Suppl):217–40.
7. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. J Bone Joint Surg Am 1981;63(4):653–64. Crossref
8. Harrington KD, Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clin Orthop Relat Res 1995;(312):136–47.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–56. Crossref
10. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg Br 2005;87-B(5):698–703. Crossref
11. Piccioli A, Spinelli MS, Forsberg JA, Wedin R, Healey JH, Ippolito V, Daolio PA, Ruggieri P, Maccauro G, Gasbarrini A, Biagini R, Piana R, Fazioli F, Luzzati A, Di Martino A, Nicolosi F, Camnasio F, Rosa MA, Campanacci DA, Denaro V, Capanna R. How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations. BMC Cancer 2015;15(1):424. Crossref
12. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. J Bone Joint Surg Br 2001;83-B(4):471–81. Crossref
13. Hegde V, Bernthal NM. Metastatic Bone Disease: Pelvis. In: Randall RL, editor. Metastatic Bone Disease. New York: Springer; 2016. pp.267–77. Crossref
14. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. J Bone Joint Surg Am 2007;89(8):1794–801. Crossref
15. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stähler M, Baur-Melnyk A, Jansson V, Dürr HR. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. BMC Musculoskelet Disord 2010;11(1):145. Crossref
16. Lee Jr CM, Alt LP. Hemipelvectomy and hip disarticulation for malignant tumors of the pelvis and lower extremity. Ann Surg 1953;137(5):704–17. Crossref
17. Goodman HJ, Patterson FR. Surgical Management of Lower Extremity Metastatic Disease. In: Biermann JS, editor. Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Tumors, 3rd ed. Rosemont: AAOS; 2014. pp.345–354.
18. Müller DA, Capanna R. The Surgical Treatment of Pelvic Bone Metastases. Adv Orthop 2015;2015:525363. Crossref
19. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, Weber C, Heimberger TK, Reiser MF. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. J Vase Interv Radiol 2008;19(3):419–25. Crossref
20. Ghert M, Alsaleh K, Farrokhyar F, Colterjohn N. Outcomes of an anatomically based approach to metastatic disease of the acetabulum. Clin Orthop Relat Res 2007;459:122–27. Crossref
21. Tillman RM, Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, Grimer RJ. The three-pin modified 'Harrington' procedure for advanced metastatic destruction of the acetabulum. J Bone Joint Surg Br 2008;90-B(1):84–7. Crossref
22. Erol B, Aydemir AN, Onay T, Topkar MO. Reconstruction of advanced periacetabular metastatic lesions with modified Harrington procedure. Acta Orthop Traumatol Turc 2016;50(2):178–85. Crossref
23. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(1):217–21. Crossref
24. Cadossi R, Ronchetti M, Cadossi M. Locally enhanced chemotherapy by electroporation: clinical experiences and perspective of use of electrochemotherapy. Future Oncol 2014;10(5):877–90. Crossref
25. Gangi A, Kastler B, Klinkert A, Dietemann JL. Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. J Comput Assist Tomogr 1994;18(6):932–5. Crossref
26. Groenemeyer DHW, Schirp S, Gevargez A. Image guided percutaneous thermal ablation of bone tumors. Acad Radiol 2002;9(4):467–77. Crossref
27. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, Rubin J, Atwell TD, Farrell MA, Welch TJ, Maus TP. Image guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. Skeletal Radiol 2006:35(1):1–15. Crossref
28. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Petersen IA, Beres RA, Regge D, Capanna R, Saker MB, Grönemeyer DH, Gevargez A, Ahrar K, Choti MA, de Baere TJ, Rubin J. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. J Clin Oncol 2004;22(2):300–6. Crossref
29. Cotten A, Deprez X, Migaud H, Chabanne B, Duquesnoy B, Chastanet P. Malignant acetabular osteolyses: percutaneous injection of acrylic bone cement. Radiology 1995;197(1):307–10. Crossref
30. Wood T, Racano A, Yeung H, Farrokhyar F, Ghert M, Deheshi B. Surgical Management of bone metastasis: Quality of evidence and systematic review. Ann Surg Oncol 2014;21(13):4081–9. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:566–572
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.73
DERLEME

Meme kanseri kemik metastazlarının tanı ve tedavisi

Breast cancer metastasis to bones –diagnosis and treatment

Ulukan İnan, Aytek Hüseyin Çeliksöz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Meme kanserli hastalarda en sık metastaz görülen bölge/alan iskelet sistemidir. Meme kanserinden kaynaklanan kemik metastazı; ağrı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemiyi içeren 'iskelet-ilişkili olaylar' ile bağıntılıdır. Bu ciddi iskelet-ilişkili olaylardan hastaları korumak, hastaların hayat kalitesini artırmak ve sağkalımını uzatmak için erken tanı veya erken koruyucu tedavi gereklidir. Hastanın tanı ve uygun tedavisindeki gecikmeler, yaşam kalitesinin düşmesine ve özürlülük durumu oluşmasına neden olacaktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, sitokinezis 4 dedikatörünün erken meme kanserinde kemik metastazı riski açısından potansiyel bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Memenin kemik metastazı olduğu durumlarda; bisfosfonatlar, denosumab, analjezikler, hormonal tedaviler, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Bütün bu tedavi seçeneklerinin son hedefi, hastaların metastaz olmadan önceki sosyal fonksiyon seviyelerine bir an önce gelebilmeleridir. Bu makalenin amacı, meme kanseri nedeniyle iskelet sisteminde metastatik hastalığı olan bir hastanın multidisipliner olarak tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesidir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri; metastatik kemik hastalığı; prognoz; klinik seyir

Skeleton is the most frequent site of metastases in patients with breast cancer. Bone metastases from breast cancer are associated with skeletal-related events (SREs) including pain, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia. To avoid serious SREs causing impairment in quality of life and survival, early diagnosis and prophylactic approach are required. Delays in the diagnosis and appropriate treatment of the patient will lead to a decrease in the quality of life and cause disabilities. Recently, some studies have focused on dedicator of cytokinesis 4 as a potential biomarker for risk of bone metastasis with early breast cancer. Treatment options for metastatic bone disease for these patients include bisphosphonates, denosumab, analgesics, hormonal therapy, radiotherapy, and surgical techniques. The ultimate goal of all these treatment modalities is to get patients back to their previous level of function as soon as possible. The purpose of this article is to discuss the evaluation of patients with breast cancer metastasis, and their orthopaedic treatment as a part of a multidisciplinary team.

Key words: breast cancer; metastatic bone disease; prognosis; clinical course

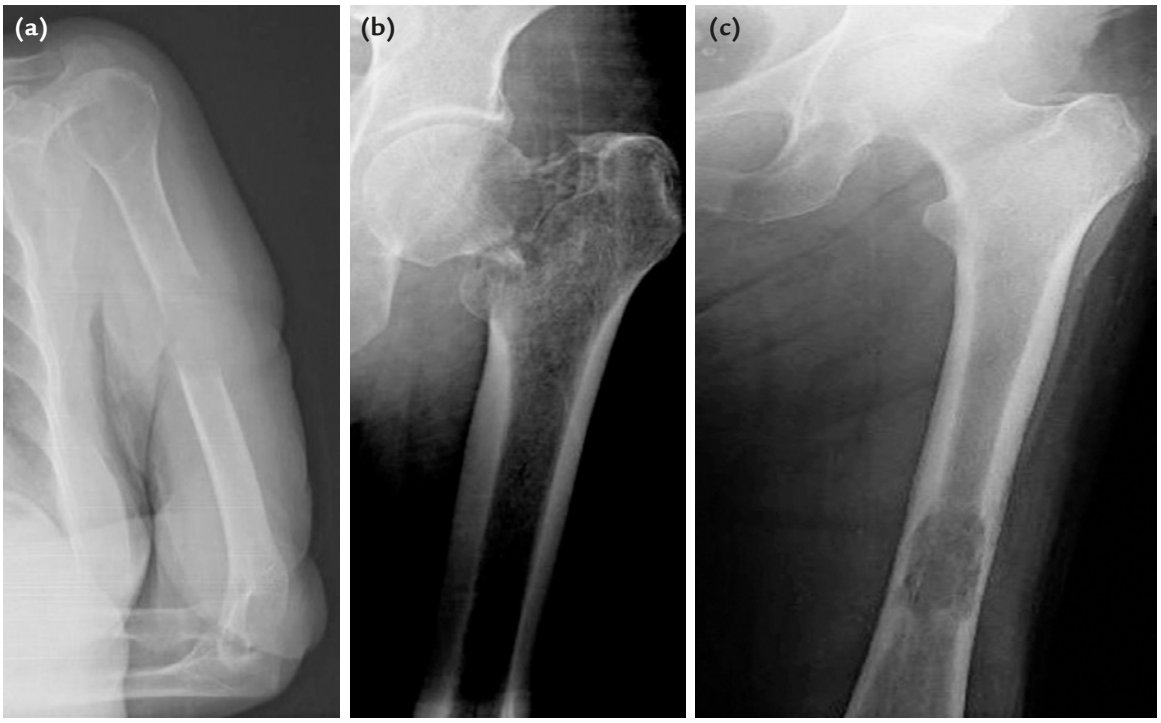
Kemik; meme, prostat ve tiroid gibi kanserlerin en yaygın metastaz yaptığı bölgedir. Özellikle meme kanseri kemiğe metastaz yapmayı sıklıkla sever ve araştırmalarda primer meme kanserlerinin %60–75'inin tanısının kemik metastazları ile konulduğu gösterilmiştir.[1] Ciddi kemik ağrıları, patolojik kırıklar, sinir basıları, kemik metastazlarının yaygın belirtilerindendir. Kemik metastazları, artmış iskelet sistemi komplikasyonuna ve hastaların yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olur. Ancak, kemik metastazı yapmış meme kanserleri her zaman semptom vermeyebilir ve bu nedenle atlanabilir. Bununla birlikte, meme kanserli hastaların ölüm sonrası incelemelerinde %70'lere varan kemik metastazları bulunmuştur.[2]

Meme kanserinin iskelet sisteminde oluşturduğu tüm olumsuzluklarla başa çıkmak, hastanın hayat kalitesi açısından oldukça önemlidir. Bu durumlara yönelik tedavilerde, lokal (radyoterapi, cerrahi) ve sistemik (hormonoterapi, kemoterapi, antiosteolitik tedavi) seçenekler mevcuttur. Son yıllarda, bisfosfonat tedavisinin iskelet sistemi komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.[3]

HEDEFLER

Meme kanserinin ortaya çıkardığı kemik metastazları; inatçı ciddi ağrı, patolojik kırık, spinal kord ve sinir basısı, hiperkalsemi, kemik iliği aplazisi ile sonuçlanabilir ve

• İletişim adresi: Prof. Dr. Ulukan İnan, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Odunpazarı, Eskişehir
Tel: 0222 - 239 29 79 / 2500 e-posta: ulukaninan@gmail.com
• *Geliş tarihi: 11 Ekim 2019 Kabul tarihi: 23 Ekim 2019*



Şekil 1. a–c. Meme kanserine ikincil; humerus lateral görünümü, orta hatta defektif osteolitik alan **(a)**; femur proksimalinde osteoblastik metastaz görünümü ve patolojik kırık **(b)**; femurda geniş tutulumla, osteosklerotik ve litik lezyonların karışık görünümü **(c)**.

bu durumlar "iskelet ilişkili olaylar" olarak tanımlanır. Özellikle meme kanseri için, kemik en sık metastatik bölgedir. Kemik metastazı ve iskelet sistemiyle ilişkili durumlar mevcutsa, tedavinin; ağrıyı kesmek, fonksiyonu korumak veya restore etmek, iskelet stabilizasyonu ve lokal tümör kontrolü olmak üzere dört ana amacı olur.[4] Her ne kadar bu tedavi yöntemlerinin agresifliği ile ilgili sorular sorulabilirse de, sağlık hizmeti veren hekimlerin, metastaz tanısı almış hastalarında yaşam süresinin giderek arttığını bilmeleri gerekir. Kemik metastazı yapmış meme kanseri hastası için ortanca (medyan) sağkalım 24 ay ile 54 ay arasında değişmektedir.[5] Bu durum, tedavi seçeneklerinin güncel takip edilmesinin ve detaylı hale getirilmesinin önemini vurgular.

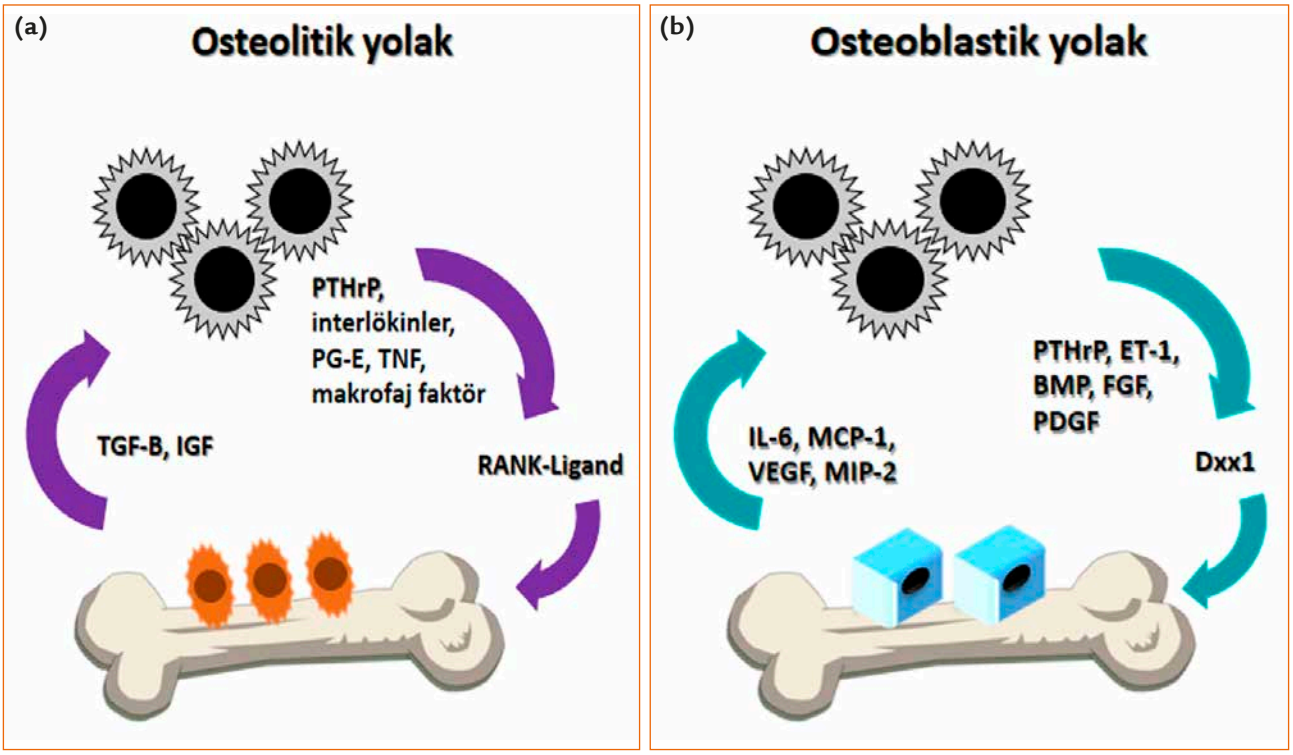
DEĞERLENDİRME

Genellikle kökeni bilinmeyen kemik lezyonlarında iyi bir anamnez, muayene ile başlamalı; bunu laboratuvar (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı [ESR], C-reaktif protein [CRP], prostata özgü antijen [PSA], serum ve idrar elektroforezi) ve görüntüleme (röntgen), ardından tüm vücut kemik sintigrafisi takip etmeli; daha sonra, ileri tetkikler (manyetik rezonans [MR] görüntüleme, bilgisayarlı tomografi [BT], pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi [PET-BT], meme görüntülemesi) ve en son, kesin tanı için biyopsi yapılmalıdır.

Primer meme kanseri olan, kemik ağrısı gelişen, röntgende çoklu osteolitik, osteosklerotik veya karışık tip lezyonları saptanan, kemik taramada birden fazla bölgeyi tutan, asimetrik tutulumu olan, artmış biyobelirteçleri olan hastaya biyopsi gerekmezken, bazen biyopsi olmasına rağmen tanı kesinliği için ileri testler gerekebilir.

Asemptomatik, röntgen bulgusu dahi olmayan, kemik taramada metastazdan şüphelenilen olgularda tanı çok daha zordur. Osteoporoz zemininde vertebra kırığı bu şekilde ortaya çıkabilir. Hattâ iki tanı birlikte de görülebilir. Bu durumlarda kemik biyopsisi pratik ve başarılı olmaz; tanıyı belirleyebilecek yöntem seri kemik taramaları olacaktır.

Kadınlarda teşhisi en zor olgulardan bazıları da, kemik taramasında birkaç tutulum alanı olan, fakat asemptomatik veya minimal radyolojik değişikliği saptananlardır. Bu gibi durumlarda, BT veya MR rehberliğinde biyopsi yardımcı olur. Bazen, primer meme kanseri tanısı olan hastalarda kemiğe metastaz yapmış ikinci bir kanser de olabilir (Şekil 1).



Şekil 2. Meme kanserinin kemik metastazında osteolitik **(a)** ve osteoblastik **(b)** yolaklar.[7]

Böyle zamanlarda, genellikle kemik metastazı olan olgularda, biyopsi ciddi olarak düşünülmelidir.[6]

Kemik Metastazının Patofizyolojisi

Kang ve ark.'nın fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, transkripsiyonel prolifere edici faktör CXCR4 ve invazyonda gözlenen MMP1 ile, anjiyogenez ve osteoliz genlerinin oluştuğu gösterilmiştir.[3] Fareler ve insanların genetik benzerliklerinden yola çıkılarak önleyici tedaviler geliştirilmektedir. Meme kanser hücreleri paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP) salgılayarak, osteoblastlardan salınan reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand / osteoprotegerin (RANK-L/OPG) salınımına zarar verir ve RANK-L salınımını artırarak osteoklast fonksiyonunu artırır. Bu da kemik rezorpsiyonunun artmasına ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforme edici büyüme faktör-beta (TGF-β) ve kalsiyum gibi faktörlerin aşırı salınımına neden olur (Şekil 2). Bu dengesiz salınım, tümörün çoğalmasına, kemikte yapım yıkım dengesizliğine ve hattâ patolojik kırıklara neden olur.[6]

Kemik Metastazının Tahmini

Primer meme kanserinin kemik metastazı tanısı için kemik iliği aspirasyon incelemesi ile yeterli oranda başarı sağlanamadığından, rutin kullanımda önermek için yeterli kanıtın olmadığı belirtilmiştir.[8]

Kemik belirteçleri N- veya C-telopeptidlerin klinik olarak geniş bir kullanım alanı yoktur, bu peptidlerin seviyelerinin kemik ağrısı ile ilişkisi gösterilmiştir.[9]

Son dönemlerde yapılan araştırmalarda sitokinezis 4 dedikatörünün *(dedicator of cytokinesis 4*, DOCK4) önemli bir prognostik ve öngörüsel belirteç olduğu gösterilmiştir.[10,11]

MEMENİN KEMİK METASTAZLARINDA TEDAVİ

Meme kanserinden kaynaklanan kemik metastazında optimal tedavi, lokal ve sistemik anti-kanser tedaviyi içerir. Bu tedavi için ortopedik onkologlar, radyasyon onkologları, palyatif bakım uzmanları ve radyologları içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.[12] Tedavi, ağrıyı ve özürlülüğü azaltmak, yaşam kalitesini artırmak gibi palyatif yaklaşımlara veya iskelet-ilişkili-olayları önlemeye yöneliktir.

Kemik metastazı ile en uygun şekilde başa çıkmak için başlangıç hedefleri göz önüne alındığında; genel olarak tedavi seçenekleri, 'cerrahi olan' ve 'cerrahi olmayan' olarak ikiye ayrılır.

Cerrahi olmayan tedavi (Tablo 1); radyasyon tedavisi, bisfosfonat ve kemik aktif ajanların kullanımı, kombine birkaç tedavi veya sadece hastayı izlemek olabilir.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, kemikteki hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite ile bağlanarak normal kemik ve patolojik kemikte rezorpsiyonu azaltır. Bunların ilk hücresel etkisi osteoblast üzerinden olur; osteoblast üzerinden salgılattığı RANK-L/RANK/osteoprotogerin aksı üzerinden osteoklast fonksiyonunu kontrol eder. Pamidronat, klodronat, zoledronat ve ibandronat sık kullanılan moleküllerdendir. Pamidronat ve aminobisfosfonat oral olarak kullanılmaz. Uzun dönem bisfosfonat kullanan hastalar, bu moleküllerle birlikte takviye kalsiyum (1–1,5 g/gün) ve vitamin D_3 (1000 IU/günlük) almalıdırlar. Ayrıca, bisfosfonatlar hücre proliferasyonunu ve apoptozis ile hücre ölümünü inhibe eder.[6,7,13] Bisfosfonatlar, kemik ağrıları ve kemik metastazlarında giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

Denosumab

Tamamı humanize edilmiş monoklonal antikor subkutan olarak yapıldığında, yarı ömrü iskelet üzerinde 12 haftaya ulaşabilir. Denosumab RANK (osteoklastlarda eksprese olur) nükleer reseptör aktivatörüne karşı gelir ve RANK-L (osteoblastlarda üretilir) etkileşimini önleyerek osteoklast görevine de engel olur.[13] Dev hücreli tümörün tedavisinde geniş yer tutan denosumabın subkutan, zoledronatın intravenöz olarak kullanımının yararı gösterilmiştir.[6,13]

Eksternal Radyasyon Terapisi

Kemik ağrısı ve lokal kanser progresyonunda kullanılır. Cerrahi olmayan tedavi algoritmasında sorulacak sorular "İyileştirmeyi destekliyor mu?", "Stabiliteye katkısı var mı?" ya da "Hastalık kötüleşecek mi?"dir.

Cerrahi Tedavi

Kemik metastaz tedavisinde karar vermek, her onkolojik cerrah için kafa karıştırıcı olabilir. Günümüzde, karar vermeyi kolaylaştıracak skorlama sistemleri cerrahları bir miktar rahatlatmıştır. Hastanın iç organ metastazını göz önüne alarak hastanın hayatta kalma oranını anlatan Katagiri skorlama sistemi, radyolojik değerlendirme ile kemiğin kırılma ihtimalini gösteren Mirels skorlama sistemi, ameliyat sonrası hastanın fonksiyonel indeksini gösteren Kas İskelet Sistemi Tümor Grubu (MSTS) puanlaması, günümüzde ortopedik onkologları cerrahi öncesi ve sonrası karar vermede rahatlatan skorlama sistemleridir.[14–16] Hastanın sağkalım beklentisi vertebra için en az altı, uzun kemik için en az üç ay ise hastaya cerrahi plan yapılmalıdır.

Metastazın kemikteki anatomik tutulum alanına, kanserin yayılımının genişliğine, metastatik kanserin yumuşak doku tutulumuna, tümörün radyoterapi ve kemoterapi duyarlılığına, tümörün biyolojik davranışına göre amputasyon veya rekonstrüksiyon, ortopedik onkoloğun karar vermede bir sonraki adımıdır. Terminal dönemdeki, cerrahiyi kaldıramayacak hastada, cerrahi sahada enfekte yara, akut derin ven trombozu ya da nörovasküler yapıların geniş tutulumu durumunda cerrahi düşünülmemelidir.

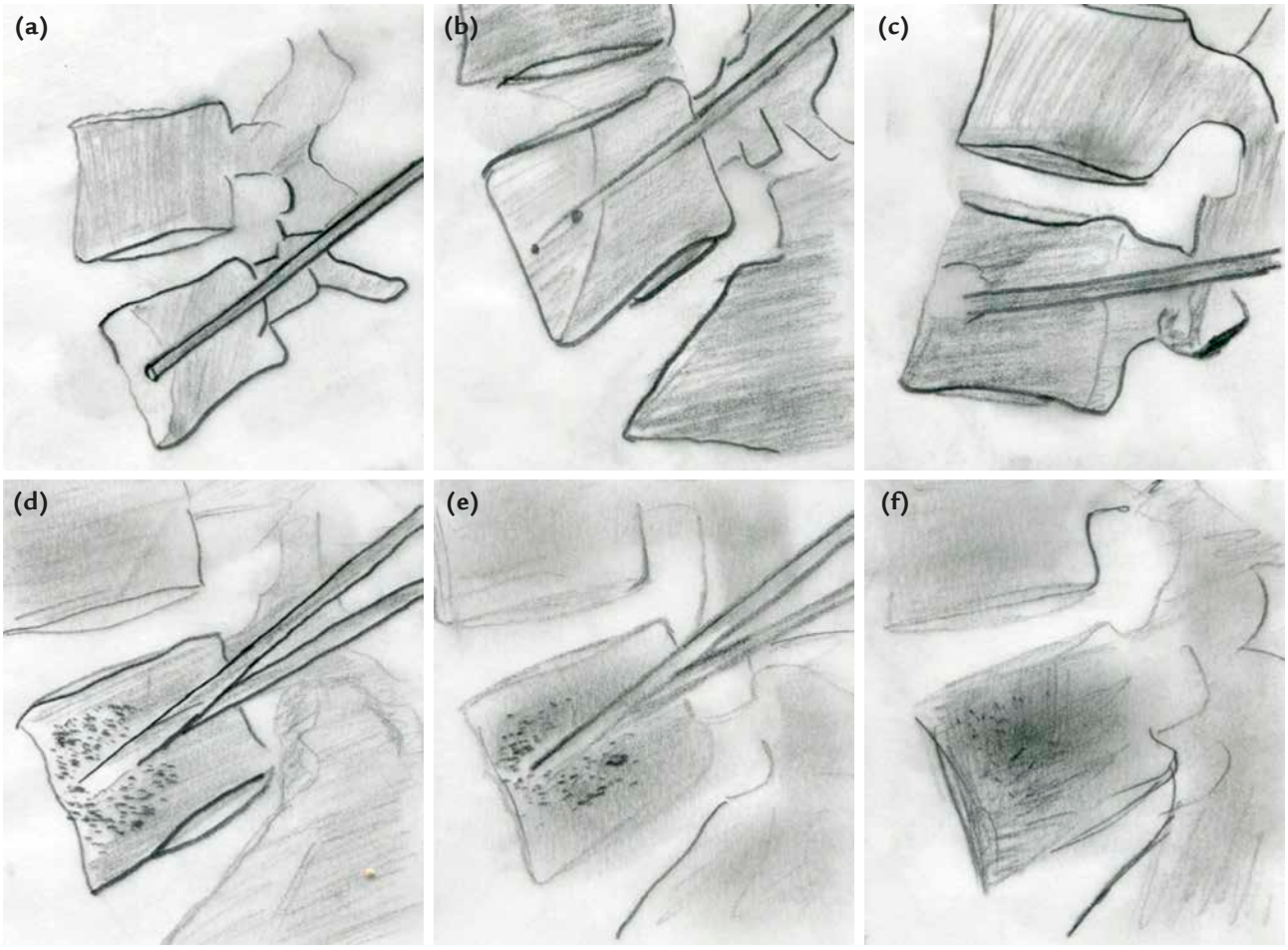
Ortopedinin diğer tüm alt dallarında olduğu gibi, tümör cerrahisinde de tanı ve tedavide minimal invaziv işlemler tartışılmaktadır. Termal ablasyon, MR yardımlı yüksek enerjili ultrasonografi, vertebranın/omurun kemik çimentosu (polimetilmetkrilat –PMMA) ile güçlendirilmesi, selektif arteriyel embolizasyon, Y^{90} radyo-embolizasyon gibi işlemler literatürde bildirilmiştir (Şekil 3).[17]

Cerrahi işlem; kırık olduğunda mümkünse en erken zamanda, kırık olacak ise hastanın fonksiyonu bozulmadan, kırık hematomu ile çevredeki dokular kirlenmeden, anatomik yer belirteçleri bozulmadan yapılmalıdır (Şekil 4). Profilaktik cerrahi için Mirels sınıflaması,

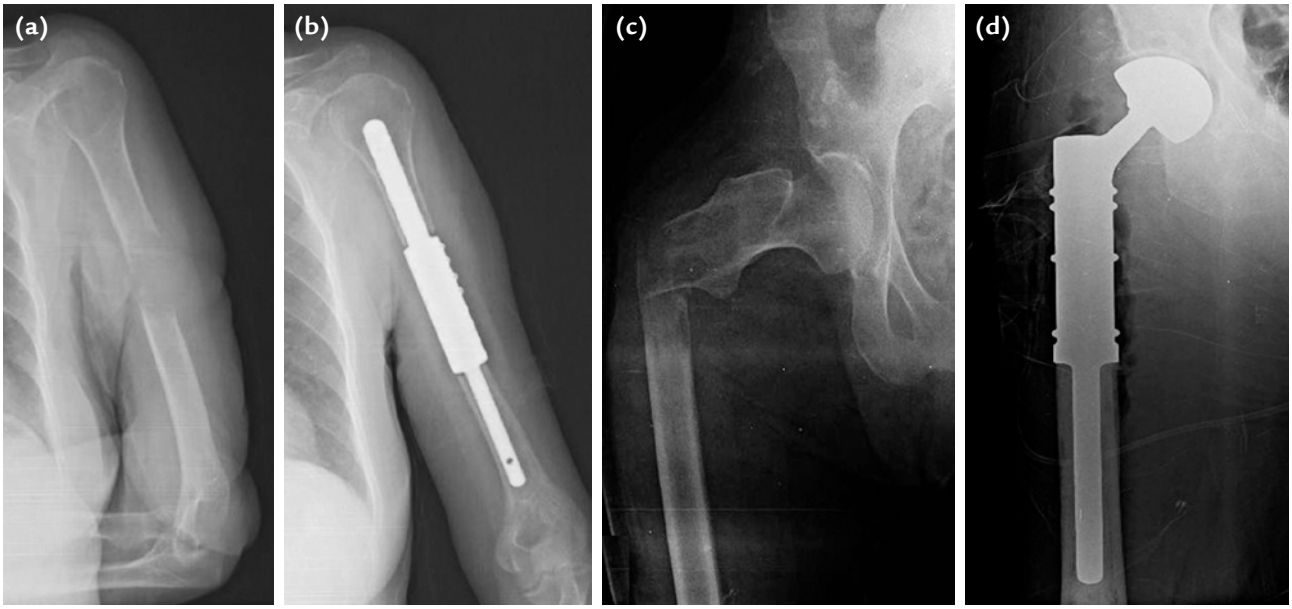
Tablo 1. Memenin kemik metastazının cerrahi olmayan tedavi seçenekleri[12]

İskelet ilişkili olay	Tedavi yöntemi	Etkisi
Kemik ağrısı	NSAİİ, opioidler	Analjezik etki
	Bisfosfonatlar, denosumab	Patolojik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu
	Radyasyon tedavisi	Tümör bükülmesine karşı analjezik etki
Patolojik kemik kırığı	Cerrahi	Kemik kırığı stabilizasyonu
	Radyasyon tedavisi	Lokal rekkürrensi engellemek için destek tedavisi
	Bisfosfonat, denosumab	Profilaksi
Spinal kord kompresyonu	Steroidler	Vasküler membranların stabilizasyonu, ödem ve inflamasyonu azaltmak
	Bisfosfonat, denosumab	Profilaksi
Hiperkalsemi	Hidrasyon, loop diürez	Renal kalsiürezis
	Bisfosfonat, denosumab	Patolojik kemik rezorpsiyonu engellemek

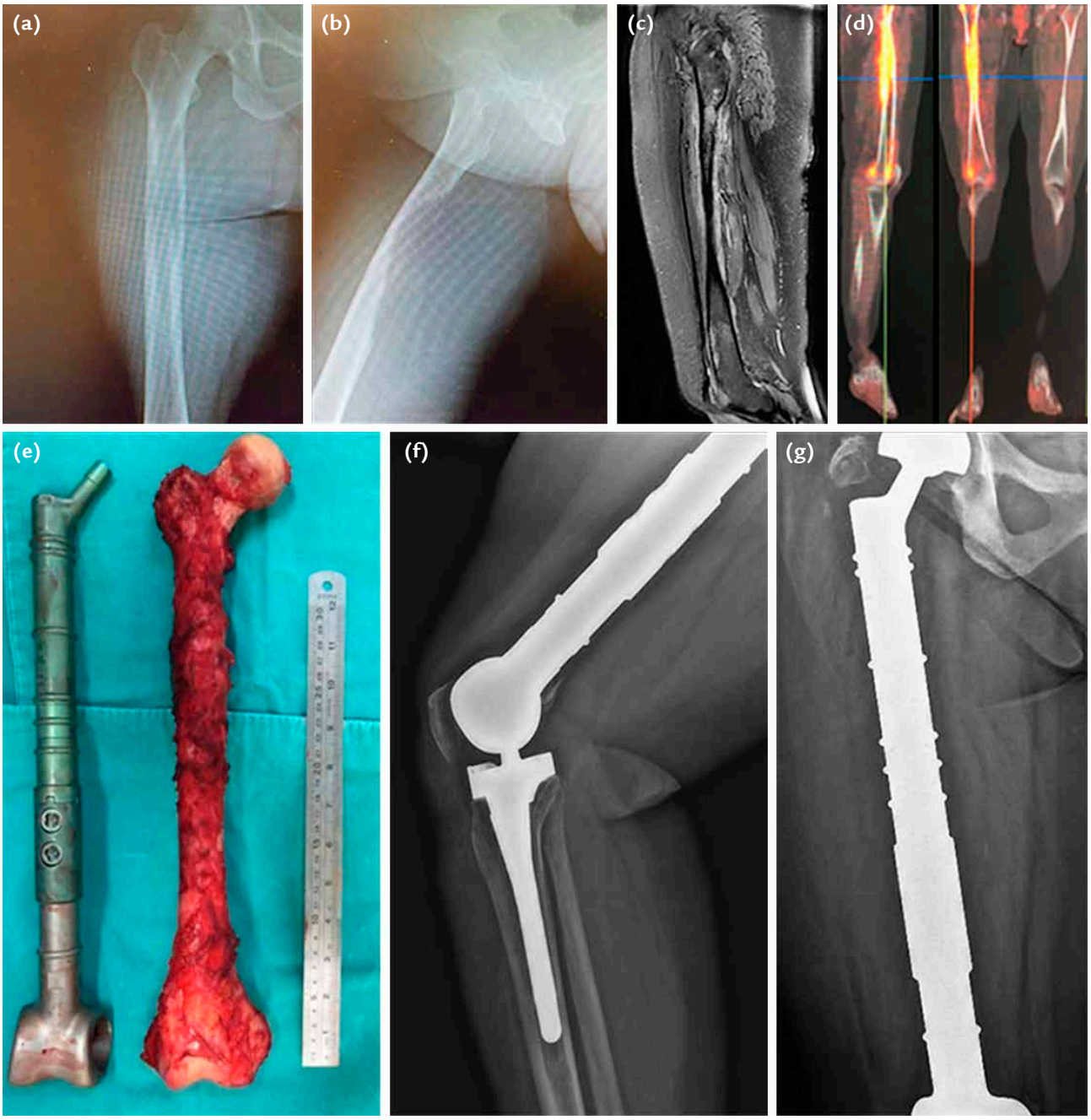
NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar



Şekil 3. a–f. Patolojik vertebra çökme kırığı sonrası PMMA ile minimal invaziv güçlendirme.[17]



Şekil 4. a–d. Humerusa osteolitik metastaz yapmış meme kanserli hastanın radyolojik görünümü **(a)**. Aynı hastanın interkalar modüler endoprotez ile tedavisi **(b)**. Primer meme kanserli hastanın femur proksimalinde patolojik kırık oluşmuş grafisi **(c)**. Bu hastanın proksimal femur rezeksiyon protezi ile tedavisi **(d)**.



Şekil 5. a–g. Elli yedi yaşındaki kadın hastada meme kanserinin femura metastazı mevcuttu **(a, b)**. MR görüntülemede, distal femurda patolojik sinyal görüldü **(c)**. PET görüntüsünde atlayan metastazları saptandı **(d)**. Femur total olarak çıkarıldı **(e)**. Total femur protezi ile cerrahisi yapıldı; takiplerinin 2,5. yılında görüntülendi **(f, g)**.

sık kullanılan ve kırık riskini iyi anlatan bir puanlama sistemidir.[16]

Patolojik kırıklarda tedavi planı farklı olmalıdır. Hastalara hemen yük verdirecek, mobilize olmasını kolaylaştıracak tedaviler tercih edilmelidir. Ekleme yakın bölgelerdeki patolojik kırık veya kemik metastazının varlığında artroplasti tercih edilmeli, ekstremitelerde kanal içi çiviler, plaklar PMMA ile kullanılmalıdır (Şekil 5). Kaynama beklenmemeli; yük verdirebilmek önceliğimiz olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, Shuang Z, Wang X. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. Cancer Manag Res 2018;10:287–95. Crossref
2. Solomayer E-F, Diel I, Meyberg G, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast Cancer Res Treat 2000;59(3):271–78. Crossref
3. Peabody TD, Attar S. Orthopaedic Oncology. Switzerland: Springer; 2014. pp.151–70. Crossref
4. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: Surgical management. Cancer 2000;88(12 Suppl):2940–51. Crossref
5. Ahn SG, Lee HM, Cho S-H, Lee SA, Hwang SH, Jeong J, Lee H-D. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer. Yonsei Med J 2013;54(5):1168–77. Crossref
6. Paterson AH. Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. In: Heymann D. Bone Cancer: Primary Bone Cancers and Bone Metastases. Nantes: Elsevier; 2015. pp.665–75.
7. Li B, Wong M, Pavlakis N. Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: a comprehensive review of evidence for clinical practice. J Clin Med 2014;3(1):1–24. Crossref
8. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF, Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Salomon AV, Pantel K. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005;353(8):793–802. Crossref
9. Brown JE, Coleman RE. Assessment of the effects of breast cancer on bone and the response to therapy. Breast 2002;11(5):375–85. Crossref
10. Brown JE, Westbrook JA, Wood SL. Dedicator of Cytokinesis 4: A Potential Prognostic and Predictive Biomarker Within the Metastatic Spread of Breast Cancer to Bone. Cancer Inform 2019;18:1176935119866842. Crossref
11. Westbrook JA, Wood SL, Cairns DA, McMahon K, Gahlaut R, Thygesen H, Shires M, Roberts S, Marshall H, Oliva MR, Dunning MJ, Hanby AM, Selby PJ, Speirs V, Mavria G, Coleman RE, Brown JE. Identification and validation of DOCK4 as a potential biomarker for risk of bone metastasis development in patients with early breast cancer. J Pathol 2019;247(3):381–91. Crossref
12. Kimura T. Multidisciplinary approach for bone metastasis: a review. Cancers 2018;10(6):156. Crossref
13. Gnant M. Bone metastases, clinical trials II. Zoledronic acid and denosumab in the prevention of bone metastases. In: Heymann D. Bone Cancer: Primary Bone Cancers and Bone Metastases. Nantes: Elsevier; 2015. pp.685–89.
14. Clara-Altamirano M, Garcia-Ortega D, Martinez-Said H, Caro-Sánchez C, Herrera-Gomez A, Cuellar-Hubbe M. Surgical treatment in bone metastases in the appendicular skeleton. Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl) 2018;62(3):185–89. Crossref
15. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone Joint Surg Br 2005;87(5):698–703. Crossref
16. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture 2010;468(10):2825–7. Crossref
17. Filippiadis D, Mavrogenis AF, Mazioti A, Palialexis K, Megaloikonomos PD, Papagelopoulos PJ, Kelekis A. Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment. Eur J Orthop Surg Traumatol 2017;27(6):729–36. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:573–577
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.74
DERLEME

Prostat kanseri kemik metastazları

Prostate cancer metastases

Mehmet Yalçınozan[1], Osman Rodop[2], Kaan Erler[1]

[1]Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbuL

Prostat kanserleri, erkeklerde en sık tanı alan ve en çok ölüme neden olan ilk beş kanser tipi arasındadır. Prostat kanserlerinin %95'i, prostatik bez veya kanal asinisinden kaynaklanan adenokarsinomalardır. Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin etkin olmasıyla birlikte yaşam beklentisinin artışı, prostat kanserlerinde metastaz oranlarının yüksekliğini açıklamaktadır. Tedaviye dirençli metastatik prostat kanserlerinde kemik metastazlarına ait radyolojik bulguların yaklaşık %90 oranında mevcut ve hastaların %80'inde ilk metastaz alanının kemik olduğu belirtilmektedir. Prostat kanserlerinin kemiğe en sık metastaz yaptığı yerler arasında kostalar, vertebra ve pelvis olmakla beraber kraniyum ve uzun kemiklerde de metastazlar literatürde bildirilmiştir. Günümüzde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olarak adlandırılan prostatizm belirtileri, prostat kanserinin başlıca semptomları arasında sayılabilir. Hastaların çekilen direkt grafilerinde sıklıkla osteoblastik aktivite artışına bağlı yaygın sklerotik odaklar saptanmaktadır. Aynı şekilde, grafilerde litik lezyonlara da rastlanabilmektedir. Prostat kanseri evrelemesinde klasik olarak TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır. Prostat kanserinde klinik evrelemenin amacı, hastalığın yaygınlığını kestirmek ve hastalığın tahmini prognozuna göre en uygun tedavi algoritmasını oluşturmaktır. Buna göre, düşük riskli gruplarda evreleme amaçlı ileri radyolojik tetkik yapılması önerilmez. Orta risk grubundaki hastalarda ve yüksek risk grubu hastalarda ise kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) inceleme yapılması önerilir. Tanı alan hastalarda risk gruplarına göre, tedavide uygulanabilecek yöntemler: aktif izlem, semptomatik tedavi, radikal prostatektomi, radyoterapi ve brakiterapi olarak sayılabilir.

Anahtar sözcükler: prostat; kanser; kemik; metastaz

Prostate cancers are among the top five types of cancers that are most commonly diagnosed and mostly cause death in men. 95% of prostate cancers are adenocarcinomas originating from prostatic gland acinis. The increase in life expectancy with early diagnosis and treatment methods explains the high rate of metastasis in prostate cancer. It is reported that 90% of the radiological findings of bone metastases are present in treatment-resistant metastatic prostate cancers, and the first metastasis site in 80% of these patients is the bone. The prostate cancers that most commonly metastasize to bone include ribs, vertebrae, and pelvis; but metastases in cranium and long bones have also been reported in the literature. The symptoms of prostatism, now called lower urinary tract symptoms (LUTS), are among the main symptoms of prostate cancer. X-ray radiographs of the patients usually show widespread sclerotic foci due to increased osteoblastic activity. Likewise, lytic lesions can be seen on radiographs. Classically, TNM (tumor, lymph node, metastasis) classification is utilized in prostate cancer staging. The aim of clinical staging in prostate cancer is to estimate the prevalence of the disease, and to establish the most appropriate treatment algorithm according to the prognosis. Accordingly, advanced staging for low-risk groups is not recommended. Bone scintigraphy, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) are recommended for the middle-risk and high-risk patients. Active monitoring, symptomatic treatment, radical prostatectomy, radiotherapy, and brachytherapy are the treatment modalities according to the risk groups.

Key words: prostate; cancer; bone; metastasis

Cinsiyet spesifik organ olması nedeniyle sadece erkeklerde görülen prostat kanserleri, erkeklerde en sık tanı alan ikinci, en sık ölüme neden olan beşinci kanser tipi olarak bilinmektedir. 2012 yılı verilerine göre, dünya çapında yıllık %15 (1,1 milyon) yeni tanı konmuş olgu ve %7 (307.000) kansere bağlı ölüm sayısı açıklanmıştır.[1] Muayeneye ek olarak, prostata özgü antijen (PSA) kanserin tanı ve tedavi takibinde önemli rol oynar. Duyarlılığının yüksek fakat özgüllüğünün düşük oluşu hastalığın erken tanı almasına yardımcı olmakla beraber, yanlış tanı alan hastalara bağlı olarak, kansere bağlı ölüm oranlarının tespiti

• İletişim adresi: Yard. Doç. Dr. Mehmet Yalçınozan, Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 91380 Lefkoşa, KKTC, Mersin 10, Türkiye
Tel: 0533 - 883 57 91 e-posta: mehmet.yalcinozan@med.neu.edu.tr
• *Geliş tarihi: 13 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

zorlaşmaktadır.[2] Tanı ve evrelemede, başta ultrasonografi (US) olmak üzere, diğer radyolojik yöntemlerden de yararlanılan prostat kanserlerinde, kesin tanı sonrası androjen bağımlı prostat kanserlerinin tedavisi medikal veya cerrahi kastrasyon ile düzenlenir. Erken tanıyla beraber, oldukça etkili olan medikal tedavide kullanılan androjen baskılayıcı ajanların, istenilen kan testosteron seviyelerine ulaştıktan sonra sürekli olarak kullanılması önerilir. Buna rağmen, birçok olguda hastalık düşük testosteron seviyelerine rağmen ilerleyici olabilir[3] ve hastalarda ileri dönemde metastatik kanserler oluşabilir.

Fizyopatoloji

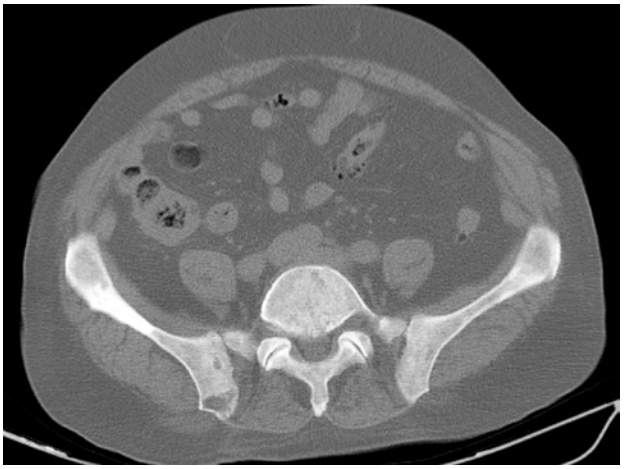
Prostat kanserlerinin %95'i prostatik bez veya kanal asinisinden kaynaklanan adenokarsinomalardır.[4] Erken tanı ve tedavi yöntemlerinin etkin olmasıyla yaşam beklentisinin artışı, prostat kanserlerinde metastaz oranlarının yüksekliğini açıklamaktadır.[5] Prostat kanseri, lokal invazyon (örn.; mesane ve seminal veziküller), lenfatik (sırasıyla pelvik, paraaortik ve inguinal) veya hematojenik yolla metastaz yapabilir.[6] Prostat kanserinin kemik metastazı yapmaya meyilli olduğu bilinmekle beraber, hematojenik yolla metastaz yaptığı başlıca dokular şunlardır: [7]

- Kemik (%90)
- Akciğer (%45)
- Karaciğer (%25)
- Plevra (%20)
- Adrenal bezler (%15)

Kırk yaş üzerinde prostat kanseri tanılı 1589 hastanın yapılan otopsileriyle ilgili bir analizde, %35 hastada metastaz bulguları olmakla beraber, bunların %90'ının kemik metastazı olduğu raporlanmıştır.[7] Başka yayınlarda ise, tedaviye dirençli metastatik prostat kanserlerinde kemik metastazlarına ait radyolojik bulguların yaklaşık %90 oranında mevcut ve hastaların %80'inde ilk metastaz alanının kemik olduğu belirtilmektedir.[5] Prostat kanserlerinin kemiğe en sık metastaz yaptığı yerler arasında kostalar, vertebra ve pelvis olmakla beraber, kraniyum ve uzun kemiklerde de metastazlar literatürde bildirilmiştir.[8]

Prostat kanseri kemik metastazlarının osteoblastik aktivitesi, radyografide yeni kemik oluşumu (Şekil 1), kemik taramasında artmış tutulum veya serum ALP (alkalen fosfataz) seviyelerindeki artışla gösterilebilir.[9] Osteolitik metastatik sürecin en büyük göstergesi ise kemik yıkım belirteçlerindeki artıştır.[9] Artmış kemik rezorpsiyonu, osteoblastik karakterli metastazlarda bile başarılı tutulumun göstergesidir (Şekil 2).[10] Prostat kanserinin

Şekil 1. Prostat kanserinde yaygın sklerotik kemik metastazları.



Şekil 2. Prostat kanseri metastazında pelviste her iki iliak kanatta sklerotik metastazların yanında sağ ilium posteriordaki hipodens alan.

laboratuvar modellerinde, osteoklast inhibisyonunun kemik metastazlarına karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir.[11] Artmış osteoblastik aktiviteye bağlı örgülü kemik yapıda düşük kaliteli kemik yapımı ve osteoliz, metastazlarda patolojik kırık nedenlerini oluşturur.[12]

KLİNİK

Günümüzde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olarak adlandırılan prostatizm belirtileri, prostat kanserinin başlıca semptomları arasında sayılabilir. Bu semptomlar üç başlıkta değerlendirilmektedir.[13]

a. Dolum fazına ait semptomlar (artmış gündüz işeme sıklığı, gece idrara sık kalkma, sıkışma, idrar kaçırma).

b. Boşaltım fazına ait semptomlar (zayıf idrar akımı, çatallı-dağınık idrar akımı, kesintili idrar akımı, gecikmeli idrar başlatma, zorlanarak idrar boşaltma, terminal damlama).

c. İşeme sonrası semptomlar (idrar boşaltımının tam olmaması duyumu, işeme sonrası damlama).

Kemik metastazları, şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırık, medulla spinalis ve kök basıları gibi ciddi morbiditeleri de beraberinde getirir ve bu morbiditeler hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür.[14,15] Daha da önemlisi, metastazlara bağlı komorbiditeler hastanın yaşam beklentisi için önemli negatif faktörlerdir.[15–17] Metastatik prostat kanserlerinde, iskelet sistemi ile ilişkili olarak en sık patolojik kırıklar görülür.[18] Bu noktada, hasta semptomatik hale gelmeden iskelet sistemi tutulumu olup olmadığı belirlenerek periodik olarak radyolojik takiplerinin yapılması önem arz eder.

Prostat kanser metastazına bağlı kemik ağrısında nöropatik, inflamatuvar ve iskemik süreçlerin rol oynaması ve metastaz görülen kemiklerin primer duyu sinirlerinin uyarılması, bu semptomu komplike hale getirmektedir. Bu durum, metastatik hücreler, kemik matriksi ve kemik doku içerisindeki faktörlerin birbirleriyle etkileşmesi sonucu meydana gelir.[19] Ağrıyı oluşturan nedenlerin kanser hücreleri, kemik doku ve duyu sinirlerinden kaynaklanması tedavi yönetimini zorlaştırır.[20] Tümör kaynaklı endotelin-1 (ET-1) duyu sinir sonlanmalarındaki endotelin reseptörlerini uyararak ağrıya neden olur. Ağrıya neden olan diğer reseptörler arasında, TrK-A *(tropomyosin receptor kinase-A)*, Trpv1 *(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)* ve CGRP *(calcitonin gene-related peptide)* bulunmaktadır. ET-1 ve TrK-A reseptör blokajı, kemik metastazı yapmış prostat kanserli hastalarda ağrı tedavisi için başarılı bulunmuştur.[21]

Radyolojik Görünüm

Hastaların klinik şüphe dâhilinde kas-iskelet sistemi ağrıları dolayısıyla çekilen direkt grafilerinde, sıklıkla osteoblastik aktivite artışına bağlı yaygın sklerotik odaklar saptanır. Aynı şekilde, grafilerde litik lezyonlara da rastlanabilir.

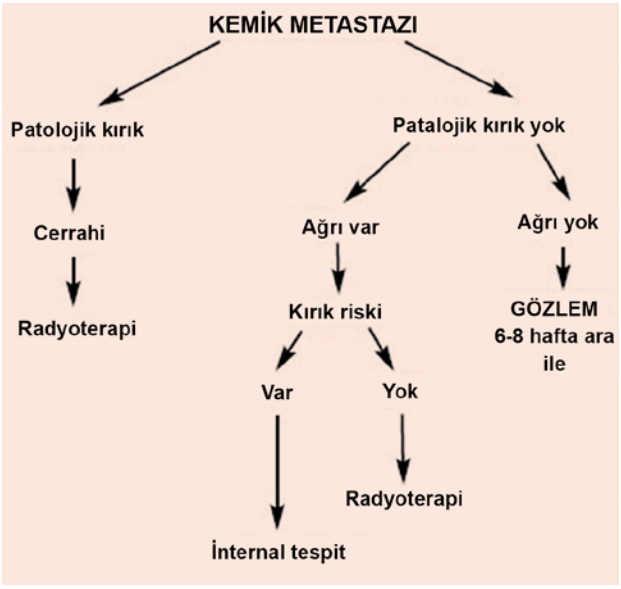
MR görüntüleme için başlıca endikasyon ise, klinik şüphe sonrası US eşliğinde alınan biyopsi ile kesin tanısı konan hastalarda, evreleme için ekstrakapsüler tutulumu değerlendirmektir. Kuvvetli şüphe varlığında, eğer ki US eşliğinde alınan biyopsi sonucu negatif ise, MR eşliğinde biyopsi de alınabilir.[22]

Şekil 3. Prostat kanserli bir hastada vertebralarda, pelviste her iki iliak kanatta sklerotik metastazlar ve bilateral proksimal femurda yaygın multipl osteoblastik metastatik lezyonlar.

Primer prostat kanseri tanısında yeri olmasa da, BT özellikle pelvik veya retroperitoneal masif lenf nodlarının görüntülenmesinde ve hidronefroz ve osteoblastik metastazların tanısında kullanılabilir (Şekil 3).[23]

EVRELEME VE TEDAVİ

Prostat kanseri evrelemesinde klasik olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır. TNM evreleme sisteminde; T, kanserin organ içindeki durumunu (PSA, rektal tuşe, transrektal US ve MR ile); N, lenf nodu tutulumunu (BT, MR) ve M ise uzak metastazını (torakoabdominal BT ve kemik sintigrafisi) belirtir. Prostat kanserinde klinik evrelemenin amacı, hastalığın yaygınlığını kestirmek ve hastalığın tahmini prognozuna göre en uygun tedavi algoritmasını oluşturmaktır. Prostat kanserinde evreleme amacıyla uygulanacak ileri tetkikler D'Amico risk sınıflamasına göre belirlenir.[24] Buna göre, düşük riskli gruplarda evreleme amaçlı ileri radyolojik tetkik yapılması önerilmez. Gleason histolojik skoru 4'ün üzerinde olan orta risk grubundaki hastalarda ve yüksek risk grubu



Şekil 4. Metastatik kemik tümörlerine yaklaşım algoritması.

hastalarda ise; kemik sintigrafisi, BT veya MR inceleme yapılması önerilir. Tanı alan hastalarda risk gruplarına göre uygulanabilecek tedavi yöntemleri; aktif izlem, semptomatik tedavi, radikal prostatektomi, radyoterapi ve brakiterapidir.

Kemik Metaztazlı Prostat Kanserlerinde Tedavi

Prostat kanseri kemik metastazı tedavi algoritmasında, diğer metastatik kemik tümörlerine göre önemli fark yoktur (Şekil 4). Tedavinin beş ana amacı vardır:

1) Ağrı semptomunu azaltmak.
2) Patolojik kırık gelişmesini önlemek (Şekil 5).
3) Hastanın fonksiyonel kapasitesini artırmak
4) Yaşam kalitesini yükseltmek.
5) Yaşam süresini uzatmak.

Kemiğe metastatik yayılımı olan prostat kanseri olgularında ortalama yaşam beklentisi 29 aydır ve bu süre patolojik kırık gelişimiyle beraber kısalır.[25] Dolayısıyla tedavi algoritmasında patolojik kırık ve kırık risk varlığı önemli rol oynar. Patolojik kırık veya kırık riski olan semptomatik hastalarda uygulanacak küretaj ve kemik çimentosu ile desteklenen internal tespit tedavinin başlıca amacı olup, risk grubunda fakat asemptomatik hastalarda radyoterapi ve risk taşımayan hastalarda gözlem tercih edilir. Eklem çevresi ve eklemi ilgilendiren patolojik kırıklarda ise, tedavi seçenekleri arasında primer veya revizyon artroplasti önemli rol oynar.

Şekil 5. Kırık gelişmeden önce kilitli intramedüller çivi ile tedavi edilmiş, tibiada prostat kanseri litik metastazı.

Gerek öncelikli olarak yassı kemik metastazı yapması gerekse kemik metastazlarının osteoblastik nitelik taşımasıyla, tedavi algoritmasında prostat kanserleri diğer tümör metastazlarından bir nebze ayrılmaktadır.

Hastalar ilk tanıda metastatik olabilecekleri gibi, birincil tedavi sonrası izlemde de metastatik hale gelebilirler. Genel durumu ve komorbiditeleri nedeniyle kemoterapi alamayacak hastalarda, tek başına hormonoterapiye (HT) başlanmalıdır. Hormonla tedavi

sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilir. Aralıklı tedavide, hastada PSA <4 ng/mL olduğunda tedavi kesilir ve PSA >20 ng/mL olduğunda tedaviye tekrar başlanmalıdır. Hormonal tedavi; cerrahi (bilateral orşiektomi) veya medikal (Luteinizan Hormon Serbestleyici Hormon [LHRH] agonistleri/antagonistleri) olarak yapılabilir. Antiandrojenlerin tek başına kullanımları artık önerilmemektedir.

Metastatik prostat kanserlerinde kullanılması tercih edilen kemik koruyucu ajanlar ise zoledronik asit (bisfosfonat) ve denosumab (RANKL [reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand] monoklonal antikoru) olup, bu tedaviler kemoterapiye dirençli prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarına bağlı morbiditeyi azaltmak için uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359–86. Crossref
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360(13):1320–8. Crossref
3. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi106–14. Crossref
4. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. Radiographics 2011;31(3):677–703. Crossref
5. Scher HI, Chung LWK. Bone Metastases - Improving the Therapeutic Index. Semin Oncol 1994;21(5):630–56.
6. Gomella LG. Contemporary use of hormonal therapy in prostate cancer: managing complications and addressing quality-of-life issues. BJU Int 2007;99 Suppl 1:25–9; discussion 30. Crossref
7. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. Crossref
8. Wang CY, Wu GY, Shen MJ, Cui KW, Shen Y. Comparison of distribution characteristics of metastatic bone lesions between breast and prostate carcinomas. Oncol Lett 2013;5(1):391–7. Crossref
9. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii124–37. Crossref
10. Yonou H, Ochiai A, Goya M, Kanomata N, Hokama S, Morozumi M, Sugaya K, Hatano T, Ogawa Y. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: Relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. Prostate 2004;58(4):406–13. Crossref
11. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. Clin Cancer Res 2006;12(20):6213s–6s. Crossref
12. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. J Cell Biochem 2004;91(4):718–29. Crossref
13. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61(1):37–49. Crossref
14. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol 2005;16(4):579–84. Crossref
15. Park SH, Eber MR, Shiozawa Y. Models of Prostate Cancer Bone Metastasis. Methods Mol Biol 2019;1914:295–308. Crossref
16. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, Imbriaco M, Horak I, Conolly M, Ding C, Ouyang P, Kelly WK, Scher HI. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17(3):948–57. Crossref
17. Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB, Ou SS, Kantoff PW, Dawson NA, Small EJ. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(15):2544–9. Crossref
18. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94(19):1458–68. Crossref
19. Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. Inflammopharmacology 2013;21(5):339–63. Crossref
20. Falk S, Dickenson AH. Pain and Nociception: Mechanisms of Cancer-Induced Bone Pain. J Clin Oncol 2014;32(16):1647–54. Crossref
21. Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. Expert Rev Mol Med 2008;10:e7. Crossref
22. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer HP, Schilling D. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. World J Urol 2012;30(2):213–8. Crossref
23. Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. AJR Am J Roentgenol 2000;175(2):343–6. Crossref
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280(11):969–74. Crossref
25. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. Clin Orthop Relat Res 1995;(312):120–35.

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:578–584
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.75
DERLEME

Akciğer kanseri kemik metastazları

Lung cancer metastases to bone

Hüseyin Sina Coşkun[1], Nevzat Dabak[2]

[1]T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun
[2]Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Samsun

Akciğer kanseri günümüzde kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Günümüzdeki tüm modern tanı ve teşhis yöntemlerine rağmen, akciğer kanserinin erken evrelerde tespiti çoğu hastada mümkün olmamaktadır. Akciğer kanserinin en önemli komplikasyonlarından birisi de kemik dokuya metastazdır. Akciğer kanseri kemiğe en sık metastaz yapan kanserler arasında 3. sırada bulunmakta olup, akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığın seyri boyunca kemik metastazı izlenir ve kemik metastazı görülen akciğer kanserlerinde sağkalım ciddi oranda azalır. Kemik metastazı olan hastalarda genellikle yük taşıyan bölgeler etkilendiği için, hastaların yaşam kalitesi ve mobilizasyonu belirgin oranda etkilenmektedir. Akciğerin kemik dokuya metastazlarına bağlı hastalıktaki tedavi yöntemleri, diğer odaklardan kaynaklanan metastatik kemik kanserindeki tedaviler ile benzerlikler taşır. Bu bilgiler ışığında tedavinin birincil amacı, metastazların neden olduğu ağrıyı azaltmak, kırıkları ve diğer komplikasyonları tedavi etmek veya bu komplikasyonları önleyerek hastanın yaşam kalitesini mümkün olduğunca artırmaktır. Metastatik kemik hastalığının genel tedavi yöntemleri; ağrıyı kontrol altına alan ilaçlar ve tekniklerle palyatif tedaviler, radyoterapi ile beraber medikal tedaviler, bisfosfonat ve radyoaktif izotoplar gibi kemiğe özel tedaviler ve cerrahi müdahaleleri içerir. Bu derleme makalede, akciğer kanseri ve türlerine genel bir bakıştan sonra, kemik metastazının patofizyolojisini ve tedavisini gözden geçireceğiz.

Anahtar sözcükler: akciğer kanseri; kemik metastazı; metastazlar

Lung cancer is one of the most important causes of cancer-related mortality nowadays. Despite all modern diagnostic methods available today, early detection of the lung cancer is not always possible in most patients. One of the most important complications of lung cancer is metastasis to bone tissue. Lung cancer ranks third among the most common cancers that metastasize to bone, and approximately 40% of lung cancer patients have bone metastases during the course of the disease, and survival is significantly reduced in lung cancers with bone metastases. Quality of life and mobilization of patients are significantly decreased, as load bearing sites are usually affected in patients with bone metastases. The treatment methods in the lung tissue metastases are similar to the treatment of metastatic bone cancer caused by other foci. In the light of this information, the primary aim of treatment is to reduce the pain caused by metastases, to treat fractures and other complications, or to prevent these complications and improve the quality of life of the patient as much as possible. General treatment methods for metastatic bone disease include palliative treatments with pain-controlling drugs and therapies, medical treatments combined with radiotherapy, bone-specific treatments such as bisphosphonates and radioactive isotopes, and surgical interventions. In this review article, following the overview of lung cancer and its subtypes, we will review the pathophysiology and treatment of the bone metastasis.

Key words: lung carcinoma; bone metastasis; metastases

Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen tümördür ve Avrupa'da kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur.[1] Genel sağkalım oranları zayıftır. İleri evre akciğer kanseri hastalarının çoğunluğu tanıdan itibaren 18 ay içinde ölür.[2] Akciğer kanserinin baskın şekli küçük hücreli dışındaki akciğer kanseridir (KHDAK) ve tüm akciğer tümörlerinin %80–85'inden sorumludur.[3]

Akciğer kanseri sıklıkla kemiğe metastaz yapar. Farklı kanserlere sahip hastaların ölüm sonrası yapılan otopsi sonuçlarına göre, %36'sında kemik lezyonu

• İletişim adresi: Op. Dr. Hüseyin Sina Coşkun, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun
Tel: 0533 - 766 71 67 e-posta: sina.coskun@hotmail.com
• *Geliş tarihi: 3 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

saptanmış, %22–60'ında ise kemik iliği mikro-metastazları gözlenmiştir.[4] KHDAK'nin erken tanısı zordur ve KHDAK'li hastaların %30–40'ı, hastalıklarının seyri sırasında kemik metastazı geliştirir.[5] Kemik metastazı olan akciğer kanseri hastalarının prognozu kötüdür.[4] KHDAK hastaları nispeten kısa bir sağkalım süresine sahip olsalar bile, bu hastalarda sıklıkla iskeletle ilgili olaylar (*skeletal related events* –SRE) gelişir. Bu nedenle, kemik metastazlarının tedavisi oldukça titiz planlanmalıdır. Aslında, KHDAK hastalarında ağrı ve SRE'lere neden olana kadar kemik metastazları sıklıkla teşhis edilmez. Ancak, bir hasta bir kez SRE'ye maruz kaldığında, diğer olası komplikasyonları da deneyimlemesi muhtemeldir. Buna bağlı olarak, kemik lezyonları olan hastalarda yaşam kalitesi belirgin olarak düşer.[6]

Akciğer kanseri kemik metastazı, konvansiyonel röntgen görüntülemede osteolitik bir kemik lezyonu olarak gözlenir; kortikal yıkım gözlenmeyebilir[7]; genellikle omurgayı, kaburgaları, pelvisi ve uzun kemikleri etkiler. Erken aşamada, vertebral ven sistemi aracılığıyla aksiyel bir kemikte, daha sonra hastalığın daha ileri evrelerinde appendiküler kemiklerde metastazın gözlendiğini, ilk olarak 1940 yılında Batson ortaya koymuştur.[8] Bu tümörün bir başka özelliği, el ve ayak kemiklerine yayılma yeteneğidir. Diğer metastatik kemik lezyonlarının aksine, el ve ayak kemiklerine metastaz olduğunda akla ilk odak olarak akciğer kanseri gelmelidir. Bu muhtemelen, akciğer kanserinin metastaz yapan hücrelerinin, doğrudan arteriyel kan akımına karışabilmesi sonucu uzaklara ekilebilme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. İntrakortikal metastatik tutulum olduğunda da akla ilk gelmesi gereken kanser türü akciğer kanseridir.

AKCİĞER KANSERİ TİPLERİ

İki ana akciğer kanseri türü vardır:

- Küçük hücreli dışındaki akciğer kanseri (KHDAK) ve
- Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)

Akciğer kanserinde evreleme, kanserin bölgesel olup olmamasına veya akciğerlerden lenf bezlerine veya diğer organlara yayılmış olmasına dayanır. Akciğerler, tümör kitlesi ile karşılaştırıldığında göreceli olarak oldukça büyük olduğu için, bu bölgede bulunan tümör belli boyutlara ulaşıncaya kadar fark edilmez. Öksürük ve halsizlik gibi semptomlar ortaya çıktığında bile, insanlar bunun diğer patolojilerden kaynaklandığını düşünür. Bu nedenle, erken evre akciğer kanserini (Evre I ve II) tespit etmek zordur.

Küçük Hücreli Dışındaki Akciğer Kanseri

KHDAK, akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 85'ini oluşturur ve şunları içerir:

- Adenokarsinom (ABD verilerine göre cinsiyet ayırmaksızın en sık görülen akciğer kanseri alt tipi)
- Skuamöz hücreli karsinom (tüm akciğer kanserlerinin %25'i)
- Büyük hücreli karsinom (KHDAK'nin %10'unu teşkil eder.)

KHDAK evrelemesi Tablo 1'de verilmiştir.[9]

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK, ABD'de akciğer kanserlerinin kalan yüzde 15'inden sorumludur. KHDAK tümörlerinden daha hızlı büyümeye meyillidir. Genellikle KHAK, kemoterapiye KHDAK'den daha duyarlıdır (Tablo 2).[9]

American Joint Committee on Cancer (AJCC), küçük hücreli akciğer kanseri aşamalarının Roma rakamları ve harfleri (örn.; Evre IIA) kullanılarak tanımlandığı, daha ayrıntılı bir evreleme sistemi uygulamıştır. Bu sistem, KHDAK için kanserin büyümesini ve yayılmasını

Tablo 1. Küçük hücreli dışındaki akciğer kanserinin evrelemesi*

Evre I	Kanser sadece akciğerlerde bulunur ve lenf bezlerine yayılmamıştır.
Evre II	Kanser akciğerde ve yakındaki lenf bezlerindedir.
Evre III	Kanser akciğerde ve mediastinal lenf düğümlerinde bulunur ve ayrıca yerel olarak ileri hastalık olarak tanımlanır. Evre III'ün iki alt tipi vardır.
Evre IIIA	Kanser sadece kanserin başladığı göğsün aynı tarafındaki lenf düğümlerine yayılmıştır.
Evre IIIB	Kanser, göğsün diğer tarafındaki lenf düğümlerine yayılmıştır.
Evre IV	Bu, akciğer kanserinin en ileri aşamasıdır ve ayrıca ileri hastalık olarak da tanımlanır. Kanserin her iki akciğere, plevral sıvıya veya karaciğer veya diğer organlar gibi vücudun başka bir kısmına yayıldığı zamandır.

* https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/268-types_and_staging

Tablo 2. Küçük hücreli akciğer kanserinin evreleri*

Sınırlı evre	Bu aşamada, göğsün bir tarafında, akciğerin sadece bir bölümünü ve yakındaki lenf düğümlerini içeren durumları kapsar.
Yaygın evre	Bu aşamada kanser, göğsün diğer bölgelerine veya vücudun diğer bölgelerine yayılmıştır.

* https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/268-types_and_staging

tarif etmekte kullanılan yöntemdir. Akciğer karsinomlarının en sık tespit edildiği zaman dilimi, genellikle hastalığın ileri formu olan, metastatik Evre IV aşamasıdır. Akciğer karsinomları, kan damarları aracılığının yanı sıra lenfatik olarak da metastaz yapar. Rezeke edilen akciğer karsinomlarında dikkatli bir histopatolojik değerlendirme yapıldığında, düşük evreli tümörlerde dahi vasküler invazyon sıklıkla görülür ve bu durum hastanın sağkalımı üzerine olumsuz etki etmekte olup, nüks oranının artmasına neden olmaktadır. Lenfatik yoldan metastaz, genellikle uzak metastaz oluşumunu takip ettiği için daha uzun zaman alırken, kan damarları yoluyla yayılma daha erken başlar. Akciğer karsinomlarının, beyin, kemik doku ve böbreküstü bezleri gibi metastaz için bazı öncelikli bölgeleri vardır. Diğer organlar, genellikle hastalığın geç evresinde tutulum gösterir.[10]

Akciğer kanserlerinin metastaz mekanizmasını tartışırken, hâlâ tam olarak cevaplanmayan birçok soru ortaya atılmaktadır.

1) Metastaz ne zaman ortaya çıkar?
2) Hücrelerin bırakıp göç etmeye başladığı belli başlı primer tümör boyutuna ihtiyaç var mı?
3) Tümör hücreleri, tümörden rastgele bir şekilde mi ayrılıp dolaşıma karışıyor, yoksa seçici klonlar olarak mı metastaz yeteneği kazanıyor?
4) Karsinoma hücreleri topluca mı yoksa tek hücre olarak mı hareket eder?

Bu sorular literatürde geniş bir şekilde tartışılmıştır, ancak özellikle akciğer kanserinde metastazı karşılaştırırken, bunların en azından bazılarına cevap vermek için birkaç iyi örnek vardır.

Küçük hücreli nöroendokrin karsinomun bazı benzersiz özellikleri vardır. İnvazyon mekanizmasına bakıldığında, bu karsinomun, üç ila beş hücreden oluşan tek hücreli veya küçük hücre kümeleri ile hareketi tercih ettiği açıktır. Kan ve lenfatik damarlarda, KHAK genellikle tek hücreli veya küçük hücreli kümeler olarak bulunur.

Buna karşılık skuamöz hücreli karsinom (SCC), büyük bir primer tümör oluşturabilir ve cerrahi olarak düzgün sınırlarda çıkarıldığında metastaz oluşturmayabilir. Hattâ bazı durumlarda, cerrahi sonrası bölgesel lenf düğümü metastazı bile saptanmayabilir. Metastaz yapan SCC, sıklıkla büyük hücre kompleksleri oluşturur; intravasküler dolaşımda büyük hücre kompleksleriyle birlikte görülür.

Adenokarsinomlarda, yukarıda bahsedilen mekanizmaların her ikisi ile de metastaz gözlenebilir. Solid veya müsinöz adenokarsinomların metastazı esnasında küçük hücre kümeleri bulunur; asiner veya papiller adenokarsinoma tiplerinde ise daha büyük kümeler halinde metastaz gözlenir.

Özetlemek gerekirse: akciğer kanserinin alt tiplerinin metastaz mekanizmalarının kendi içinde bile farklı olduğu görülmektedir.[10]

Akciğer karsinomlarının metastaz dağılımına baktığımızda; %34,3 kemik, %32 akciğer, %28,4 beyin, %16,7 adrenal bez ve %13,4 karaciğer gibi bazı tercih edilen bölgeler vardır.[11]

Akciğer kanseri hastalarının sağkalımı, son yıllarda sağlık alanındaki teknoloji ve gelişmeler sayesinde uzamıştır. Bununla birlikte, akciğer kanserinin kemik metastazı riski artmıştır.[12] Kemik metastazı, akciğer kanserinde kötü prognoz göstergesidir. Bu nedenle, prognostik faktörleri tanımlamak hayati önem taşır.

Zhang ve ark.'ın çalışmasına göre adenokarsinom, kemik metastazı sıklığı ile ilişkili akciğer kanseri patolojik alt tipidir.[13] Kemik metastazlarının en sık görüldüğü bölge omurga olup, bunu göğüs duvarı, pelvis ve kafatası takip eder. Bu bulgu, Wang ve ark.'ın çalışması ile de uyuşmaktadır.[14] Akciğer adenokarsinomuna bağlı kemik metastazına en çok kostalar ve torakal vertebralarda rastlanır.[15] Bunda muhtemelen, akciğerlere bölgesel yakınlığın bir rol oynadığı bildirilmiştir.

Ayrıca, tümör hücreleri kan dolaşımı yoluyla göç eder ve sarı kemik iliği bakımından zengin olan uzuvların kemiklerinden ziyade, kırmızı kemik iliği bakımından zengin olan gövde kemiklerinde çoğalır. Omurga kemikleri, tümör hücrelerinin kolonizasyonu ve göçü için elverişli bir durum sağlayan, bol miktarda kapiller damar içerir. Toraks bölgesi primer akciğer lezyonlarına yakın olduğu ve bol miktarda kılcal damar içerdiği için, tümör hücrelerinin torakal bölgedeki kemiklere yayılma olasılığı yüksektir.[16]

BELİRTİLER

Ağrı, kemik metastazı olan akciğer kanserinin genellikle ilk belirtisidir. Ağrı başlangıçta bir kas spazmı veya gerilme gibi hissedilebilir, ancak yavaş yavaş kötüleşip şiddetli olabilir. Kemik metastazı ekstremiteleri içerdiğinde, hareketle birlikte ağrı daha da kötüleşir. Akciğer kanserinin omurgaya yayılmasından kaynaklanan ağrı, genellikle gece olur ve istirahat esnasında dahi kötüleşme eğilimindedir.

Kemik metastazları omurgayı tutarsa, tümör nedeniyle omurilik basısına, yürüme ve zayıflık ile ağrıya veya alt ekstremitede duyusal kayıplara neden olabilir. Omurilikteki şiddetli spinal bası, bazen kauda ekina sendromuna yol açabilir. Bacaklarda ağrı ve zayıflık, barsak veya mesane fonksiyonunun kaybı ile

birlikte ortaya çıkan kauda ekina sendromu tıbbi bir 'acil durum'dur ve acil tedavi uygulanmadığı takdirde belirtiler kalıcı olabilir.

Bazen, akciğer kanserinin kemiğe yayıldığı ilk semptom patolojik kırık şeklinde olur. Kanser hücreleri normal kemik dokusunun yerini alır, zayıflatır ve böylece, önemli bir travma olmadan ve normal günlük aktiviteler sırasında kırıklar ortaya çıkabilir.

Kemiğin parçalanmasından dolayı kanda kalsiyum seviyesinin yükselmesi (hiperkalsemi) konfüzyona, bulantıya, kusmaya, susuzluğa ve kas zayıflığına neden olabilir.[17]

TEŞHİS

Akciğer kanserine bağlı kemik metastazlarını tespit etmek için kullanılan görüntüleme yöntemleri diğer kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tespitinde kullanılan yöntemler ile benzerdir. Bunları özetleyecek olursak;

- **Kemik taramaları:** Kemik taramaları, kemik metastazlarını teşhis etmek için geçmişte olduğundan daha az kullanılır ve kanseri diğer kemik lezyonlarından ayırt etmek bazen zor olabilir. Gelişmiş teknoloji ile yerini pozitron emisyon tomografisi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi ileri görüntüleme teknikleri almış olsa da, halen ilk basamak teşhis yöntemi konvansiyonel röntgen görüntülemeden oluşmaktadır.
- **PET taramaları:** PET taramaları, kemik metastazlarını saptama konusunda çok hassastır, çünkü kemikte aktif tümör büyümesi alanlarını görüntülemeye yardımcı olur.
- **MR görüntüleme**: Özellikle yumuşak dokudaki metastatik lezyonları tanımlamada önemli bir yer tutar. Sadece akciğer kanserine bağlı metastatik lezyonlarda değil, diğer metastaz ve yumuşak doku tümörlerinde de günümüzde altın standart olarak kullanılmaktadır. MR görüntüleme; T1 sekansında normal anatomik yapıların değerlendirilmesine izin verirken, T2 sekansında patolojik görüntüleri saptamamıza izin verir. Kontrast madde yardımı ile MR görüntüleme yapılacak ise hastanın böbrek fonksiyonlarının normal sınırlar içerisinde olması dikkat edilmesi gereken bir husustur.
- **BT:** Günümüzde metastatik kemik hastalığının tespitinde yaygın olarak kullanılan başka bir yöntem de BT'dir. MR'den üstünlüğü, kemik dokuyu yumuşak dokudan daha iyi gösterebilmesidir. Kemik tutulumundan şüphelenildiği durumlarda MR'den daha önce akla gelmesi gereken bir tetkik olup, kontrast madde kullanılacak ise, MR'de olduğu gibi, hastanın böbrek fonksiyonlarının normal olması gerekmektedir.

AKCİĞER METASTATİK KEMİK HASTALIĞININ TEDAVİSİ

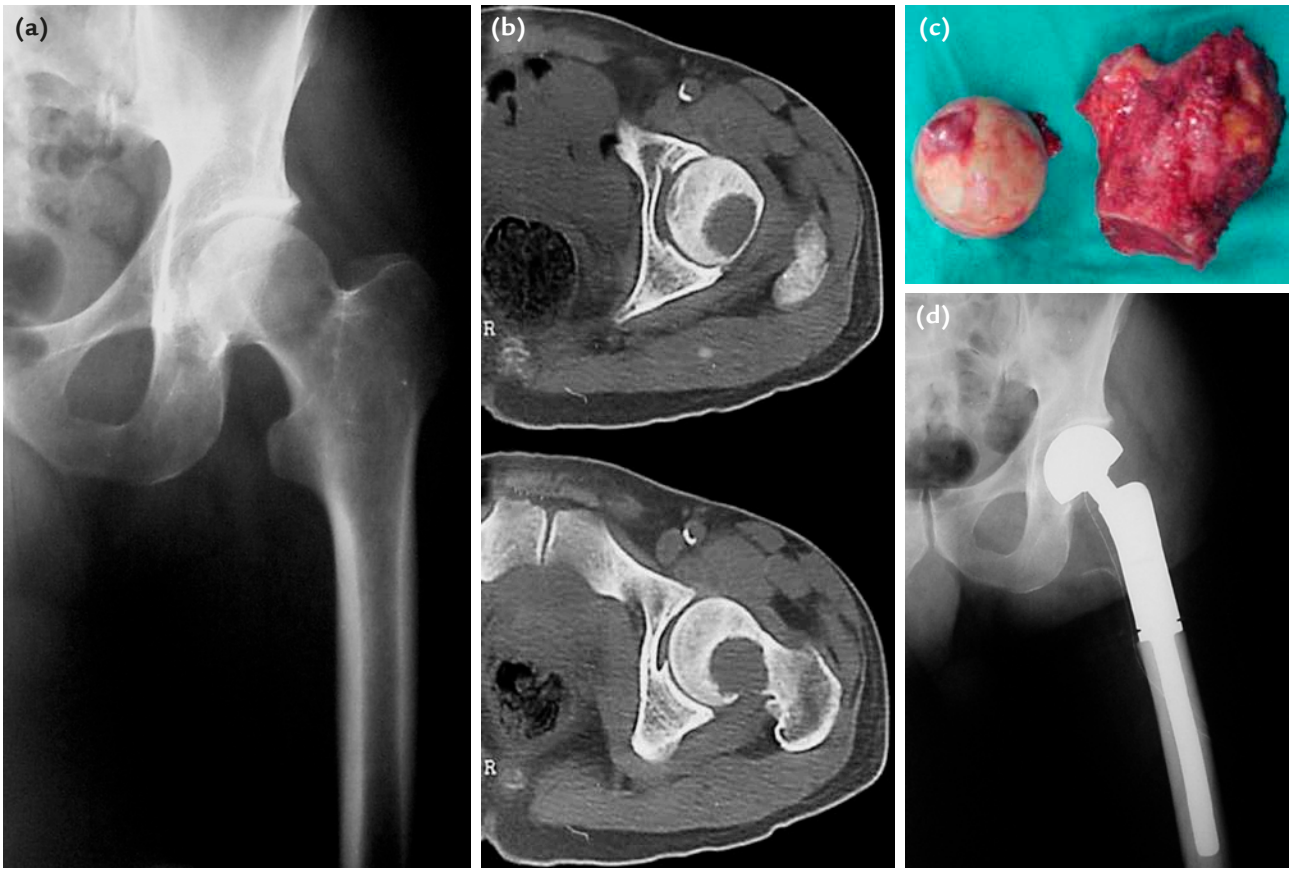
Akciğer metastatik kemik hastalığının cerrahi tedavisinde amaç, genel tedavi planını en az etkileyecek ve ana tedavi planına mümkün olan en kısa arayı gerektirecek şekilde, ağrı miktarını ve lezyonun neden olduğu morbiditeyi sınırlandırmaktır. Metastatik kemik hastalığının hangi odaktan kaynaklandığı, günümüzde tedavi planını değiştiren etmenlerden birisi olarak kabul edilmemektedir. Ancak, lezyonun lokalizasyonu, blastik veya litik olması, radyoterapi veya kemoterapi duyarlılığı tedavi planını etkiler. Dolayısıyla, akciğer kanseri metastazlarının tedavisinde uygulanan tedavi yöntemi ile diğer farklı odakların metastatik kemik hastalığı tedavisi benzerlik gösterir. Bu bilgiler ışığında; tedavinin birincil amacı, metastazların neden olduğu ağrıyı azaltmak, kırıkları ve diğer komplikasyonları tedavi etmek veya önlemektir.

Metastatik kemik hastalığının genel tedavi yöntemleri; ağrıyı kontrol altına alan ilaçlar ve tekniklerle palyatif tedaviler, radyoterapi ile beraber medikal tedaviler, bisfosfonat ve radyoaktif izotoplar gibi kemiğe özel tedaviler ve cerrahi müdahaleleri içerir.

Palyatif yöntemler yalnızca, ağrıyı azaltmaya yönelik potansiyel girişimsel prosedürleri ve analjezik uygulanmasını içerir. Kemik spesifik bazı izotoplar (stronsiyum 89, fosfor 32, samaryum 153, renyum 186), bazı durumlarda kemik lezyonlarına bağlı ağrıyı kontrol altına almaya yardımcı olur. İlaç tedavisi, her primer hastalık için spesifik olarak düzenlenmelidir.

Kemikte uygun yanıtın alındığı ve tüm hastalık seyri boyunca kullanılabilen bir ilaç tedavisi altındaki, asemptomatik ve zararsız kemik lezyonu olan hastalarda, tek başına gözlem kemik hastalığı için uygun olacaktır. Patolojik kırık riski çok yüksek olmayan semptomatik lezyonlarda, ağrı kontrolünde radyasyon terapisi hayli etkindir.

Stereotaktik radyo-cerrahi özellikle spinal metastazların yönetiminde kullanılan, göreceli olarak yeni bir radyoterapi tekniğidir. Ekstremite metastazlarının yönetiminde bu tekniğin kesin rolü aydınlatılmış olmasa da, radyasyona dirençli metastazları olan ve cerrahi için uygun olmayan hastalarda belirgin kullanım potansiyeli mevcuttur. Ekstremite metastazlarının yönetiminde bu tekniğin kesin rolünü belirlemek için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

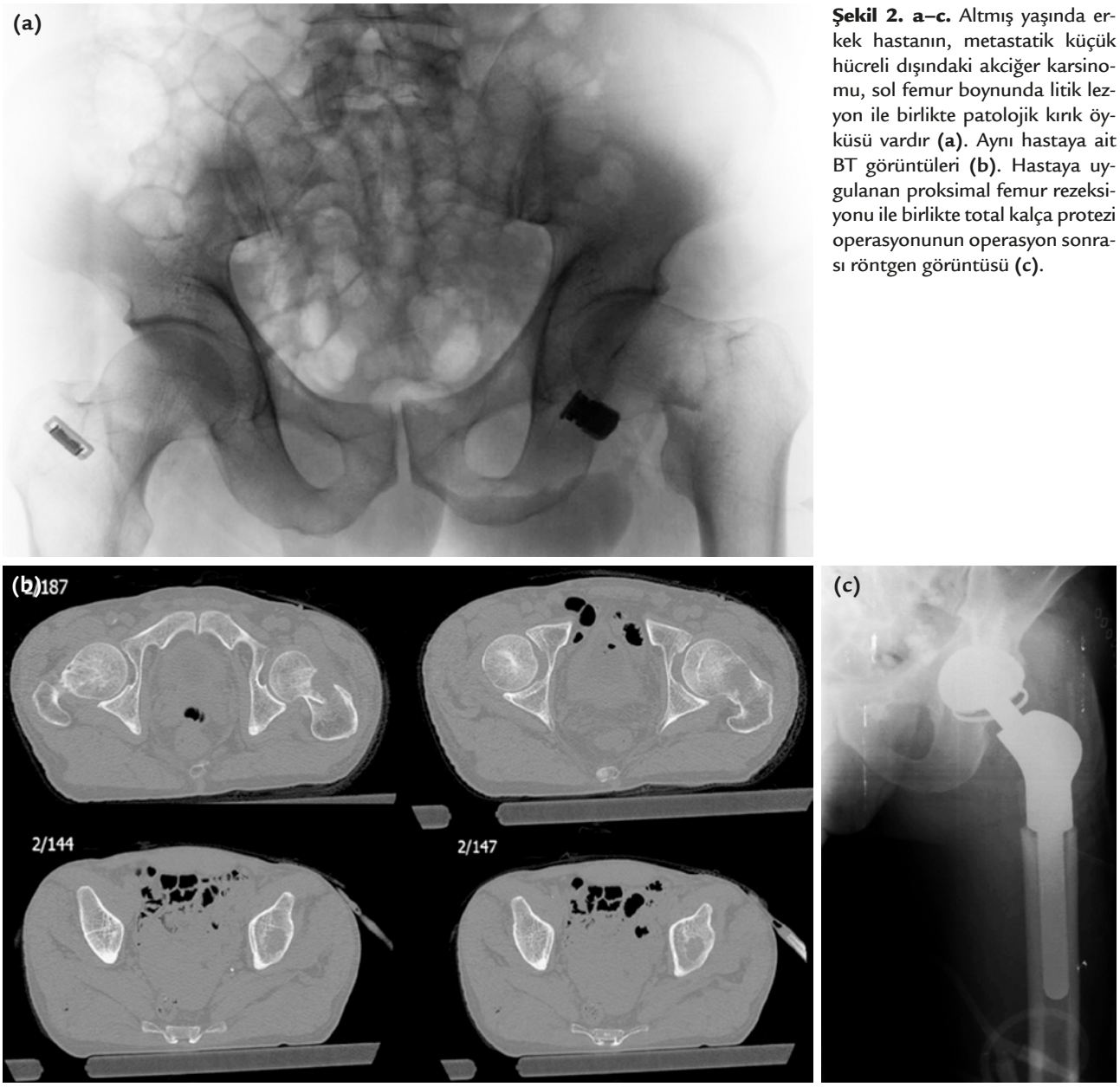


Şekil 1. a–d. Yetmiş iki yaşında, akciğer karsinomu nedeniyle takipli erkek hasta, yürürken sol kalçada ağrı tanımlamaktadır. Çekilen direkt grafisinde **(a)** femur baş-boyun bileşkesinde litik lezyon, BT tetkikinde ise **(b)** litik lezyonun sınırları net olarak gözükmektedir. Hastaya proksimal femur rezeksiyonu ve modüler parsiyel kalça protezi ile rekonstrüksiyon planlandı. Eksize edilen litik proksimal femur parçası patolojik incelemeye gönderildi. Patolojik inceleme sonucunda kalçadaki lezyonun akciğer metastazı olduğu görüldü **(c, d)**.

Epifiziyel ve periartiküler lezyonlarda, genellikle artroplastiye ihtiyaç duyulur. Lezyon subkondral değilse, plak tespiti ile beraber küretaj ve sementleme, yapısal stabiliteyi sağlamak için bir ihtimaldir; ancak elde edilen yapı, rekonstrüksiyon prosedüründe olduğu gibi, dayanıklı ve uygun olmaz. Bu durumlarda tedavi için verilecek karara, hastanın beklenen aktivite düzeyi ve yaşam süresi yardımcı olabilir. Eklem yüzeyini ilgilendiren lezyonlar, rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gerektirir. Bu rezeksiyonlardan doğan defektleri doldurmak için, genellikle modüler endoprostetik rekonstrüksiyonlar gerekir (Şekil 1).

Patolojik kırıkların tedavisi zorlayıcı olabilir. Kırığa ek olarak sıklıkla, etkilenen kemiğin diğer bölgeleri stabilizasyon veya seçilmiş olgularda artroplasti gerektirir. Proksimal femur patolojik kırıklarında, küretaj ve intramedüller çivileme ile tespiti, protez uygulamasıyla kıyaslayan bir çalışmada, en düşük başarısızlık oranı ve en dayanıklı sonuçlar protez uygulanan grupta grubunda bulunmuştur.[18] Uzun kemiklerin distal veya proksimal kısımlarını etkileyen yaygın kemik yıkımının olduğu olgularda, rezeksiyon ve modüler tip protez ile rekonstrüksiyon gerekebilir (Şekil 2). Bu nedenle, bu zorlayıcı hastaların tedavisini üstlenmeden önce, her seçenek ve her seçeneğin başarı ihtimali dikkatlice değerlendirilmelidir.

Omurga ve pelvis gibi özellikli anatomik bölgeler ek zorluklar çıkarır. Bu bölgelerdeki cerrahi girişim ile ilgili temel problem, genellikle büyük çapta bir ameliyat olması nedeniyle, uzamış iyileşme zamanı ve buna bağlı uzamış ameliyat sonrası rehabilitasyondur. Pelvis ve asetabulumu hedef alan cerrahi müdahaleler, yüksek komplikasyon riski altındadır. Bunlar, hastanın beklenen prognozu, rehabilitasyonu ve iyileşme süreci de



Şekil 2. a–c. Altmış yaşında erkek hastanın, metastatik küçük hücreli dışındaki akciğer karsinomu, sol femur boynunda litik lezyon ile birlikte patolojik kırık öyküsü vardır **(a)**. Aynı hastaya ait BT görüntüleri **(b)**. Hastaya uygulanan proksimal femur rezeksiyonu ile birlikte total kalça protezi operasyonunun operasyon sonrası röntgen görüntüsü **(c)**.

göz önünde bulundurularak, beklentileri geçmeyecek şekilde dikkatlice belirlenmelidir. Bu nedenle, pelvik ve asetabular prosedürler, diğer uzun kemik prosedürlerinden daha az sıklıkla yapılmaktadır.[19]

Metastatik kemik hastalığında, bazı durumlarda profilaktik tespit gerekebilir. Kırık riskini belirlemede en geçerli yöntem, birçok yeni teknik geliştirilmiş olmasına rağmen, kantitatif BT taramasıdır. Profilaktik tespit kararı için en sık kullanılan iki skorlama sistemi Mirels' ve Harrington skorlama sistemleridir.

Sonuç olarak; akciğer odaklı metastatik kemik hastalığında, sağkalım oranları düşüktür ve cerrahi tedavi yöntemlerinin yanı sıra, ileri evre hastalıkta palyatif metotlar da ön plana çıkar. Akciğer metastazlarının tedavi yöntemi, alt tiplerinde farklı metastaz mekanizmalarına sahip olsa da, diğer metastatik kemik hastalıklarınınki ile benzerlik taşır. Akciğer kanserinde kemiğe metastazın mekanizması tam olarak bilinmemektedir; ancak, günümüzde bu karmaşık yolağın ana hatları ve bazı baş aktörleri aydınlatılabilmiştir.

KAYNAKLAR

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):23–34. Crossref
2. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28(36):5311–20. Crossref
3. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v116–9. Crossref
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6243s–9s. Crossref
5. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. Lung Cancer 2007;57(2):229–32. Crossref
6. Iordanidou L, Trivizaki E, Saranti S, Georgakopoulos A, Bolanos N, Baltagiannis N, Koutsiouba P. Is there a role of whole body bone scan in early stages of non small cell lung cancer patients. J BUON 2006;11(4):491–7. Erişim: https://www.jbuon.com/archive/11-4-491.pdf
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27(3):165–76. Crossref
8. Batson OV. The Function of the Vertebral Veins and Their Role in the Spread of Metastases. Ann Surg 1940;112(1):138–49. Crossref
9. lungcancer.org, "A Program of Cancer Care". Lung Cancer 101. Erişim: https://www.lungcancer.org/find_information/publications/163-lung_cancer_101/265-what_is_lung_cancer
10. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. Cancer Metastasis Rev 2016;35(1):75–91. Crossref
11. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. Mol Clin Oncol 2015;3(1):217–21. Crossref
12. Cook RJ, Major P. Multistate analysis of skeletal events in patients with bone metastases. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6264s–9s. Crossref
13. Zhang L, Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. Med Sci Monit 2017;23:4087–94. Crossref
14. Wang Z-Y, Ning L-L, Li H-T, Yang Y-M, Wu C-G, Zhao H, Yang Y. Clinical observation of percutaneous osteoplasty in the treatment of 92 lung cancer patients with extraspinal bone metastases. Tumor 2014;34(5):443–9. Crossref
15. Wang CY, Zhang XY. (99m) Tc-MDP wholebody bone imaging in evaluation of the characteristics of bone metastasis of primary lung cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2010;32(5):382–6.
16. Bae HM, Lee SH, Kim TM, Kim DW, Yang SC, Wu HG, Kim YW, Heo DS. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis. Lung Cancer 2012;77(3):572–7. Crossref
17. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. J Pain Symptom Manage 2000;19(2):137–53. Crossref
18. Steensma M, Boland PJ, Morris CD, Athanasian E, Healey JH. Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. Clinical Orthop Relat Res 2012;470(3):920–6. Crossref
19. Cannada LK, editor. Orthopaedic Knowledge Update 11. USA: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2014.

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:585–591
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.76
DERLEME

Böbrek hücreli karsinomda kemik metastazı

Bone metastasis in renal cell carcinoma

Volkan Gürkan[1], Özgür Erdoğan[2]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Böbrek hücreli karsinomlar (BHK) böbrek tübüllerinin epitelinden köken alan, bir grup kötü huylu tümördür. Bunlar, tüm yetişkin karsinomlarının %3'ünü kapsar, böbreğin en sık görülen (%90) kötü huylu tümörüdür ve beş yıllık sağkalım oranı %45'tir. Kemik metastazı ikinci en sık metastaz bölgesidir ve metastatik BHK'lerin %30'unda kemik metastazı görülür. BHK kemikte en sık omurga, pelvis ve proksimal femura metastaz yapar. BHK'nin kemoterapi ve radyoterapiye dirençli ve immünoterapiye yanıtının sadece %5–10 oranında olması, hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Tedavide ana hedef; sinir basısı, kırık ve hiperkalsemi gibi bulguların önlenmesi, ağrının hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Metastatik BHK'de; ağrı, hiperkalsemi, hipertansiyon ve eritrositoz nedeniyle olgulara nefrektomi önerilmektedir. Eğer hastada patolojik kırık yoksa ve tek metastaz varsa, cerrahi sınırın temiz olduğu bir geniş rezeksiyon, daha uzun hayatta kalım süreleri elde edilmesini sağlayacaktır. Eğer kemikte çoklu metastaz varsa, cerrahi sadece; kırık riskini düşürmek, patolojik kırıkları tespit etmek, acil spinal dekompresyon ve spinal instabiliteyi azaltmak amacıyla yapılır.

Sonuç olarak; metastatik BHK insidansı, hedefe yönelik tedaviler sayesinde uzayan yaşam süreleri ile birlikte artmaktadır. Olguların %85'inde "iskelet ilişkili olaylar" (*skeletal related events* –SRE) adı verilen semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar, ekonomik yük oluşturmakta, yaşam kalitesini azaltmakta, morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Bununla birlikte, tek metastazı olan bir BHK olgusunda, primer tümörün ve metastazın rezeksiyonunun daha uzun yaşam süresi sağlayabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, geniş lezyonlarda, progresif kemik destrüksiyonlarında, kırık beklentisinde, kontrol edilemeyen ağrı durumunda ve instabilite varlığında da palyatif olarak metastaz rezeksiyonu uygulanabilir.

Anahtar sözcükler: böbrek kanseri; kemik; metastaz

Renal cell carcinomas (RCC) are a group of malignant tumors originating from the epithelium of the renal tubules. This group covers 3% of all adult carcinomas, the most common malignant tumor (90%) of the kidney, and 5-year survival rate is 45%. Bone metastasis is the second most common metastasis site, and bone metastasis is seen in 30% of metastatic RCCs. In the bone, RCC most commonly metastasizes to the spine, pelvis, and proximal femur. The fact that RCC is resistant to chemotherapy and radiotherapy, and the response to immunotherapy alone can be achieved in only 5–10% of patients, has led to the emergence of targeted therapies. The main target in treatment is prevention of symptoms such as nerve compression, fracture and hypercalcemia, palliation of pain, and increasing the quality of life. Nephrectomy is recommended in patients with metastatic RCC due to pain, hypercalcemia, hypertension, and erythrocytosis. In the absence of pathological fracture, a wide resection with clear margins should be performed for a solitary metastasis. If there is multiple metastasis in the bone, surgery should be considered only to reduce the risk of fractures, to detect pathological fractures, emergent spinal decompression, and to reduce spinal instability.

In conclusion, the incidence of metastatic RCC increases with prolonged survival due to targeted therapies. Skeletal related events (SRE) and associated complications are seen in 85% of the cases. These symptoms cause economic burden, decrease quality of life, and increase morbidity and mortality rates. However, it should be kept in mind that resection of the primary tumor and solitary metastasis may lead to a longer life in the case of solitary metastasis. Besides, wide resection of a metastasis can be performed as a palliative treatment in large lesions, progressive bone destruction, uncontrolled pain, instability, and to prevent fractures.

Key words: bone; metastasis; renal cell carcinoma

- İletişim adresi: Op. Dr. Özgür Erdoğan, Tıbbiye Cad. No:40 Üsküdar, İstanbul
  Tel: 0506 - 284 48 04 e-posta: drozgurerdogan@gmail.com
- *Geliş tarihi: 26 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 1 Kasım 2019*

Böbrek hücreli karsinomlar (BHK), böbrek tübüllerinin epitelinden köken alan bir grup kötü huylu tümördür. Bunlar, tüm yetişkin karsinomlarının %3'ünü kapsar.[1] Böbreğin %90 oranında en sık görülen kötü huylu tümörüdür ve beş yıllık sağkalım oranı %45'tir.[2] İnsidansı 60–70 yaş arasında zirve yapar ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. BHK'nin berrak hücreli, papiller ve kromofob olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. Berrak hücreli tipi en sık görülen tiptir. BHK'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı anında, yarısında ise takip esnasında metastaz saptanmaktadır. Son yıllarda, ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tekniklerinin yaygınlaşmasıyla erken tanı mümkün olmuştur. Olguların büyük çoğunluğunda tanı, batın içi başka patolojileri araştırırken rastlantısal olarak konulmaktadır.[3] Tedavi; erken evrede ve lokalize lezyonlarda, parsiyel ya da radikal nefrektomidir. Miyao ve ark. rezeksiyon sonrası rekürrens oranını %10,5–21,6 arasında bildirmişlerdir.[4] BHK, en sık akciğere metastaz yapar. Kemik metastazı ikinci en sık metastaz bölgesidir ve metastatik BHK'lerin %30'unda kemik metastazı görülür.[5] Sonrasında; sırasıyla, lenf nodu, karaciğer, adrenal bezler ve beyin metastazları bildirilmiştir. BHK'nin kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olması ve immünoterapiye yanıtın ise sadece %5–10 hastada elde edilebilmesi, hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hedefe yönelik tedavide ise vasküler endoteliyal büyüme faktörü - tirozin kinaz inhibitörleri (VEGF-TKIs) ve *mammalian target of rapamycin* (mTOR) inhibitörleri kullanılır. Metastatik hastalıkta median hayatta kalma süresi sekiz ay olarak bildirilmiştir. Sitokin tedavisiyle bu süre 13 aya kadar uzamaktadır.[6] Hedefe yönelik tedaviler ile hayatta kalım süreleri daha uzun olsa da, tam remisyon nadirdir. İlk yılda mortalite oranı %50, beş yıllık hayatta kalma oranı ise %10'dur.[7] BHK, cerrahi ya da medikal tedavi gerektiren ve literatürde "iskelet ilişkili olaylar" (*skeletal related events* –SRE) adıyla anılan bir grup semptom ile ilişkilidir. Woodward ve ark., kemik metastazlı hastalarda takip esnasında görülen ortalama SRE sayısını 2,4 olarak bildirmişlerdir.[8] BHK, kemikte en sık omurga, pelvis ve proksimal femura metastaz yapar. Ruatta ve ark., kemik metastazlı 300 BHK olgusunu inceledikleri çalışmalarında, 177 (%59) spinal, 116 (%39) sakrum ve 94 (%31) uzun kemik metastazı bildirmişler; ayrıca, uzun kemik metastazlı olguların spinal ve sakrum metastazlı olgulara göre daha iyi prognoza sahip olduklarını belirtmişlerdir (sırasıyla 28,6, 19,7 ve 17,6 ay).[9] Santoni ve ark., kemik metastazı olan BHK hastalarını araştırdıkları çalışmalarında; yaş, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans durumu, histoloji, *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) prognostik skoru, eşlik eden metastaz varlığı ve nefrektomi ile kemik metastazı arasındaki süreyi prognozla ilişkili olarak saptamışlar; ayrıca, nefrektomi ile kemik metastazı arasındaki sürenin beş yıldan fazla olduğu olgularda hayatta kalımın 22 ay, bir yıldan az olduğu olgularda ise 13 ay olduğunu bildirmişlerdir.[10] Tablo 1, kemiğin etkilenme durumuna göre hayatta kalım sürelerini göstermektedir.[11] BHK'de iskelet sistemi metastaz mekanizması, meme kanserindeki ile aynıdır. Kemiğe tutunan tümör hücrelerinden salınan prostaglandinler, interlökin 6 (IL-6), aktive vitamin D, tümör nekroz faktör (TNF), paratiroid hormon (PTH) ve paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) reseptör aktivatör nükleer faktör κB ligandı (RANKL) sistemi üzerinden osteoblastları ve stromal hücreleri aktive eder ve sonuç olarak osteoklast aktivasyonu gerçekleşir. Bu mekanizmalar üzerinden dönüştürücü büyüme faktörü-1 (TGF-1), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGF-R), TGF-βR reseptör inhibisyonu, kalsiyum düzeyini düşürücü tedaviler ve PTHrP inhibisyonu gibi yeni tedavi yöntemleri konusunda çalışmalar devam etmektedir. Metastatik BHK'de, çoklu metastazların tam olarak çıkarılması ile ile uzun hayatta kalım süreleri elde edilebilmektedir. Beş yıllık hayatta kalım metastatik hastalıkta %10 iken, metastazlarının tam rezeksiyonu ile bu oran %40'lara kadar yükselmektedir.[12]

TANI

Doğru ve erken tedavi için doğru tanı konulmalı, bunun için de yeterli bir öykü alınmalı, fizik muayene ve metastaz taramaları uygun şekilde yapılmalıdır. Ağrılı ya da şüpheli bölgelerin direkt radyografisi çekilmeli sorasında ise BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme istenmelidir. Metastatik bir lezyonda, kemikte mineral kaybı en az %25 oranına ulaşmadan, lezyon direkt grafide görülemez. Direkt grafi, litik lezyonları, kırılmak üzere olan ya da kırılmış kemiği gösterir. Kemik sintigrafisi osteoblastik aktiviteye daha duyarlıdır. Fakat, litik lezyonlardaki kompansatuvar osteoblastik

Tablo 1. BHK'de median hayatta kalım süreleri

Durum	Median hayatta kalım süresi
Kemik metastazı yok	13,3 ay
Tanı anında kemik metastazı	10,6–12 ay
İzlemde kemik metastazı	19,6 ay
İzlemde sadece kemik metastazı	22,6 ay
İlk SRE bulgusu sonrası	10 ay

BHK, böbrek hücreli karsinom; SRE, iskelet ilişkili olaylar.

aktivite bir miktar tutulum gösterebilir. Buna rağmen, erken lezyonların kemik sintigrafisi ile saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenlerle, MR kemik metastazlarının tanısında en değerli yöntemlerden biridir. Pozitron-emisyon-tomografisi (PET) ve tüm vücut MR ise daha çok tanı ve tedavi takibinde kullanılır. Diğer tüm tanı yöntemleri uygulanmadan biyopsi yapılmamalıdır. Öncelikle, böbrekteki primer lezyondan girişimsel radyoloji eşliğinde biyopsi yapılır. Gerekli durumlarda, metastaz düşünülen kemik lezyonundan da biyopsi yapılır. Kemik metastazlarına yapılan iğne biyopsileri olguların %90'ında tanı koydurur.

TEDAVİ

Sinir basısı, kırık ve hiperkalsemi gibi bulguların önlenmesi, ağrının palyasyonu ve yaşam kalitesinin artırılması ana hedeftir. Medikal tedavi, tümör hücrelerinin RANKL sistemi üzerinden aktive ettikleri osteoklastların inhibisyonunu amaçlamaktadır ve genel olarak bisfosfonatlar ya da denosumab olmak üzere iki grup tedaviden oluşur.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar BHK'nin de içerisinde olduğu farklı tümörlere bağlı olarak gelişen SRE'yi hafifletmekte ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.[13] SRE'nin hafifletilmesi amacıyla, klodronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronik asit tanımlanmıştır. Bunlar arasında zoledronik asit en başarılı olanıdır ve metastatik meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri ve BHK'de osteoklast aktivitesini inhibe ederek SRE'yi hafifletmektedir. Ayrıca, zolendronik asitin tümör hücrelerini apoptozise uğrattığı in vitro olarak tespit edilmiştir.[14] Everolimus bir mTOR inhibitörüdür ve hedefe yönelik tedavide kullanılır. Alcaraz ve ark., everolimusun tek başına ve zoledronik asit ile kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, ilk SRE'nin ortaya çıkma süresini, sırasıyla 5,2 ve 9,6 ay olarak bildirmişlerdir.[15] Görüldüğü üzere, hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalar, bisfosfonatların BHK'de doğrudan anti-tümör etkileri olduğunu ve tümör ilerlemesini önlediğini göstermektedir. Bisfosfonatların grip benzeri yan etkileri olduğu ve BHK'de böbrek üzerine toksik etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Diğer bir yan etki ise nadir görülen çene kemiği nekrozudur. Bu komplikasyonun, kombine tedavilerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu nedenle, tedavi öncesinde ve sırasında diş hekimi muayenesi önerilir.

Denosumab

Denosumab, bisfosfonat tedavisinin işe yaramadığı ya da böbrek fonksiyonları açısından riskli olan metastatik kemik hastalığında, RANKL'ye bağlanarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, insan monoklonal antikor grubuna ait bir moleküldür. Lipton ve ark., metastatik kemik hastalığında denosumab ve zoledronik asiti etki ve güvenilirlik açısından karşılaştırdıkları meta-analizde, denosumab tedavisi ile ilk SRE'nin görülme süresinin zoledronik asite oranla 8,21 ay daha geç olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, denosumabın monitörizasyona ihtiyaç duymaması, doz ayarlamasına gerek olmaması, renal fonksiyonları etkilememesi ve akut faz proteinlerini yükseltmemesi diğer avantajlardır. Osteonekroz oranları her iki ilaç grubunda benzer iken, hipokalsemi tablosu denosumab kullanımı ile daha sık gerçekleşmektedir.[16] Bu nedenle tedaviye kalsiyum replasmanı eklenmesi önerilir.

Diğer İlaçlar

BHK, kemoterapi ve radyoterapiye dirençli bir tümördür. Sitokinlerin kemoterapötikler ile kombine edilmesi, maalesef önemli bir fark yaratmamıştır. Medroksiprogesteron ile %5–6 oranında, IL-2 ve interferon-alfa (INF-α) ile ise ancak %7–27 oranında cevap elde edilebildiği raporlanmıştır.[17] Bu nedenle, son yıllarda osteoklast aktivasyon mekanizmalarını hedef alan tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

Hedefe Yönelik Tedavi

Metastatik BHK'de hedefe yönelik tedavinin, sonuçları iyileştirdiği, tedaviye yanıt oranını artırdığı, hastalıksız ve genel hayatta kalımı uzattığı bildirilmektedir.[18] Tümör progresyonu ile ilişkili biyolojik yolların anlaşılmaya başlanması ile, bu yolları hedef alan tedavi yöntemlerinde ilerleme sağlanmıştır. Bu ajanlar; sunitinib ve sorafenib gibi multikinaz inhibitörleri, bevacizumab gibi insan monoklonal antikor molekülleri ve everolimus ve temsirolimus gibi mTOR inhibitörleridir. Bunlar arasında sunitinib ve everolimus, daha iyi cevap oranları ve daha az toksisite ile BHK'de birinci basamak tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır. Zolnierek ve ark., INF-α, sunitinib ve sorafenib tedavilerini araştıran bir meta-analizde, sunitinibin diğer iki tedavi yöntemine oranla kemik metastazlarının ortaya çıkışı ve ilerlemesinde daha etkili olduğunu saptamışlardır.[19]

Cerrahi Tedavi

Metastatik olsa dahi, ağrı, hiperkalsemi, hipertansiyon ve eritrositozu azaltmak amacıyla BHK olgularına nefrektomi önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda hedefe yönelik tedavilere ek olarak uygulanan nefrektominin, beklenen yaşam süresini altı ay kadar uzattığı ve nadiren de olsa metastazların gerilediği

gösterilmiştir.[20] Hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasıyla birlikte, günümüzde adjuvan nefrektomi uygulaması daha az tercih edilmektedir.

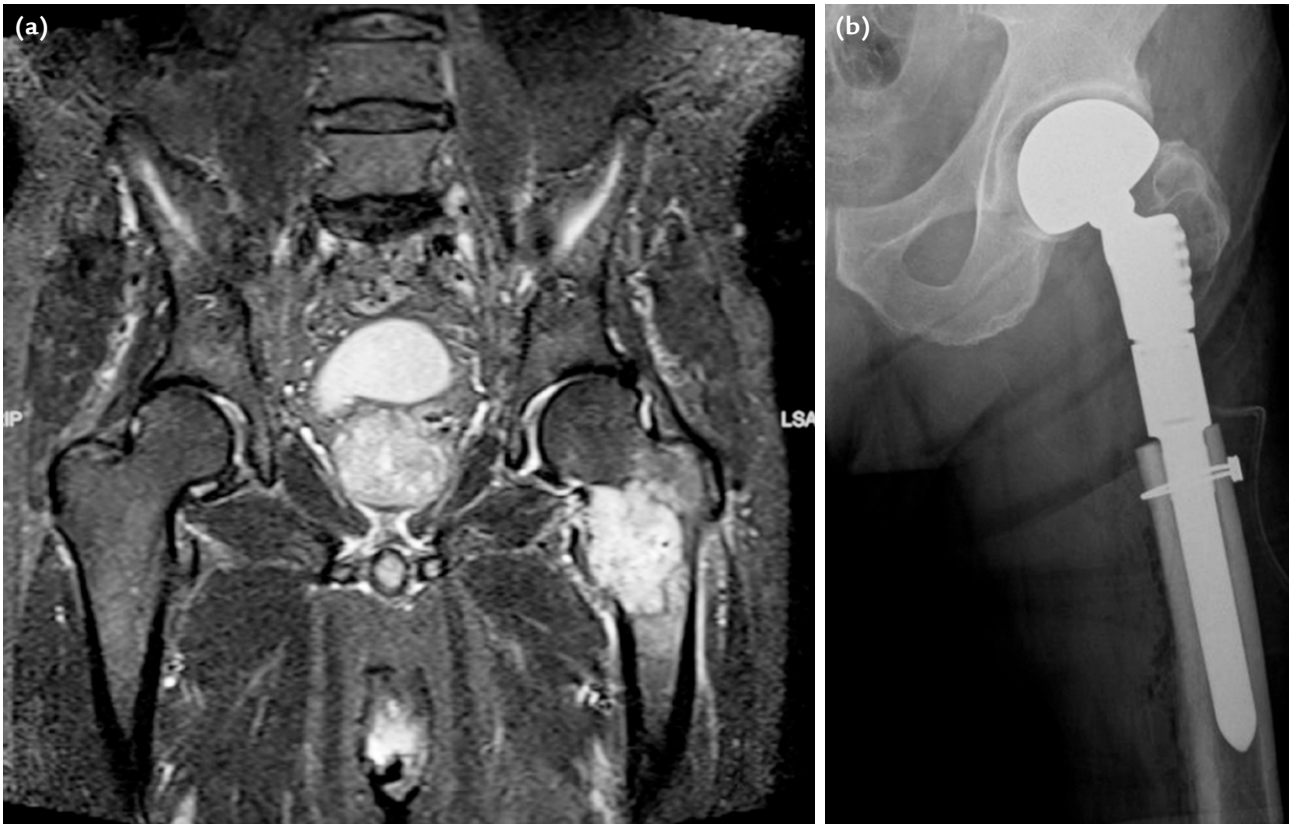
BHK kemik metastazları, agresif kortikal destrüksiyona neden olan litik lezyonlardır. Bu lezyonlarda periost reaksiyonu görülmez. Omurga ve uzun kemikler gibi yük alan kemiklerde patolojik kırık riski yüksektir. BHK'de tekil metastaz nadirdir ve %5'in altında bir oranda bildirilmiştir.[21] BHK'ye bağlı izole bir kemik metastazında, radikal cerrahinin uzun dönemde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Eğer hastada patolojik kırık yoksa ve tekil metastaz varsa, cerrahi sınırların temiz olduğu bir geniş rezeksiyon ile daha uzun hayatta kalım süreleri elde edilmektedir.[22] Genel olarak, kırık beklentisi olan bir olguda beklenen yaşam süresi üç ayın altında ise cerrahi girişim önerilmemekte, 3–12 ay arasında ise daha az invaziv yöntemler, 12 aydan fazla ise de endoprotez yöntemleri önerilmektedir.[23]

BHK'ye bağlı kemik metastazlarının %65'inden fazlası, primer tümör ile benzer şekilde hipervasküler dir.[24] Lezyonun boyutu ile ilişkili olarak, ameliyat öncesi dönemde konvansiyonel anjiyografi ya da BT anjiyografi gibi metotlarla, lezyonun ne derece hipervasküler olduğu saptanmalıdır. Aksi halde, ameliyat esnasında meydana gelebilecek aşırı kanama ameliyatın yapılmasını zorlaştırabileceği gibi hastanın hayatını da tehlikeye sokabilir. Pelvis, vertebra ve ekstremite yerleşimli büyük lezyon varlığında, bu durum özellikle ön plana çıkar. Hipervaskülarite ciddi boyutta ise ameliyattan önce mutlaka selektif embolizasyon yapılmalı, ciddi miktarda kan stoğu sağlanmalı ve anesteziye bilgi verilmelidir. Transkateter intra-arteriyel embolizasyon yöntemi ile kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacının azaldığı bildirilmektedir.[25]

Hastaların çoğunda çoklu metastaz söz konusudur. Çoklu metastatik hastalık durumunda, ameliyat yapılacaksa da, geniş rezeksiyon yapılması zorunluluğu yoktur. Bu durumda amaç; hastayı ağrıdan kurtarmak, fonksiyon kazanmasını sağlamak ve tümör yükünden kurtarmaktır. Ameliyat sırasında, kitlenin mümkün olduğunca etrafından dolaşılarak büyük kısmı eksize edilmeli ve implantasyon yapılmalıdır. Hasta, bir an önce mobilize edilecek şekilde ameliyat edilmeli, implantasyon çok sağlam olmalıdır. Böyle bir operasyondan sonra, çoğu hastanın ağrılarında ciddi bir azalma olduğu ve fonksiyonların ciddi şekilde arttığı gözlenir. Ancak, beklenen hayat süresinde uzama olmayacaktır.

Cerrahi tedavi seçiminde Mirels kriterlerinden yararlanılabilir.[26] Son yıllarda Nazarian ve ark., kırık tahmini ve tedavi planlamasında "BT tabanlı rijidite analizi" (*CT-based Structural Rigidity Analysis* –CTRA) adıyla bir yöntem geliştirmişler ve bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük oranlarının Mirels yönteminden yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.[27] Bu rehberlere rağmen, tedavi seçimi yapılırken hastaya özel karar vermek gerekmektedir. Örneğin; genel durumu bozuk ve beklenen yaşam süresi çok kısa olgularda, yük taşımayan üst ekstremitenin izole kırıkları palyatif radyoterapi (RT), alçı ya da bandajlama ile tedavi edilebilir. Eğer hastada ek olarak alt ekstremite lezyonu da mevcutsa cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahi tedavi ve RT uygulanmadığı takdirde kemiğin kaynamasının neredeyse imkansız olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu hastalar birden fazla girişimi kaldıramayacakları için cerrahi esnasında mutlak stabilizasyon sağlanmalıdır. Temel tedavi yöntemi kemik çimentosu ile kombine edilmiş internal tespit ya da protez uygulamasıdır (Şekil 1). Leggon ve ark., tedaviye çimentolama eklenmesi ile torsiyonel kuvvetlere karşı 2,6 kat daha fazla dayanıklılık elde edildiğini bildirmişlerdir.[28] Tedaviye çimentolama eklenmesi stabiliteyi artırır, daha erken

Şekil 1. a, b. Yetmiş üç yaşında kadın hasta. Sol humerus proksimal diyafizinde permeatif destrüksiyon dikkat çekiyor **(a)**. Hastaya çimentolama ile beraber açık intramedüller çivi (IMN) yapılmış **(b)**.



Şekil 2. a, b. Yetmiş sekiz yaşında erkek hasta. Sol femur üst ucunda kırık riski yaratan metastatik kitle mevcut **(a)**. Hastaya tümör rezeksiyon protezi uygulanmış **(b)**.

Şekil 3. a, b. Altmış beş yaşında kadın hasta. Sol femur orta diyafizinde patolojik kırık mevcut **(a)**. Hastaya interkalar tümör protezi uygulanmış **(b)**.

hareket verilmesini sağlar, ağrıyı azaltır. Ayrıca, sementin lokal ısı etkisi ile canlı tümör hücrelerini nekroze ettiği ifade edilmektedir. Cerrahi tedavi kararı alınırken beklenen yaşam süresinin alt sınırı tartışmalıdır. Palyatif cerrahi tedavi için en az iki aylık yaşam beklentisinin olması gerektiği bildirilmiştir.[29] Protez uygulanımı, ekleme yakın lezyon varlığında, proksimal femur, proksimal tibia, proksimal humerus ya da distal humerus gibi bölgelerde tercih edilmektedir (Şekil 2). Ayrıca uzun kemiklerin segmenter defektlerinde interkalar protezler kullanılabilmektedir (Şekil 3). Femur baş ve boynunu ilgilendiren, kırık beklentili lezyonlarda ve patolojik kırıklarda protez tercih edilmelidir. Damron ve ark., pelvis ve proksimal femur bölgesine uygulanan 298 protez, çivi ve plak olgusunu karşılaştırdıkları çalışmalarında iflas oranlarını sırasıyla %3,1, %6,1 ve %42 olarak bildirmişlerdir.[30] Burada karar verilirken, hastanın beklenen yaşam süresinin ameliyattan sonraki toparlanma süresinden uzun olması gerektiği akılda tutulmalıdır. Ayrıca, rekonstrüksiyon hemen yük vermeye izin verecek kadar sağlam olmalı ve kalan yaşam süresi boyunca da sağlamlığını sürdürebilmelidir. Genel olarak femur proksimalinde baş, boyun ve

pertrokanterik lezyonlar kalkar destekli protezler ile subtrokanterik ve metafizer lezyonlar ise proksimal femur rezeksiyon protezleri ile tedavi edilir.[31] Gerek protez, gerekse internal tespitte, gelecekte kırılma ihtimali olan bölgeleri de belirleyip yapılan tespite dahil etmek yararlı olacaktır. Örneğin hem femur proksimal metafizinde hem de distal diyafizinde kırık beklentisi olan eş zamanlı metastazlı bir hastada ya distale kadar uzanan uzun stemli bir rezeksiyon protezi kullanılmalı ya da proksimale rezeksiyon protezi uygulanarak distaldeki lezyona intralezyonel küretaj, çimentolama ve internal tespit yapılmalıdır.

Radyoterapi

BHK radyoterapiye dirençli olarak değerlendirilse de son yıllarda stereotaktik radyocerrahi ile yüksek doz radyasyon lokal olarak uygulanabilmekte ve lokal kontrol ve palyasyon sağlanabilmektedir.[32] Ayrıca çoklu metastazları olan hastalarda RT ile kısa dönem ağrı kontrolü, kırıkların önlenmesi ve cerrahi ihtiyacının azaltılması mümkün olabilmektedir.[33] Ameliyat edilemeyen ağrılı metastatik lezyonlarda; etanol, lazer, kriyoablasyon, mikrodalga ve radyofrekans ablasyon gibi minimal invaziv yöntemler de tanımlanmıştır.[34] Son yıllarda perkütan girişimsel radyoloji eşliğinde yapılan osteoplasti ya da radyofrekans ablasyon yöntemleri, cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda, RT'ye alternatif olarak, SRE bulgularını hafifletmede kullanılabilir.

Sonuç olarak; metastatik BHK insidansı, hedefe yönelik tedaviler sayesinde artmaktadır. Olguların %85'inde SRE ve bağlı komplikasyonlar görülür. Bu semptomlar ekonomik yük oluşturmakta, yaşam kalitesini azaltmakta, morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Metastatik BHK prognozu kötüdür ve primer lezyonun erken evrede saptanıp tedavi edilmesi önemlidir. Hastalığı tedavi edebilmek için ileri tedavi modaliteleri geliştirmek gerekmektedir. Bununla birlikte, tekil metastazlı bir BHK olgusunda primer tümörün ve tekil metastazın rezeksiyonunun daha uzun yaşam süresi sağlayabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, tekil metastaz rezeksiyonu, geniş lezyonlarda, progresif kemik destrüksiyonlarında, kırık beklentisinde, kontrol edilemeyen ağrı durumunda ve instabilite varlığında palyatif olarak da uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359–86. Crossref
2. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int 2002;90(4):358–63. Crossref
3. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. J Urol 1981;126(1):17–23. Crossref
4. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, Nakao M, Tsushima T, Senga Y, Horie S, Kanayama HO, Tokuda N, Kobayashi M; Japanese Society of Renal Cancer. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. Urology 2011;77(2):379–84. Crossref
5. Kozlowski JM. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. Contralateral kidney and other sites. Urol Clin North Am 1994;21(4):601–24.
6. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353(23):2477–2490. Crossref
7. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Clin Cancer Res 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S. Crossref
8. Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A, Rogerson S, Hayward K, Selby P, Brown J. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. Bone 2011;48(1):160–6. Crossref
9. Ruatta F, Derosa L, Escudier B, Colomba E, Guida A, Baciarello G, Loriot Y, Fizazi K, Albiges L. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: Experience from a large cancer centre. Eur J Cancer 2019;107:79–85. Crossref
10. Santoni M, Conti A, Procopio G, Porta C, Ibrahim T, Barni S, Guida F, Fontana A, Berruti A, Berardi R, Massari F, Vincenzi B, Ortega C, Ottaviani D, Carteni G, Lanzetta G, De Lisi D, Silvestris N, Satolli M, Collovà E, Russo A, Badalamenti G, Fedeli SL, Tanca F, Adamo V, Maiello E, Sabbatini R, Felici A, Cinieri S, Montironi R, Bracarda S, Tonini G, Cascinu S, Santini D. Bone metastases in patients with metastatic renal cell carcinoma: are they always associated with poor prognosis? J Exp Clin Cancer Res 2015;34(1):10. Crossref
11. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res 2000;15(1):2–12. Crossref
12. Kato S, Murakami H, Takeuchi A, Demura S, Yoshioka K, Kawahara N, Tomita K, Tsuchiya H. Fifteen-year survivor of renal cell carcinoma after metastasectomies for multiple bone metastases. Orthopedics 2013;36(11):e1454–7. Crossref
13. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. Drugs 2008;68(4):507–34. Crossref
14. Ullen A, Schwarz S, Lennartsson L, Kalkner KM, Sandstrom P, Costa F, Lennernas B, Linder S, Nilsson S. Zoledronic acid induces caspase-dependent apoptosis in renal cancer cell lines. Scand J Urol Nephrol 2009;43(2):98–103. Crossref
15. Alcaraz A, González-López R, Morote J, de la Piedra C, Meseguer C, Esteban E, Climent M, González-Gragera B, Alvarez-Ossorio JL, Chirivella I, Mellado B, Lara PC, Vázquez F, Contreras JA, Carles J, Murias A, Calderero V, Comet-Batlle J, González-Del Alba A, León-Mateos L, Mañas A, Segarra J, Lassa A, González-Enguita C, Méndez MJ, Samper P, Unda M, Mahillo-Fernández I, Bellmunt J; TUGAMO GROUP. Biochemical markers of bone turnover and clinical outcome in patients with renal cell and bladder carcinoma with bone metastases following treatment with zoledronic acid: The TUGAMO study. Br J Cancer 2013;109(1):121–30. Crossref

16. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynskyy B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 2012;48(16):3082–92. **Crossref**

17. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000;(3): CD001425. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001425. **Crossref**

18. Keizman D, Ish-Shalom M, Maimon N, Gottfried M. Are bisphosphonates an indispensable tool in the era of targeted therapy for renal cell carcinoma and bone metastases? World J Urol 2014b;32(1):39–45. **Crossref**

19. Zołnierek J, Nurzynski P, Langiewicz P, Oborska S, Wasko-Grabowska A, Kuszatal E, Obrocka B, Szczylik C. Efficacy of targeted therapy in patients with renal cell carcinoma with pre-existing or new bone metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136(3):371–8. **Crossref**

20. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. Eur Urol 1997;31(1):40–8.**Crossref**

21. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1998;16(6):2261–6. **Crossref**

22. Szendroi A, Dinya E, Kardos M, Szász AM, Németh Z, Ats K, Kiss J, Antal I, Romics I, Szendroi M. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. Pathol Oncol Res 2010;16(1):29–38. **Crossref**

23. Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a Bayesian belief network. PLoS One 2011;6(5):e19956. **Crossref**

24. Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, Tobisu K, Kakizoe T, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Sugimura T, Terada M. Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. Cancer Res 1994;54(15):4233–7.

25. Chatziioannou AN, Johnson ME, Pneumaticos SG, Lawrence DD, Carrasco CH. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. Eur Radiol 2000;10(4):593–6. **Crossref**

26. Mirels H. The Classic: Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures 1989. Clin Orthop Relat Res 2003;415 (Suppl):S4–13. **Crossref**

27. Nazarian A, Entezari V, Zurakowski D, Calderon N, Hipp JA, JC Camacho V, Lin PP, Cheung FH, Aboulafia AJ, Turcotte R, Anderson ME, Gebhardt MC, Cheng EY, Terek RM, Yaszemski M, Damron TA, Snyder BD. Treatment Planning and Fracture Prediction in Patients with Skeletal Metastasis with CT-Based Rigidity Analysis. Clin Cancer Res 2015;21(11):2514–2519. **Crossref**

28. Leggon RE, Lindsey RW, Panjabi MM. Strength reduction and the effects of treatment of long bones with diaphyseal defects involving 50% of the cortex. J Orthop Res 1988;6(4):540–6. **Crossref**

29. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2003;(415 Suppl):S230–44. **Crossref**

30. Damron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. Instr Course Lect 2000;49:461–70.

31. Jacofsky DJ, Haidukewych GJ. Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. J Orthop Trauma 2004;18(7):459–69. **Crossref**

32. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, Zatcky J, Zelefsky MJ, Fuks Z. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):484–90. **Crossref**

33. Reichel LM, Pohar S, Heiner J, Buzaianu EM, Damron TA. Radiotherapy to bone has utility in multifocal metastatic renal carcinoma. Clin Orthop Relat Res 2007;459:133–8. **Crossref**

34. Gangi A, Kastler B, Klinkert A, Dietemann JL. Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. J Comput Assist Tomogr 1994;18(6):932–5. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:592–598
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.77
DERLEME

Tiroid karsinomlarında kemik metastazlarına yaklaşım ve güncel tedaviler

Approach to bone metastases in thyroid carcinoma and current treatments

Barlas Göker, Mehmet Ayvaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Tiroid kanserine bağlı kemik metastazları, şiddetli ağrıya, spinal kord kompresyonuna ve patolojik kırıklara yol açabilen, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş lezyonlardır. Aksiyel iskelet başta olmak üzere pek çok bölgede sıklıkla osteolitik karakterde görülebilen bu tümörlerin görüntülemelerinde, son yıllarda tüm vücut bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yöntemleri öne çıkmıştır. Bisfosfonatlar ve denosumab gibi antirezorptif ilaçların iskelet ilişkili olayları azalttığı düşünülmektedir. Hastaların sadece üçte ikisi radyoaktif iyot ablasyonu tedavisine duyarlıdır ve %46'sı bu tedaviye tam yanıt vermektedir. Sorafenibin metastatik tiroid kanserlerinin tedavilerine onay alması ile birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri de kemik lezyonlarının tedavisinde ön plana çıkmıştır. Cerrahi tedavide vertebroplasti ve sementoplasti gibi perkütan yöntemler yer alır. Spinal lezyonlarda cerrahi dekompresyon için uygun hastaların seçiminde NOMS Framework (nörolojik, onkolojik, mekanik, sistemik) kılavuzundan yararlanılabilir. Hipervasküler özellikte tümörler olmaları nedeniyle, cerrahi öncesi anjiyoembolizasyon önerilmektedir. Başka bölgede metastazı olmayan hastaların kemik lezyonları primer malign kemik tümörü gibi varsayılarak tedavi edildiğinde, sağkalımın ve fonksiyonel sonuç skorlarının arttığına dair veriler ortaya konmuştur.

Anahtar sözcükler: tiroid karsinomu; sorafenib; anjiyoembolizasyon; endoprotez

Bone metastases due to thyroid cancer, which cause debilitating pain, spinal cord compression, and pathologic fractures are lesions mostly with poor prognosis. Whole body computerized tomography and magnetic resonance gained prominence in recent years in the imaging of these lesions which may present in various locations including the axial spine. Anti-resorptive drugs such as bisphosphonates and denosumab have been thought to reduce the incidence of skeletal related events. Only two thirds of patients are sensitive to radioactive iodine ablation therapy, and the full response rate is 46%. After the approval of sorafenib for the treatment of metastatic thyroid cancer, thyrosine kinase inhibitors also gained popularity in the treatment of bone lesions. Percutaneous methods such as vertebroplasty and cementoplasty can be used in the surgical treatment. In patients with spinal lesions, NOMS Framework (neurological, oncological, mechanical, systemic) may help with the selection of the candidates which are better suited for surgical decompression. Angioembolization is recommended prior to surgery due to the hypervascular nature of these tumors. In patients with no other metastases, it has been shown that treating bone lesions as primary malignant bone tumors improves the survival and functional outcome scores.

Key words: thyroid carcinoma; sorafenib; angioembolization; endoprosthesis

Tiroid karsinomlarının kemik metastazlarının tedavileri karmaşıktır ve bunlar sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş lezyonlardır. Yüzde 80–95 olarak raporlanan diferansiye tiroid karsinomlarının 10 yıllık sağkalım oranları, kemik metastazları eşlik ettiğinde %13–21 aralığına kadar düşebilmektedir.[1] Hastalarda şiddetli ağrı ve patolojik kırıklara yol açabilen bu lezyonların tedavilerinde cerrahi de önemli bir role sahiptir. Bu derlemede, tiroid karsinomlarının tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar ile cerrahi prosedürleri incelemek ve yazarların bu konudaki deneyimlerini paylaşmak istedik.

EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid karsinomları, yıllar içerisinde sıklığında artış görülen malignensiler arasında yer alır; 2030 yılına gelindiğinde, ABD'de kolorektal kanserin yerini alarak, en sık görülen 4. kanser hastalığının tiroid kanserleri olacağı öngörülmektedir.[2] Türkiye'de ise tiroid kanseri insidansı, erkeklerde 2,1/100.000, kadınlarda ise 8,8/100.000 olarak raporlanmıştır.[3]

Tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu, diferansiye tiroid karsinomları (DTK) olarak kabul edilen papiller tiroid karsinomu (PTK) (%70–75) ve foliküler tiroid

• İletişim adresi: Prof. Dr. Mehmet Ayvaz, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel: 0532 - 220 36 33 e-posta: mehmetayvaz@gmail.com
• *Geliş tarihi: 23 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

karsinomlarından (FTK) (%15–20) oluşur. Bunların haricinde, medüller tiroid karsinomu (%5–10), Hurthle hücreli karsinom (%2) ve anaplastik karsinom varyantları da görülür.[4] DTK'lerin %2–13'ü arasında kemik metastazları görülürken, bunların içinde FTK'de %7–28, PTK'de ise %1,4–7 oranında kemik metastazları görülebilir.[1]

DTK'ler, başta omurga (%34,6) olmak üzere, sıklıkla aksiyel iskelete metastaz yapar. Omurganın ardından metastaz yaptıkları diğer bölgeler, sırasıyla pelvis (%25,5), toraks (%18,3), ekstremiteler (%10,2), omuz (%5,4) ve kraniomaksillofasiyal kemiklerdir (%5,4).[5] Okkült tiroid karsinomları, primeri bilinmeyen kemik metastazlarında genel olarak sık görülmemesine rağmen, bunlar özellikle omurgada saptanan metastatik lezyonlarda akla gelmesi gereken tümörlerdir.

KLİNİK GÖRÜNÜM

Tiroid karsinomlarına bağlı kemik metastazları, hastalarda ağrı, patolojik kırıklar (%13), radiküler ağrı (%4) veya spinal kord kompresyonu ile (%28) bulgu verebilir.[1,6] Sırt ağrısı ile başvuran ve direkt grafisi bir patoloji lehine bulgular içeren hastaların %60'ında, manyetik rezonans (MR) görüntülemede epidural tutulum saptanır.[1]

Kemik metastazları ile başvuran DTK hastalarının %13–15'inde, eşlik eden akciğer metastazı da bulunur. Akciğer, her ne kadar %49 ile uzak metastazların en sık görüldüğü organ olsa da; kemik tutulumu olan hastalarda 10 yıllık sağkalım (%25) akciğer tutulumu olanlara (%63) kıyasla daha düşüktür.[4]

GÖRÜNTÜLEME

Metastatik tiroid karsinomlarında kemik tutulumunun saptanması veya tespit edilen lezyonların ayrıntılı görüntülenmesi için; direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), MR, tüm vücut kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemler kullanılır. Tiroid karsinomlarında kemik metastazları çoğunlukla osteolitik özelliktedir; bu nedenle radyolojik yöntemlerde sıklıkla azalmış trabeküler kemik yoğunluğu ve düzensiz sınırlarla bulgu verir.

Boyutu 1 cm'nin üzerinde olan lezyonlarda, destrüksiyon, skleroz, tümör infiltrasyonuna bağlı pediküllerin ortadan kaybolması gibi bulgular, direkt grafide görülebilir. BT ise, direkt grafiye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olmanın yanı sıra, multiplanar rekonstrüksiyon gibi modaliteler sayesinde, lezyonların üç boyutlu görüntülenmesine olanak sağlar. Tüm vücut düşük doz BT tekniğinden yararlanarak da kemik *survey*'inden çok daha kısa sürede hastanın iskeletinde var olabilecek kemik metastazları taranabilir.

Günümüzde tümör görüntülemesinde büyük rol oynayan MR ise kemik, kemik iliği, yumuşak dokular ve lezyonların kemik dışına uzanımını göstermede direkt grafi ve BT'den daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.[7] Henüz kortekste destrüksiyona yol açmamış intramedüller metastatik lezyonlar MR ile görüntülenebilir. Ayrıca, vertebra tutulumu olan hastalarda kord kompresyonunu değerlendirmek ve vertebra çökme kırığı olan hastalarda kırık etiyolojisinin osteoporotik veya metastatik olup olmadığını araştırmada da MR'den yararlanılır.

Aksiyel iskeletin dışında yer alabilecek lezyonların saptanmasında, tüm vücut MR (TV-MR) kullanılan yöntemler arasındadır. Son yıllarda, özellikle diffüzyon ağırlıklı TV-MR'nin (DA-TV-MR) tarama ve tedavi yanıtı değerlendirmede oldukça etkili olabileceğini öne süren çalışmalar ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada, TV-MR, PET/BT ve DA-TV-MR'nin, DTK'lerdeki kemik metastazlarını saptamadaki duyarlılıkları karşılaştırılmış ve bunlar sırasıyla %64, %79 ve %82 olarak bulunmuştur.[8]

Özellikle osteoblastik karakterdeki iskelet metastazlarının taranmasında, nükleer tıp modaliteleri sıklıkla tercih edilir.[7] Fakat, tiroid kanserlerinde kemik metastazları çoğunlukla osteolitik tipte görüldüğü için, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç alınma ihtimali yüksektir.[1] İyi diferansiye DTK'lerde ^{123}I ve ^{131}I tüm vücut tarama sintigrafileri $^{99\,m}$Tc-MDP'ye (teknesyum 99m-metilendifosfonat) kıyasla daha duyarlı ve daha özgül olmasına rağmen, çoklu kemik metastazı olan hastalarda sıklıkla görülen kötü diferansiye karsinomlar için işe yaramaz.[1]

TEDAVİ

Tiroid kanserlerine bağlı kemik metastazlarının tedavileri oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Cerrahinin yanı sıra radyoaktif iyot (RAİ) ablasyonu, dıştan odaklamalı radyoterapi (*external beam radiotherapy* –EBRT), kemoterapi ve osteolitik lezyonlar için bisfosfonatlar ile denosumab bu lezyonların tedavilerinde kullanılmaktadır.[9]

Anti-rezorptif İlaçlar

Tiroid karsinomlarına bağlı kemik metastazları çoğunlukla osteolitik karakterde olduklarından, bu lezyonlarda nükleer faktör-kappa b reseptör aktivatör ligandı (RANK-L), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin üretiminde artışa bağlı osteoklast aktivasyonu olur.[9] Bisfosfonatlar ise osteoklastları inhibe ederek osteolitik lezyonlarda kemik destrüksiyonunun önüne geçebilir. Orita ve ark., zoledronik asit kullanan hastalarda kemik kırığı, kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi iskelet ilişkili olayları %14, kullanmayanlarda ise %50 oranında saptamışlardır.[10] Fakat

aynı çalışmada, bisfosfonat kullanan hastalarda %20 oranında hipokalsemi saptanmış ve %32 oranında ağrı miktarında artış görülmüştür.[10] Vitale ve ark. ise, ayda bir infüzyon şeklinde pamidronat kullanan hastaların VAS *(visual analog scale)* skorlarında anlamlı düşüş saptamışlar, fakat bu grubun analjezik kullanımlarında anlamlı bir azalma görülmemiştir.[11]

Son yıllarda pek çok çalışma, denosumabın metastatik kemik hastalıklarının palyatif tedavisi için oldukça başarılı olduğunu göstermiştir. Her ne kadar tiroid kanserine bağlı kemik metastazları için kullanımı konusunda literatürde sınırlı çalışma olsa da; denosumab, multipl miyelom, akciğer, meme ve prostat kanserine bağlı kemik lezyonlarının tedavisinde yer edinmeye başlamıştır. Zhang ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde denosumab, zoledronik asit ile kıyaslandığında, iskelet ilişkili komplikasyonların önüne geçmede daha başarılı bulunmuştur.[12] Chen ve ark. ise, bu iki ilacın güvenlik parametrelerini karşılaştırmışlar; yan etki profili benzer bulunmasına rağmen, denosumab kullanan hastalarda renal toksisite, hipokalsemi ve yeni primer malignite oluşumu gibi ciddi yan etkilerin, zoledronik asit kullananlara göre anlamlı bir şekilde daha düşük görüldüğünü saptamışlardır.[13]

Radyoaktif İyot Ablasyonu (RAİ)

DTK'lerin medikal tedavisinde olmazsa olmazlardan sayılan RAİ, bu hastalıkların kemik tutulumlarının tedavisinde de yer alır. Kemik metastazlarının bir kısmı RAİ tedavisine yanıt vermiyor olsa da, bu tedavinin hastanın ağrı palyasyonu ve prognozu açısından rolü büyüktür. Schlumberger ve ark.'na göre, kemik metastazlarına sahip tiroid kanseri hastalarının sadece 2/3'ü ^{131}I'e duyarlıdır ve %46'sı tedaviye tam yanıt vermektedir. Buna rağmen, beş yıllık sağkalımları karşılaştırıldığında tedaviye tam yanıt veren grup %96 iken, öbür grup %37 tespit edilmiştir.[14]

Mazziotti'nin çalışmasında, tümör hücrelerinin RAİ'ye karşı aviditesinin iskelet ilişkili komplikasyonları istatistiksel olarak anlamlı bir derecede azalttığı ve RAİ tedavisinin de sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.[9] Qiu ve ark., 45 yaş altı hastalarda ve PTK'lerde, ^{131}I tedavisi sonrasında BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinde tümör boyutunda anlamlı ölçüde azalma saptamışlardır.[15]

Radyoterapi

EBRT, kemik metastazlarının komplikasyonlarına karşı sıklıkla tercih edilen palyatif bir tedavi yöntemidir. Tümör boyutunu küçültücü etkisi sayesinde şiddetli ağrılara ve spinal kord kompresyonuna karşı etkili olmakta, patolojik kırıklar için kullanıldığında lokal rekürrensin önüne geçmektedir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Başlıca hedefleri VEGF, RET, BRAF ve c-Kit olan, çok hedefli tirozin kinaz inhibitörü sorafenib; renal hücreli karsinom ve hepatosellüler karsinomda kullanımına ilaveten, 2013 yılında metastatik tiroid kanserinin tedavisinde onay almıştır.[16] RAİ'ye dirençli tiroid kanseri hastalarında lenf nodu ve akciğer metastazlarına etkisi başarılı gösterilmiş olsa da, mevcut çalışmalar kemik lezyonlarına yönelik etkisinin minimal olduğu yönündedir.[16]

Cerrahi Tedaviler

Hastalara; tedaviye duyarsız şiddetli ağrı, RAİ'ye dirençli tümörler, patolojik kırıklar veya artmış kırık riski, omurga instabilitesi veya spinal kord kompresyonu gibi nedenler için cerrahi girişim düşünülebilir. Standardize edilmiş kılavuzların yokluğu nedeniyle, cerrahi planlanırken tümörün lokalizasyonu, karakteri ve hastanın genel durumu gibi faktörler dikkate alınmalı ve hasta için en uygun cerrahi yöntem tercih edilmelidir. Küretaj ve polimetilmetakrilat (PMMA) ile çimentolamadan geniş rezeksiyon ve tümör endoprotezleri ile rekonstrüksiyona kadar uzanan pek çok farklı cerrahi seçeneği mevcuttur.

Spinal metastazların cerrahi tedavisi

Tiroid karsinomlarının en sık metastaz yaptığı bölge olan omurga lezyonları için radyofrekans (RF) ablasyon ve vertebroplasti/kifoplasti, spinal enstrümantasyon uygulanabilir. Perkütan yolla bir trokarı vertebra pedikülü aracılığıyla korpusa göndererek uygulanabilen vertebroplastide; kitleye PMMA çimento enjekte edilerek tedavi sağlanır. Minimal invaziv bir yöntem olduğundan, bu hasta grubunda ciddi morbiditeye yol açmadan, şiddetli ağrıların ve çökme kırıklarının tedavisinde kullanılabilir. Açık cerrahiyle kıyaslandığında daha güvenilir bir işlem olmasına rağmen, çimento kaçağına bağlı radikülopati, miyelopati gibi nörolojik komplikasyonlar ve pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonlara yol açabildiğinden, deneyimli hekimler tarafından dikkatlice yapılmalıdır.[17]

Tiroid karsinomlarının spinal metastazları hipervasküler tümörler olduğundan, eğer hastalara açık cerrahi ile dekompresyon ve spinal enstrümantasyon düşünülüyor ise, ameliyat öncesi girişimsel radyoloji tarafından anjiyoembolizasyon yapılmasında büyük yarar vardır.[18] Bir meta-analize göre, hipervasküler spinal metastaz cerrahisinde ameliyat öncesi embolizasyon, ameliyat sırasındaki ortalama kan kaybını 1226 mL azaltarak anlamlı bir fark ortaya koymuştur.[19] Kato ve ark., tiroid karsinomlarına bağlı spinal metastazların ameliyat öncesi embolizasyon sonrası,

ameliyat sırasındaki ortalama kan kaybını 879±803 mL hesaplamış. Aynı çalışmada, komplet embolizasyonun (809±835 ml) kısmi embolizasyona göre (1210±904 mL) kan kaybını anlamlı ölçüde azalttığı (p=0,03); embolizasyon günü yapılan cerrahinin (879±854 mL) sonraki gün yapılan cerrahiye göre (1017±929 mL) kanamayı azalttığı, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p=0,30) ortaya konmuştur.[18]

Açık cerrahi ise genellikle spinal instabilite ve nörolojik tutulumun eşlik ettiği ve sağkalım beklentisi daha yüksek olan hasta grubu için tercih edilmektedir. Cerrahi dekompresyona uygun hastaların seçimi için 2013'te Laufer ve ark., *NOMS Framework* (nörolojik, onkolojik, mekanik, sistemik) kılavuzunu geliştirmiştir.[20] Bu algoritma için *Spine Oncology Study Group*'un (SOSG) geliştirdiği sınıflamada: nörolojik durum, tümörlerin radyoterapiye duyarlı veya dirençli olmasına göre; onkolojik durum, SOSG'nin geliştirdiği *Spinal Instability Neoplastic Score*'a (SINS) göre; mekanik instabilite, hastalığın yaygınlığı; komorbiditeler ve tümör histolojisine göre de sistemik durum belirlenir. Hastalar bu kategoriye göre incelendikten sonra, *NOMS Framework* şemasından yararlanılarak hastanın cerrahiye ya da radyoterapiye sevk edileceğine karar verilebilir.

Stabilizasyon için kullanılacak olan cerrahi teknik için posterior enstrümantasyon, *interbody cage* kullanımı, laminektomi, ve *total en bloc* spondilektomi gibi pek çok farklı seçenek mevcuttur. Hangi yöntemin uygulanacağına karar verilirken, hastanın ve tümörün karakteristik özellikleri göz önünde bulundurulur ve cerrah kendi deneyimli olduğu metotlardan hastaya en uygun olanını tercih eder. Yakın zamanda yapılmış bir sistematik derlemeye göre spinal metastaz cerrahisinde posterior yaklaşım ile yapılan laminektomi, transpediküler korpektomi ve kostotransversektomi arasında yapılan karşılaştırmada, ağrı palyasyonu, rekürrens ve sağkalım ölçütlerinin sonuçlarının benzer olduğu saptanmış ve aynı derlemede, daha büyük bir cerrahi olmasına rağmen, kostotransversektominin transpediküler korpektomiye göre daha az komplikasyon gösterdiği de görülmüştür.[21]

Vertebra haricinde başka bir bölgede metastazın bulunmadığı hastalarda, vertebra metastazı primer spinal tümörler gibi tedavi edilebilir. *Total en bloc* spondilektomi, bu hasta grubunda sağkalımı ve nörolojik prognozu olumlu etkileyen ve lokal rekürrensin önüne geçmekte başarılı kabul edilen bir yöntemdir. Huang ve ark., L4 metastazına sahip dokuz hasta üzerinde posterior yaklaşım ile *total en bloc* spondilektomi uygulamış ve ortalama cerrahi süreyi 282 dakika (245–320), ortalama kanama miktarını ise 2421 mL (1900–3000) olarak saptamıştır.[22]

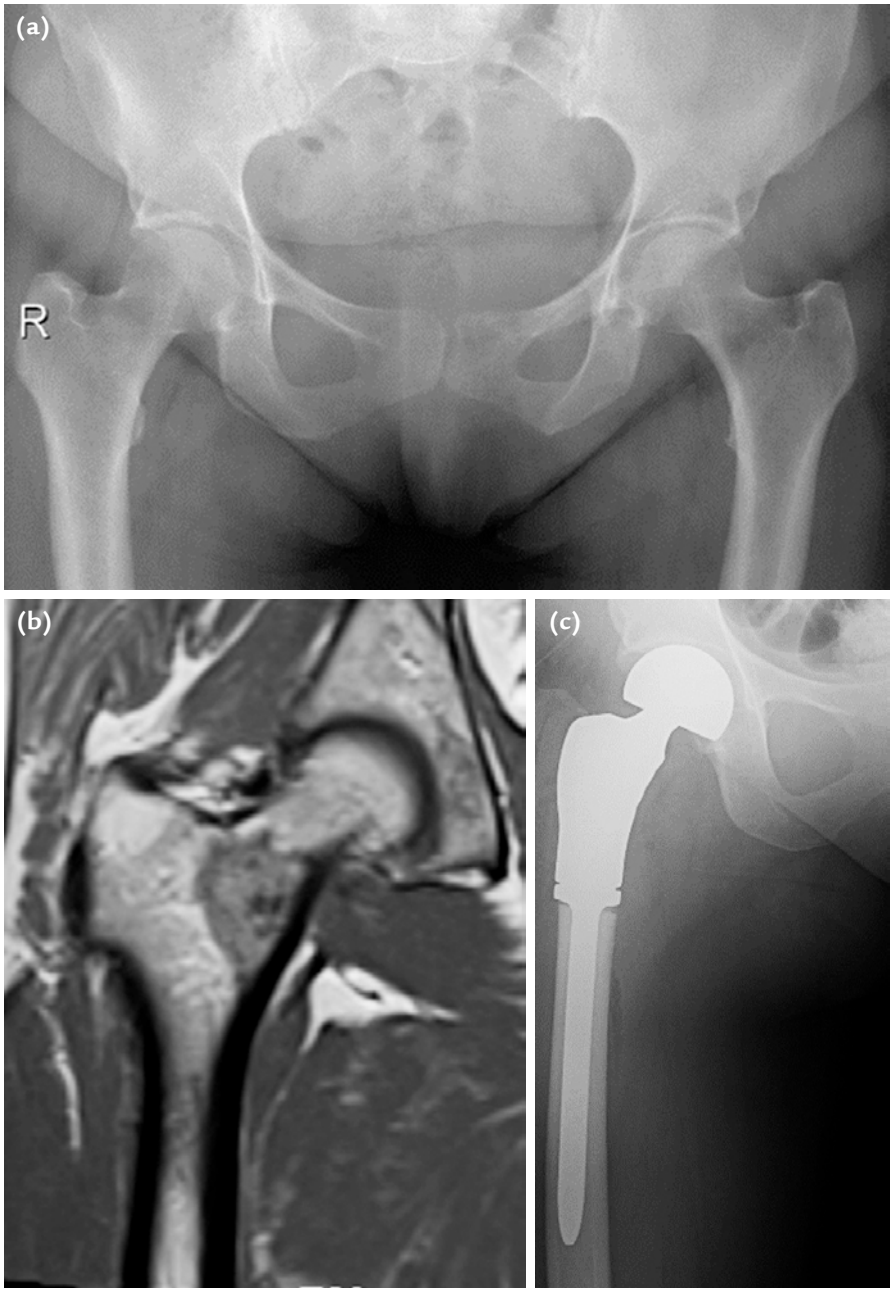
Uzun kemik metastazlarının cerrahi tedavisi

Tiroid kanserine bağlı uzun kemik metastazları hastalarda, şiddetli ağrının yanı sıra osteolitik özelliğe sahip olmaları nedeniyle, sıklıkla patolojik kırıklara da yol açabilmektedir. Bu lezyonlar saptandığında, Mirels'in geliştirdiği skorlama sisteminden yararlanılarak kırık riski hesaplanabilir ve hasta profilaktik olarak intramedüller çivileme gibi yöntemlerle tedavi edilebilir.[23]

Vertebra lezyonları için uygulanan vertebroplastiye benzer şekilde, uzun kemik lezyonları için de perkütan yolla sementoplasti uygulanabilir. Bu yöntem hastalar için düşük morbiditeye sahip olmakla birlikte, hastaların ağrı şiddetleri ve opiat analjezik ihtiyaçları açısından anlamlı ölçüde azalma da sağlamaktadır.[24] Kim ve ark., 15 hastanın alt ekstremitelerindeki malign tümör metastazlarına yönelik perkütan sementoplasti ve esnek intramedüller çivileme işlemi uygulamışlar ve bunun bütün hastalarda ağrıda ve vizüel analog ölçek (VAS) skorlarında anlamlı azalma elde edildiğini, hastaların %80'inde ise ambulasyon sağlandığını raporlamışlardır.[25]

Kemik metastazlarının cerrahi tedavilerinin sonuçlarına baktığımızda: hastaların ortalama %82–99'unun ağrılarının azaldığı ve femur ile pelvis lezyonu olan hastaların %83–99'unun mobilize olabildiğini görürüz.[26] Fakat, hastaların bir kısmının ameliyat öncesi genel durumunun iyi olmaması, cerrahilerin genellikle çok kanamalı majör cerrahiler olması ve hastaların bir kısmının femur kırıkları gibi başlı başına mortalite ile ilişkili durumlar nedeniyle opere ediliyor olmaları, bu cerrahilerde sistemik komplikasyonların sık görülmesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında: derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi ölüm ile ilişkili olabilecek durumlar yer alır.[27] Bir sistemik derlemede, metastatik kemik hastalıklarının (meme, prostat, tiroid vb.) komplikasyon oranı ortalama %13–23, mortalite oranı ise ortalama %3–6 olarak bildirilmiştir.[26]

Proksimal femur metastazlarının cerrahi tedavi sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, hastaların sırasıyla ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası VAS ve MSTS *(Musculoskeletal Tumor Society)* skorları sırasıyla, megaprotezlerde VAS: 6,8/3,4 MSTS: 6,4/19,8, standart kalça protezlerinde VAS: 4,9/2,8 MSTS: 8,8/22,4, gamma çivisi ve dinamik kalça çivisi *(DHS, dynamic hip screw)* kullanılan grupta ise VAS: 6,9/5,1 MSTS: 10,8/18,2 olarak bulunmuştur.[28] Aynı çalışmada, modüler endoprotez uygulanan hastaların ortalama sağkalımı (860 gün) internal tespit uygulanan hastaların sağkalımından (360 gün) daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 1. a-c. Sağ kalça ağrısı ile başvuran ve sağ femur boynunda papiller tiroid karsinomu metastazı (a, b) nedeniyle kliniğimizde tümör rezeksiyonu ve modüler tümör protezi ile rekonstrüksiyon (c) uygulanmış bir hastanın görüntüleri.

Proksimal femurun metastaza bağlı patolojik kırıkları nedeniyle, tedavi edilecek hastalarda dikkat edilmesi gereken bir başka husus ise hastanın yaşam beklentisidir. Hastaların sağkalımının hafife alındığı durumlarda, hastalara endoprotez yerine internal tespit tercih edilebilmektedir. Fakat, yapılan çalışmalar internal tespit uygulanan hastalarda kırık iyileşmesinin %35'in altında olduğunu göstermiş, bu nedenle altı aydan fazla yaşayan hastalarda kaynamama *(non-union)* ve implant yetmezliği gibi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.[27] Endoprotez uygulanan hastalarda ise; implant sağkalımı daha yüksek ve revizyon cerrahisi gereği daha az iken, dislokasyon ve sistemik komplikasyonlara yatkınlık daha fazladır (Şekil 1).[27]

SONUÇ

Metastatik kemik hastalıklarının cerrahi yaklaşımları ve palyatif tedaviler, güncel literatürde yer tutmakta olup bilimsel gelişmelere oldukça açık konulardır. Tiroid karsinomlarına bağlı metastazlar değerlendirilirken; lezyonun bulunduğu bölge ve karakteristik özellikleri, hastaların semptomları, genel durumu ve sağkalım beklentisi iyi değerlendirilmelidir. Bu parametreler yardımıyla hastaya en uygun olan tedaviler belirlenmeli ve gerekirse tedavi multidisipliner bir ekip ile yönetilmelidir. Doğru hastaya doğru tedavi seçildiği zaman, medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri başarılı ağrı palyasyonu sağlayabilmekte, hattâ sağkalımı artırabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Muresan MM, Olivier P, Leclere J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, Zarnegar R, Weryha G. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2008;15(1):37–49. Crossref
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014;74(11):2913–21. Crossref
3. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakılınç H, Özalan S, Marshall SF, Karaoğlanoğlu O, Anbarcioğlu Z, Üçüncü N, Akin Ü, Özen E, Özgül N, Anton-Culver H, Tuncer M. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11(6):1731–9. Erişim: http://journal.waocp.org/article_25441_8bef9ae5ca5bf62c4c7818c6efd00706.pdf
4. Pal P, Singh B, Kane S, Chaturvedi P. Bone metastases in follicular carcinoma of thyroid. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2018;70(1):10–4. Crossref
5. Osorio M, Moubayed SP, Su H, Urken ML. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated. Head Neck 2017;39(4):812–8. Crossref
6. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Meneagux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(4):1568–73. Crossref
7. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. World J Radiol 2015;7(8):202–11. https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i8.202
8. Stecco A, Trisoglio A, Soligo E, Berardo S, Sukhovei L, Carriero A. Whole-Body MRI with Diffusion Weighted Imaging in Bone Metastases: A Narrative Review. Diagnostics (Basel) 2018;8(3). Crossref
9. Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB, Arvat E, Chiti A, Cuocolo A, Dottorini ME, Durante C, Agate L, Filetti S, Felicetti F, Filice A, Pace L, Pellegrino T, Rodari M, Salvatori M, Tranfaglia C, Versari A, Viola D, Frara S, Berruti A, Giustina A, Giubbini R. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. Endocrine 2018;59(1):90–101. Crossref
10. Orita Y, Sugitani I, Takao S, Toda K, Manabe J, Miyata S. Prospective evaluation of zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22(12):4008–13. Crossref
11. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. Br J Cancer 2001;84(12):1586–90. Crossref
12. Zhang Z, Pu F, Shao Z. The skeletal related events of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Oncol 2017;9:21–4. Crossref
13. Chen F, Pu F. Safety of Denosumab versus zoledronic acid in patiens with bone metastases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Res Treat 2016;39(7-8):453–9. Crossref
14. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP. Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996;37(4):598–605. Erişim: http://jnm.snmjournals.org/content/37/4/598.long
15. Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, Luo QY. Efficacy and survival analysis of 131I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(10):3078–86. Crossref
16. Ferrari SM, Politti U, Spisni R, Materazzi G, Baldini E, Ulisse S, Miccoli P, Antonelli A, Fallahi P. Sorafenib in the treatment of thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15(8):863–74. Crossref
17. Kushchayev S, Kushchayeva Y, Theodore N, Preul MC, Clark OH. Percutaneous vertebroplasty for thyroid cancer metastases to the spine. Thyroid 2010;20(5):555–60. Crossref
18. Kato S, Hozumi T, Takaki Y, Yamakawa K, Goto T, Kondo T. Optimal Schedule of preoperative embolization for spinal metastasis surgery. Spine 2013;38(22):1964–9. Crossref
19. Luksanapruska P, Buchowski JM, Tongsai S, Singhatanadgige W, Jennings JW. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of preoperative embolization in surgery for metastatic spine disease. J Neurointerv Surg 2018;10(6):596–601. Crossref
20. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist 2013;18(6):744–51. Crossref
21. Molina C, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Elder BD, De la Garza Ramos R, Sciubba DM. Posterior approaches for symptomatic metastatic spinal cord compression. Neurosurg Focus 2016;41(2): E11. Crossref
22. Huang W, Wei H, Cai W, Xu W, Yang X, Liu T, Wu Z, Huang Q, Yan W, Xiao J. Total en bloc spondylectomy for solitary metastatic tumors of the fourth lumbar spine in a posterior-only approach. World Neurosurg 2018;120:e8–16. Crossref
23. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989;(249):256–64. Crossref
24. Botton E, Edeline J, Rolland Y, Vauléon E, Roux CL, Mesbah H, Porée P, Audrain O, Raoul JL. Cementoplasty for painful bone metastases: a series of 42 cases. Med Oncol 2012;29(2):1378–83. Crossref

25. Kim Y, Kang HG, Kim TS, Kim S, Kim JH, Kim HS. Palliative percutaneous stabilization of lower extremity for bone metastasis using flexible nails and bone cement. Surg Oncol 2014;23(4):192–8. **Crossref**

26. Wood TL, Racano A, Yeung H, Farrokhyar F, Ghert M, Deheshi BM. Surgical management of bone metastases: quality of evidence and systemic review. Ann Surg Oncol 2014;21(13):4081–9. **Crossref**

27. Di Martino A, Martinelli N, Loppini M, Piccioli A, Denaro V. Is endoprosthesis safer than internal fixation for metastatic disease of the proximal femur? A systematic review. Injury 2017;48:S48–54. **Crossref**

28. Guzik G. Oncological and functional results after surgical treatment of bone metastases at the proximal femur. BMC Surg 2018;18(1). **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:599–606
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.78
DERLEME

Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler

Tumors that rarely metastasize to bone

Şefik Murat Arıkan[1], Tolga Tolunay[1], Recep Öztürk[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara
[2]Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Kemik metastazları, primer kemik tümörlerinden çok daha sık görülür ve tüm malign kemik lezyonlarının %70–80'ini oluşturur. Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler: gastrointestinal sistem tümörleri (nazofarenks, mide, duodenum, rektum, pankreas, safra kesesi, hepatosellüler, parotis ve larinks), ürogenital sistem tümörleri (serviks uteri, over, korpus uteri, endometriyum, testis ve mesane), sinir sistemi tümörleri (medulloblastoma, astrositom, pineablastom ve glioblastoma), multipl miyeloma, malign melanoma, lenfoma, mezoteliyoma, primeri bilinmeyen tümörler ve nöroendokrin tümörler olarak sayılabilir. Kemik metastazlarında erken tanı ve hızlı tedavi, yaşam kalitesini artırma ve fonksiyonel yeteneklerin korunmasında çok önemlidir. Cerrahi tedavi, çok nadir durumlarda gerekir; radyoterapi, kemoterapi veya ikisi birlikte, çoğu zaman semptomatik rahatlama sağlar. Patolojik kırıklarda açık tespit gerekir. Cerrahi tespitin amacı; ağrıyı geçirmek, fonksiyonel durumu korumak, hastayı ambulatuvar halde tutmak, hastanın bakımını ve iyi olma halini sağlamaktır.

Anahtar sözcükler: kemik tümörleri; tümör metastazı; nadir kemik metastazları

Bone metastases are more common than primary bone tumors, and they constitute 70–80% of all malignant bone lesions. Tumors that rarely metastasize to bone can be listed as: gastrointestinal tract tumors (nasopharynx, stomach, duodenum, rectum, pancreas, gallbladder, hepatocellular, parotid, and larynx), urogenital system tumors (cervix uteri, ovary, corpus uteri, endometrium, testis, and bladder), nervous system tumors (medulloblastoma, astrocytoma, pineablastoma, and glioblastoma), multiple myeloma, malignant melanoma, lymphoma, mesothelioma, unknown primary tumors, and neuroendocrine tumors. Early diagnosis followed by early treatment of bone metastases is crucial for improving quality of life, and providing functional abilities. Surgical treatment is required in very rare cases; radiotherapy and chemotherapy, alone or in combination, often provide symptomatic relief. Pathological fractures require open fixation. The aim of surgery is to relieve pain, maintain functional status, keep the patient ambulatory, provide care, and ensure the patient's well-being.

Key words: bone tumors; tumor metastasis; rare bone metastases

Kemik metastazları, primer kemik tümörlerinden çok daha sık görülür. Kemik, diğer filtrasyon organları olan akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir.[1]

Kemik metastazlarının tespitinin hasta açısından en önemli yönü, bu tanıyı alan hastaların sağkalım sürelerinin belirgin şekilde azalmış olmasıdır. Bu nedenle, metastazların büyük çoğunluğunda tedavinin temel amacını, ağrı kontrolü ve patolojik kırıkların önlenmesi oluşturur.[2]

KLİNİK SÜREÇ ve TANI

Kemik metastazlarında sistematik bir yaklaşımla doğru tanı için, klinik ve radyolojik veriler hekim tarafından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Kemik metastazından şüphelenilen hastalarda, öncelikle iyi bir öykü alımı ve fizik muayeneden sonra, görüntüleme ve laboratuvar çalışmalarından yararlanılır.

Kanser hastalarında kronik ağrıların en önemli nedeni kemik metastazlarıdır. Bu ağrı, aralıklı ve künt bir ağrıdan, keskin, ciddi ve yayılan tarzda ağrıya kadar

• İletişim adresi: Doç. Dr. Şefik Murat Arıkan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel: 0530 - 441 31 51 e-posta: smuratark@yahoo.com
• *Geliş tarihi: 19 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

Şekil 1. Altmış altı yaşında kadın hasta. Sol iskiumdan asetabuluma uzanan blastik metastaz; histopatolojik inceleme sonucu tanı mesane kanseri olarak değerlendirildi.

değişik şekillerde olabilir. Genellikle geceleri artarken, aktivite ile azalabilir. Ağrının ilerleyici ve devamlı olması, komşu anatomik yapılara direkt infiltrasyonu ve kırık gelişimini akla getirmelidir. Kemik metastazları, aksiyel iskelette ekstremitelere göre çok daha sık görülür. Appendiküler metastazlar ise genellikle proksimal femur başta olmak üzere alt ekstremitenin proksimal kesimlerinde görülür. Yüksek riskli hastalarda; yeni başlayan ağrı, artan sırt ya da bel ağrısı, kaburga ya da pelvik ağrılar iskelet metastazlarının sık görülen göstergeleridir.[3]

Kemik metastazları osteoblastik, osteolitik ve mikst olmak üzere üç tiptir. Osteoblastik olanlar (mesane, mide; bkz., Şekil 1) sıklıkla ağrıya yol açmaz ve bunlarda patolojik kırık riski daha azdır. Osteolitik olanlar ise sıklıkla ağrıya yol açar ve patolojik kırık riskleri fazladır. Over ve serviks kanserlerinin metastazları ise mikst tipte olabilir.

RADYOLOJİ

İskelet malignitesinden şüphelenilen hastalarda, lezyonun düz radyografileri mutlaka çekilmelidir. Düz grafilerin değerlendirilmesi, gereksiz biyopsi uygulamalarını azaltacaktır. Benign görünümlü bir lezyon bizi maligniteden uzaklaştırırken, radyografik olarak agresif görünümlü soliter bir lezyon saptandığında, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Radyografik olarak kemik destrüksiyonunun görülebilmesi için %40–50 trabeküler kemik harabiyetinin olması gerekmektedir. MR görüntüleme, tümörün yumuşak doku komponentini ve kemik iliğini, BT ise kortikal değişiklikleri göstermede daha duyarlıdır.[4,5] Bilinen kanser öyküsü olan hastalarda, ağrı olması ve anormal radyografik bulgu olması durumunda kemik taraması yapılmalıdır.

Kemik sintigrafisinde tespit edilen lezyonların direkt grafiyle incelenmesi ve kombine yaklaşımlarla, metastazların tespitinde ve tedavinin takibinde güvenilirlik artmıştır.[6]

BT ve MR, direkt grafi ile de doğrulanan şüpheli kemik sintigrafi bulgularının değerlendirilmesinde çok etkindir. MR aynı zamanda, kemik metastazlarının kemikte sintigrafik olarak gösterilebilecek lezyonlarının metabolik değişiklik yapmadan önce görüntülenmesini sağladığından, çok değerli bir yöntem olarak kabul edilir.[7,8]

BİYOPSİ

Öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, ilgili kemiğin ve akciğerin direkt grafileri, kemik sintigrafisi, akciğer-karın-pelvis tomografisi ile olguların büyük kısmında primer tümör tanımlanabilir. Buna karşın, radyoterapi veya kemoterapi öncesinde birçok hastada iskelet metastazının kesin tanısı için biyopsi gerekir. Primer sarkom düşünülen olgularda yapılacak biyopsi, ileride uygulanacak ekstremite koruyucu girişimlere engel olmayacak şekilde planlanmalıdır.[9] Bu hastalarda biyopsi örneklerinin elde edilme teknikleri; ince iğne aspirasyonu, kor iğne biyopsisi ve insizyonel biyopsiyi içerir. En uygun biyopsi tekniği; lezyonun yerine, boyutuna, karsinom öyküsünün olup olmamasına, primer tümörün tanısına, cerrahın ve patoloğun deneyimine göre değişir.[10]

KEMİĞE NADİR METASTAZ YAPAN TÜMÖRLER VE ÖZELLİKLERİ

Primeri bilinmeyen bir tümör kaynaklı kemik metastazı ile gelen hastalar arasında en olası primer bölgeler; akciğer, böbrek, pankreas, gastrointestinal sistem, karaciğer, tiroid ve melanomdur. Ağrı, radyolojik olarak saptanabilir bir lezyonu olan hastaların üçte ikisinde mevcut olan en yaygın semptomdur. Patolojik kırık, büyük bir komplikasyondur ve litik iskelet lezyonları ile daha sık ilişkilidir.[11,12]

Kemiğe metastaz yapabilen diğer tümörler arasında; melanom, nöroblastom, hepatosellüler karsinoma, karsinoid tümörler ve paraganglioma ile bazı solid tümörler bulunur, bu tür metastazların görülme sıklığı daha azdır.

Tüm kanser türleri kemiğe metastaz yapmasına rağmen, kemiğe nadir metastaz yapan tümörler %20'lik bir dilimi oluşturmaktadır.

Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler (sıklık sırasına göre sıralanmamıştır);

- gastrointestinal sistem tümörleri (nazofarenks, mide, duodenum, rektum, pankreas, safra kesesi, hepatosellüler, parotis ve larinks),
- ürogenital sistem tümörleri (serviks uteri, over, korpus uteri, endometriyum, testis ve mesane),
- sinir sistemi tümörleri (medulloblastoma, astrositom, pineablastom ve glioblastoma),
- multipl miyeloma,
- malign melanoma,
- lenfoma,
- mezoteliyoma ve
- nöroendokrin tümörler olarak sayılabilir.

Kliniğimizde 2004-2015 yılları arasında tedavi ve takibi yapılmış kemik metastazlarını inceledik. En sık görülen beş primer odağı ayırdığımızda (akciğer, meme, prostat, böbrek ve tiroid), geri kalanlar arasında en sık kemik metastazı görülen primer odaklar sırasıyla lenfoma (%33), multipl miyeloma (%13,5) ve primeri bilinmeyen tümörler (%10,1) idi (Tablo 1). Hematolojik kökenli hastalıkları ve primer odak bulunamayan tümörleri bir kenara bıraktığımızda ise en sık primer odaklar mesane (%9,3), malign melanoma (%5) ve endometriyum (%3,3) idi (Tablo 1). Organ sistemlerini gruplandırarak analiz ettiğimizde ise; en sık ürogenital sistem (%14,5), ardından gastrointestinal sistem (%13,6) ve dermatolojik sistem (%5,9) kaynaklı idi (Tablo 2).

Tablo 1. Kemiğe nadir metastaz yapan tümörler

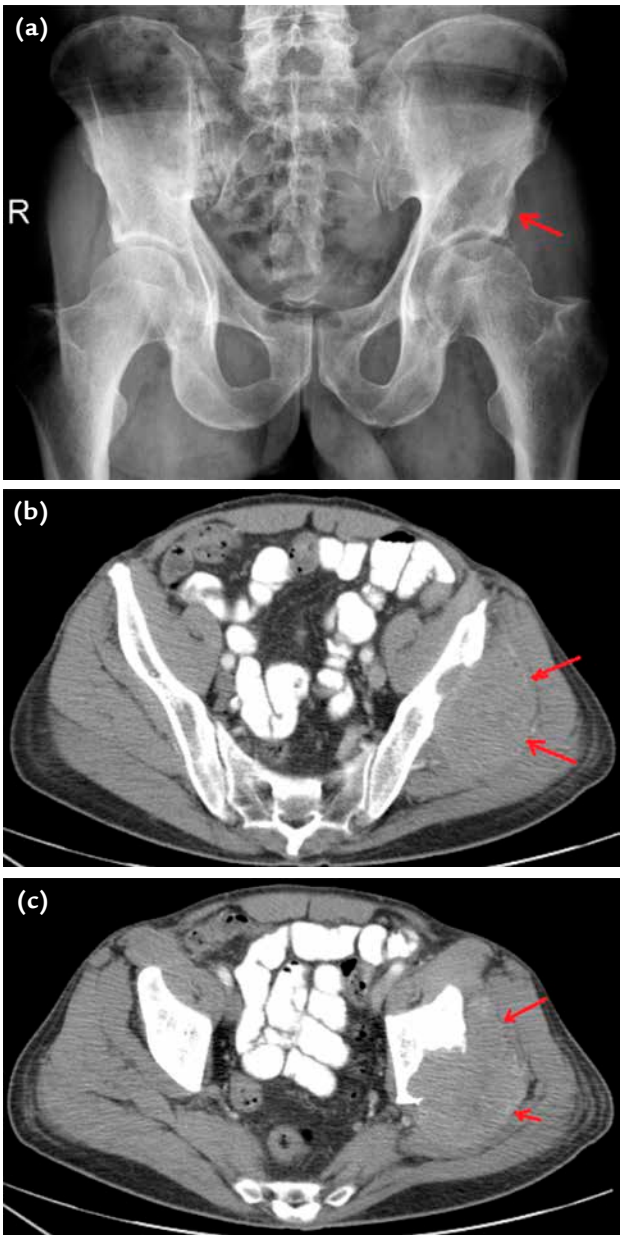
	Sayı	(%)
Lenfoma	39	33,0
Multipl miyeloma	16	13,5
Primeri bilinmeyen	12	10,1
Mesane	11	9,3
Malign melanoma	6	5,0
Endometriyum	4	3,3
Lösemi	3	2,5
Pankreas	3	2,5
Rektum	2	1,6
Çekum	1	0,8
Mide	3	2,5
Nazofarenks kanseri	3	2,5
Özofagus	3	2,5
Medulloblastom	2	1,6
Nöroendokrin tümor	2	1,6
Over	2	1,6
Mezoteliyoma	1	0,8
Karaciğer	1	0,8
Larinks	1	0,8
Liposarkom	1	0,8
Tonsil kanseri	1	0,8
Deri ekinin apokrin duktal adenokarsinomu	1	0,8
Toplam	**118**	**100**

Tablo 2. Kemiğe nadir metastaz yapan tümörlerin organ sistemlerine göre gruplandırılması

	Sayı	(%)
Lenfoma	39	33,3
Ürogenital sistem	17	14,5
Gastrointestinal sistem	16	13,6
Multipl miyeloma	16	13,6
Primeri bilinmeyen	12	10,2
Dermatolojik sistem	7	5,9
Lösemi	3	2,5
Nöroendokrin sistem	2	1,7
Sinir sistemi	2	1,7
Solunum sistemi	2	1,7
Yumuşak doku sarkomu	1	0,8
Toplam	**117**	**100**

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem tümörlerinin kemik metastazları nispeten nadirdir ve genellikle osteolitiktir. Kolorektal tümörler, mide ve pankreas tümörlerinden daha iyi bir prognoz taşır. Hatfield ve ark., primer pankreas karsinomlarında rutin kemik taraması yapmışlar ve %6 oranında kemik metastazı tespit etmişlerdir.[13] Kanthan ve ark. ise primer kolorektal tümörlerde %6,6 oranında iskelet sistemi metastazı olduğunu ve bu olguların %83'ünde akciğer, karaciğer ve beyin metastazlarının varlığını da tespit etmişlerdir.[14] Kemik lezyonları temel olarak aksiyel iskelettedir. Kolon karsinomlarının soliter iskelet metastazları nadirdir ve sadece %1,1 oranında görülür. Besbeas ve ark., rektum karsinomlarında %8,9, kolon karsinomlarında ise %5,1 oranında kemik metastazları tespit etmişler ve bu hastaların sadece %1,1'inde izole kemik metastazı saptamışlardır.[15] İskelet metastazları sonrası hastaların ortalama yaşam süreleri 13,2 ay olarak tespit edilmiştir. Primer gastrik tümörlerde de iskelet metastazları en sık aksiyel iskelettedir ve esas olarak torakolomber bölge etkilenmektedir.[16] Mide kanserlerinin osteoblastik metastazları da görülebilir. Sürenkök ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, ince bağırsak yerleşimli adenokarsinomların kemik metastazlarının oldukça nadir gözlendiği ve bugün için standart tedavi olarak geniş cerrahi eksizyon ve kemik metastazları için de radyoterapi uygulanması gerektiği bildirilmiştir.[17] Kızılgül ve ark. ise yaptıkları çalışmada, hepatosellüler karsinomun en çok akciğer, lenf nodu, adrenal beze metastaz yaptığını ve kemik tutulumunun çok nadir olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2).[18]



Şekil 2. a-c. Yetmiş dört yaşında erkek hasta, hepatosellüler karsinom kemik metastazı. Direkt grafi görüntülerinde ve BT kesitlerinde, sol asetabuluma hasar veren 82×66 mm boyutlarında metastatik kitle lezyonu görülüyor.

Ürogenital Sistem

Genitoüriner tümörler incelendiğinde; over, serviks ve uterus karsinomlarının sırasıyla, %10, %5 ve %2,5'ten az oranda kemik metastazı yaptığı ve bu metastazların en sık aksiyel iskelete olduğu çalışmalarda raporlanmıştır.[19] İskelet metastazları genellikle ilerlemiş lokal tümörlerle ilişkilidir. Serviks kanserleri, akciğerlere kemiğe oranla daha sık metastaz yapar. Blastik metastazlar nadirdir ve aksiyel olanlar appendiküler olanlardan çok daha sık görülür. 1948 ile 1984 arasında yapılmış post-mortem bir çalışmada; serviks, endometriyum, over, fallop tüpleri, vulva ve vajina karsinomu bulunan 305 hastaya otopsi yapılmış, primer jinekolojik tümörü bulunanların 49'unda (%16,1) iskelet metastazı görülmüş ve bunların 20'si (%40,8) serviks, 17'si (%34,7) endometriyal, yedisi (%14,3) over, dördü (%8,2) vulva ve biri de (%2) fallop tüpü karsinomu olarak tespit edilmiştir.[20] Bu durum, şu an elimizdeki verilere göre, gerçek sıklığın daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Mesane kanserli hastaların %4–14,5'inde kemik metastazı geliştiği bildirilmiştir ve bunların en sık yerleşim yerleri pelvis ve vertebradır. Hunag ve ark. tarafından, yüksek alkalen fosfataz (ALP) ve kalsiyum konsantrasyonları ile düşük hemoglobin düzeyi, mesane kanserli hastalarda kemik metastazlarını öngörmede bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.[21]

Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL), Hodgkin ve Reed-Sternberg (RS) hücrelerinin varlığı ile karakterize, bir tür lenfatik kanserdir ve tüm lenfomaların %95'ini oluşturur. Bu olguların ilk başvurularında %2 oranında iskelet lezyonları tespit edilir. Geç evrede ise, olguların %10–20'sinde kemik tutulumu görülür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2013 yılında primer kemik lenfoması da non-Hodgkin lenfoma olarak tanımlandı. Primer soliter kemik HL erken evre hastalık olarak kabul edilir, ancak sekonder kemik tutulumu hastalığın ileri evrede geliştiğini gösterir.

HL'deki kemik tutulumu, hematojen yayılım ya da bitişikteki tutulan lenf düğümünden doğrudan yayılma ile gerçekleşir. Kemik tutulumu olan HL hastası için kemoterapi ana tedavi seçeneğidir. Ekstremite koruyucu cerrahi rezeksiyon, sadece yüksek patolojik kırık riskiyle karşılaşıldığında gereklidir.[22,23]

Multipl Miyeloma

Multipl miyeloma, ikinci en sık rastlanan hematolojik neoplazidir. Sadece non-Hodgkin lenfomaların toplam prevalansı daha yüksektir. Multipl miyelomada, miyelom hücreleri ve kemik stroma hücreleri tarafından lokal olarak sitokin üretimi, osteoklastların aktive olmalarına ve multipl miyelomada kemik lezyonlarına yol açar.[24,25] İskelet sintigrafisi aktif osteoblastları gösterir. Solid tümörlerin kemik metastazlarının aksine, miyelomada osteoblastların aktivitesi artmadığından, miyelomada tarama amaçlı kemik sintigrafisi kullanılmamalıdır. Hassas olan araştırma tekniği MR görüntülemedir; bu teknik ayrıca, osteoporotik kemik ile miyeloma bağlı değişimlerin ayırıcı tanısının yapılmasını da sağlar. Neovaskülarizasyonu fazla olan multipl miyeloma kemik metastazlarında, cerrahi öncesi embolizasyon yararlı olabilir.[9]

Sinir Sistemi

Primer santral sinir sistemi tümörlerinin sinir sistemi dışında metastazları son derece nadirdir. Literatürde medullablastom, yüksek *grade*'li astrositom, pineablastom ve glioblastoma multiformenin kemik metastazı yaptığını bildiren yayınlar vardır, ancak olgu sayıları oldukça sınırlıdır.[26] Smith ve ark. ise, nöroektodermal kökenli 8000 santral sinir sistemi tümörü olgusunu tarayıp, 12 kemik metastazı olgusuna rastladıklarını yazmışlardır.[27] Glioblastoma multiformenin ekstrakraniyal metastazları oldukça nadir görülür; bildirilen sıklık %0,44'tür ve neden olarak da, beyinde lenfatiklerin olmaması ve tümörlerin kan damarlarına nüfuz etmesinin zorluğu belirtilmiştir.[28] Nöroblastom metastazı için en sık rastlanan bölgeler, kafatası ve uzun kemiklerdir. Karsinoid tümörler, zaman zaman kemiğe metastaz yapabilen düşük dereceli lezyonlardır. Bu tümörler, histolojik olarak, ince kromatin ve farklı nükleer membranlara sahip tümör hücrelerinin kordon benzeri bir düzenlemesini içeren, tipik nöroendokrin özellikler gösterir. Kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçleri için immünohistokimyasal boyamalar, metastatik karsinoid tümör tanısı koymada yardımcı olabilir. Serotonin üretimi ile ilişkili karsinoid tümörleri, geniş fibröz ve blastik lezyonlara yol açar.[11]

Malign Melanoma

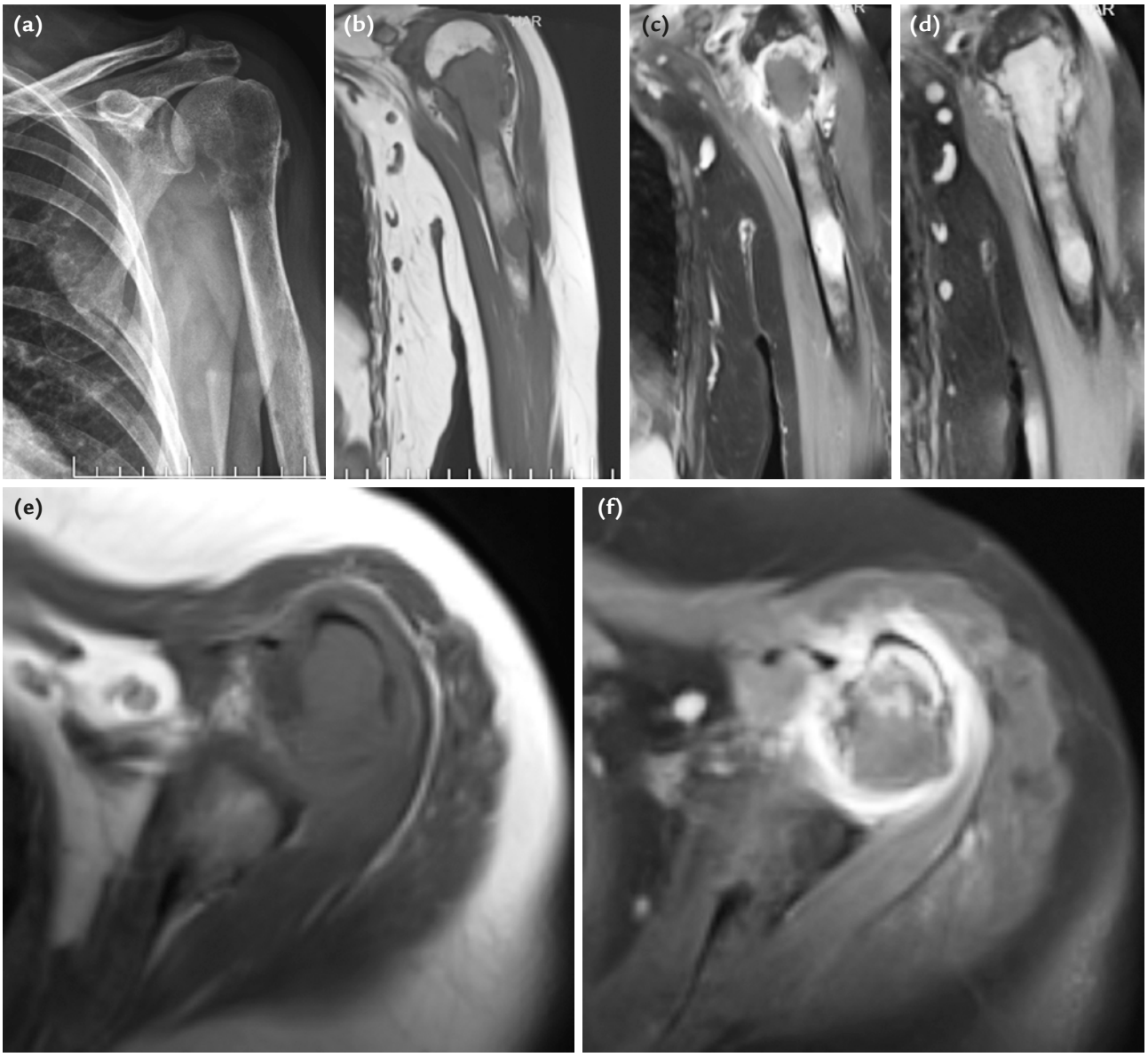
Kemiğin primer melanoması literatürde nadiren bildirilmiştir.[29] Melanom hastalarının yüzde beşinde klinik olarak belirgin iskelet metastazı görülür. Melanomun osseöz metastazları için ortak alanlar; omurga, kafatası, pelvis, torasik kafes ve femurun proksimal kısımlarını içerir.[30] Spinal metastazlar, vertebral kompresyon kırıklarına, epidural veya kord kompresyonuna neden olabilir. Subungual melanom parmağın distal kısmının büyük yıkımı ile karakterizedir. Tanı koyabilmek için bulgular arasında; çoklu lezyonlar, karışık iğsi ve büyük çekirdeği olan yuvarlak hücreler, minimal kollajen üretimi ve minimal melanin pigmenti bulunur.

Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler, endokrin sistemin bir parçasını oluşturan ve klinik uygulamada onkologların karşılaştığı az sayıda olguyu oluşturan çeşitli hücrelerden kaynaklanmaktadır. Nöroendokrin tümörlerden kaynaklanan kemik metastazları çok nadirdir. Bir çalışmada, tüm kemik metastazlarının %0,6'sı olarak bildirilmiştir, ancak bu tümörlerin kemik metastazları iyi tanımlanmıştır ve varlıkları kötü prognostiktir. Primer tümörün tembel seyri nedeniyle geç ortaya çıkabilir. Klinik semptomların, kemik metastazı ile komplike olan diğer kanser türlerinde karşılaşılanlara benzer olduğu görülmüştür.[31,32]

Primeri Bilinmeyen Kemik Metastazları

Rougraff ve ark., 40 olguluk bir seride, primeri bilinmeyen metastatik lezyondan yapılan biyopsinin, olguların sadece %65'inde primer tümörü tanımlayabildiğini göstermişlerdir.[33] Bazı serum tümör belirteçleri, primeri bilinmeyen kemik metastazlarında, primer tümör odağının tespitinde yararlı olabilir. Karsinoembriyojenik antijen (CEA), CA 19-9 ve CA 12-5'in kanser taramasında rolleri olduğu bilinmesine rağmen, özgüllükleri düşüktür ve bu nedenle bunlar primer tümör araştırmasında anlamlı değildir.[34] Blastik ve litik lezyonların aynı anda olduğu mikst tip kemik lezyonu olan bir kadında, CEA ve CA 27-29 yüksekliği meme kanserini düşündürür.



Şekil 3. a-f. Altmış iki yaşında kadın hastada, sol humerus yerleşimli primeri bilinmeyen metastazlara ait direkt grafi ve MR inceleme bulguları. Direkt grafide humerus boynunda mevcut kitle lezyonunun belirgin hasar oluşturduğu ve patolojik kırığa neden olduğu gözlenmiştir **(a)**. MR'de proksimal humerus yerleşimli lezyon, metafizde kısmen epifiz hattıyla sınırlanmıştı; koronal planda, en geniş yerinde 38×45 mm boyutlarında ölçüldü; humerus diyafizinde, en geniş yerinde 30×17 mm boyutlarında olduğu dikkati çeken diğer lezyon mevcut; diyafizdeki lezyonun da kortekste aşınma oluşturduğu dikkati çekmiştir **(b–d)**; lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde izointens, T2 ağırlıklı serilerde artmış intensitede; intravenöz kontrast madde uygulaması sonrası heterojen kontrast madde tutulumu gösterdi **(e–f)**.

Blastik veya sklerotik görünüm veren ve primeri bilinmeyen bir kemik metastazında, hasta yaşı 50'nin üzerinde ise, prostata özgü antijen (PSA) yüksekliği prostat kanserine işaret edebilir. Alfa fetoprotein (AFP) normal bireylerde de yüksek olmakla birlikte, özellikle seviyesinin 1000 ng/mL'nin üzerinde olması hepatosellüler kanser, teratokarsinom ve embriyonel hücreli kanseri işaret edebilir. Aynı şekilde, insan koryonik gonadotropin (HCG) düzeyi normal bireylerde de yükselmesine rağmen, genital kanserlerde de yükselebilir.[9] Ayrıca, primer malignitesi bilinmeyen kemik metastazı olan hastalar, ilk olarak hiperkalsemiye bağlı yakınmalarla hastaneye başvurabilirler. Serum ve idrar protein immün-elektroforezi, multipl

miyelomlu hastaların ayırıcı tanısında yararlıdır. Tam kan sayımında anemi olması hematolojik ve gastrointestinal maligniteyi düşündürebilir. Primer tümörü düşündüren bulgu yoksa, kemik sintigrafisi ile toraks ve batın BT'leri istenebilir. Primeri bilinmeyen kemik metastazına, yapılan bütün araştırmalara rağmen primer odak bulunamazsa, klinik olarak primer kemik tümörü gibi yaklaşılmalıdır (Şekil 3).[9,33]

TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

İskelet metastazı agresif davranma eğilimindedir ve genellikle basit osteosentez teknikleri ile tedavi edilir. Kemik metastazlarında cerrahi tedavi çok nadir durumlarda gerekir; radyoterapi, kemoterapi veya ikisi birlikte, çoğu zaman semptomatik rahatlama sağlar. Patolojik kırıklarda çoğu zaman biyopsi alınması ve tümöral lezyonun rezeksiyonu için açık tespit gerekir. Cerrahi tespitin amacı; ağrıyı geçirmek, fonksiyonu korumak, hastayı ambulatuvar hale getirmek, hastanın bakımını ve iyi olma halini sağlamaktır.[35] Cerrahi sonrası yara iyileştikten sonra, lokal tümör büyümesini baskılamada, kemik tamirine olanak sağlamada ve tespit materyali çevresinde tümörün yeniden büyümesini önlemede radyoterapi tercih edilir.[36] Günümüzde iskelet metastazlarında tedavinin ana hatlarını; ağrı tedavisi, sistemik tedavi ajanları, radyasyon tedavisi ve cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Kemik metastazlarında optimal tedavi, onkolojik cerrahın, radyasyon onkoloğunun, medikal onkoloğun, radyoloğun ve patoloğun takım çalışmasını gerektirir.[37] Kemik metastazlarında, asemptomatik lezyonlarda sadece klinik ve radyolojik takip yapılabilir. Bu lezyonlar; bisfosfonat tedavisi, radyoterapi ve alttaki hastalığın tedavisi ile başarılı bir şekilde izlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000;31(4):515–28, vii. Crossref
2. Clohisy DR. Metastatic bone disease: Future directions. Clin Orthop Relat Res 2003;415 (Suppl): S95–9. Crossref
3. Oliver TB, Bhat R, Kellet CF, Adamson DJ. Diagnosis and management of bone metastases. J R Coll Physicians Edinb 2011;41(4):330–8. Crossref
4. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. Cancer 1997;80(S8):1595–607. Crossref
5. Ofluoglu O, Boriani S, Gasbarrini A, De Iure F, Donthineni R. Diagnosis and planning in the management of musculoskeletal tumors: surgical perspective. Semin Intervent Radiol 2010;27(2):185–90. Crossref
6. Stoker DJ, Cobb JP, Pringle JA. Needle biopsy of musculoskeletal lesions. A review of 208 procedures. J Bone Joint Surg Br 1991;73(3):498–500. Crossref
7. Merrick MV, Beales JS, Garvie N, Leonard RC. Evaluation and skeletal metastases. Br J Radiol 1992;65(777):803–6. Crossref
8. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, Carrasquillo JA, Horvath K, Hickey AM, Dwyer AJ. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1990;155(5):1043–8. Crossref
9. Erler K. Metastatik Tümörlere Ortopedik Yaklaşım. TOTBİD Derg 2005;4(3-4):87–95. Erişim: http://www.totbid.org.tr/files/ONLIB/4_2/4.pdf
10. Mayadağlı A, Bulut G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. J Kartal TR 2011;22(1):49–55. Crossref
11. Heymann D. Bone Cancer, Primary Bone Cancers and Bone Metastases, 2nd ed. San Diego, USA: Elsevier; 2015.
12. Ozturk R, Arikan SM, Bulut EK, Kekec AF, Celebi F, Gungor BS. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. Acta Orthop Traumatol Turc 2019;53(3):189–94. Crossref
13. Hatfield DR, DeLand FH, Maruyama Y. Skeletal metastases in pancreatic carcinoma: study by isotopic bone scanning. Oncology 1976;33(1):44–7. Crossref
14. Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. Dis Colon Rectum 1999;42(12):1592–7. Crossref
15. Besbeas S, Stearns Jr MW. Osseous metastases from carcinomas of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1978;21(4):266–8. Crossref
16. Nakanishi H, Araki N, Kuratsu S, Narahara H, Ishikawa O, Yoshikawa H. Skeletal metastasis in patients with gastric cancer. Clin Orthop Relat Res 2004;423:208–12. Crossref
17. Sürenkök S, Aksu G, Balkan M, Beyzadeoğlu M, Özet A. Kemik Metastazlı Duodenal Adenokarsinom, Olgu Sunumu. Türk Onkoloji Derg 2005;20(2):84–7.
18. Kızılgül M, Yorulmaz E, Özçelik S, Tuncer İ, Ayaz T, Zemheri E. Sakroiliak kemik metastazı ile tanısı konulan hepatosellüler karsinom. Göztepe Tıp Derg 2009;24(4):204–8. Erişim: http://www.journalagent.com/medeniyet/pdfs/MEDJ_24_4_204_208.pdf
19. Ashford RU, Pendlebury S, Stalley PD. Management of metastatic disease of the appendicular skeleton. Curr Orthop 2006;20:299–315. Crossref
20. Abdul-Karim FW, Kida M, Wentz WB, Carter JR, Sorensen K, Macfee M, Zika J, Makley JT. Bone metastasis from gynecologic carcinomas: a clinicopathologic study. Gynecol Oncol 1990;39(2):108–14. Crossref
21. Huang P, Lan M, Peng AF, Yu QF, Chen WZ, Liu ZL, Liu JM, Huang SH. Serum calcium, alkaline phosphotase and hemoglobin as risk factors for bone metastases in bladder cancer. PLoS One 2017;12(9):e0183835. Crossref
22. Tang F, Min L, Ye Y, Tang B, Zhou Y, Zhang W, Tu C. Classic Hodgkin lymphoma in pelvis: A case report highlights diagnosis and treatment challenges. Medicine (Baltimore) 2017;96(39):e8196. Crossref
23. Ma J, Wang Y, Zhao H, Liu S, Li Q, Lin L, Yue Y, Wang X, Zhao Z, Yu Y, Zhang Y. Clinical characteristics of 26 patients with primary extranodal Hodgkin lymphoma. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(8):5045–50. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152067/
24. Stead M, Brown J, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child A, Hippe E, Hjorth M, Sezer O, Selby P; for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with multiple myeloma. Brit J Haematol 1999;104(3):605–611. Crossref

25. Ozturk R. Kemik ve Yumuşak Doku Tümorleri. İçinde: Atay T, editör. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı, 1. Baskı. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015. pp.635–704.

26. Yurdoğlu C, Özbaydar MU, Yöney A, Özcan D. Uzak kemik metastazı görülen bir medullablastom olgusu. Acta Orthop Traumatol Turc 1996;30:189–91. Erişim: http://aott.org.tr/files/journals/1/articles/718/public/718-700-1-PB.pdf

27. Smith D, Hardman JM, Earle KM. Metastasing neuroectodermal tumors of the central nervous system. J Neurosurg 1979;31(1):50–8. **Crossref**

28. Robert M, Wastie M. Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases. Biomed Imaging Interv J 2008;4(1):e3. **Crossref**

29. Yokoyama R, Mukai K, Hirota T, Beppu Y, Fukuma H. Primary malignant melanoma (clear cell sarcoma) of bone: report of a case arising in the ulna. Cancer 1996;77(12):2471–5. **Crossref**

30. Downey MS, Lamm BM. Metastatic malignant melanoma to the foot and ankle: a review of the literature and case report. J Foot Ankle Surg 2000;39(6):392–401. **Crossref**

31. Dabak N, Cıraklı A, Gülman B, Selçuk MB, Barış S. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors in the middle Black Sea Region. Acta Orthop Traumatol Turc 2014;48(1):17–24. **Crossref**

32. Zamborsky R, Svec A, Kokavec M, Galbavy S. Bone metastases in neuroendocrine tumors. Bratisl Med J 2017;118(9):529–34. **Crossref**

33. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. J Bone Joint Surg Am 1993;75(9):1276–81. **Crossref**

34. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. Ann Intern Med 1991;115(8):623–38. **Crossref**

35. Arıkan M. Kemikteki metastatik tümörler. TOTBİD Derg 2014;13:269–86. **Crossref**

36. Malawer M. Treatment of Metastatic Bone Disease. In: Musculoskeletal Cancer Surgery –Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. Malawer MM, Sugarbaker PH, editors. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2001. pp.215–30. **Crossref**

37. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. Cancer Control 2012;19:84–91. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:607–613
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.79
DERLEME

Kemik metastazlarında sistemik tedaviler

Systemic treatment options for bone metastases

Ulus Ali Şanlı, Murat Karateke, Elvina Almuradova

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

Kanser hastalarında ölümün en önemli nedeni uzak metastazlardır. Karaciğer ve akciğerden sonra üçüncü en sık uzak metastaz yeri kemiktir. Kanser tedavisinde yeni tedavi seçenekleri, metastatik kanserli hastaların sağkalım oranlarını artırmıştır. Bunun sonucu olarak, kemik metastazlarına bağlı morbidite oranları da artış göstermektedir. Patolojik kırıklar ve spinal felç gibi iskeletle ilgili olaylar, günlük aktivitelerde ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Ciddi iskelet ilişkili olaylardan kaçınmak için erken tanı ve profilaktik tedaviler gereklidir. Bu yazıda kemik metastazı için sistemik tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: kemik tümörleri; tümör metastazı; sistemik tedavi

The most important cause of mortality in cancer patients is distant metastases. The third most common distant metastasis after liver and lung is bone. New inventions in cancer treatment has improved the survival of patients with metastatic cancers. As a result, clinical courses of patients are prolonged, and followed by morbidity due to bone metastases. Skeletal-related events, such as pathological fractures and spinal paralysis, cause impairment in activities of daily life, and quality of life. To avoid serious skeleton related events, early diagnosis and a prophylactic treatment are required. In this article, systemic treatment options for bone metastases will be discussed.

Key words: bone neoplasms; neoplasm metastasis; systemic treatment

Kanser hastalarında ölümün en önemli nedeni uzak metastazlardır. Karaciğer ve akciğerden sonra üçüncü en sık uzak metastaz yeri kemiktir.[1] Kemik metastazları kanserde sık görülen komplikasyonlardandır. Bunların yaklaşık %80'ini ileri evredeki meme, prostat ve akciğer kanserli olgular oluşturur. Kanser tedavisindeki gelişmeler sayesinde hastaların sağkalım süreleri artmakta ve dolayısıyla kansere bağlı kemik metastazları sıklığı da artış göstermektedir. Kemik metastazlarına bağlı olarak gelişen iskelet ilişkili olaylar (*skeletal-related events* –SRE'ler) kemik metastazı ilişkili olumsuz olayları tanımlamak için kullanılan bir terimdir; patolojik kırık, metastaza bağlı cerrahi veya ışın tedavisi gereksinimi, omurilik sıkışması ve malign hiperkalsemiyi içerir.[2] Kemik metastazlarına bağlı SRE olması ölüm oranını %20'den %40'a çıkaran en önemli kötü prognostik faktörlerden birisidir.[3] İlk SRE atağından sonra ikincinin gelişmesi daha hızlı olabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada kemik metastazına bağlı olayların gelişmesinin yaşam süresini yarı yarıya indirdiği görülmüştür.[4,5] Yine bazı kaynaklarda SRE gelişen hastalarda medyan sağkalımın dört ay olduğu bildirilmektedir.[6] Bu nedenle kemik metastazlarının tedavi edilmesi onkolojinin en önemli sorunlarından biridir. Meme, akciğer, prostat, tiroid kanseri gibi hastalıklarda uzak metastazların %60'tan fazlasını kemik metastazı oluşturmaktadır.[7]

Kemik metastazlarında kemik yıkımı lehine denge bozulur ise osteolitik lezyonlar, kemik yapımı lehine denge bozulur ise osteoblastik lezyonlar görülür. Bazen de miks tip metastatik lezyonlar görülür. Kemik metastazları kanser tipine göre farklılık gösterir. Meme ve akciğer kanserinde osteolitik, prostat kanserinde daha çok osteoblastik metastaz görülse de bunlar miks tipte de olabilir.[8–13]

Kemik metastazı olan hastalar hiç bir belirti olmadan, rastlantısal olarak saptanabildiği gibi

• İletişim adresi: Prof. Dr. Ulus Ali Şanlı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, Bornova, İzmir
Tel: 0232 - 390 46 07 e-posta: ulus.ali.sanli@ege.edu.tr
• *Geliş tarihi: 1 Ekim 2019 Kabul tarihi: 6 Kasım 2019*

hiperkalsemi veya sinir basısına bağlı olarak nörolojik patoloji kliniğiyle de karşımıza gelebilir. Spinal kord basısı ve hiperkalsemi acil tedavi edilmesi gereken durumlardır.[14–16] Alt ekstermitede hissizlik, yürüme zorluğu, kauda ekina, bel ağrısı gibi şikâyetler spinal kord basısına, anoreksi, bulantı, kusma, poliüri, hiporefleksi, tremor ve konfüzyon ise malign hiperkalsemiye işaret eden belirtiler olabilir.[17]

Kemik metastazlarının saptanması için çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Kemik sintigrafisi (KS), 18F-fluorodeglukoz pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kemikteki metastazların saptanmasında kemik sintigrafisi duyarlılığı %86, özgüllüğü %81, PET/BT (pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi) için uygun olarak %90 ve %97, MR için ise bu %91 ve %95 olduğu bilinmektedir.[18–21] Kemoterapi, hedef tedaviler ve hormonal tedavi tümör boyutunu küçülterek ve ağrı sinyallerini engelleyerek ağrı azaltmada etkili olabilir.

Prostat kanserinde kastrasyon dirençli, semptomatik metastatik olgularda docetaksel kemoterapisinin hastalık tedavisinde ve tümör ilişkili kemik ağrılarının azaltılmasında önemli rolü vardır.[22]

Standart hormon tedavisinin amacı ise testosteron düzeyini medikal veya cerrahi olarak kastrasyon seviyelerinde tutmak ve metastatik odakların kontrolünü sağlayarak hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktır. Nüks eden ya da tanı anında metastatik olan hastalarda ADT (androjen deprivasyon tedavisi) standart tedavi yaklaşımıdır. Günlük onkoloji pratiğinde sık kullanılan ADT modaliteleri ise, cerrahi kastrasyon (orşiektomi), Gn-RH reseptör agonistleri ve antagonistleri ve anti androjenler, olarak sıralanabilir. On randomize kontrollü çalışmada, 1908 ileri evre prostat kanseri hastası ile yapılan meta-analizde LH-RH agonistleri (leuprolid, goserelin) arasında etkinlik ve genel sağkalım (OS) farkı saptanmamıştır.[23]

Androjen sentez inhibitörü olan abirateron ve androjen reseptör antagonisti olan enzalutamid ise farklı mekanizmalar ile apopitozisi indüklerken, kanser hücresinde büyüme ve gelişimi inhibe eder. Kastrasyon rezistans prostat kanserli hastaların tedavisinde abirateron ile enzalutamid karşılaştırması yapılan hiçbir Faz III denemesi yoktur ve bir ajanın diğerine göre seçilmesi toksisite profillerine ve hastaya özgü faktörlere dayanmaktadır.

ENZAMET (ANZUP 1304) çalışmasında 1125 metastatik hormon sensitif prostat kanserinde ADT ile 160 mg/gün enzalutamid ve standart nonsteroidal antiandrojenleri kıyaslanmış olup enzalutamid belirgin genel sağkalım farkı sağlamıştır (%72'ye karşı %80). Enzalutamid kolunda biyokimyasal ve klinik progresyon da daha geç görülmüştür. Ancak enzalutamid kolunda 7 (%1) hastada nöbet gelişmiştir.[24] Faz III ARCHES çalışmasında 1150 metastatik hormona duyarlı prostat kanseri hastasında enzalutamid + ADT kolunda 14,34 aylık medyan izlemde radyografik hastalıksız sağkalımda belirgin iyileşme görülmüştür (HR 0,39, %95 CI 0,30–0,50).[25]

Apalutamid, enzalutamidle benzer mekanizmaya sahip olan ancak santral sinir sistemi toksisitesi daha az görülen ajandır. TITAN çalışmasında 1052 hastada ADT + apalutamid ve plasebo koluna ayrıldı. Yüzde 11 hasta daha önceden docetaxel kemoterapisi almıştı. Yirmi üç aylık medyan izlemde genel sağkalım ADT + apalutamid kolunda belirgin artmış olarak görüldü (iki yıllık genel sağkalım %82'ye karşın %74).[26]

LATTITUDE çalışmasında kastrasyon sensitif metastatik prostat kanseri olup, en az iki yüksek risk faktörü (Gleason skoru 8'den büyük en az üç kemik lezyonu, visseral metastaz) olan hastalarda medyan sağkalım 53,3'e karşı 36,5 ay (HR 0,66, %95 CI 0,56–0,78) olduğu görüldü.[27] Abirateronun steroidle kombine şekilde kullanılması nedeniyle görülen en önemli yan etkiler bu nedenli idi.

Yüksek riskli (T3-T4 N0 M0, PSA >40ng/mL, Glisson 8–10 veya nod pozitif veya metastatik) prostat kanseri hastalarında abirateron etkinliğini araştıran diğer çalışma STAMPEDE'dir. Genel sağkalım %83'e karşı %76 oranla abirateron kolunda üstün çıkmıştır (HR 0,63, %95 CI 0,52–0,76). Hem metastatik hem de metastatik olmayan hasta grubunda etkinlik benzer olarak görülmüştür (HR 0,75 ve 0,61).[28,29]

Daha önce tedavi almamış, kastrasyon duyarlı ve kemik metastazları olan prostat kanserinde ADT ile ADT + dosetaksel tedavisini karşılaştıran CHAARTED çalışmasında 29 aylık izlemde kemoterapi + ADT kolu biyokimyasal, semptomatik, radyolojik olarak üstün olduğu görülmüştür. (20'ye karşı 12 ay, HR 0,61, %95 CI 0,52–0,72).[30] Yine STAMPEDE çalışmasında ADT tedavisine dosetaksel eklenmesi tek başına ADT tedavisine kıyasla belirgin genel sağkalım avantajı sağlamıştır (medyan 81 aya karşı 71 ay).[31]

Meme kanserinin tedavisinde östrojen etkilerini ortadan kaldıran hormonoterapi ajanları, hormon reseptör pozitif alt grupta hem adjuvan hem de metastatik hatta en sık kullanılan ajanlar arasındadır. Oligometastatik hastalıkta özellikle sadece kemiklerde metastazı olup, hastalık yükü az olan hastalarda ilk ve hatta yanıt durumuna göre ikinci tedavi seçeneği hormonoterapidir. Meme kanserinde kemik metastazlarının hormona hassas olduğu uzun yıllardan beri bilinen bir durumdur ve bu nedenle hastalar hormonoterapi

(anti-östrojenler) ve antirezorptif ajanların kombinasyonundan yarar görmektedir. Anti-östrojen tedaviler olan tamoksifen, aromataz inhibitörleri, fulvestrant ve onların CDK 4/6 inhibitörleriyle kombinasyonuyla belirgin tedavi yanıtları elde edilmektedir.[32] Hastalık yükü fazla olan, visseral metastazı olan hastalarda sadece anti-östrojen tedavisi yeterli olmayacağından bu hastalarda kemoterapi, hastalık tedavisi için gerekse de, hastaların genel durumu ve şiddetli ağrısı nedeniyle kemoterapiyi tolere etmesi zor olabilir. Bu nedenle, bu gibi durumlarda öncelikle lokal tedaviler uygulanıp sonrasında sistemik tedavi uygulanması daha iyi sonuçlar gösteriyor.

İzole kemik metastazları olan hastalarda hormon reseptörü pozitif durumda seçilecek en iyi tedavi yöntemi hormonoterapidir. Hangi ilaç ve ya kombinasyonun seçilmesi ise pre- ve post-menopoz durumuna göre belirlenir.

Metastatik hormon pozitif post-menopozal hastalar için adjuvan endokrin tedavi sonrası ilk sıra tedavi aromataz inhibitörü ile CDK 4/6 inhibitörü (palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib) kombinasyon tedavisi veya alternatif olarak bir steroidal anti-östrojen olan fulvestrant ve CDK4/6 inhibitörü kombinasyon tedavisi verilebilir.[32–34] CDK 4/6 inhibitörlerini baş başa karşılaştıran çalışma mevcut değildir, bu nedenle ilaç seçimi yan etki profiline göre hasta bazında yapılabilir. Hastalık yükü az olan hastalarda tek başına aromataz inhibitörü kullanımı da mümkündür. Adjuvan tedavide aromataz inhibitörü kullanan veya ilk hat endokrin tedavi sonrası progresyon gelişen, visseral krizi olmayan hastalarda fulvestrant yine etkin tedavi seçeneğidir. Agonistik etkileri olmaması nedeniyle fulvestranta direnç gelişimi de çok az görülmektedir.[35–38] Fulvestrantın CDK4/6 inhibitörleriyle kombinasyonunun etkinliğini gösteren MONALEESA, PALOMA, MONARCH çalışmalarında kombinasyon tedaviyle belirgin progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığı görüldükten sonra, bu tedavi şekli de FDA tarafından onaylanmıştır.[39]

Endokrin tedaviye direnç gelişiminde önemli faktörlerden biri de PIK3CA mutasyonunun olmasıdır. Bu mutasyonu taşıyan ve endokrin tedaviye direnç gelişmiş olgularda Fulvestrant ile birlikte PIK3 inhibitörü ALPESILIB kullanımı da onay almış tedavidir (11,0'e karşı 5,7 ay HR 0,65, %95 CI 0,50–0,85).[40] Ayrıca Everolimus (m-TOR inhibitörü) + eksemestan tedavisi de yine ikinci hat tedavide özellikle bu yol üzerinden etki ederek belirgin yanıt oranlarına sahiptir.[41]

SWOG S0226 çalışmasında, 707 metastatik hormon pozitif hastada fulvestrant + Aİ ile Aİ karşılaştırıldı. Progresyonsuz sağkalım (15 aya karşı 14 ay; HR 0,81, %95 CI 0,69–0,94) ve genel sağkalım (50 aya 42 ay; HR 0,82, %95 CI 0,69–0,98) istatiksel ve klinik olarak anlamlı saptandığı için diğer ajanlara ulaşılmadığında bu tedavi kombinasyonu da iyi bir seçenektir.[42]

Pre-menopozal hastalarda da genelde benzer tedavi seçenekleri olmakla birlikte bu kadınlarda fonksiyonel overlerin olması nedeniyle medikal ve ya cerrahi kastrasyonun da tedaviye eklenmesi gerekmektedir. Over supresyonu ve ablasyonu çalışmalarda aynı etkinlikte olduğu görülmüştür.[43] Medikal supresyon sağlamak için GNRH inhibitörleri (goserelin gibi) kullanılmaktadır. Premenopozal kadınlarda tamoksifen ilk tercih endokrin tedavi olarak bilinir. Bu kanıtlar eski çalışmalara dayansa da güncelliğini korumaktadır.[44]

Küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) alanında yapılan çalışmalarda hastalığın tedavisine yönelik kemoterapi ajanları kemik rezorpsiyonunu yavaşlatır ve iskelet sistemi ilişkili olayların sıklığını azaltır.[45]

EGFR *(epidermal growth factor receptor)* mutasyonuna yönelik ajanlarının kullanıma girmesiyle birlikte yapılan çalışmalarla EGFR sinyal yolağının kemik metastazlarının oluşumunda önemli yere sahip olduğu gösterilmiştir.[45] Sistemik tedavide öncelikle mutasyon belirlenmesi için doku veya likid biyopsi analizleri yapılarak EGFR, ALK, ROS yolağını aktive edici mutasyonları olup olmadığı değerlendirilir. Tümör hücrelerinin profilerasyonunu artırması üzerinden kemik metastazlarının yayılımına neden olan bu yolağın aktivitesinin durdurulması KHDAK olup EGFR mutasyonu saptanan ve kemik metastazları bulunan hastalarda değerli bir tedavi seçeneğidir. Anti-EGFR ajanların RANKL üzerinden de osteoklast aktivitesini durdurduğu ve osteoblastik aktiviteyi artırdığı da artık bilinenler arasındadır.[46] Tam olarak mekanizması bilinmese de özellikle tedaviye iyi yanıt veren hastalarda osteoblastik reaksiyonun şiddetli olduğu, görüntülemelerde artmış aktiviteye bağlı olarak yanlışlıkla hastalık progresyonu olarak kabul edilebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.[47] EGFR aktive edici mutasyonu KHDAK olgularının %15'inde görülmektedir. Asya popülasyonunda bu mutasyonunun %22–62 oranında görüldüğü bilinmektedir.[48] Akciğer kanserinin sistemik tedavisinde vazgeçilmez kemoterapötik ajan olan platinlerle tek başına EGFR tirozinkinaz inhibitörlerinin (TKİ) karşılaştırıldığı 13 Faz III çalışmanın meta-analizi sonucunda TKİ'lerinin progresyonsuz sağkalımı belirgin uzattığı saptandı HR 0,43, %95 CI 0,38–0,49).[49] Erlotinib ve gefitinib birinci, afatinib ikinci jenerasyon ilaçlardır. Ekson 19 delesyon ve 21 mutasyon saptandığı zaman kullanılabilen erlotinib ve gefitinibe ek olarak, afatinib S768I, L861Q, ve G719X mutasyonlarında da kullanılabilir. Afatinib, erlotinib ve gefitinibe göre daha potent ajan olsa da yan etki profili de daha ciddidir. Anti-EGFR TKİ'leriyle tedavi progresyona kadar devam edilmelidir. Tedavi sırasında direnç gelişen hastalarda

T790M mutasyon analizi istenmeli ve pozitif saptandığı durumlarda Osimertinib tedavisine geçiş yapılmalıdır. Osimertinib birinci ve ikinci kuşak TKİ'lerine direnç gelişen T790M mutasyonu saptanan olgularda pemetrekset/platin bazlı kemoterapiyle kıyaslandığı Faz III çalışmada progresyonsuz sağkalım (10,1 aya karşı 4,4 ay; HR 0,30, %95 CI 0,23–0,41) ve objektif yanıtta belirgin başarı göstermiştir. (%71'e %31; OR 5,4, %95 CI 3,47–9,48).[50]

ALK (anaplastik lenfoma kinaz) mutasyonu saptanan durumlarda bu yolak üzerinden etki eden TKİ'leri crizotinib, alektinib, ceritinib, brigatinible tedavi verilebilir. Alk mutasyonu KHDAK olguların %5'inde görülebilir. Sıralı tedavi tercih edilmekle birlikte alektinib ve brigatinib daha potent ajanlar olması ve beyin kan bariyerini daha iyi geçmeleri nedeniyle bu gibi olgularda ilk tercih TKİ olabilir.[51] Crizotinib ve ceritinib ROS mutasyonu pozitif olan KHDAK hastalarında başarılı sonuçlar gösteren ilaçlardır. ALK/ROS yolağı tirozin kinaz inhibitörlerine direnç gelişen olgularda Lorlatinib tedavisine geçilebilir. Yapılan FAZ II çalışmada 1 ve daha fazla TKI kullanmış ve progresyon gelişmiş hastalarda %47 oranında genel yanıt görülmüştür.[52] Mutasyonların saptanmadığı ve ya çoklu hat TKİ sonrası progrese olan olgularda kombinasyon veya tek ajan olarak sitotoksik tedavi rejimleri kullanılsa da, kemoterapötik ajanların sonraki hatlarda etkinliği az ve yan etki profili ise çok olduğu unutulmamalıdır.

Kemik metastazları olan solid tümörlerde antirezorptif ajanlar bisfosfonatlar ve denosumabdır. Denosumab nükleer faktör kappa B ligandının reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Osteoblast ile osteoklast arasında en önemli etkileşim yolu olan RANK-RANKL ilişkisini hedef alan bu ajan böylelikle osteoklast aktivasyonunu engelleyerek kemik rezorpsiyonunu önlemiş olur. Denosumab özellikle meme, akciğer ve prostat kanserinin kemik metastazlarına bağlı oluşabilecek iskelet ilişkili olayları azaltmakta etkili bir ilaçtır.

Prostat kanseri hastalarında denosumab ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada bilinen kemik metastazı olmayan ancak bu açıdan yüksek riskli olan hastalarda denosumab uygulanması kemik metastazı oluşum riskini belirgin azalttığı görülmüştür. (29,5 ve 25,2 ay, HR 0,85, %95 CI 0,73–0,98).[53]

Denosumabın bir bisfosfonat olan zoledronik asitle karşılaştırıldığı üç büyük FAZ III çalışmanın sonuçları denosumabın zoledronik asite göre ilk iskelet ilişkili olay riskini azalttığını, bu olaya ve malign hiperkalsemiye kadar geçen süreyi artırdığı gösterilmiştir (HR 0,83, %95 CI 0,76–0,90). Çalışmaların hiç birinde zoledronik asit ve denosumab ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından yarar saptanmasa da iskelet ilişkili olayların azalması olguların hayat kalitesinde belirgin iyileşme sağlamıştır.[54–58]

Dört haftada bir 120 mg subkutan olarak uygulama bu ilacın daha az sıklıkta kullanılabilmesi için yapılmış Faz II çalışmada tedavi arası uzun olan hastalarda tümör döngüsünü gösteren parametrelerde artmış olması nedeniyle daha uzun aralıklı dönemlerle kullanımı şu an için uygun görülmemektedir.

Yan etki profiline baktığımız zaman hem bisfosfonat hem denosumab hipokalsemi riski taşısa da denosumab daha potent bir ajan olması nedeniyle hipokalsemi görülme riski daha fazladır. Her iki ajanı uygularken böbrek fonksiyon testleri göz önünde bulundurulmalı, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda derin hipokalsemi riski nedeniyle, denosumab tedavisinde dikkatli olunmalıdır.[56] Tedavi süresince hastaların D vitamin düzeyleri, serum kalsiyumu ve böbrek fonksiyon testleri monitörize edilmelidir. Antirezorptif tedavi uygulanan hastaların günlük 1000 mg kalsiyum ve 800İU vitamin D3 almalarına dikkat edilmelidir.

İlaç ilişkili çene kemiği osteonekrozu hem bisfosfonatlar hem de denosumabla görülebilecek ciddi bir yan etkidir. Denosumabın açık etiketli çalışmasında çene osteonekrozu görülme riski tedavinin ilk yılında 1,1 ikinci yılında 3,7 ve sonraki her yıl için 4,6 olarak görülmüştür.[59] Bu komplikasyonun önlenmesi için tedavi başlamadan önce hastaların ağız ve diş sağlığının kontrol edilmesi ve gereken tedavi ve önlemlerin alınması tedavi sürecinde ağız içi invaziv işlemlerin yapılmaması konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Kemik metastazlarının tedavisinde genel yaklaşım olarak oligo-metastaz ve yaygın metastaz ayrımı yapılmalı, her iki durumda altta var olan kanserin biyolojik seyri ve sistemik tedavi olanakları değerlendirilmelidir. Kırık riski, spinal kord basısı riski gibi morbidite söz konusu mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Klinik seyir, ağrı azaltma ihtiyacı, var olan kanserin yaygınlığı ve tedaviye duyarlı olup olmadığı multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve tedavi kararları bu prensiplerle uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002;2(8):584–93. Crossref
2. Coleman R. Management of bone metastases. Oncologist 2000;5(6):463–70. Crossref
3. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer 2007;110(8):1860–7. Crossref

4. Hirsh V, Saad F, Lipton A, Cook RJ, Langer CJ, Smith MR, Brown JE, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. J Thorac Oncol 2008;3(3):228–36. **Crossref**
5. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non small cell lung cancer: a retrospective study. Lung Cancer 2007;57(2):229–32. **Crossref**
6. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. The cost of treatment of skeletal related events in patients with bone metastases from lung cancer. Oncology 2004;67(5-6):390–6. **Crossref**
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27:165–76. **Crossref**
8. Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, Valentin-Opran A, Edouard CM, Meunier PJ. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. Cancer 1983;51(5):918–24. **Crossref**
9. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. J Urol 2008;180(3):1154–60. **Crossref**
10. Coleman RE. The role of bone markers in metastatic bone disease. Cancer Treat Rev 2006;32(Suppl 1):1–2. **Crossref**
11. Ara T, Declerck YA. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. Eur J Cancer 2010;46(7):1223–31. **Crossref**
12. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004;350(16):1655–64. **Crossref**
13. Saki N, Aboun S, Farshdousti Hagh M, Asgharei F. Neoplastic bone marrow niche: hematopoietic and mesenchymal stem cells. Cell J 2011;13(3):131–6. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584472/
14. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. 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(5):1082–90. **Crossref**
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. 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(11):879–82. **Crossref**
16. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 2004;100(12):2613–21. **Crossref**
17. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. Current medical diagnosis and treatment 2014, 53rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2014.
18. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol 2011;21(12):2604–17. **Crossref**
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Breast Cancer NCCN Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA: NCCN, 2014. Ver. 2. Erişim: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
20. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, Suzuki T, Nishimura T. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(11):1253–8. **Crossref**
21. Wu LM, Gu HY, Zheng J, Xu X, Lin LH, Deng X, Zhang W, Xu JR. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging 2011;34(1):128–35. **Crossref**
22. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, Kouri CE, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(2):149–58. **Crossref**
23. Klotz L, O'Callaghan CJ, Ding K, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Malone S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Crook JM. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR7/SWOG JPR7/CTSU JPR7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013(abstract #3). J Clin Oncol 2011;29:7(Suppl):3. **Crossref**
24. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121–31. **Crossref**
25. Armstrong AJ, Zelig Szmulewitz R, Petrylak DP, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev BY, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen LF, Stenzl A. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial (abstract). J Clin Oncol 37, 2019(suppl 7S; abstr 687). Erişim: https://meetinglibrary.asco.org/record/170727/abstract
26. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381(1):13–24. **Crossref**
27. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Antolin AR, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Porre PD, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017;377(4):352–60. **Crossref**
28. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillessen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar BMK, James ND; The STAMPEDE Investigators. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol 2018;29(5):1235–48. **Crossref**

29. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Sanden SV, Porre PD, Roiz J, Abogunrin S, Koufopoulou M, Fizazi K. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. Eur J Cancer 2018;103:78–87. Crossref

30. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–46. Crossref

31. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med 2017;377:338. Crossref

32. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925–36. Crossref

33. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29(7):1541–7. Crossref

34. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2017;35(32):3638–46. Crossref

35. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22(9):1605–13. Crossref

36. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009;27(27):4530–5. Crossref

37. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, Osborne CK, Robertson JFR. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 2005;104(2):236–9. Crossref

38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenkov Y, Martin M. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst 2014;106(1):djt337. Crossref

39. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol 2017;35(25):2875–84. Crossref

40. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380(20):1929–40. Crossref

41. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366(6):520–9. Crossref

42. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Linden HM, Livingston RB, Hortobagyi GN. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1226–34. Crossref

43. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, Robert NJ, Budd GT, Paradelo JC, Natale RB, Bearden JD, Mailliard JA, Osborne CK. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1998;16(3):994–9. Crossref

44. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. J Clin Oncol 1991;9(7):1283–97. Crossref

45. Kolaczkowska M, Junik R, Rzymkowska M, Kramer L. The effect of chemotherapy on bone metabolism in patients with non-small cell lung cancer. Pneumonol Alergol Pol 1998;66(5-6):283–9.

46. Lu X, Wang Q, Hu G, Van Poznak C, Fleisher M, Reiss M, Massague J, Kang Y. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis. Genes Dev 2009;23(16):1882–94. Crossref

47. Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, Faller M, Souquet P, Zalcman G, Perol M, Fraboulet G, Oliveiro G, Fraipont FD, Quoix E, Lantuejoul S, Milleron B, Moro-Sibilot D. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. J Thorac Oncol 2010;5(4):491–6. Crossref

48. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, Heeroma K, Itoh Y, Cornelio G, Yang PC. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol 2014;9(2):154–62. Crossref

49. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JCM, Chu DT, Zaatar A, Sanchez JAO, Vu VV, Au JSK, Inoue A, Lee SM, Gebski V, Yang JCH. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013;105(9):595–605. Crossref

50. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, Jack ID, Gadgeel S, Schultz K, Singh M, Chin E, Parks M, Lee D, DiCecca RH, Lockerman E, Huynh T, Logan J, Ritterhouse LL, Le LP, Muniappan A, Digumarthy S, Channick C, Keyes C, Getz G, Dias-Santagata D, Heist RS, Lennerz J, Sequist LV, Benes CH, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA, Shaw AT. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov 2016;6(10):1118–33. **Crossref**

51. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379(21):2027–39. **Crossref**

52. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, Riely GJ, Ou SHI, Clancy JS, Li S, Abbattista A, Thurm H, Satouchi M, Camidge DR, Kao S, Chiari R, Gadgeel SM, Felip E, Martini JF. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2019;37(16):1370–9. **Crossref**

53. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Poppel HV, Chin J, Morote J, Veiga FG, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2012;379(9810):39–46. **Crossref**

54. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011;377(9768):813–22. **Crossref**

55. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, Qin R, Go RS, Grubbs SS, O'Connor T, Velasco MR, Weckstein D, O'Mara A, Loprinzi CL, Shapiro CL. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(1):48. **Crossref**

56. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010;28(35):5132–9. **Crossref**

57. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29(9):1125–32. **Crossref**

58. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynskyy B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 2012;48(16):3082–92. **Crossref**

59. Stopeck AT, Warner DJ. Response to letter to the Editors-Safety of long-term denosumab therapy. Support Care Cancer 2017;25(2):353–5. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:614–621
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.80
DERLEME

Metastatik kemik lezyonlarında radyoterapinin yeri

Radiotherapy in bone metastases

Korhan Özkan, Tarık Sarı

S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Solid organ metastazları, en sık akciğerlere sonra karaciğere ve üçüncü olarak da kemiğe olur. Kemik metastazları olan kişi, hayatının sonuna gelmiş bir hasta olarak değerlendirilmemelidir. Özellikle son zamanlarda, hem kemoterapi hem de radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak, hastalar uzun yıllar yaşayabilmektedir. Soliter kemik metastazlı hastalarda, primer kemik tümörlü hastalarda olduğu gibi, iyileşme dahi olabilir. Kemik metastazı olan hastalara uygulanan radyoterapinin amacı; hastanın hayat kalitesini arttırmak, iskelet fonksiyonlarının devamını sağlamak, ağrı kesici kullanımını azaltmak ve mümkünse ortadan kaldırmaktır. Bunları başarmak için; tümör progresyonunu, patolojik kırık oluşumunu ve spinal kord basısını engellemek ya da ortadan kaldırmak, ana amaçlar arasında yer alır. Metastatik kemik lezyonlu hastaların tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemi unutulmamalı ve plansız cerrahi girişim yapılmamalıdır. Hastalarda uygulanacak tedavi yaklaşımında radyoterapi; uzun kemiklerin metastatik lezyonlarında Mirels'in skorlama sitemine göre, vertebral metastazlarda ise NOMS çatısına göre belirlenmelidir. Ayrıca, metastazlı hastalarda uygulanan radyoterapi, kırık kaynamasını engellemek bir yana, tümör hücrelerini yok ederek kaynama için uygun ortam da hazırlar.

Anahtar sözcükler: kemik metastazları; radyoterapi

Solid organ metastases most commonly occur in the lungs, then in the liver, and third in the bone. A patient with bone metastases should not be considered as a person who has come to the end of his life. Patients can survive for many years, especially due to recent developments in both chemotherapy and radiotherapy. Healing may occur in patients with solitary bone metastases as in patients with primary bone tumors. The aim of radiotherapy in patients with bone metastasis is to improve the quality of life, to maintain skeletal functions, and to reduce and if possible to stop the use of painkillers. To accomplish these, the main objectives are to prevent or eliminate tumor progression, pathological fracture formation, and spinal cord compression. The importance of multidisciplinary approach in the treatment of patients with metastatic bone lesion should not be forgotten, and no surgery should be performed without such a treatment plan. Radiotherapy, as a treatment modality in patients who have metastatic lesions of the long bone, should be planned according to the Mirels' scoring system whilst in patients with vertebral metastasis according to the NOMS framework. In addition, radiotherapy in patients with metastases, aside from preventing fracture union, destroys tumor cells and therefore provides a suitable environment for union.

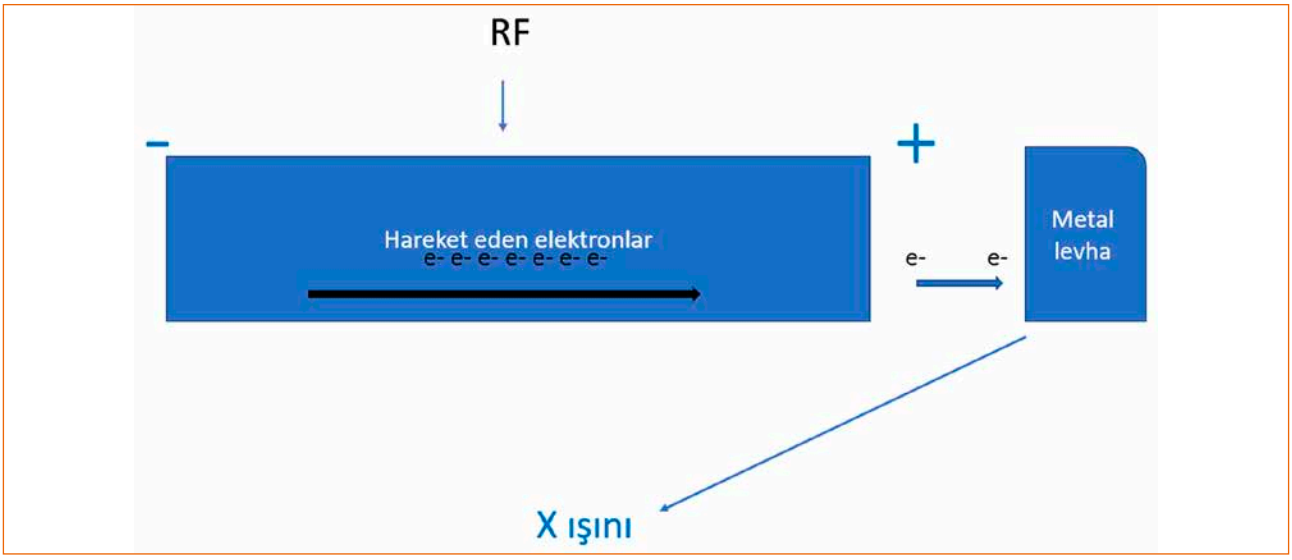
Key words: bone metastases; radiotherapy

Solid organ metastazları en sık akciğerlere, sonra karaciğere ve üçüncü olarak da kemiğe olur. Kemik metastazları olan kişi, hayatının sonuna gelmiş bir hasta olarak değerlendirilmemelidir. Özellikle son zamanlarda, hem kemoterapi hem de radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak, hastalar uzun yıllar yaşayabilmekte ve soliter kemik metastazlı hastalarda, primer kemik tümörlü hastalarda olduğu gibi iyileşme dahi olabilmektedir.

İtalya'da yılda 35.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yılda 400.000 yeni kemik metastazlı hasta teşhis edilmektedir. Bu metastazların %85'ini meme, prostat ve akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Yine, kemik metastazlı hastaların %20'sinde metastaz ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır.[1]

Bu hastalarda hem cerrahi girişim, hem kemoterapi hem de radyoterapi planlaması yapılırken en önemli unsurlardan biri de yaşam beklentisinin ortaya

• İletişim adresi: Prof. Dr. Korhan Özkan, S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eğitim Mahallesi, Dr. Erkin Cad. 34722, Kadıköy, İstanbul Tel: 0532 - 224 24 48 e-posta: korhanozkan76@gmail.com
• *Geliş tarihi: 31 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*



Şekil 1. Elektronlar negatif kutuptan pozitif kutba doğru hareket ederken, dışarıdan radyofrekans dalgaları (RF) verilerek bu elektronlar çok yüksek hızlara ulaştırılır. Yüksek hızlı elektronlar metal bir levhaya çarptırılarak X ışınlarının ortaya çıkması sağlanır.

konmasıdır. Özellikle Forsberg ve ark.'nın son yıllarda popülarize ettiği PATHFx yöntemiyle, hastaların olası yaşam süreleri önemli doğruluk oranıyla ortaya konulabilmektedir. Bunun için 10 prognostik özellik belirlenmiştir[2–4]:

1) Cerrahi sırasındaki yaş
2) Cinsiyet
3) Cerrahi endikasyon (patolojik ya da oluşmak üzere olan kırık)
4) Tek ya da çoklu metastaz
5) Cerrahın hastayla ilgili yaşam beklentileri
6) Organ metastazlarının varlığı ya da yokluğu
7) Lenf nodu metastazlarının varlığı ya da yokluğu
8) Lenfosit sayısı
9) Ameliyat öncesi hemoglobin değeri
10) Hastanın primer onkolojik tanısı

Metastazlara bağlı iskelet sistemini ilgilendiren olaylara baktığımızda; ağrı, patolojik kemik kırıkları, spinal kord basısı ve hiperkalsemi ön sıralarda bulunmaktadır. Tedavimizde amaç, bu komplikasyonları engellemek ya da ortadan kaldırmaktır. Radyoterapi işte bu noktada giderek artan bir rol oynamaktadır. Özellikle teknolojik gelişmelere paralel olarak da, tedavi etkinliğinde önemli gelişmeler gözlenmektedir.

Radyoterapide kullanılan X ve gama ışınları aslında birer elektromanyetik enerji çeşididir. Radyasyon tedavisi etkinliğini, direkt olarak DNA'da hasar yaratarak, indirekt olarak ise çeşitli serbest radikaller oluşturup bunlar üzerinden hücre DNA hasarı yaparak gösterir.[5]

Klinik radyoterapi uygulaması üç şekilde olur:

1) Eksternal ışıma radyasyonu (konvansiyonel X ışını kullanılarak yapılan radyoterapi)
2) Brakiterapi
3) Radyonükleotid tedavisi

Kemik metastazı olan hastalara uygulanan radyoterapinin hedefi; hastanın hayat kalitesini arttırmak, iskelet fonksiyonlarının devamını sağlamak, ağrı kesici kullanımını azaltmak ve mümkünse ortadan kaldırmaktır. Bunları başarmak için; tümörün ilerlemesini, patolojik kırık oluşumunu ve spinal kord basısını engellemek ya da ortadan kaldırmak gerekir.

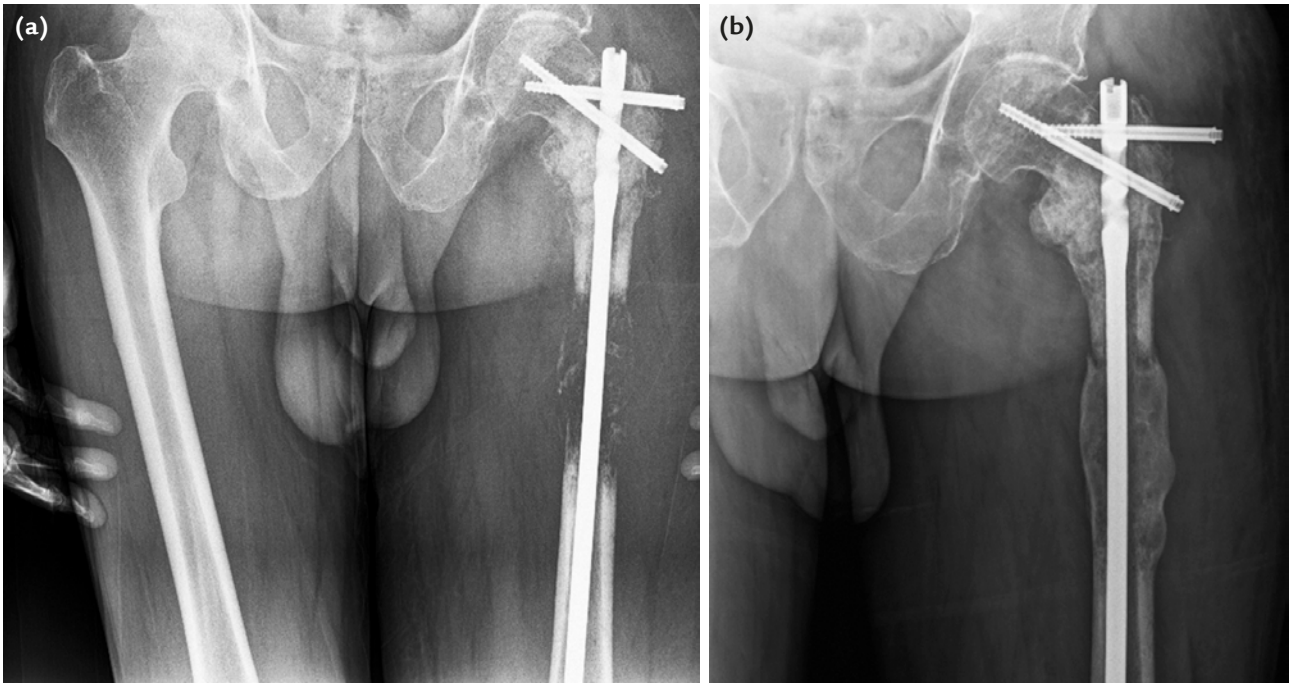
Konvansiyonel radyoterapide kullanılan X ışınını elde etmek için; elektronlar negatif kutuptan pozitif kutba doğru hareket ettirilirken, radyofrekans dalgaları gönderilerek bu elektronların hızları arttırılır ve hızlanmış elektronlar metal levhaya çarptırılır. Bu yüksek hızla çarpmanın etkisiyle de metal levhadan X ışını *(X-ray)* yayılır. Bu düzeneğe *"linear accelarator"* denilir (Şekil 1).

Metastatik kemik lezyonlarında radyoterapi dozuna baktığımızda, genel olarak;

8 Gy → Tek doz

20 Gy → 5 Seansta (seans başına 4 Gy)

30 Gy → 10 Seansta (seans başına 3 Gy)



Şekil 2. Renal hücreli karsinom metastazı olan hastada çivi ile internal tespit sonrası radyoterapi verilmesi ve kallus oluşumu (20 Gy / 5 seans).

olarak verilmektedir (1 Gy [Gray]; ışınlanan maddenin her kilogramına bir jul enerji veren radyasyon miktarıdır).[6–8] Tek dozluk tedavi çoğunlukla, genel durumu bozuk olan ve mobilitesinde güçlük çekilen hastalarda tercih edilir. Ancak, tek doz alan hastalarda ilerleyen dönemlerde tekrar radyoterapi gerekliliği 2,6 kat daha fazladır.[9] Genel olarak, radyoterapi sonrası hastaların %85'inde ağrı yanıtı alınır, tam ağrı yanıtı hastaların ancak %30'unda olur. Radyoterapi sonrası ağrının azalması tümör hücrelerinin sayısının azalmasının yanı sıra inflamatuvar hücre sayısındaki azalmaya da bağlıdır. Ağrı yanıtı genellikle ilk dört haftada maksimuma ulaşır ve ortalama 15 hafta sürer.[10–12]

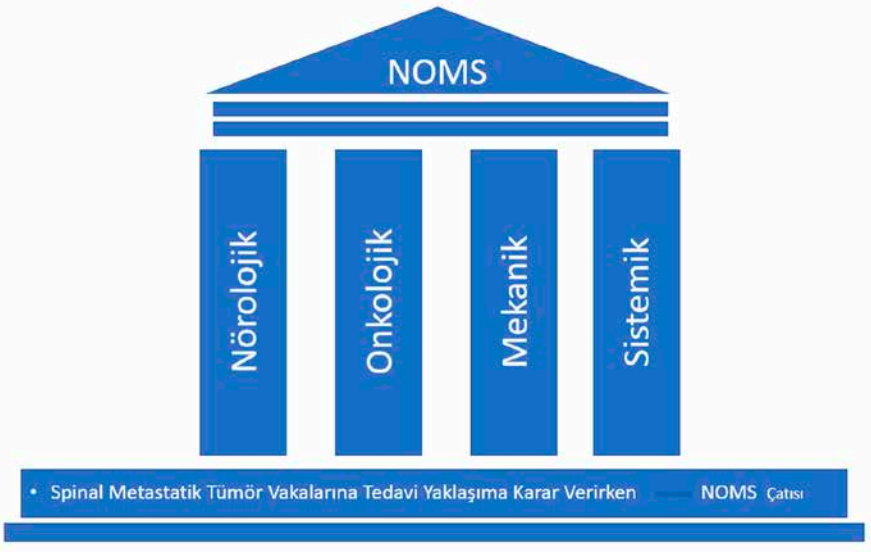
Uzun kemik metastazlarında tedaviyi planlarken, bazı tartışmalara rağmen, çoğunlukla Mirels skorlama sistemi kullanılmaktadır.[13] Kemik metastazlı hastanın skoru "7" ve altında ise genellikle radyoterapi tek başına tedavide kullanılırken, "8" ve üzerindeki puanlarda cerrahi, sonrasında ise radyoterapi tercih edilmektedir.

Uzun kemiklerde patolojik kırık nedeniyle uygulanan cerrahi tespit ya da protezle rekonstrüksiyon sonrası radyoterapi; makroskopik ya da mikroskopik olarak geride kalan tümör hücrelerini yok etmek, tümör regresyonuna bağlı tekrar cerrahi ihtimalini azaltmak ve kemik kaynamasını sağlamak amacıyla uygulanmalıdır (Şekil 2).

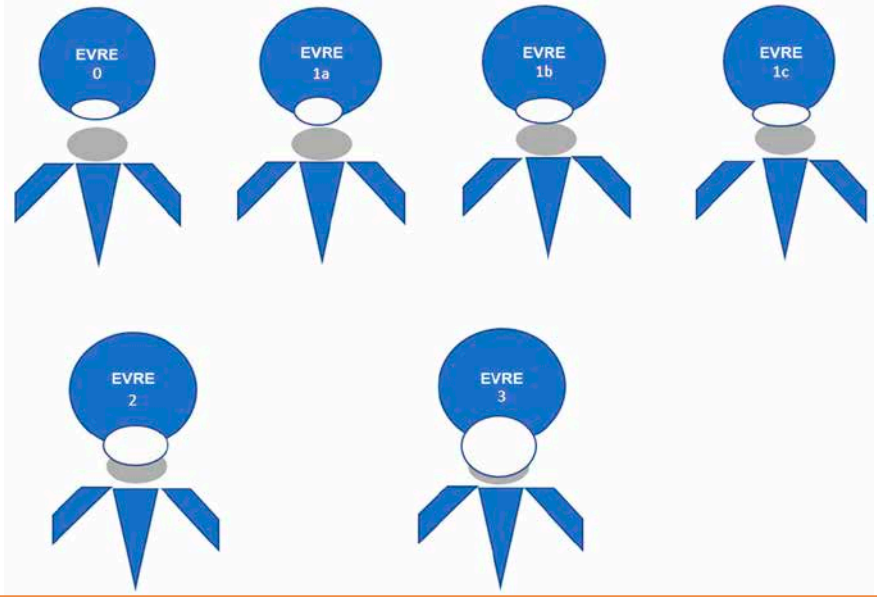
Günümüzde sıklıkla, *"CT scan"* simülasyonunun uygulandığı üç boyutlu konformal radyoterapi yapılmaktadır. Böylece, çevre sağlıklı dokulara verilen radyoterapi miktarı minimuma indirilirken, hedef tümörlü bölgenin asıl dozu alması sağlanabilmektedir. Diğer bir radyoterapi yöntemi ise son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanan stereotaktik radyoterapidir. Beyin cerrahisinde kullanılan bu yöntem *"gamma knife"* ile aynı prensiple çalışmakta olup, düşük enerjili çok sayıda ışını hedef noktada birleştirerek çok yüksek dozda bir enerjiye ulaşma prensibine dayanır.

Her bir fraksiyonda yüksek doz, yani 10 Gy'den fazla enerjinin hedef noktada birleştirilerek uygulanmasıyla, tümör hücrelerindeki DNA hasarının yanı sıra tümör vaskülaritesindeki azalma için direkt etki sağlanmış olur.[5]

Stereotaktik radyoterapi endikasyonları arasında; vertebra gövde lezyonları, lezyon çapının 5 cm'den az olması, semptomatik spinal kord basısının bulunmaması ve hedef radyoterapi hacminde en fazla üç vertebra bulunması yer alır. Semptomatik spinal kord basısı varsa, stereotaktik radyoterapi ancak cerrahi olarak dekompresyon yapıldıktan sonra verilebilir; çünkü, spinal kordu hedef alan stereotaktik radyoterapide, geri dönüşümsüz miyelopati ve sinir arazı riski vardır.[14]



Şekil 3. Omurga metastazlarında tedaviye karar verirken NOMS çatısı; nörolojik (spinal kord basısına göre), onkolojik (metastaz yapan tümörün radyosensitivitesine), omurganın mekanik stabilitesine ve sistemik yani hastanın operasyonu tolere edip edemeyeceğine göre karar verilir.



Şekil 4. Evre 0, sadece kemik tutulumu; Evre 1a, tekal sak deformasyonu olmadan epidural kompresyon; Evre 1b, kord teması olmadan tekal sak deformasyonu; Evre 1c, kord temasıyla birlikte tekal sak deformasyonu; Evre 2, Beyin-omurilik sıvısının bir kısmının korunmasıyla birlikte kord kompresyonu; Evre 3, beyin-omurilik sıvısının tamamen silinmesiyle birlikte kord kompresyonu (Evre 0–1c, düşük evre; Evre 2–3, yüksek evre olarak adlandırılır.)

Metastatik spinal kord kompresyonu; %70 olasılıkla torasik, %20 lomber ve %10 servikal vertebrada meydana gelmektedir.

2013 yılında Laufer ve ark.'nın yayımladığı, *The NOMS Framework* (NOMS çatısı) adlı makale, spinal metastatik tümörlere yaklaşımda önemli yol gösterici kaynak olmuştur.[15] Bu çatıda; hastalar nörolojik, onkolojik, mekanik ve sistemik durumlarına göre değerlendirilir (Şekil 3). Hasta nörolojik olarak, vertebral lezyonun spinal kord basısına göre, düşük ya da yüksek evreli olarak sınıflandırılır (Şekil 4). Onkolojik olarak ise tümör hücrelerinin radyosensitivitesi değerlendirilir.

Meme ve prostat radyosensitivite olarak +++; akciğer, melanom ve tiroid ++; böbrek ise -'dir (Tablo 1).

Hastanın mekanik olarak spinal instabilitesi olup olmadığına, omurga instabilite neoplasti skoru kullanılarak; sistemik olarak cerrahiyi tolere edip edemeyeceğine ise, hastanın ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* ya da Karnofsky Performans skorlamasına göre karar verilir.[15]

OLGU ÖRNEĞİ

Yedi yaşında metastatik servikal lezyonu olan hastada, yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu, instabil bir lezyon, radyosensitif bir tümör (Ewing sarkom) ve cerrahiyi tolere edebilecek genel durum mevcuttu. NOMS çatısına bu bilgiler yerleştirilerek hastanın tedavisi planlanmış ve posterior stabilizasyon sonrası konvansiyonel eksternal radyoterapi uygulanmıştır (Şekil 5).

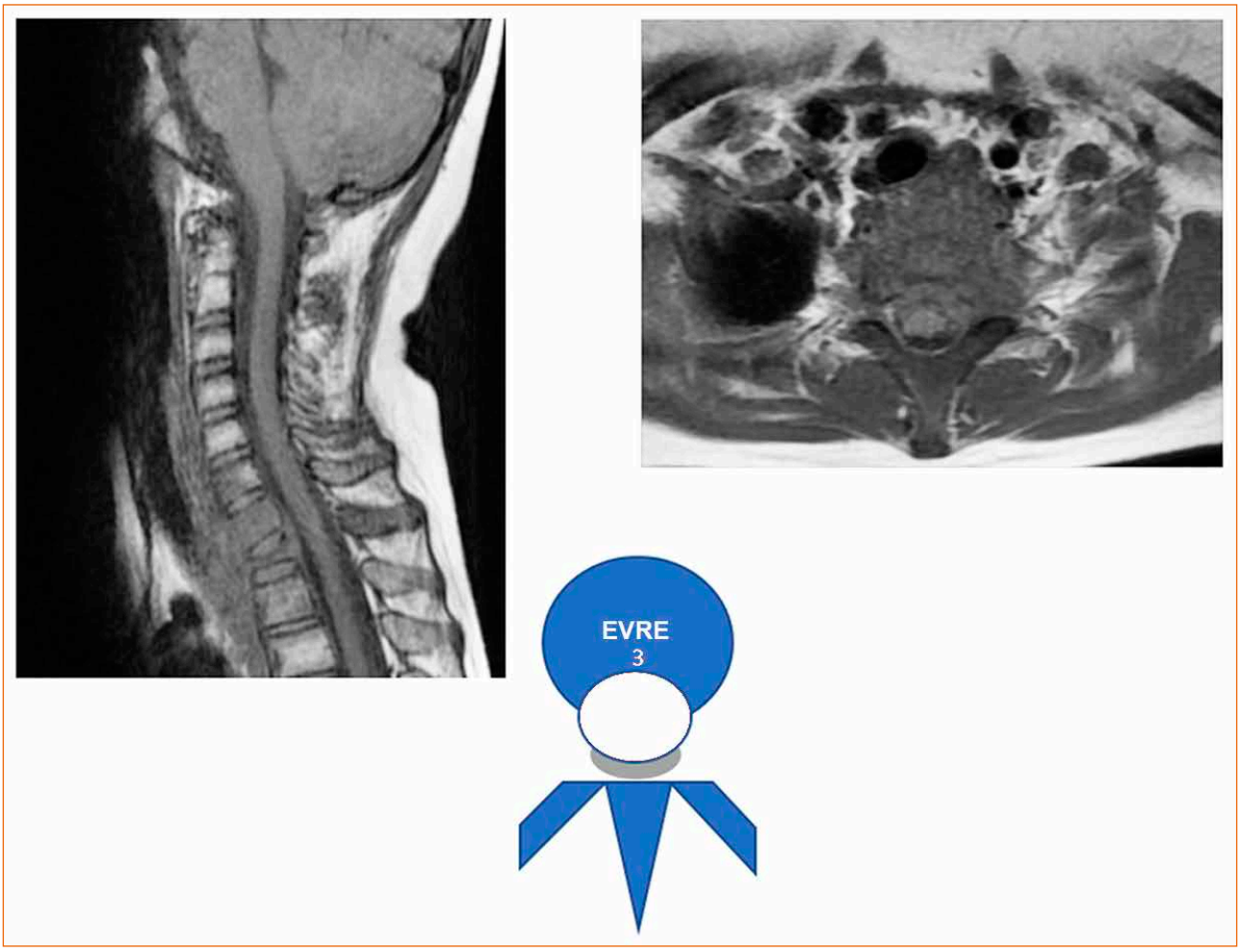
Benzeri hasta grubuna, semptomatik spinal kord kompresyonu sonrası dekompresif cerrahi ve cerrahi sonrası üç boyutlu konformal ya da stereotaktik radyoterapi uygulanabilir. Dozlar 20 Gy (4 Gy/seans) ya da 30 Gy (3 Gy/seans) şeklindedir. Ancak, hastanın eşlik eden morbiditeleri nedeniyle opere edilemeyecek ya da kısa yaşam beklentisi mevcutsa, cerrahi uygulanmadan tek doz konvansiyonel radyoterapi de uygulanabilir.[5]

Hastaların %50'sinde radyoterapi sonrası ortalama bir yılda ağrılar tekrar ortaya çıkabilir. Bu durumda, tek doz 8 Gy ya da seans başına 4 Gy olmak üzere 20 Gy tekrar radyoterapi verilebilir. Yine, radyoterapi almış hastaların %40'ında radyoterapi sonrası ağrıda yeterli azalma olmayabilir, hatta cevapsızlık olabilir; bu durumda da, ilk radyoterapinin dört hafta sonrasında tekrar radyoterapi yapılmaya başlanabilir.[16]

Diğer bir radyoterapi yöntemi olan brakiterapinin, son zamanlarda konvansiyonel radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak kullanımı azalmış olsa da, lokalize

Tablo 1. NOMS çatısı

Nörolojik	Onkolojik	Mekanik	Sistemik	Karar
Düşük evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyosensitif	Stabil		Konvansiyonel radyoterapi
Düşük evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyosensitif	Stabil değil		Stabilizasyon ve takiben konvansiyonel radyoterapi
Düşük evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil		Stereotaktik radyoterpi
Düşük evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil değil		Stabilizasyon ve takiben stereotaktik radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyosensitif	Stabil		Konvansiyonel radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyosensitif	Stabil değil		Stabilizasyon ve takiben konvansiyonel radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil	Cerrahiyi tolere edebilir	Dekompresyon/stabilizasyon ve takiben stereotaktik radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil	Cerrahiyi tolere edemez	Konvansiyonel radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil değil	Cerrahiyi tolere edebilir	Dekompresyon/stabilizasyon ve takiben stereotaktik radyoterapi
Yüksek evreli epidural spinal kord kompresyonu	Radyorezistan	Stabil değil	Cerrahiyi tolere edemez	Stabilizasyon ve takiben konvansiyonel radyoterapi



Şekil 5. NOMS çatısına göre hasta tedavi planlaması.

kemik metastazlı ve ağrılı hastalarda, özellikle radyoaktif iyodin (I^{125}) tanelerinin bir kanül yardımıyla kemik içine yerleştirilmesiyle, yüksek doz radyasyon düzeyine lokal olarak ulaşılmış olur. Brakiterapi dozunun %95'i patolojik dokuya 8–10 ay içinde verilmiş olur.[17]

Palyatif radyoterapiye uygun olmayan, çoklu metastazlı ve yaygın ağrıları olan hastalarda, radyoizotoplar kullanılarak diğer bir radyoterapi türü uygulanır. Strontium 86, samarium 153 ve rhenium 186, artmış osteoblastik aktiviteli alanlara selektif olarak radyasyon iletimini sağlar. İki aydan az yaşam beklentisi durumunda, yaygın yumuşak doku metastazları varlığında, trombosit sayısının 60.000/mm^3 altında olduğu durumlarda ve kısa bir süre önce trombosit sayısındaki ani düşüş olduğunda; yine, 2.500'ün altında beyaz hücre sayısı ve yaygın intravasküler koagülasyon varlığında, miyelosupresif kemoterapinin ilk 1. ayında ve patolojik kırık ile spinal kord kompresyonu varlığında radyoizotop tedavisi uygulanmaz.[18,19]

Radyoaktif iyodin (I^{131}) tedavisi uzun zamandan beri, hem tiroid bezinin tümör cerrahisi sonrası arta kalan tümöral hücrelerin hem de tiroid kanserli hastalarda metastatik odakların ortadan kaldırılması için etkin bir tedavi olarak uygulanmaktadır.[20]

Konvansiyonel X ışını kullanılarak yapılan radyoterapinin yanı sıra, dünyada az sayıdaki merkezde proton veya karbon iyonları kullanılarak yapılan proton veya karbon iyon radyoterapisi (partikül bazlı radyoterapi) kondrosarkom ve kordoma gibi radyoterapiye dirençli primer kemik tümörlerinin tedavisinde oldukça etkin ve başarılı sonuçlar verse de; solid organların (akciğer, karaciğer, böbrek, vb.) kemiklere olan metastazlarının tedavisinde konvansiyonel radyoterapiye göre ek avantajları bulunmamaktadır.[21] Genel bilgi olarak:

konvansiyonel X ışını bazlı radyoterapide, X ışını ciltten itibaren enerjisi azalarak yol alır. Böylece, tümöral dokuya ulaşıncaya kadar enerjisi oldukça düşer. Partikül bazlı radyoterapide ise, proton ya da karbon iyon tümöral dokuya ulaşana dek maksimum enerjiyi taşımaya devam eder, tümöral dokuya ulaşınca neredeyse bütün enerjisini orada serbest bırakır.[22]

Metastatik kemik lezyonlu hastaların tedavisinde karar verirken; ortopedi ve travmatoloji uzmanı onkologlar ile medikal ve radyasyon onkologlarının multidispliner yaklaşımının önemi unutulmamalı ve plansız cerrahi girişim yapılmamalıdır. Hastalarda uygulanacak tedavi yaklaşımında radyoterapi; uzun kemiklerin metastatik lezyonlarında Mirels skorlama sistemine göre, vertebral metastazlarda ise NOMS çatısına göre belirlenmelidir. Radyoterapi, metastazlı hastalarda kırık kaynamasını engellemek bir yana, tümör hücrelerini yok ederek kaynama için uygun ortamı hazırlar.

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak; tümör dokusu maksimum radyasyon dozunu alırken, sağlam dokuların minimum zarar görmesi yönündeki hedeflere ulaşmada ciddi adımlar atılmaktadır. Böylece, hastaların tedavisinin etkinliği artmakta ve gözlenen yan etkiler de azalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. BMC Cancer 2018;18(1):44. Crossref
2. Ogura K, Gokita T, Shinoda Y, Kawano H, Takagi T, Ae K, Kawai A, Wedin R, Forsberg JA. Can a multivariate model for survival estimation in skeletal metastases (PATHFx) be externally validated using Japanese patients? Clin Orthop Relat Res 2017;475(9):2263-70. Crossref
3. Forsberg JA, Wedin R, Boland PJ, Healey JH. Can we estimate short- and intermediate-term survival in patients undergoing surgery for metastatic bone disease? Clin Orthop Relat Res 2017;475(4):1252-61. Crossref
4. Piccioli A, Spinelli MS, Forsberg JA, Wedin R, Healey JH, Ippolito V, Daolio PA, Ruggieri P, Maccauro G, Gasbarrini A, Biagini R, Piana R, Fazioli F, Luzzati A, Di Martino A, Nicolosi F, Camnasio F, Rosa MA, Campanacci DA, Denaro V, Capanna R. How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations. BMC Cancer 2015;15:424. Crossref
5. De Felice F, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. Oncotarget 2017;8(15):25691-9. Crossref
6. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005;97(11):798-804. Crossref
7. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, Castillejo AR, Bassols ML, Galán JL, Conejo IM, López MA. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008;89(2):150-5. Crossref
8. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggenraad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo T, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999;52(2):101-9. Crossref
9. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24(2):112-24. Crossref
10. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(4):965-76. Crossref
11. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CAM, JWH Leer. Dutch Bone Metastasis Study Group. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(2):528-37. Crossref
12. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum R. The oligometastatic state --separating truth from wishful thinking. Nat Rev Clin Oncol 2014;11(9):549-57. Crossref
13. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989;(249):256-64. Crossref
14. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2015;27(5):298-306. Crossref
15. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist 2013;18(6):744-51. Crossref
16. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, Brundage MD, Nabid A, Tissing-Tan CJ, Oei B, Babington S, Demas WF, Wilson CF, Meyer RM, Chen BE, RK Wong S. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15(2):164-71. Crossref
17. Feng S, Wang L, Xiao Z, Maharjan R, Chuanxing L, Fujun Z, Jinhua H, Peihong W. 125I seed implant brachytherapy for painful bone metastases after failure of external beam radiation therapy. Medicine (Baltimore) 2015;94(31):e1253. Crossref
18. Skóra T, Kowalska T, Zawiła K. Effectiveness of radioisotope therapy in bone metastases, based on personal experience. Contemp Oncol (Pozn) 2012;16(3):201-5. Crossref
19. Montesano T, Giacomobono S, Acqualagna G, Colandrea M, Di Nicola A, Travascio L, Giancamerla M, D'Apollo R, Toteda M, Ugolini F, Filesi M, Ronga G. Our experience on pain palliation of bone metastasis with Sr-89 or Sm-153 in cancer patients resistant to a conventional analgesic therapy. A retrospective study. Clin Ter 2009;160(3):193-9.

20. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19(11);1167–214. **Crossref**

21. Snider JW, Schneider RA, Poelma-Tap D, Stieb S, Murray FR, Placidi L, Albertini F, Lomax A, Bolsi A, Kliebsch U, Malyapa R, Weber DC. Long-term outcomes and prognostic factors after pencil-beam scanning proton radiation therapy for spinal chordomas: A large, single-institution cohort. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101(1):226–33. **Crossref**

22. Demizu Y, Jin D, Sulaiman NS, Nagano F, Terashima K, Tokumaru S, Akagi T, Fujii O, Daimon T, Sasaki R, Fuwa N, Okimoto T. Particle therapy using protons or carbon ions for unresectable or incompletely resected bone and soft tissue sarcomas of the pelvis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):367–74. **Crossref**

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:622–626
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.81
DERLEME

Bisfosfonatlar

Bisphosphonates

Mehmet Ali Deveci[1], Serdar Özbarlas[2]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Adana

Kemik metastazları, öncelikle meme, akciğer, prostat ve renal karsinomlar olmak üzere, tüm solid organ tümörlerinde karşımıza çıkar. Ağrı ve patolojik kırık nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya neden olan kemik metastazlarının tedavisindeki amaç; başta oluşmasının ve ilerlemesinin engellenmesi olmak üzere, ağrının azaltılması ve hareket yeteneğinin korunmasıdır. Bisfosfonatların, osteoklastları inhibe ederek osteoklast ilişkili kemik emilimini durdurmalarının yanı sıra belirgin anti-tümör aktiviteleri ve tümör hücrelerinde apoptozisi tetiklemeleri, hücre adhezyonu ve invazyonunu engellemeleri, büyüme faktörü ve sitokin salınımını inhibe etmeleri ile anjiyogenezi baskılamaları, immünmodülatör etkileri ile iskelet sistemi metastazlarını engellediği ve iskelet ilişkili olay sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yayımlanan tedavi kılavuzlarında, kemik metastazlarının tedavisi ve korunmasında, başta zoledronik asit olmak üzere özellikle ikinci ve üçüncü kuşak bisfosfonatların kullanılması önerilmektedir. Lokal olarak bisfosfonatların lipozomlar, nanopartiküller içinde veya sistemik olarak kemoterapötik ilaçlar ile makromoleküllerle konjugatlar olarak kullanılması, etkilerinin daha iyi ortaya çıkmasını ve yan etkilerinin azaltılmasını sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: bisfosfonatlar; kemik metastazı; tümör karşıtı etkiler

Bone metastasis is a major problem in all solid organ tumors of primarily the breast, lung, prostate, and kidney. The aim of the treatment for bone metastases — which cause pain, pathological fracture, and severe impairment in the quality of life— is first to inhibit their formation and progression, then relieve the pain, and maintain mobility. It is evident that bisphosphonates, as potent inhibitors of osteoclastic activity besides their ability to stop osteoclast associated bone resorption, have distinct anti-tumor activities, trigger the apoptosis in tumor cells, block the cell adhesion and invasion, inhibit angiogenesis by blocking the release of cytokines and growth factors, protect bone from metastasis by immunomodulatory effects, and decrease the incidence of skeletal related events. In the published treatment guidelines, in both prevention and treatment of bone metastasis, foremost zoledronic acid, and predominantly second and third generation bisphosphonates are recommended for use. The use of bisphosphonates either locally in liposomes or nanoparticules or systemically with conjugates of macromolecules and other drugs as chemotherapeutic agents can cause the increase of the effects, and decrease of their side effects.

Key words: bisphosphonates; bone metastasis; anti-tumor effects

Kanser hastalarında kemik metastazları oldukça sık karşımıza çıkar. Meme, akciğer, prostat ve böbrek başta olmak üzere, tüm solid organ kanserlerinde kemik metastazları görülebilir.[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, solid tümörü olan hastalarda kemik metastazı riski, hastalığın beşinci yılında %6,9, onuncu yılında ise %8,4 olarak bildirilmiştir.[2] Kemik metastazlarında tedavinin amacı; metastaz kaynaklı ağrıların giderilmesi, metastazların sayısının ve büyüklüklerinin artmamasının sağlanması, kemik biyomekaniğinin korunarak hastanın ağrısız mobilizasyonuna olanak verilmesi, ancak en başta, kemik metastazlarının engellenmesi olarak sayılabilir. Bu amaçla, farklı tedavi modaliteleri ayrı ayrı ve birlikte kullanılabilir.

Bisfosfonatlar pirofosfat bileşiklerin stabil analoglarıdır. Kalsiyum iyonlarına yüksek affiniteleri ile, özellikle kemik emilim alanlarında hidroksiapatite

• İletişim adresi: Doç. Dr. Mehmet Ali Deveci, Koç Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Davutpaşa Cad. No: 4 Topkapı, Zeytinburnu, İstanbul Tel: 0533 - 479 76 74 e-posta: mdeveci@kuh.ku.edu.tr
• *Geliş tarihi: 12 Eylül 2019 Kabul tarihi: 22 Ekim 2019*

bağlanır. Osteoklastları içine alarak, osteoklast ilişkili kemik emilimini potent olarak inhibe eden moleküllerdir.[3] İlk kuşak bisfosfonatlar (klodronat) nitrojen içermezken, nitrojen içeren ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar alkil-amino bisfosfonatlar (ikinci kuşak pamidronat, alendronat, risedronat ve üçüncü kuşak ibandronat) ve heterosiklik bisfosfonatlar (üçüncü kuşak zoledronik asit) olarak sınıflandırılır.[1] Üçüncü kuşak olan zoledronik asit, heterosiklik halkası içinde nitrojen içeren R2 yan zinciri olması ile, diğer bisfosfonatlardan ayrılır. Nitrojen içeren bu bisfosfonatlar, hidroksiapatite yapışma özelliklerinin yanı sıra farnesil difosfat sentetaz enzimini inhibe ederek osteoklast fonksiyonunu engeller. Farklı bisfosfonatların enzim inhibisyon etkinliği de farklıdır. Pamidronat ve alendronat daha az potansiyele sahipken ibandronat, risedronat ve zoledronik asit daha yüksek inhibisyon potansiyeline sahiptir. Zoledronik asitin 0,1 μM dozlarda bile enzim aktivitesini tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir. Nitrojen içeren bisfosfonatlar ile tedavi edilen hayvanların osteoklastlarında, mavalonat yolağının tüm enzimlerinin baskılandığı gösterilmiştir.

Son yıllarda, bisfosfonatların ve özellikle daha potent olan, nitrojen içeren bisfosfonatların, hem tümör karşıtı aktivitesi olduğu hem de kemik metastazlarının oluşumunu inhibe ettiği ve kemik ile ilişkili olayları azalttığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir.[3] Bu etkiler arasında; tümör hücrelerinin kolonizasyonunun azalması için mikro-çevrenin düzenlenmesi, tümör ile ilişkili osteolizin ve lokal büyüme faktörlerinin salınımının azaltılması sayılabilir.[3] Bisfosfonatlar, tümör proliferasyonunu azaltırken apoptozisin tetiklenmesini sağlar[4]; tümör hücrelerinin ekstrasellüler kemik matriksine yapışmasını ve invazyonunu engeller; anti-anjiyogenik ve immünmodülatör etkileri de vardır. Tüm *in vitro* klinik çalışmalar sonucunda, multipl miyelom ve prostat kanserinde kemik lezyonlarının ilerlemesinin, meme kanserinde ise yeni kemik metastazının engellendiği gösterilmiştir.[5,6]

Bisfosfonatların kemik metastazlarında kullanımı, 1980'lerde ilk kuşak bisfosfonat olan klodronat ile başlamıştır. Hiperkalseminin tedavisinde kullanılmaya başlandığında, bununla birlikte iskelet ilişkili olayların da engellendiği ortaya konmuştur.[7] İkinci kuşak pamidronatın kanser hastalarında iskelet ilişkili olayları %33 azalttığı ve ortaya çıkma süresinde ise %50 gecikmeye neden olduğu, 1990'ların ortasında randomize klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.[8] Pamidronat, meme kanserinde osteolitik metastazların engellenmesinde tedavi olarak 1996'da onaylanmıştır.

BİSFOSFONATLARIN ANTİNEOPLASTİK (TÜMÖR KARŞITI) ÖZELLİKLERİ

Yapılan *in vitro* çalışmalarda, miyeloma, meme, prostat, pankreas kanserleri ve osteosarkom hücrelerinde bisfosfonatların tümör karşıtı aktiviteleri olduğu, aktif kemik emilimi olan alanlarda yüksek yoğunluklarda biriktiği ve kanser hücresi proliferasyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.[9] Meme kanseri hücre kültürleri ile yapılan çalışmada; klodronat, pamidronat ve zoledronik asitin hücre canlılığı üzerine doz bağımlı etkileri gösterilmiştir.[10] Zoledronik asit ile yapılan bir çalışmada, miyeloma hücrelerinde apoptozisi, kemik iliği stromal hücrelerinden büyüme faktörü salınımını inhibe ederek artırdığı gösterilmiştir. Zoledronik asit, aynı zamanda interstisyel kollajenaz (matriks metalloproteinaz-1) regülasyonunu da inhibe ederek, kemik remodelizasyonu ve kemiğe tümör invazyonunu engellemiştir.[11]

In vitro yapılan bu çalışmalar, birçok *in vivo* çalışma ile desteklenmiştir. Yaccoby ve ark., yaptıkları çalışmada, miyelom ile oluşan osteolitik lezyonlarda zoledronik asit ve pamidronatın tümör yayılımını azalttığı ve apoptozisi artırdığını bulmuşlardır.[12] İbandronatın, farelerde meme kanseri modelinde osteolitik metastazların ilerlemesini azalttığı radyolojik olarak saptanmıştır; aynı zamanda, iskelet ilişkili olayları azaltarak osteoklast apoptozisine neden olduğu da elde edilen bulgular arasındadır.[13] Zoledronik asidin ise, mevcut kemik lezyonlarının regresyonunu engellemek yanında, yeni lezyon ortaya çıkmasını da engellediği kontrollü hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır.[14] Çoğu hayvan çalışmasında, bisfosfonatların tümör karşıtı etkilerinin kemik metastazları ile sınırlı olduğu gösterilmekle birlikte; murine singeneik 4T1 fare meme kanseri modelinde, nitrojen içeren bisfosfonatların viseral metastazlarda da etkili olduğu ortaya konulmuştur.[15] Zoledronik asit kullanımı ile, sadece kemikteki değil, karaciğer ve akciğer metastazlarındaki tümör yükünün azaldığı da gösterilmiştir.[15] Zoledronik asidin radyolojik olarak saptanan iskelet metastazı sayısını azalttığı ve serum prostata özgü antijen değerlerini düşürdüğü, alendronatın ise prostat kanserinde akciğer nodüllerinin sayısında ciddi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.[16]

Bisfosfonatlar, tümör hücrelerine toksik olduğu kadar; tümör hücrelerinin kemik mikro-çevresinde tutunmasını ve büyümesini, osteoklast sayısı ve aktivitesini azaltarak ve osteoklast öncüllerinin kemik içine göç etmelerini engelleyerek durdurmaktadır.[17] Pamidronat ve zoledronik asidin düşük yoğunluklarının, osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) üretimini artırarak nükleer faktör - kappa B ligand reseptör aktivitörünün

(RANKL) osteoklastik aktivitesini antagonize ettiği ortaya konmuştur.[7] OPG'nin regülasyonu matür osteoklast sayısını ve tümör hücresi proliferasyonunu azaltmaktadır.

Hem nitrojen içeren hem de ilk kuşak bisfosfonatların, kaspazların aktivasyonu ile tümör hücrelerinde ve osteoklastlarda apoptozisi aktive ettiği bilinmektedir.[18] Zoledronik asitle yapılan bir çalışmada, meme kanseri hücrelerinde apoptozisi sitokrom-C salınımı ve kaspaz-3 aktivasyonu ile artırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kilit bir anti-apoptotik regülatuvar protein olan Bcl-2 (B hücreli lenfoma 2) ekspresyonunda artış ile, hücre canlılığının azaldığı kanıtlanmıştır.[19]

Bisfosfonatların osteoklast aktivitesini inhibe etmesi ile, ekstrasellüler kemik matriksi tümör hücrelerinin adhezyonu ve invazyonu için daha zor bir hale gelmektedir. Boissier ve ark., meme ve prostat kanser hücre kültürlerinde ekstrasellüler matriksi invazyon etkilerinin bisfosfonatlar ile inhibe edildiğini göstermişlerdir.[20] Alendronatın da prostat kanser hücrelerinde benzer şekilde etki ettiği ve etkilerinin mevalonat yolu ürünleri olan geranilgeraniol ve trans-trans-farnesol eklenerek geri döndürüldüğü bilinmektedir.[21]

Yapılan hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda, bisfosfonatların anti-anjiyojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Zoledronik asidin bFGF *(basic fibroblast growth factor)* tarafından uyarılan anjiyogenezi doz bağımlı olarak inhibe ettiği ve murine miyelom modelinde endotel hücrelerinin kapiller benzeri tübül oluşturma özelliklerini yok ettiği gösterilmiştir.[3] Kemik metastazı olan kanser hastalarında, pamidronat tedavisinin serum VEGF *(vascular endothelial growth factor)* düzeylerini azalttığı saptanmıştır.[22] Kemik metastazlarında kemik emilimi sırasında bFGF düzeylerinin arttığı ve bisfosfonat kullanımı ile bu düzeylerin ve anjiyogenezin azaldığı bilinmektedir.[23]

Nitrojen içeren bisfosfonatların, farklı immünmodülatör etkileri gösterilmiştir. Bu ilaçların kullanılması, akut faz reaksiyonunu tetikler ve dolaşımdaki lenfositleri ve antijen sunan hücreleri etkiler. Bunların, bu hücrelerden inflamatuvar sitokin salınımının artmasında, özgül gamma/delta T hücrelerin proliferasyonunun uyarılmasında ve bu hücrelerin tümör hücrelerine sitotoksik özelliklerinin artmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).[24]

BİSFOSFONATLARIN YAN ETKİLERİ

Bisfosfonatlar genellikle iyi tolere edilir. En sık yan etkileri döküntü, ateş, kemik ağrısı ve yorgunluk ile ortaya çıkan akut faz reaksiyonudur ve bu etkiler kısa sürede kaybolur. Kalsiyum başta olmak üzere, magnezyum ve fosfor serum iyon değerlerinde değişiklikler görülebilir; doz ve infüzyon hızına bağlı olarak, renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Ağız hijyeni kötü hastalarda, özellikle nitrojen içeren bisfosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu ve uzamış tedavilerde, bisfosfonatlara bağlı yetmezlik kırıkları karşımıza çıkabilir.[1]

Tablo 1. Bisfosfonatların etki mekanizması, dozları ve etkinliği

Bisfosfonat sınıfı	Bisfosfonat	Tümör karşıtı aktivitesi	Doz
Nitrojen içermeyen bisfosfonat	Klodronat	İskelet sisteminde tümör büyümesini inhibe eder (meme kanser metastazında)	1600–2080 mg/gün oral
Nitrojen içeren bisfosfonat	Alendronat	Kemik matrikse hücre adhezyonunu engeller	70 mg haftada oral
	Pamidronat	Osteoklast inhibisyonu Tümör adhezyonunu engeller	90 mg i.v. 3–4 haftada bir
	İbandronat	Kemik matrikse hücre adhezyonunu engeller Osteoklast apoptosisi ve inhibisyonu Kanser hücrelerinde apoptozis	3 mg i.v. ayda bir
	Zoledronat	Apoptozisi tetikler, osteolizisi azaltır, osteoklast inhibisyonu, tümör hücrelerinin sayısında azalma, kemik dışı metastazların regresyonu	4 mg/kg i.v. her 3–4 haftada bir

TEDAVİ KILAVUZLARI

Avrupa Medikal Onkoloji Birliği (ESMO), 2014'te kanser hastalarında kemik sağlığının korunması ile ilgili bir kılavuz yayımladı.[25] Bu kılavuzda, meme veya prostat kanseri olan hastalarda, semptom olmasa bile zoledronik asit veya RANKL inhibitörü olan denosumabın kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda, ileri akciğer kanseri, renal kanser ve kemik metastazı olan diğer solid organ tümörlerinde, iskeletle ilişkili olay açısından yüksek riskte ve üç aydan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda önerilmektedir. ESMO kılavuzuna göre; bisfosfonatlar veya denosumaba metastatik hastalık saptanır saptanmaz başlanmalı ve bütün hastalık süresince kullanılmalıdır.

2017'de ise, Amerikan Klinik Onkoloji Birliği (ASCO) ve *Cancer Care Ontario* (CCO), meme kanseri olgularında, kemikle ilişkili olaylarda tedavi kılavuzları yayımlamışlardır.[26] Bu kılavuzlarda, zoledronik asit ve denosumaba ek olarak pamidronatın da kullanılması önerilmektedir. Ancak, tedavi süresi hakkında halen bir görüş birliği bulunmamaktadır. Kemik metastazlarında ilerleme olan, iskeletle ilişkili olay ile karşılaşan ve kemik emilimi belirteçleri yüksek olan hastalarda, bisfosfonat tedavisinin sürekli uygulanması önerilmektedir. Tüm bu kılavuzlara rağmen, yapılan çalışmalar, meme kanseri olan hastaların %11'inin, prostat kanseri olan hastaların ise %26'sının, herhangi bir bisfosfonat tedavisi almadığı ve ABD'de 47.052 solid organ kanseri hastanın %60'ının, kemik metastazı tanısından sonra en az altı ay herhangi bir tedavi görmediğini ortaya koymaktadır.[27]

YENİ ÇALIŞMALAR

Günümüzde, bisfosfonatların farklı taşıyıcılar içinde kemiğe uygulanarak, kemik metastazlarının daha yüksek konstantrasyonlar ile lokal olarak tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Lipozomlar, membranlarına kolesteril-bisfosfonatların bağlanması ile, hidroksiapatite 20 kat daha fazla bağlanma sağlar. Bu yolla, bisfosfonatın toksisitesinin azaltılması amaçlanır.[28] Bunun için, poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi biyobozunur modifiye polimer nanopartiküller içine bisfosfonatların bağlanması öngörülür. Zoledronik asitin PLGA nanopartiküller içine bağlanması ile, tümör içeren kemikte 24 saatte 125 kat daha fazla yoğunluk elde edildiği saptanmıştır.[29] Bisfosfonatların başka ilaçlarla bağlanmaları, kemik içinde etkilerinin artırılmasını ve özgül olmayan dokularda ilacın birikmesine bağlı yan etkilerin azaltılmasını sağlar. Hidrofilisitenin artması ve artmış moleküler ağırlık nedeniyle hücresel alınımları azalır. Bisfosfonatların bu amaçla ilk kullanımları, östradiyol ile bağlanması olmuş ve östradiyolün yüksek lipofilik özelliği ve östrojen reseptörlerine bağlanabilme yeteneği ile, emilimi engelleme ve yeni kemik oluşumları sağlama özellikleri artmıştır.[30] Alendronatın, hidrolize olabilen bir bağ ile, prostaglandin E reseptör 4 agonistine bağlanması ile, kemik oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir.[31] Bisfosfonatların (pamidronat) kalsitonin ile bağlanması kemik kaybını azaltırken, alendronatın integrin için peptidomimetik ligand ile bağlanması kemik içine mezenkimal kök hücre göçünü artırmaktadır.[32] Bisfosfonatların hidrofobik kemoterapötik ilaçlarla bileşimleri de uygulanmaktadır. Alenderonatın paklitaksel ile bileşimi, kemoterapötik ajanın kemikte yoğunluğunu artırmıştır. Bu sayede, alendronatın anti-anjiyojenik ve anti-tümör etkileri de artmış olur. Gelecekte bisfosfonatların gerek lokal gerekse sistemik kullanımlarında farklı yollar ortaya çıkacak ve hem etkilerinin artmasına hem de yan etkilerinin azaltılmasına katkı sağlanacaktır. Kemik metastazı sürecinin patofizyolojisi ve büyüme faktörlerinin etkisi daha iyi anlaşıldıkça, bisfosfonatların yeni etkileri saptanacak ve sadece metastatik hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde değil, hastalığın tedavisinde de tek başlarına veya başka ilaçlarla bileşimleri ile, bisfosfonatlar daha etkin hale geleceklerdir.

KAYNAKLAR

1. Von Moos R, Costa L, Suares EG, Tepros E, Niepel D, Body JJ. Management of bone health in solid tumors: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. Cancer Treat Rev 2019;76:57–67. **Crossref**
2. Hernandes RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastasis in patientes with solid tumors: analysis of oncologic electronic medical records in United States. BMC Cancer 2018;18(1):44. **Crossref**
3. Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth and metastasis. Am J Clin Oncol 2002;25:S3–9. **Crossref**
4. Tassone P, Tagliaferri P, Galea E, Palmieri C, Viscomi C, Venuta S. Growth inhibition and apoptosis are induced by zoledronic acid on human pancreatic cancer cell lines. Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:956–7. [Abstract 4736]
5. Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. Cancer Res 2001;61(6):2602–8. Erişim: https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/6/2602.long
6. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clondronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. Bone 1996;19(6):663–7. **Crossref**
7. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone 2011;49(1):2–19. **Crossref**
8. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD, Heffernan M, Reitsma DJ, Kennedy I, Allan SG, Mellars K. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 1996;335(24):1785–92. **Crossref**

9. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991;88(6):2095–105. Crossref

10. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Langrish V. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. Br J Cancer 2000;82(8):1459–68. Crossref

11. Barille S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. Blood 1997;90(4):1649–55. Erişim: http://www.bloodjournal.org/content/90/4/1649.long?sso-checked=true

12. Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. Br J Haematol 2002;116(2):278–90. Crossref

13. Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, Yoneda T. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. Cancer Res 2001;61(11):4418–24. Erişim: https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/11/4418.long

14. Peyruchaud O, Winding B, Pecheur I, Serre CM, Delmas P, Clézardin P. Early detection of bone metastases in a murine model using fluorescent human breast cancer cells: application to the use of the bisphosphonate zoledronic acid in the treatment of osteolytic lesions. J Bone Miner Res 2001;16(11):2027–34. Crossref

15. Nobuyuki H, Hiraga T, Williams PJ, Niewolna M, Shimizu N, Mundy GR, Yoneda T. The bisphosphonate zoledronic acid inhibits metastases to bone and liver with suppression of osteopontin production in mouse mammary tumor. J Bone Miner Res 2001;16(Suppl 1):S191. [Abstract F062] Erişim: https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr200116s1s1

16. Corey E, Quinn JE, Brown LG, Roudier MPM, Higano C, Vessella RL. Examination of effects of zoledronic acid on prostate cancer. J Bone Miner Res 2001;1(Suppl 1):S192. [Abstract F070] Erişim: https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr200116s1s1

17. Clohisy DR, O'Keefe PF, Ramnaraine ML. Pamidronate decreases tumor-induced osteoclastogenesis in osteopetrotic mice. J Orthop Res 2001;19(4):554–8. Crossref

18. Fromigue O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. J Bone Miner Res 2000;15(11):2211–21. Crossref

19. Senaratne SG, Mansi JL, Colston KW. The bisphosphonate zoledronic acid impairs membrane localisation and induces cytochrome c release in breast cancer cells. Br J Cancer 2002;86(9):1479–86. Crossref

20. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaissé JM, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 2000;60(11):2949–54. Erişim: https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/11/2949.long

21. Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. Cancer Res 2002;62(9):2708–14. Erişim: https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/9/2708.long

22. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. Clin Cancer Res 2002;8(5):1080–4. Erişim: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/8/5/1080.long

23. Zimering MB. Effect of intravenous bisphosphonates on release of basic fibroblast growth factor in serum of patients with cancer-associated hypercalcemia. Life Sci 2002;70(16):1947–60. Crossref

24. Baker J, Verneris MR, Kivivuori SM, Schimmelpfenig CH, Negrin RS. Bisphosphonate and IPP expanded γδ T cells have in vitro and in vivo antitumor function? Blood 2001;98:167a. [Abstract 704]

25. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO guidelines working group. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii124–37. Crossref

26. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, Dhesy-Thind SK, Dillmon MS, Eisen A, Frank ES, Jagsi R, Jimenez R, Theriault RL, Vandenberg TA, Yee GC, Moy B. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(35):3978–86. Crossref

27. Bhowmik D, Song X, Intorcia M, Gray S, Shi N. Examination of burden of skeletal-related events in patients naive to denosumab and intravenous bisphosphonate therapy in bone metastases from solid tumors population. Curr Med Res Opin 2018;35(3):513–23. Crossref

28. Leu C-T, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. Bone 2006;38(5):628–36. Crossref

29. Chaudhari KR, Kumar A, Megraj Khandelwal VK, Ukawala M, Manjappa AS, Mishra AK, Monkkonen J, Ramachandra Murthy RS. Bone metastasis targeting: a novel approach to reach bone using zoledronate anchored PLGA nanoparticle as carrier system loaded with Docetaxel. J Control Release 2012;158(3):470–8. Crossref

30. Bain SD, Bailey MC, Celino DL, Lantry MM, Edwards MW. High-dose estrogen inhibits bone resorption and stimulates bone formation in the ovariectomized mouse. J Bone Miner Res 1993;8(4):435–42. Crossref

31. Arns S, Gibe R, Moreau A, Monzur Morshed M, Young RN. Design and synthesis of novel bone-targeting dual-action pro-drugs for the treatment and reversal of osteoporosis. Bioorg Med Chem 2012;20(6):2131–40. Crossref

32. Singh T, Kaur V, Kumar M, Kaur P, Murthy RSR, Rawal R. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview. J Drug Target 2015;23(1):1–15. Crossref

TOTBİD Dergisi
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

TOTBİD Dergisi 2019;18:627–637
https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.82
DERLEME

İskelet metastazlarında minimal invaziv tedaviler

Minimally invasive treatments in skeletal metastases

Önder Ofluoğlu[1], Seyit Ali Gümüştaş[2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park Göztepe Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Son yıllarda, kanser tedavilerinin gelişimine paralel olarak yaşam süresi uzadıkça, metastatik kemik kanseri ile karşılaşma sıklığımız artmıştır. Kanser tipine bağlı olarak, %20–85 oranında kemik metastazı görülebilmektedir. İskelet metastazı sonrası prognoz, tümör tipi ve metastazın yaygınlığına bağlı olarak değişir. Ortalama sağkalım bazı tümörlerde aylarla sınırlıyken, yavaş gidişli ve sürekli yeni tedavi seçeneklerinin geliştiği meme, prostat, böbrek ve tiroid karsinomlarında yılları bulabilir. Tümörün tipinden bağımsız olarak, iskelet metastazları, şiddetli ağrı, yürüme güçlüğü ve kırık gelişimine neden olabildiği için, kanserli hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkileyebilmektedir. İskelet metastazı hastalarının çoğunda, başlangıçta medikal yöntemler (kemoterapi, hormon tedavisi, bisfosfonatlar, denosumab ve analjezikler gibi) ve radyoterapiyle etkili bir ağrı azaltması sağlanabilir. Ağrılı ekstremite ve omurga metastazlarının palyatif tedavisinde, standart tedavi yöntemleri olan medikal tedavi ve radyoterapinin yetersiz kaldığı ve açık cerrahi girişimleri tolere edemeyecek hastalarda, görüntüleme eşliğinde perkütan termal ablasyon yöntemleri olan radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon etkili ve güvenli yöntemlerdir. Bu endikasyonlara ek olarak, özellikle kemoterapi ve radyoterapi gibi primer tedavilere erken başlanmasının ciddi önem kazandığı olgularda bu yöntemler tercih edilmektedir. Perkütan ablasyon sonrası, trabeküler mikrokırıkların stabilizasyonu ve dayanıklılığının arttırılması için, olguların çoğunda çimento enjeksiyonuna da gerek duyulur.

Anahtar sözcükler: kemik çimentosu enjeksiyonu; radyofrekans ablasyon; kriyoablasyon; kemik metastazları

Since the emerging and effective therapies are widely available, and in parallel to this survival of the cancer patients tends to increase, recently the skeletal metastases are more frequently seen. Skeletal metastases are observed in 20–85% of the patients, depending on cancer type. Prognosis after skeletal metastasis varies depending on tumor type and extent of the metastases. The average survival is limited to months in some cancer types while it may take years in other slowly progressing tumors such as breast, prostate, renal, and thyroid cancers. Regardless of the type of tumor, since skeletal metastases may cause severe pain, or lead to immobilization and pathological fractures, they severely affect the quality of life of cancer patients. In most patients, skeletal metastases are effectively treated by medical methods (chemotherapy, bisphosphonates, hormonal therapies, denosumab, and analgesics) and radiotherapy for palliation of pain. In patients who do not respond these standard palliative therapies, and also cannot tolerate open surgical procedures, minimally invasive thermal ablations, mainly radiofrequency and cryoablation offer alternatives. Moreover, chemotherapy and radiotherapy are preferred especially when it is seriously important to give an early start to primary treatments. In most cases, cement injection may be necessary after percutaneous ablation for trabecular microfractures to regain strength and stabilization.

Key words: bone cement injection; radiofrequency ablation; cryoablation; bone metastasis

Son yıllarda, kanser tedavilerinin gelişimine paralel olarak yaşam süresi uzadıkça, metastatik kemik kanseri ile karşılaşma sıklığımız artmıştır. Kanser tipine bağlı olarak, %20–85 oranında kemik metastazı görülebilmektedir. Özellikle meme, prostat ve akciğer kanseri hastalarında, otopsi bulguları hastaların %85'inde kemik metastazı olduğunu teyit etmektedir.[1] İskelet metastazı sonrası prognoz, tümör tipi ve metastazın yaygınlığına bağlı olarak değişir. Ortalama sağkalım bazı tümörlerde aylarla sınırlıyken, yavaş gidişli ve sürekli yeni tedavi seçeneklerinin geliştiği meme, prostat, böbrek ve tiroid karsinomlarında yılları bulabilir.

• İletişim adresi: Prof. Dr. Önder Ofluoğlu, Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park Göztepe Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
Tel: 0216 - 468 44 44 e-posta: oofluoglu@gmail.com
• *Geliş tarihi: 26 Ağustos 2019 Kabul tarihi: 31 Ekim 2019*

Şekil 1. a, b. Radyoterapi, iskelet metastazlarında birçok olguda ilk seçenektir ve ağrı azalması sağlar. Şekilde, lomber 3. omurgada pediküle ve nöral foramene uzanım gösteren karsinom metastazında radyoterapi sonrası klinik ve radyolojik tam yanıt elde edilmiştir.

Tümörün tipinden bağımsız olarak, iskelet metastazları, şiddetli ağrı, yürüme güçlüğü ve kırık gelişimine neden olabildiği için, kanserli hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkiler.[2,3]

İskelet metastazı hastalarının çoğunda, başlangıçta medikal yöntemler (kemoterapi, hormon tedavisi, bisfosfonatlar, denosumab ve analjezikler gibi) ve radyoterapi (RT) ile etkili bir ağrı azaltılması sağlanabilir. Hastaların %60'ında standart tedavi yöntemleri etkiliyken, yalnızca üçte birinde tam tümör cevabı elde edilebilmektedir (Şekil 1). Dolayısı ile, azımsanmayacak sayıda hastada progresyon görülmekte ve standart tedavi yetersiz kalmaktadır. Özellikle, radyorezistan tümörler (böbrek, kolon, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tiroid, hepatosellüler karsinom, melanom ve sarkom gibi) bu açıdan riskli grubu oluşturur. Ayrıca, RT sonrası ağrının hafifletilmesi ihtiyacı, yaklaşık 2–3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Cerrahi tedavi, özellikle nörolojik defisiti olan olgularda en-blok vertebra rezeksiyonu sağkalıma katkı sağlayabileceğinden dolayı, nispeten yavaş gidişli karsinomların tekil metastazlarında ve açık cerrahi tedaviyi tolere edebilecek sistemik ve immün durumu iyi hastalarda endikedir. Ancak, metastatik hastaların, kötü genel durumları ve kısa yaşam beklentileri nedeniyle, cerrahi için kötü adaylar oldukları ve bu hastalarda uygulanacak majör cerrahinin yüksek komplikasyon taşıdığı, bunların cerrahi sonrasında uygulanacak kemoterapi (KT) ya da RT'de gecikmeye neden olabileceği dikkate alınmalıdır.[2,4]

Bunların dışında kalan, yani standart tedaviye rağmen ağrı azalması yetersiz olan ve açık cerrahiyi tolere edemeyecek hastalarda; minimal invaziv tedaviler, başlıca perkütan vertebroplasti (PVP) ve perkütan kifoplasti (PKP) ve termoablasyon yöntemleri olan radyofrekans ablasyon (RFA) ve kriyoablasyon (KA) birçok hastada alternatif ve etkili tümör ablasyonu, mekanik stabilizasyon ve ağrının azalmasını sağlayabilmektedir.

KEMİK ÇİMENTOSU (PMMA – polimetil metakrilat) ENJEKSİYONLARI

Perkütan Vertebroplasti (PVP), Perkütan Kifoplasti (PKP) ve Osteoplasti

Perkütan segment enjeksiyonunun, ilk kez 1987'de, Galibert ve ark. tarafından servikal vertebra hemanjiyomunda uygulanmasının ardından, yöntemin ağrı azaltılması ve mekanik stabilizasyon açısından etkinliği ve güvenilirliği görülmüş ve ardından, bu yöntem gerek metastatik gerekse osteoporotik vertebra kırıklarında yaygın kullanılan standart bir yaklaşım olarak uygulanmaya başlanmıştır.[5] Kifoplasti yöntemi ise, balon yardımıyla oluşturulan boşluğa, düşük basınçla ve kontrollü çimento enjeksiyonu sağlayan daha güvenli bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Bunların her ikisi de, özellikle beklenen yaşam süresi kısa ve yüksek riskli metastatik omurga hastaları için, palyatif yöntemler olarak açık cerrahiye alternatif teşkil etmektedir. PVP ve PKP, medikal tedavi ya da RT'ye alternatif bir yöntem olmadığı gibi, en blok rezeksiyonun sağkalıma katkıda bulunacağı nispeten yavaş gidişli karsinomların tekil metastazlarında da önerilmez. Kesin kontrendikasyonları arasında; tedavi yapılacak omurga segmentinde enfeksiyon, tedavi edilemeyen koagülopati ve yöntemi uygularken kullanılacak herhangi bir materyale aşikar alerji, sayılabilir. Benzer şekilde, ilerleyici nörolojik defisit, doğal olarak açık dekompresyonla tedavi edilmelidir. Son olarak; omurgada çok sayıda vertebra cismini işgal eden diffüz tutuluma bağlı ağrıda, çimento enjeksiyonlarının yeterli azalma sağlayamayabileceği bilinmelidir.

Göreceli kontrendikasyonlar arasında; aksiyelden ziyade radiküler kökenli ağrı, omurga cisminde ciddi çökme (vertebra yüksekliğinin 2/3'ünden fazla), tümörün posterior duvarı destrükte etmesi ve epidural yayılım, sayılabilir.[6] Ancak bazı yayınlarda, epidural yayılımın olduğu ama nörolojik defisitin olmadığı hastalarda da iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir.[7]

PVP ve PKP sıklıkla lokal anestezi ve bilinçli sedasyon altında uygulanmaktadır. Birçok olguda yöntem floroskopi altında uygulanabileceği gibi, özellikle pedikülleri destrükte eden tümörlerde ve ileri derecede osteoporotik hastalarda, çalışma kanüllerinin doğru yerleştirilmesi açısından bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılması daha güvenli görünmektedir. Yöntem daha çok lomber ve torakal vertebrada uygulanmaktaysa da, uygun servikal omurga lezyonlarında da anterior yaklaşımla PVP yapılabilir. Yine, üst ve orta torakal omurgalarda pedikül boyutunun küçük olması nedeniyle, parapediküler yaklaşım tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemin de, transpediküler girişe göre hemotoraks, pnömotoraks ve paravertebral hematom riski taşıdığı göz önünde tutulmalıdır. Omurgada kemik metastazlarının göreceli olarak sık görüldüğü bölgelerden biri olan sakrumda, gerek primer tümoral infiltrasyona bağlı gerekse radyasyon sonrası sakral yetmezlik kırıklarında kemik çimentosu enjeksiyonu, gerektiğinde RFA ile kombine edilerek, oldukça etkili bir ağrı azalması sağlar (Şekil 2).[8]

Uygulamanın üni- ya da bi-pediküler girişimle yapılması ve sement enjeksiyonunun miktarı, lezyonun vertebra içindeki yayılımı ve yerleşimine bağlı olarak değişiklik gösterir. Tüm vertebral kavitenin kemik çimentosuyla doldurulması, neoplastik dokunun yayılımına yol açabileceğinden önerilmemektedir. PVP/PKP yöntemlerinin radyosensitif tümörlerde RT, radyorezistan tümörlerde ise RFA ile kombinasyonu, bu komplikasyonun önlenmesi açısından önemlidir.

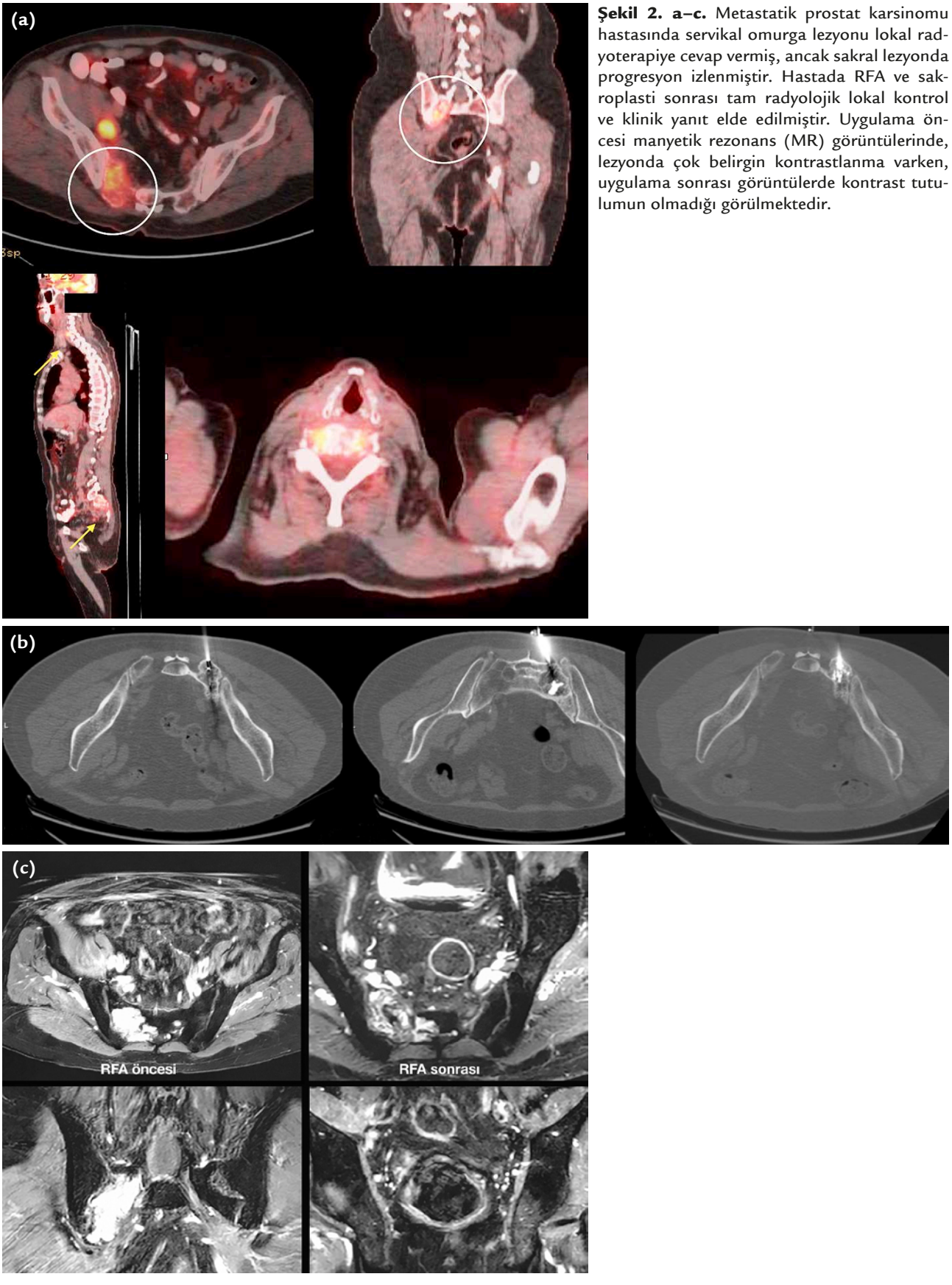
Gerek geriye dönük gerekse ileriye dönük birçok çalışmada PVP/PKP yöntemlerinin ağrı üzerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Analjezik etkinin başlıca, trabeküler mikrokırıkların stabilizasyonu yanı sıra, çimentonun kimyasal ve termal toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[9–11]

Omurganın mekanik stabilitesi ile enjekte edilen çimento miktarı arasında doğrudan bir ilişki olmadığı, bazı olgularda 2 mL çimento enjeksiyonunun bile yeterli olabileceği bilinmektedir; bununla birlikte torakolomber bölgede ortalama 4–6 mL çimento enjeksiyonu önerilir.

PVP/PKP, osteoporotik hastalardaki uygulamalarla kıyaslandığında, metastatik hastalarda daha yüksek komplikasyon oranlarıyla birliktedir. Yüzeyel enfeksiyon, işlem sırasında kot, posterior elemanlar veya pedikülde kırık oluşması ve hematom oluşması, minör komplikasyonlar olarak değerlendirilir.

Çimento kaçağı, her iki yöntemde de önemli bir endişe kaynağıdır. Metastatik olgularda çimento kaçağı, kortikal destrüksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak, lateral, anterior veya daha önemlisi posterior epidural bölgede görülebilir (Şekil 3). Birçok olguda çimento kaçaklarının asemptomatik olduğu bilinmektedir. Cotten ve ark., 40 metastatik olguda uyguladıkları PVP'lerin 29'unda, ameliyat sonrası BT'de kaçak görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu seride çimento kaçakları, sırası ile paravertebral, spinal kanal, nöral foramen, komşu disk ve lomber venöz pleksusa olmuştur. Bu yüksek orana rağmen yazarlar, yalnızca iki olguda dekompresyon gerektiğini belirtmektedirler.[12]

Ağrı azaltılması ve mekanik stabilizasyon üzerinde her iki yöntem de etkili görünmektedir. Bae ve ark., 342 hastayı içeren çalışmalarında, PVP ve PKP uygulamalarının sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirmişler ve iki yöntem arasında uygulanabilen sement miktarı, ağrının azalması ve fonksiyonel sonuçlar açısından bariz bir fark olmadığını belirtmişlerdir.[13]



Şekil 2. a–c. Metastatik prostat karsinomu hastasında servikal omurga lezyonu lokal radyoterapiye cevap vermiş, ancak sakral lezyonda progresyon izlenmiştir. Hastada RFA ve sakroplasti sonrası tam radyolojik lokal kontrol ve klinik yanıt elde edilmiştir. Uygulama öncesi manyetik rezonans (MR) görüntülerinde, lezyonda çok belirgin kontrastlanma varken, uygulama sonrası görüntülerde kontrast tutulumun olmadığı görülmektedir.

Şekil 3. a–d. Omurgada perkütan kemik çimentosu enjeksiyonları sonrası çimento kaçağı, nadir olmayan, ancak çoğunlukla asemptomatik seyreden bir komplikasyondur. Çoklu omurga kırığıyla başvuran bir multipl miyelom hastasında, üç seviye PVP sonrası L5 omurgada epidural çimento kaçağı, hastada herhangi bir klinik bulguya yol açmamıştır.

Her iki yöntemle ilgili önemli bir kaygı da çimento enjeksiyonu sırasında, omurga içindeki basıncın artmasına bağlı dolaşıma tümör hücrelerinin salınımıdır. Prognostik açıdan önemli bir risk teşkil eden bu konuya ilişkin Mohme ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PVP/PKP sonrası dolaşıma katılan tümör hücrelerinin sayısında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu veri, söz konusu girişim öncesi canlı tümör hücresi yayılımını azaltmaya yönelik stratejilerin (ameliyat öncesi RT, RFA, ameliyat esnasında RT gibi) önemini ortaya koymaktadır.[14]

Perkütan sementoplasti, vertebrada popüler bir uygulama olmakla birlikte, pelvis (sıklıkla asetabulum) ve uzun kemiklerde de başarılı sonuçlar elde edilmektedir.[15] Uzun kemiklerde tek başına çimento uygulanması kırık gelişimine engel olmayacağı için, yöntemin metalik implant ile kombine edilmesi gereklidir. Bu amaçla çok delikli vida ve çiviler geliştirilmiştir. Kemik çimentosunun içine kemoterapotik ve antiosteolitik ajanlar ve radyofarmasötikler eklenerek daha etkili ve uzun süren bir tümör kontrolü sağlanabileceğine yönelik olgu serileri bildirilmektedir.[16,17]

RADYOFREKANS ABLASYON (RFA)

RFA, alternatif akımın doku ısısı üretmesi, sonuçta protein denatürasyonu ve hücre ölümüyle sonuçlanan termal ablasyon yöntemidir. Benign lezyonlarda küratif, malign lezyonlarda özellikle metastazlarda ağrı azaltılması amacıyla uygulanmaktadır. Birçok çalışmada, konvansiyonel yöntemler başarısız kaldığında bu yöntemle yüksek oranda ağrı azalması sağlandığı gösterilmiştir.[18–20]

Omurga ve ekstremitede RFA ve kemik çimentosu enjeksiyonu kombine edildiğinde, özellikle litik metastazlarda, sinerjistik bir etkiyle daha da etkili bir ağrı azaltılması elde edilmektedir. RFA, tümörün yoğunluğunu ve hacmini azaltarak ve tümör hücreleri arasındaki bağlantıları tahrip ederek, kemik çimentosunun doku içinde daha homojen yayılımını sağlar; aynı zamanda, kemik iliğindeki canlı tümör hücrelerinde koagülasyon nekrozuna yol açarak, sementasyon sırasındaki basıncın yaratacağı lokal ve sistemik tümör yayılımı riskini azaltır. RFA sonrası çimentonun enjekte edilmesiyle hızlı bir trabeküler kemik stabilizasyonu sağlanırken, sement enjeksiyonunun RFA'ya ek olarak termal ve direkt kimyasal toksik etkisiyle, duyusal ağrıya duyarlı periosteal sinir uçları aktivitesinde belirgin azalma sağlanır.

RFA'nın PVP/PKP ile kombinasyonu, özellikle omurganın litik metastazlarında çökmenin engellenmesi için önerilmektedir. Son yıllarda, RFA ve PMMA enjeksiyonu uygulaması ardından lokal RT uygulanması ile, oldukça etkili ağrı azaltılması ve düşük lokal nüks sağlanabileceği bildirilmektedir.[21,22]

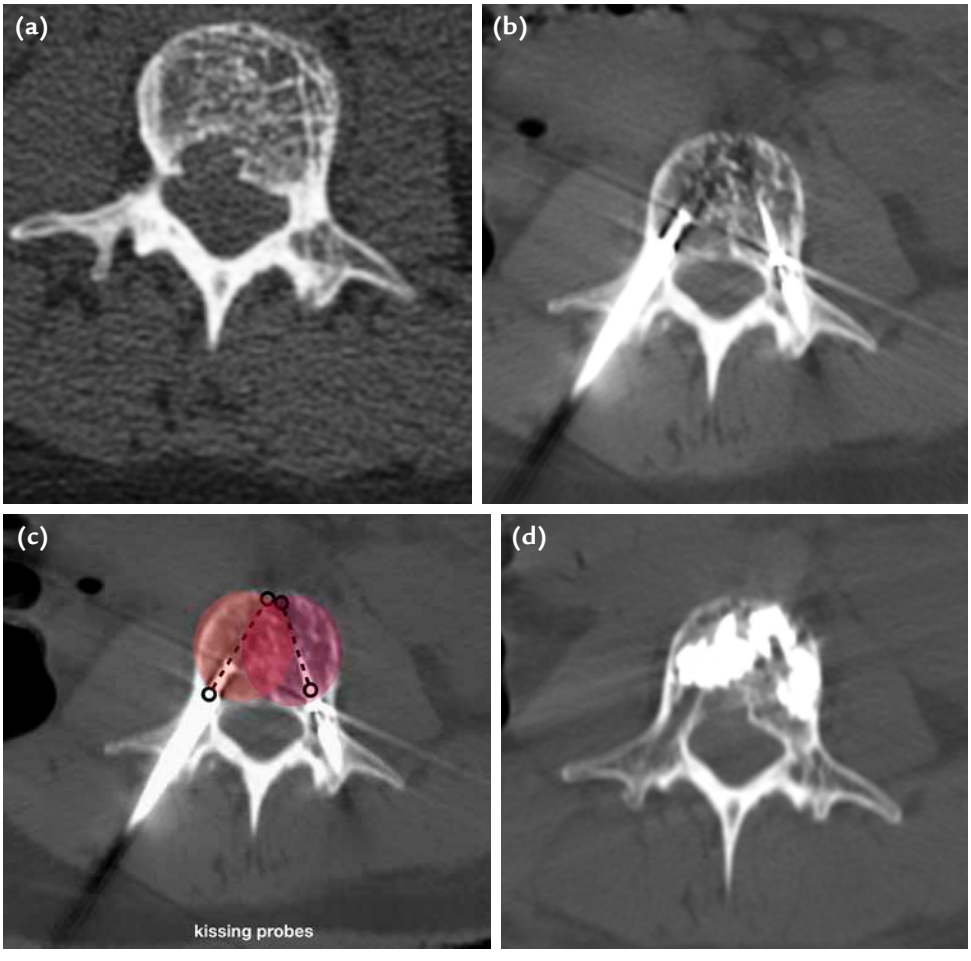
Perkütan RFA, BT veya ameliyat esnasında BT ve floroskopi kombinasyonu ile uygulanabilir. Özellikle RFA sonrası kemik çimentosu enjeksiyonu planlanıyorsa, işlemin daha hızlı uygulanması açısından floroskopi gereklidir (Şekil 4). Özellikle omurga uygulamalarında, blastik lezyonlar veya RT sonrası skleroz gelişen olgularda, cerrahi çekiç, kanüllü matkap uçları ve elektrikli motor hazır bulundurulmalıdır. Biz kendi olgularımızda, özellikle omurgada etkili bir ablasyon zonu sağlamak amacıyla, bi-pediküler yaklaşımla *"probe kissing"* pozisyonu elde etmek için, BT ile işleme başlamayı, ardından PVP/PKP uygulamasını floroskopi altında yapmayı tercih ediyoruz (Şekil 5).

İdeal olarak, tümörlü bölgenin 0,5-1 cm ötesine geçecek şekilde koagülasyon nekrozu sağlanmalıdır. Uygun prob seçimi, tümörün ve tutulan kemiğin anatomik lokalizasyonuna göre belirlenmelidir. Bu amaçla, *Medtronic Osteocool*™ tip RF sistemi, gerek dört ayrı prob seçeceği gerekse oldukça güvenli bir ablasyon uygulaması sunması nedeniyle, tarafımızdan tercih edilmektedir. Bu sistemde, ablasyon sonrası aynı set kullanılarak PMMA uygulaması da yapılabilmektedir. Buna ek olarak, radyofrekans enerjisi ve buna bağlı olarak ısının yavaşça artmasıyla dokuda kömürleşme meydana gelmeden daha geniş bir zonda etkili bir nekroz sağlanması, sistemin temel avantajlarını oluşturmaktadır. Bilindiği gibi, doku sıcaklığının 50 °C ve üzerine çıkması ile protein denatürasyonu başlar, 60–90 °C sıcaklıkta koagülasyon nekrozu oluşur, 100 °C'nin üzerinde ise kömürleşme ve dokunun buharlaşması söz konusudur. Yüksek doku sıcaklığına kısa sürede çıkılması durumunda, ablasyon zonu probun yakın çevresi ile sınırlı kalacak ve radyofrekans enerjisi hedef bölgeye etkili olamayacaktır. Sıcaklık artışının kontrollü ve yavaşça sağlanması etkili bir ablasyon zonu sağlanabilmesi için önemlidir.

Özellikle omurga ve majör nörolojik yapılara komşu ekstremite lokalizasyonlarında, istenmeyen termal hasarı önlemek için koruyucu önlemler alınmalıdır. Bunun için, ablasyon zonu ile nöral yapıların birbirinden uzaklaştırılması amacıyla sıvı enjeksiyonu (hidrodisseksiyon) uygulanabilir.[23] Ayrıca, uygulama setinde rutin bulunan ısı duyargaçları *(thermocouples)* ile, hedef sıcaklığın üzerine çıkıldığında sistemin otomatik olarak kapanması sağlanmaktadır (Şekil 6). Ablasyon işleminin tamamlanmasının ardından PMMA enjeksiyonu uygulanacak ise, doku ısısının düşmesi ve aşırı ısınmayı önlemek amacıyla yaklaşık 15 dakika beklenmesi gerekir. Gereken olgularda çimento enjeksiyonu sonrası işlem sonlandırılır.

RFA işlemi ağrılı bir uygulama olduğu için, biz bunu genel veya bölgesel anestezi altında uygulamayı tercih ediyoruz. Ancak, genel durumu bozuk hastalarda,

Şekil 4. Ameliyat esnasında BT ve floroskopi kombinasyonu. Özellikle omurgada, perkütan ablasyon ve çimento uygulamasında etkilidir. Güvenli bir uygulama sağlamaktadır.



Şekil 5. a–d. Omurgada, posterior duvarın sağ tarafta destrükte olduğu lezyonda *"probe kissing"* tekniği ile elde edilen ablasyon zonu ve ardından çimento uygulaması.

Şekil 6. a, b. İskioasetabular lokalizasyonlu bir lezyonda *"thermocouple"* ve hidrodisseksiyon uygulaması ile ablasyon sırasında eklem kıkırdağında termal hasarın önlenmesi.

lokal anestezi ve bilinçli sedasyon altında uygulama da yapılmaktadır. Birçok hastada sistemik sorunlar bulunduğu göz önüne alındığında, profilaktik antibiyotik ve hattâ çimentoya antibiyotik eklenmesi, enfeksiyonun önlenmesi açısından yararlı olabilir.

RFA, lokal enfeksiyon, kontrolsüz koagülopati ve *pacemaker* varlığında uygulanmamalıdır. Nöral yapılara çok yakın tümörler veya omurgada tümörün epidural bölgeye yayılmış olması, nörolojik defisit açısından risk oluşturacağı için, termo-protektif önlemler alınmalı, riskli olgularda gerektiğinde açık cerrahi yapılabilecek alt yapı hazır olmalıdır. Son olarak; tümüyle blastik metastazlarda RF ablasyon yerine KA uygulanması önerilmektedir.

İskelet metastazlarında RFA yöntemi, komplikasyon oranları açısından güvenli bir yöntemdir. Komplikasyonlar genellikle girişim sonrası erken dönemde görülür. Cilt ve cilt altı yumuşak doku hasarı minör bir komplikasyon olarak bildirilmekle birlikte, kendi olgularımızda hiç karşılaşmadığımızı belirtmek isteriz. Bu konuda alınacak basit önlemler; özellikle, soğutma sistemli prob kullanımı, diğer sistemlerde ablasyon bitiminde soğuma için yeterli süre beklenmesi, el ve ayak gibi cilde çok yakın lokalizasyonlarda uygulamadan kaçınmak, olarak özetlenebilir.

Hemoraji, solid organ uygulamaları ile kıyaslandığında son derece nadir görülen bir komplikasyondur. Yine de, vasküler tümörlerde hemoraji olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Son olarak, nörolojik yaralanma ve buna bağlı sorunlar, özellikle majör nörolojik yapılara yakın veya omurga yerleşimli tümörlerde görülebilir. Yukarıda belirtilen termo-protektif önlemler ve probların BT altında yerleştirilmesi sayesinde, majör nörolojik hasardan kaçınmak mümkün olmaktadır (Şekil 7).[24]

Şekil 7. a, b. Meme karsinomunun omurga ve pubis metastazında lokal radyoterapi ve bisfosfonat uygulaması sonrası gelişen skleroza rağmen ağrının giderilememesi ardından, perkütan RFA ve çimento enjeksiyonu uygulaması. Yoğun skleroz nedeniyle, omurgada *"probe kissing"* ve homojen çimento dağılımı sağlanamamış olmasına rağmen, hastada ağrı skorunda belirgin azalma elde edilmiştir.

KRİYOABLASYON (KA)

Görüntüleme eşliğinde perkütan KA, metastatik kemik lezyonlarının palyatif tedavisinde uygulanan diğer bir yöntemdir. RFA uygulamalarında olduğu gibi, patolojik kırık açısından riskli olgularda yönteme ek olarak kemik çimentosu enjeksiyonu eklenmelidir. Diğer termal ablasyon yöntemleri ile kıyaslandığında, çok sayıda prob yerleştirerek daha geniş alanda ablasyon elde edilebilmesi ve ablasyon zonunun BT'de görüntülenebilmesi gibi avantajları ile öne çıkmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, özellikle blastik lezyonlarda RFA yöntemine kıyasla daha etkilidir.[25]

Wallace ve ark., 56 hastada 92 KA uygulamışlar ve uygulama sonrası 3. aya kadar bir sürede, ağrıda belirgin azalma elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yazarlar, KA sonrası 6. aydaki ağrı skorlarının KA öncesi değerlere yakın olduğunu rapor etmekle birlikte, bu dönemde ancak yedi hastadan 11 KA uygulama verilerinin değerlendirilebildiği vurgulanmaktadır. Benzer şekilde, radyolojik lokal kontrol oranlarının 3., 6. ve 12. aylarda sırasıyla %90, 86 ve 79 olduğu görülmektedir.[25]

Benzer şekilde, Carlstrom ve ark.[26] ile Prologo ve ark.[27] tarafından yapılan çalışmalarda, KA yönteminin, çeşitli primer karsinom metastazlarında ağrı azaltılması üzerine etkinliği gösterilmiştir.

Yukarıda bahsedilen üç çalışma gözden geçirildiğinde, KA yönteminin genel olarak güvenli olduğu, komplikasyon oranlarının yaklaşık %4–11 arasında değiştiği görülmektedir. Görülen majör komplikasyonlar arasında; osteomiyelit, patolojik kırık, nörolojik sorunlar ve hemotoraks sayılabilir. Carlstrom ve ark., toraks duvarı metastazları olguları incelendiğinde hemotoraksın 2/13 olguda (%15) olduğunu ve hastaların bu komplikasyon hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini belirtmektedirler.[26] Bununla birlikte, açık cerrahi alternatifi ile kıyaslandığında, söz konusu hasta grubunda komplikasyon oranlarının oldukça düşük ve kabul edilebilir sınırlarda olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Ağrılı ekstremite ve omurga metastazlarının tedavisinde, PVP/PKP, RF ve KA, etkili ve hızlı bir ağrı azaltılması sağlayan, komplikasyon oranları düşük yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemlerin ameliyat öncesi, ameliyat esnasında veya ameliyat sonrası RT ile kombinasyonuyla, daha uzun süreli etki ve lokal tümör kontrolü elde edilebilmektedir.

Bu tedavi seçenekleri, özellikle açık cerrahiyi tolere edemeyecek hastalarda, standart tedavi yöntemleri ile etkili bir ağrı azaltılması sağlanamayan durumlar ile KT ve RT gibi primer tedaviye erken başlanmasının ciddi önem kazandığı olgularda palyatif bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: Pathophysiology and management policy. J Clin Oncol 1991;9(3):509–24. Crossref
2. Kang HG, Kang SH. Minimal Invasive Surgery of Metastatic Bone Tumor, Chapter 7. https://doi.org/10.5772/64341 In: Xu K, editor. Tumor Metastasis. IntechOpen; 2016. pp.127–41. Crossref
3. Manglani HH, Marco RA, Picciolo A, Healey JH. Orthopedic emergencies in cancer patients. Semin Oncol 2000;27(3):299–310.
4. Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease. Clin Orthop Relat Res 2003;415(Supp):S14–8. Crossref
5. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. Neurochirurgie 1987;33(2):166–8.
6. Ofluoglu O. Minimally invasive management of spinal metastases. Orthop Clin North Am 2009;40(1):155–68. Crossref
7. Shimony JS, Gilula LA, Zeller AJ, Brown DB. Percutaneous vertebroplasty for malignant compression fractures with epidural involvement. Radiology 2004;232(3):846–53. Crossref
8. Moussazadeh N, Laufer I, Werner T, Krol G, Boland P, Bilsky MH, Lis E. Sacroplasty for cancer-associated insufficiency fractures. Neurosurgery 2015;76(4):446–50. Crossref
9. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. J Clin Oncol 2002;20(9):2382–7. Crossref
10. Alvarez L, Pérez-Higueras A, Quiñones D, Calvo E, Rossi RE. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. Eur Spine J 2003;12(4):356–60. Crossref
11. Calmels V, Vallée JN, Rose M, Chiras J. Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(3):570–4.
12. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, Chastanet P, Clarisse J. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. Radiology 1996;200(2):525–30. Crossref
13. Bae JW, Gwak HS, Kim S, Joo J, Shin SH, Yoo H, Lee SH. Percutaneous vertebroplasty for patients with metastatic compression fractures of the thoracolumbar spine: clinical and radiological factors affecting functional outcomes. Spine J 2016;16(3):355–64. Crossref
14. Mohme M, Riethdorf S, Dreimann M, Werner S, Maire CL, Joosse SA, Bludau F, Mueller V, Neves RPL, Stoecklein NH, Lamszus K, Westphal M, Pantel K, Wikman H, Eicker SO. Circulating Tumour Cell Release after Cement Augmentation of Vertebral Metastases. Sci Rep 2017;7(1):7196. Crossref
15. Sun G, Jin P, Liu XX, Li M, Li L. Cementoplasty for managing painful bone metastases outside the spine. Eur Radiol 2014;24(3):731–7. Crossref
16. Özben H, Eralp L, Baysal G, Cort A, Şarkalkan N, Özben T. Cisplatin loaded PMMA. mechanical properties, surface analysis and effects on Saos-2 cell culture. Acta Orthop Traumatol Turc 2013;47(3):184–92. Crossref

17. Mazurkiewicz T, Matuszewski L, Matuszewska A, Jaszek M. Implanted bisphosphonates in bone cement affect bone markers in rat serum. Int Orthop 2013;37(5):969–74. Crossref

18. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, Rubin J, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Lewis BD, Welch TJ, Farrell MA, Maus TP, Lee RA, Reading CC, Petersen IA, Pickett DD. Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. Radiology 2002;224(1):87–97. Crossref

19. Thanos L, Mylona S, Galani P, Tzavoulis D, Kalioras V, Tanteles S, Pomoni M. Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. Skeletal Radiol 2008;37(3):189–94. https://doi.org/10.1007/s00256-007-0404-5

20. Munk PL, Rashid F, Heran MK, Papirny M, Liu DM, Malfair D, Clarkson PW. Combined cementoplasty and radiofrequency ablation in the treatment of painful neoplastic lesions of bone. J Vasc Interv Radiol 2009;20(7):903–11. Crossref

21. Greenwood TJ, Wallace A, Friedman MV, Hillen TJ, Robinson CG, Jennings JW. Combined ablation and radiation therapy of spinal metastases: a novel multimodality treatment approach. Pain Physician 2015;18(6):573–81.

22. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, Bonfili P, Marampon F, Di Nicola L, Conchiglia A, Ventura L, Franzese P, Gallucci M, Masciocchi C, Tombolini V. A feasibility study of percutaneous radiofrequency ablation followed by radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. Eur Radiol 2011;21(9):2004–10. Crossref

23. Garnon J, Cazzato RL, Caudrelier J, Nouri-Neuville M, Rao P, Boatta E, Ramamurthy N, Koch G, Gangi A. Adjunctive Thermoprotection During Percutaneous Thermal Ablation Procedures: Review of Current Techniques. Cardiovasc Intervent Radiol 2019;42(3):344–57. Crossref

24. Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease. Tech Vasc Interv Radiol 2013;16(4):253–61. Crossref

25. Wallace AN, McWilliams SR, Connolly SE, Symanski JS, Vaswani D, Tomasian A, Vyhmeister R, Lee AM, Madaelil TP, Hillen TJ, Jennings JW. Percutaneous image-guided cryoablation of musculoskeletal metastases: pain palliation and local tumor control. J Vasc Interv Radiol 2016;27(12):1788–96. Crossref

26. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, Paz-Fumagalli R, Hoffman C, Atwell TD, Charboneau JW, Schmit GD, Goetz MP, Rubin J, Brown KJ, Novotny PJ, Sloan JA. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. Cancer 2013;119(5):1033–41. Crossref

27. Prologo JD, Passalacqua M, Patel I, Bohnert N, Corn DJ. Image-guided cryoablation for the treatment of painful musculoskeletal metastatic disease: a single-center experience. Skeletal Radiol 2014;43(11):1551–9. Crossref

TOPLANTI, KURS ve KONGRELER

14. Kadavrada Omuz Artroskopisi Kursu

7 - 8 Kasım 2019
Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi - İzmir

Organizasyon:
Omuz ve Dirsek Cerrahisi Derneği
İnternet adresi: www.omuzdirsekcerrahisi.org
Kayıt-İletişim: Harun Çorak
Eposta: hcorak@hotmail.com,
haruncorak@omuzdirsekcerrahisi.org.tr
Telefon: 0530 821 52 85
Faks: 0 212 635 80 90

Eurospine Eğitim Modülleri 1-2-3

8 - 10 Kasım 2019
İstinye Üniversitesi - İstanbul

Organizasyon:
Türk Omurga Derneği
İnternet adresi: www.turkomurga.org.tr
Kayıt-İletişim: Ömer Peşen
Eposta: dernek@turkomurga.org.tr
Telefon: 0537 213 58 11
Faks: 0312 236 27 69

Dirsek Kadavra Kursu

9 Kasım 2019, İzmir
Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi

Organizasyon:
Omuz ve Dirsek Cerrahisi Derneği

İletişim: Harun Çorak
E-posta: hcorak@hotmail.com
Tel: 0530 821 52 85
Faks: 0212 635 80 90

9. Deformite Eğitim Toplantısı

15 - 16 Kasım 2019
Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul

Organizasyon:
Ekstremite Rekonstrüksiyonu ve
İlizarov Yöntemleri Uygulama,
Geliştirme Derneği
İletişim: Erol AL
E-posta: erolal@hotmail.com
İnternet adresi: www.asamiturk.org
Tel: 0532-573 84 71 - 0212-635 12 36

TOTBİD - TOAK 6. DENEYSEL ARAŞTIRMA EĞİTİMİ KURSU

22 - 23 Kasım 2019
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Kayıt - İletişim:
Davut Avcı
Tel: 0312 436 11 40 - 204
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: davut@totbid.org.tr

XIII. İleri Artroplasti Kursu

22 - 23 Kasım 2019, Bursa
Medicabil Hastanesi

www.artroplasti.org.tr

Organizasyon:
Kalça Diz Artroplasti Derneği
İletişim : Ömer Peşen
E-posta: dernek@artroplasti.org.tr
Tel: 0312 988 17 92 - 0537 213 58 11
Faks: 0312 236 27 69

5. European Basic Arthroscopy Course

29 - 30 Kasım 2019, İstanbul
Acıbadem Üniversitesi Kerem Aydınlar Kampüsü

Yetkili: Prof. Dr. Mustafa Karahan
E-posta: drmustafakarahan@gmail.com
İletişim: Op. Dr. İsmail Türkmen
Tel: 0530 462 21 07
E-posta: dr.ismailturkmen@gmail.com

14. Prof. Dr. Rıdvan Ege İleri El Cerrahisi Kursu

6 - 7 Aralık 2019
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

İletişim:
Türk El ve Üst Ekstremite Cerrahisi
Derneği
Yetkili: Rezzan Tıraş
İnternet adresi:
www.turkelcerrahisidernegi.com
Eposta: turkhand@gmail.com
Telefon: 0 312 425 04 80

4. Bezmialem Ortopedi Buluşması

6 - 8 Aralık 2019
Sultan Abdülhamid Han Oditoryumu, İstanbul

Organizasyon:
Bezmialem Vakıf Üniversitesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Kayıt ve İletişim: Doç. Dr. Fatih Yıldız
E-posta: yildizfatih@hotmail.com
Tel: 0505 934 30 33

Pediatrik Travma Kursu

7 - 8 Aralık 2019
Ankara - Crowne Plaza Otel

Organizasyon:
Çocuk Ortopedi Derneği
İletişim:
Ömer Peşen

E-posta: dernek@cod.org.tr
Tel: 0312 988 17 92 - 0537 213 58 11
Faks: 0312 236 27 69

Eurospine Eğitim Modülleri 4-5

12 - 13 Aralık 2019
İstinye Üniversitesi - İstanbul

Organizasyon:
Türk Omurga Derneği
İnternet adresi: www.turkomurga.org.tr
Kayıt-İletişim: Ömer Peşen
Eposta: dernek@turkomurga.org.tr
Telefon: 0537 213 58 11
Faks: 0312 236 27 69

GKD PEV Kursu

21 - 22 Aralık 2019
İstanbul

http://www.cocukortopedisi.org.tr

Organizasyon:
Çocuk Ortopedi Derneği
İletişim:
Ömer Peşen

E-posta: dernek@cod.org.tr
Tel: 0312 988 17 92 - 0537 213 58 11
Faks: 0312 236 27 69

XIII. Gazi Omuz Artroskopisi Kursu

3 - 5 Ocak 2020, Ankara
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası

www.gaziomuzartroskopisi.com
Organizasyon: Konsept Organizasyon
İletişim: Gül Hacer SÖNMEZ
E-posta: gul@konseptorganizasyon.com.tr
Tel: 0232 462 44 64 – 0533 723 33 82
Faks: 0232 462 44 65

İLERİ TRAVMA KURSU Geriatrik Alt Ekstremite

10 - 11 Ocak 2020
Ankara

Kayıt - İletişim:
Emre Aktuna
Tel: +90 312 436 11 40
Faks: +90 312 436 27 16
E-posta: emre@totbid.org.tr

Temel El bileği Artroskopik Anatomi Kursu

16 - 17 Ocak 2020
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya

İletişim:
Türk El ve Üst Ekstremite Cerrahisi Derneği
Yetkili: Rezzan Tıraş
İnternet adresi:
www.turkelcerrahisidernegi.com
Eposta: turkhand@gmail.com
Telefon: 0 312 425 04 80

AOTravma Temel Kursu

17 - 19 Ocak 2020
The Ankara Hotel, Ankara

http://aotraumaturkiye.com/ao-kurslari

Organizasyon: Konsept Organizasyon
İletişim: Gül Hacer SÖNMEZ
E-posta: gul@konseptorganizasyon.com.tr
Tel: 0232 462 44 64 – 0533 723 33 82
Faks: 0232 462 44 65
Web: www.konseptorganizasyon.com.tr

X. İntramedüller Çivileme Kursu

14 - 16 Şubat 2020
İstanbul

Kayıt - İletişim:
Emre Aktuna
Tel: +90 312 436 11 40
Faks: +90 312 436 27 16
E-posta: emre@totbid.org.tr

A'dan Z'ye GONARTROZ

21 - 22 Şubat 2020, İzmir

Organizasyon: TUSYAD İzmir Şubesi
İletişim : Op. Dr. H. Gökhan Karahan
E-posta: izmir@tusyad.org
Tel: 0232 463 00 36

19. TEMEL BİLİMLER ve ARAŞTIRMA OKULU

28 Şubat - 1 Mart 2020
İzmir

Kayıt - İletişim: Selin Sümer
Tel: 0312 436 11 40 (203)
Faks: 0312 436 27 16

E-posta: selin@totbid.org.tr

10. KEMİK VE YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ TEMEL KURSU

13 - 14 Mart 2020
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Kayıt - İletişim:
Davut Avcı
Tel: 0312 436 11 40 - 204
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: davut@totbid.org.tr

3. Ulusal Çocuk Ortopedisi Kongresi

20 - 22 Mart 2020, Ankara - Swissotel

www.cocukortopedi2020.org/
Organizasyon:
Ege Kongre Turizm & Organizasyon
İletişim: Ege Kongre
E-posta: info@egekongre.com
Tel: 0 232 464 13 51
Faks: 0 232 464 29 25

11. Omuz ve Dirsek Cerrahisi Kongresi

1 - 4 Nisan 2020
Antalya
Başkan: Prof. Dr. Mustafa Karahan
Sekreter: Doç. Dr. Kerem Bilsel

İletişim:
Omuz ve Dirsek Cerrahisi Derneği
Yetkili: Harun Çorak
İnternet adresi:
www.omuzdirsekcerrahisi.org
Eposta: hcorak@hotmail.com
Telefon: 0 530 821 52 85
Telefon: 0 212 635 80 90

XI. PELVİS-ASETABULUM KIRIKLARI CERRAHİ TEDAVİSİ UYGULAMALI EĞİTİM TOPLANTISI

2 - 4 Nisan 2020
Antalya

Kayıt - İletişim:
Emre Aktuna
Tel: +90 312 436 11 40
Faks: +90 312 436 27 16
E-posta: emre@totbid.org.tr

8. Ortopedi ve Travmatoloji İstanbul Buluşması

9 - 11 Nisan 2020
İstanbul

Kayıt - İletişim:
Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği (TOTDER)
E-posta: info@totder.org.tr
Telefon: 0212 530 15 08
Faks: 0212 530 15 21

AIOT Ortopedik Travma Kursu

(Alliance of International Organizations of Orthopaedics and Traumatology)

14 - 17 Nisan 2020
Rixos Sungate Vega Kongre Merkezi
Antalya

VI. Ayak ve Ayak Bileğinde Cerrahi Kesiler Osteotomi ve Artrodez Eğitim Toplantısı

17 - 18 Nisan 2020
Ankara

İletişim: TOTBİD
Tel: 0312 436 11 40
Faks: 0312 436 27 16

9. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi

23 - 26 Nisan 2020
Bodrum - Hilton Türkbükü

www.elmikro2020.org
Organizasyon:
Ege Kongre Turizm & Organizasyon
İletişim: Ege Kongre
E-posta: info@egekongre.com
Tel: 0 232 464 13 51
Faks: 0 232 464 29 25

2. Ulusal Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Kongresi

23 - 26 Nisan 2020
Bodrum - Hilton Türkbükü

www.elmikro2020.org
Organizasyon:
Ege Kongre Turizm & Organizasyon
İletişim: Ege Kongre
E-posta: info@egekongre.com
Tel: 0 232 464 13 51
Faks: 0 232 464 29 25

17. Ulusal Türk El ve Üst Ekstremite Cerrahisi Kongresi

10 - 13 Mayıs 2020

elcerrahisi2020.org/

Organizasyon:
Ege Kongre Turizm & Organizasyon
İletişim: Ege Kongre
E-posta: info@egekongre.com
Tel: 0 232 464 13 51
Faks: 0 232 464 29 25

6. Ulusal El Rehabilitasyonu Kongresi

10 - 13 Mayıs 2020

elcerrahisi2020.org/

Organizasyon:
Ege Kongre Turizm & Organizasyon
İletişim: Ege Kongre
E-posta: info@egekongre.com
Tel: 0 232 464 13 51
Faks: 0 232 464 29 25

Kronik Osteomyelit Toplantısı

15 - 16 Mayıs 2020
İstanbul

Organizasyon:
Ekstremite Rekonstrüksiyonu ve İlizarov Yöntemleri Uygulama Geliştirme Derneği
Yetkili kişi: Prof. Dr. Mustafa Kürklü
İletişim: Erol Al
E-posta: erolal@hotmail.com
Tel: 0 532 573 84 71

2020 Uzmanlık Eğitimi Gelişim Sınavı

23 Mayıs 2020 Cumartesi

İletişim: TOTBİD

IV. POLİTRAVMA KURSU

5 - 6 Haziran 2020
Ankara

Kayıt - İletişim:
Emre Aktuna
Tel: +90 312 436 11 40
Faks: +90 312 436 27 16
E-posta: emre@totbid.org.tr

XVII. Temel Ortopedik Travma Eğitim Toplantısı

4 - 5 Eylül 2020
Ankara

Kayıt - İletişim:
Emre Aktuna
Tel: +90 312 436 11 40
Faks: +90 312 436 27 16
E-posta: emre@totbid.org.tr

XI. ÇEP KLİNİK BİLGİ YENİLEME KURSU

13 - 15 Eylül 2020

Kayıt - İletişim:
Selin Sümer
Tel: 0312 436 11 40
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: selin@totbid.org.tr

6. EWAS EL BİLEK ARTROSKOPİK CANLI CERRAHİ KURSU

18 - 19 Eylül 2020
Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Konferans Salonu

İletişim - Organizasyon:
S.B.Ü. Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi El Cerrahisi Kliniği
Yetkili kişi:
Prof. Dr. Kahraman Öztürk
E-posta:
kahraman_ozturk@hotmail.com, ewas@baltalimani.gov.tr
Tel: 0 212 323 70 75, Faks: 0 212 323 70 82

http://www.wristarthroscopyturkey.org

TOTEK
YETERLİK SINAVI
1. AŞAMA

20 Eylül 2020
Ankara, İstanbul, İzmir

Kayıt - İletişim:
Selin Sümer
Tel: 0312 436 11 40
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: selin@totbid.org.tr

15.
AYAK ve AYAK BİLEĞİ
CERRAHİSİ KURSU

24 - 26 Eylül 2020

Kayıt - İletişim:
Davut Avcı
Tel: 0312 436 11 40 - 204
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: davut@totbid.org.tr

TOTEK
YETERLİK SINAVI
2. AŞAMA

18 Ekim 2020
Ankara

Kayıt - İletişim:
Selin Sümer
Tel: 0312 436 11 40
Faks: 0312 436 27 16
E-posta: selin@totbid.org.tr