



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

ÜROLOJİK KANSERLERDE
KEMİK ALKALEN FOSFATAZ SEVİYESİ İLE KEMİK
METASTAZI ARASINDAKİ İLİşKİ

Dr. Bahruz Khalgov

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

ÜROLOJİK KANSERLERDE
KEMİK ALKALEN FOSFATAZ SEVİYESİ İLE KEMİK
METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Bahruz Khalgov

Tez Danışmanı: Op.Dr. Mahmut Gökhan Toktaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her daim paylaştan, sadece tıbbi anlamda değil sosyal ve kültürel olarak da bizleri aydınlatan, her sorunumuza bir ağabey şefkatiyle yaklaşan klinik idari sorumlumuz ,aynı zamanda tez danışmanım Op.Dr. Mahmut Gökhan Toktaş'a;

Tezimin her aşamasında bilgisini, yardımını esirgemeyen ve yol gösteren, mesleki anlamda da bilgi ve tecrübesini bizlerden hiç eksik etmemiş, sabırla, çalışma azmiyle ve hastalara olan yaklaşımıyla benim için adeta bir rol model olan, sevgili ağabeyim başasistanımız Op.Dr. Uğur Yüçetaş'a;

Artık aynı çatı altında çalışmıyor olsak da birlikte geçirdiğimiz tüm zaman diliminde ağabey şefkatini ve desteğini her zaman hissettiren, kendisiyle çalışmış olmaktan şeref ve onur duyduğum, mesleki ve sosyal anlamda çok şey öğrendiğim Doç.Dr. Ali Ferruh Akay'a;

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşıp mesleki anlamda bana çok şey katan uzmanlarımız Doç.Dr.Erkan Erkan , Doç.Dr.Hikmet Köseoğlu , Op.Dr. Vural Saçak, Op.Dr. Bülent Mansuroğlu, Op.Dr. Arman Çekmen, Op.Dr. Cemalettin Murat, Op.Dr. Güven Tidim, Op.Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Op.Dr. Serdar Ogan, Op.Dr. Tunç Erdil, , Op.Dr. Şaban Mimaroğlu ve Op.Dr. Erkan Sönmezay'a;

Asistanlık yıllarımın inişli ve yokuşlu günlerinde moral ve motivasyon destekçim ,omuz omuza çalıştığım, çok değerli anılar biriktirdiğimiz asiatan arkadaşlarım, Op.Dr. Soner Ulusoy, Op.Dr. Yusuf Şahin, Op.Dr. Hüseyin Aytaç Ateş, Op.Dr. Muhammed Naci Tatar, Op.Dr. Emre Karabay, Op.Dr. Mehmet Gökhan Çulha, Dr. Nejdet Karşıyakalı, Dr. Emrah Okucu, Dr. Barış Doğan, Dr.Cihat Genç'e ;

Her zaman yardımımıza koşan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, sosyal hayatımda da keyifli vakit geçirdiğim sağlık memuru Nazım Koç, dış teknikeri Gökhan Çakır, sekreterlerimiz Bilal Yükselen, Uğur Gürses, Erhan Cancı ve İrfan Civriz'e;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servisteki hemşire arkadaşlarım Belgin Ulupınar, Sevgi Yıldız, Fevziye Kamçılı, Kamil Özkan, Tuğba Sarısakal, Serpil Ece, Yasemin Demircioğlu, Necla Türk, Yasemin Cem, Yağmur Ulusoy, Elif Elmalı Karagöz'e ve ameliyathanedeki stresli zamanlarımızda bizleri her zaman anlayışla karşılayan hemşirelerimiz; Hakan Agar, Ülkü Dayar, Sevil Yazar, Duygu Soytaş Muhammet Fatih Karaman, Asım Büyükyonca, Nazan Çoruh ve Emine İşcan Durmuş olmak üzere tüm diğer hemşire arkadaşlarıma;

Gece gündüz arkamızı toplayan, büyük yardımlarını gördüğüm, servis ve ameliyathane personeli arkadaşlarım; Akgün Kılıç, Erkan Çifçi, Mehmet Ali Arslan, Kenan İnal, Osman Kurtoğlu, Hasan Akteke, Turan Albayrak, Durali Cazgır, Fatih Özcü, Ercan Satır ve Engin Yıldız'a;

Hayatımın her döneminde varlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, sonsuz ve karşılıksız desteklerini, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, evlatları olmaktan gurur duyduğum Annem ve Babama, birlikte büyüyüp hayatın tüm yüklerini birlikte omuzladığımız canım ablalarım'a, hayatım boyu sevgisi, şevkati, ve desteğini benden esirgemeyen sonsuz sevdiğim eşim Nübar hanıma, zor günlerimde moral ve motivasyon kaynağım, canımdan çok sevdiğim, ciğer parelerim ; Ahmet, Yusuf ve küçük Nihat'a

Sonsuz teşekkürler.

Bahrüz KHALIGOV

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PROSTAT KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.1.2. Prostat Kanserinde Evrelendirme ve TNM Sınıflaması.....	3
2.1.3. Gleason Derecelendirme Sistemi.....	5
2.1.4. Metastatik Prostat Kanseri.....	6
2.1.5. Prostat kanserinde kemik metastazlarının anatomik mekanizması.....	6
2.1.6. İnternal Vertebral Pleksus (Batson Pleksusu).....	7
2.1.7. Eksternal vertebral pleksus.....	8
2.2. MESANE KANSERİ.....	9
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	9
2.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri.....	10
2.2.3. Mesane kanseri derecelendirilmesi.....	11
2.2.4. Mesane Kanserinin Evrelendirilmesi ve TNM Sınıflaması.....	12
2.2.5. Mesane kanserinin Doğal Seyri.....	13
2.2.6. Mesane Kanserinin Kemik Metastazı ve Sağkalım.....	13
2.3. BÖBREK HÜCRELİ KANSER.....	14
2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	14
2.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	15
2.3.3. Dünya Sağlık Örgütü 2004 BHK Sınıflaması.....	15
2.3.4. Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom.....	17
2.4. NORMAL KEMİK YAPISI.....	18
2.4.1. Kemik hücreleri ve kemiğin kimyasal yapısı.....	18

2.4.2. Normal Kemikteki Değişiklikler ve Kemik Döngüsü	18
2.4.3. Osteoklast aktivite Edici sistemik faktörler	20
2.4.4. Osteoklast aktivite edici lokal faktörler	20
2.4.5. Osteoblastların aktivasyonu	21
2.4.6. Kemik metastazlarının fizyopatolojisi	21
2.4.7. Tümör hücrelerinin kemiğe metastaz evreleri	22
2.4.8. Metastaz Yolları	23
2.4.9. Osteolitik (osteoklastik) kemik metastazlarının patogenezi	24
2.4.10. Osteoblastik kemik metastazlarının patogenezi	24
2.4.11. Kemik Metastazlarının Sıklığı	25
2.4.12. Kemik metastazlarında klinik belirtiler	26
2.5. Kemik metastazlarının tanısı	27
2.5.1. Laboratuvar bulguları	27
2.5.2. Kemik Yapım Belirteçleri	29
2.5.2.1. Total Alkale Fosfataz (tALP)	29
2.5.2.2. Kemik Speasifik Alkale Fosfataz/Ostaz (kALP)	29
2.5.2.3. Osteokalsin	31
2.5.2.4. Prokollajen 1 Ekstansiyon Peptidleri (PICP, PINP)	31
2.5.3. Kemik Yıkım Belirteçleri	31
2.5.3.1. Kollajen pridinyum Çapraz Bağları	31
2.5.3.2. İdrarda kalsiyum ve hidroksiprolin	31
2.5.3.3. Tip I Kollajen Çapraz Bağlı Telopeptid	32
2.5.3.4. C-Terminal Telopeptid (CTX)	32
2.5.3.5. N-Terminal Telopeptid (NTX-1)	32
2.5.3.6. Kemik Syaloprotein	32
2.5.3.7. İdrar Hidroksilizin Glikozidler	32
2.5.3.8. Plazma Tartarat – Rezistans Asit Fosfataz	32
2.5.4. Görüntüleme Yöntemleri	33
2.5.4.1. Radyolojik Bulgular	33
2.5.4.2. Konvansiyonel Radyografi	33
2.5.4.3. Bilgisayarlı Tomografi	34

2.5.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	35
2.5.4.5.Nükleer Görüntüleme Yöntemleri.....	36
2.5.4.5.1 Kemik Sintigrafisi.....	36
2.5.4.5.2. Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	37
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı	40
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	40
3.3.Çalışma Dizaynı ve Biyokimyasal Analiz.....	40
3.4. İstatistiksel Analiz	41
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	75
6.SONUÇLAR.....	84
7. KAYNAKLAR.....	85
8.ÖZGEÇMİŞ.....	97
9.EKLER.....	101
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	101
EK 2. ETİK KURUL KARAR FORMU	102

KISALTMALAR

Pka: Prostat Kanseri

mPka : Metastatik Prostat Kanseri

PSA: Prostat Spesifik Antijen

tALP: Total Alkalen Fosfataz

kALP: Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz

IALP: Karaciğer Alkalen Fosfataz

TNM: Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması

PRM: Parmakla Rektal Muayene

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

TRUS : Transrektal Ultrason Görüntüleme

MK: Mesane Kanseri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ISUP: International Society of Uro pathology

CIS: Carcinoma in situ

BHK: Böbrek Hücreli Kanser

mBHK : Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom

PTH-rP: Paratiroid Hormonu ile İlişkili Protein

TGF- α : Transforming Growth Factor alpha

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

IGF: Insuline like Growth Factor

PDGF: Platelet Derivated Growth Factor

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

TVKS : Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

Ga-68 PSMA/PET : Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijen/Pozitron Emisyon Tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Prostat Kanserinin 2009 TNM Sistemine Göre Evrelendirilmesi	4
Tablo 2: Lokalize ve Lokal İleri Evre Prostat Kanseri İçin EAU'nun Biyokimyasal Rekürrens Risk Grupları.....	5
Tablo 3: Mesane Kanseri 1973 WHO ve 2004 WHO/ISUP Sınıflaması.....	12
Tablo 4: Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflaması.....	12
Tablo 5: BHK Tiplerinin Karakteristikleri.....	16
Tablo 6: Böbrek Hücreli Kanser TNM Sınıflaması.....	16
Tablo 7: Üroloji Malignite Tanısına Göre Kemik Metastazı İnsidansı.....	26
Tablo 8: Kemik Metabolik Belirteçleri.....	28
Tablo 9: Hastaların Demografik Özelliklerinin dağılımı	43
Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 11: Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 12: Ostaz ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki	48
Tablo 13: ALP ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki	49
Tablo 14 : Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önem	50
Tablo 15 : ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi.....	51
Tablo 16: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	52
Tablo 17: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 18: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması	54
Tablo 19 : Prostat Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	55
Tablo 20 : Prostat Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 21: Prostat Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması	56
Tablo 22: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki	57

Tablo 23: Prostat Kanserli Olgularda ALP ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişi	58
Tablo 24 : Prostat Kanserli Olgularda Total PSA ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki	59
Tablo 25: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi	60
Tablo 26: Prostat Kanserli Olgularda ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi	61
Tablo 27: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	62
Tablo 28: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 29: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması	64
Tablo 30 : Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	65
Tablo 31: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	66
Tablo 32 : Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması	66
Tablo 33: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi	67
Tablo 34 : Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi	68
Tablo 35: Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 36 : Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	70
Tablo 37: Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması	71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Batson venoz pleksusu anatomik şeması.....	8
Şekil 2: Batson Venöz Pleksusu ile Prostat'dan Vertebralara Metastaz Yayılımının Şeması.....	9
Şekil 3: Radikal Sistektomi Sonrası, Kemik Metastazı Gelişmiş Hastanın Kemik Sintigrafisi	14
Şekil 4: Tümör Hücrelerinin Kemiğe Metastaz Evreleri.....	19
Şekil 5: Osteoblastik Kemik Metastazlarının Patogenezi.....	23
Şekil 6: Osteolitik Kemik Metastazlarının Patogenezi	25
Şekil 7: Prostat Karsinomuna Bağlı Olarak Vertebra Korpusunda Görülen Osteoblastik Metastazların Direkt Grafisi	25
Şekil 8 : Femur Proksimalinde Böbrek Kanserine Bağlı Litik, Destruktif Metastaz Görülüyor	34
Şekil 9: Prostat Kanseri Tanılı Hastanın Lateral Grafisinde 2.Lumbal Vertebrada Sklerotik Kemik Metastazı.....	35
Şekil 10: Prostat Kanseri Tanılı Hastanın BT Görüntüsü : Lumbal Vertebrada Blastik Kemik Metastazı	36
Şekil 11: L2 Lumbar Vertebrada Prostat Adenokarsinom Metastazı MR Görüntüleri	38
Şekil 12 : Prostat Kanserinde Kemik Tutulumu Göstermede 68Ga-PSMA PET ve Kemik Sintigrafisi Karşılaştırması. a) Kemik sintigrafisi b) 68Ga-PSMA PET	39
Şekil 13 : Komvansiyonel 99mTc Sintigrafi ve 18F-NaF PET / CT Görüntüleri Karşılaştırılması.....	42
Şekil 14: Hastaların Yapılan Tedavilere Göre Dağılımı.....	44
Şekil 15: Ostaz (kALP) ile ALP Arasındaki İlişki.....	46
Şekil 16: Ostaz İle ALP Arasındaki İlişki	47
Şekil 17: Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	48

Şekil 18: ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)...	49
Şekil 19: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz İle ALP Arasındaki İlişki.....	50
Şekil 20: Prostat Kanserli Olgularda Total PSA İle Ostaz Arasındaki İlişki.....	51
Şekil 21: Prostat Kanserli Olgularda Total PSA İle ALP Arasındaki İlişki.....	57
Şekil 22: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	58
Şekil 23: Prostat Kanserli Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	59
Şekil 24: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	60
Şekil 25 : Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	61
Şekil 26 : Mesane Kanserli Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	67
Şekil 27: Mesane Kanserli Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	68
Şekil 28 : Mesane Kanserli Olgularda Kalsiyum Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	72
Şekil 29 : Mesane Kanserli Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	73
Şekil 30 : Mesane Kanserli Olgularda Kalsiyum Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).....	74

ÖZET

Giriş ve Amaç: Malignitelere bağlı kemik metastazlarını saptamada standart rutin uygulama olarak kullanılmakta olan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Kemik alkalen fosfataz (kALP) izoenzimi kemik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serumda tayini kolaydır. Kemik metastazlarında artan osteoblastik aktivite sonucu kALP izoenzimi serum seviyelerinde artış beklenmektedir. Çalışmamızda ürolojik maligniteli (Prostat ve mesane kanseri) hastalarda serum kALP seviyesi ile kemik metastazı arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SUAM) Üroloji Kliniği'nde Ekim 2013 ile Nisan 2017 arasında metastatik veya non-metastatik prostat ve mesane kanseri tanısı almış 160 erkek hasta dahil edildi. Plazma serumunda kemik alkalen fosfataz (Ostaz) ve total PSA düzeyleri immunoassay; serum alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor ve gama glutamil transferaz düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Elde edilen değerler kemik metastatiz olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Serum ostaz ve ALP değerlerinin tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 121'i (%76) prostat kanseri ve 39'u (%24) mesane kanseri tanılı toplam 160 erkek hastal dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar lokalize (Grup 1, n=80) ve metastatik grup (Grup 2, n=80) olarak ikiye ayrıldı. Ortalama yaş grup 1'de $66,8 \pm 6,6$ (41-78) ve grup 2'de $72,2 \pm 8,5$ (54-90) yıl ($p < 0,001$); vücut kitle indeksi ise sırasıyla $27,2 \pm 4,5$ (18-40) ve $27,6 \pm 4,5$ (18-35) olarak bulundu ($p = 0,808$). Sigara içme oranları sırasıyla 49 hasta (%61,3) ve 30 hasta (%37,5) şeklindeydi ($p = 0,003$). Lokalize hastalık grubu daha fazla mesane kanserli hasta içerdiği için sigara içme oranlarının bu nedenle artmış olduğu düşünüldü. Diğer demografik özellikler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Serum ostaz düzeyleri sırasıyla $10,2 \pm 5,0$ (3,6-29,9) ve $37,4 \pm 47,9$ (3,3-262) $\mu\text{g/L}$ ($p < 0,001$); serum ALP düzeyleri ise sırasıyla $81,9 \pm 41,4$ (30,5-329,5) ve $197,3 \pm 209,9$ (31,5-1390,8) U/L olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Hem ostaz ($p < 0,001$)

(Sensitivite: %71, pozitif prediktif değer: %93, spesifite: %95, negatif prediktif değer: %77) ve hem de ALP için ($p<0,001$) (Sensitivite: %69, pozitif prediktif değer: %89, spesifite: %91, negatif prediktif değer: %75) tanısal ölçütlerin anlamlı düzeyde olduğu saptandı. Sadece mesane kanserli olgularda ostaz ($p=0,920$) ve ALP'nin ($p=0,790$) kemik metastazını öngörmeye tanısal değerinin olmadığı görüldü. Total PSA değeri 20 ng/ml'den yüksek olan prostat kanserli olgularda ise ostaz ($p=0,003$) ve ALP'nin ($p=0,002$) spesifitesi ve pozitif prediktif değerinin %100 olduğu tespit edildi.

Lokalize gruptaki 6 hastada (%7,5) metastaz geliştiği, bu hastaların tamamının mesane kanserli olduğu, 1 hastada (%17) hem ostaz hem de ALP yüksekliği olduğu görüldü. Ayrıca lokalize grupta ostaz ve/veya ALP yüksekliği olan 8 (%10) hastanın sadece 1'inde (%12,5) takipte metastaz geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada kemik ağrısının metastaz varlığını dışlamada belirleyici öneme sahip olmadığı; prognostik öneme sahip olmamakla beraber ostaz ve ALP değerlerinin metastatik grupta belirgin olarak yüksek olduğu ve yüksek spesifite ve pozitif prediktif değerlere sahip olması nedeniyle kemik metastazının dışlanabilmesi için her hastada biyokimyasal kemik belirtecinin çalışılması gerektiği sonucuna vardık.

Ayrıca sintigrafik yöntemler ile net olarak kemik metastazı dışlanamayan hastalarda serum ostaz veya ALP düzeyleri normal sınırlarda ise daha sonra yapılacak radyolojik veya radyonüklid incelemelerin ek katkı sunmayacağı ve maliyet artışına sebep olacağını öngörmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, mesane kanseri, kemik metastazı, ostaz, alkalen fosfataz.

RELATIONSHIP BETWEEN BONE ALKALEN PHOSPHATASE LEVEL AND BONE METASTASIS IN UROLOGICAL CANCERS

ABSTRACT

Introduction and Aim:

There are laboratory and imaging methods that are used as standard routine application in detecting malignant bone metastases. Bone alkaline phosphatase (bALP) isoenzymic reflects osteoblastic activity in bone tissue and is easy to assay in serum. Increase in serum osteoblastic serum levels of osteoblastic activity resulting in bone metastases is expected. In our study, we investigated the relationship between serum calf level and bone metastasis in patients with urological malignancy (prostate and bladder cancer).

Materials (Patients) and Methods:

Between October 2013 and April 2017 at the Istanbul Health Practices and Research Center Urology Clinic, 160 male patients with metastatic or non-metastatic prostate and bladder cancer diagnoses were included. Bone alkaline phosphatase (Ostase) and total PSA levels were measured by immunoassay, serum alkaline phosphatase, calcium, phosphorus and gamma glutamyl transferase levels were measured spectrophotometrically in plasma serum. The values obtained were compared between groups with and without bone metastasis. The diagnostic decision-making properties of serum oestas and ALP values were examined by ROC curve analysis. Significant limit sensitivity, specificity, positive predictive and negative predictive values of these limits were calculated.

Results:

A total of 160 male patients were included in the study, 121 (76%) with prostate cancer and 39 (24%) with bladder cancer. Patients included in the study were divided into two groups as localized (Group 1, n = 80) and metastatic group (Group 2, n = 80). The mean age was 66.8 ± 6.6 (41-78) in group 1 and 72.2 ± 8.5 (54-90) years in group 2 ($p < 0.001$) and the body mass index was 27.2 ± 4.5 (18-40) and 27.6 ± 4.5 (18-35) ($p = 0.808$), respectively. Smoking rates were 49 patients (61.3%) and 30 patients (37.5%) respectively ($p = 0.003$). Because the localized disease group included more patients with bladder cancer, smoking rates were thought to be increased for this reason. There was no difference between the groups in terms of other demographic characteristics.

Serum oestase levels were $10,2 \pm 5,0$ (3,6-29,9) and $37,4 \pm 47,9$ (3,3-262) $\mu\text{g} / \text{L}$ ($p < 0,001$), serum ALP levels were $81, 9 + 41.4$ (30.5-329.5) and 197.3 ± 209.9 (31,5-1390.8) U / L ($p < 0.001$). ($P < 0.001$) (Sensitivity: 69%, positive predictive value: 93%, specificity: 95%, negative predictive value: 77%) and for ALP ($p < 0.001$) value: 89%, specificity: 91%, negative predictive value: 75%), the diagnostic criteria were found to be significant. Only ovarian cancer ($p = 0.920$) and ALP ($p = 0.790$) were found to have no diagnostic value in the presence of bladder cancer. Total PSA ($p = 0.003$) and ALP ($p = 0.002$) and positive predictive value were 100% in patients with prostate cancer higher than 20 ng / ml. Metastases developed in 6 patients (7.5%) in the localized group, all of these patients had bladder cancer and 1 patient (17%) had both oestasis and ALP elevation. In addition, only 1 (12.5%) of 8 (10%) patients with ostase and / or ALP elevation in the localized group developed metastasis at follow-up.

Conclusion:

In this study, we concluded that biochemical bone markers should be studied in each patient in order to exclude bone metastasis because osteoarthritis and osteoarthritis are significantly higher in the metastatic group and owing to their high specificity and positive predictive values, although they do not have prognostic significance in predicting the presence of metastases.

In addition, patients who can not be excluded from bone metastasis by scintigraphic methods clearly show that serum oestas or ALP levels are within normal limits, then additional contribution of radiological or radionuclide studies and will result in cost increases.

Keywords: Prostate cancer, Bladder cancer, Bone metastasis, Ostase, Alkaline phosphatase.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde üroloji kanser vakalarının ve bu kanserlerden ölüm oranlarının artmış olması nedeniyle erken tanı, tedavi ve takip hastanın prognozu açısından önem kazanmaktadır. Bunun yanı sıra tanısı konmuş ve takipli hastalarda rekürrens ve/veya metastazların erkenden tespiti de önem taşımaktadır.

Kemik akciğer ve karaciğerden sonra vücudun en sık metastaz bölgesidir ve büyük morbiditeye neden olurlar. Kemik metastazlarının erken saptanması ile neden olduğu komplikasyonların önlenmesi, hasta morbiditesini ve tedavi maliyetlerini azaltır.

Kanserli hücreler çeşitli yollarla çevre dokulara, yakın-uzak organlara metastaz yapabilmekte ve kemik metastazı yapması ayrı bir önem kazanmaktadır. Kemik metastazlarını ve yaygınlığını saptamada çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Prostat, böbrek, mesane gibi ürolojik kanserler, yüksek oranda kemik metastazı yaparlar (1). Böbrek hücreli kanserler erken semptom vermemeleri nedeniyle yüksek oranda lokal ilerlemiş veya uzak metastazlı olarak tanı alırlar. Böbrek hücreli kanserler, uzak metastazlarını lenfatik (lenfojen) veya venöz (hematojen) yol ile yaparlar ve akciğer, kemik, karaciğer ve beyin en sık metastaz bölgeleridir (2,3). Renal hücreli karsinom tanılı hastaların üçte biri tanı anında metastatiktir, geri kalanların %20'sinde nefrektomi sonrası rekürrens ve metastaz ortaya çıkar (2,4). Yüksek riskli prostat kanserli hastalarda uygulanan tedaviler yaşam beklentisini artmasının yanında, yüksek riskli olguların %65-75' inde kemik metastazı gelişmekte ve bu da kemik rezorpsiyonuna neden olarak kemik iskelette kayıba neden olmaktadır (5). İnvaziv yüksek riskli, ileri evre mesane kanserinde %5 oranla kemik metastazları izlenmektedir.

Kemik remodeling faaliyetlerinden doğrudan etkilenen kemik hücreleri ile dolaylı olarak etkilenen kemik matriksinden salınan metabolitler kemik metastazlarını değerlendirmede bir belirteç olarak önerilmektedir (7). Bu belirteçler iki esas grupta incelenmektedirler : kemik oluşum ve kemik yıkım serum belirteçleri.

Kemik oluşum belirteçleri ; serum kemik spesifik alkalen fosfataz (bALP), osteokalsin (OC), karboksi terminal peptid tip 1 prokollajen (PICP)

Kemik yıkım belirteçleri ; serum karboksi telopeptid tip 1 kollajen (ICTP), tartarat dirençli asid fosfataz, üriner pridino- line (PRY)/ deoksipiridolin (D-Pry) ve N-telopeptid olarak kabul edilmektedir (13).

Kemik oluşum belirteçlerinden olan total alkalen fosfataz (tALP) kemik metastazlarının tespitinde sıklıkla kullanılan geleneksel bir belirleyicidir fakat spesifik değildir. Alkalen fosfataz (ALP) birçok doku tarafından sentezlenmektedir. İki esas iziformu bulunmaktadır. Karaciğer (lALP) ve kemik kaynaklı alkalen fosfataz (kALP). Bu izoformlar serum alkalen fosfataz düzeyinin büyük kısmını oluştururlar. kALP izoenzimi kemik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serumda tayini kolaydır. Kemik metastazlarında artan osteoblastik aktivite sonucu serum total alkalen fosfataz (tALP) ve kemik spesifik alkalen fosfataz (kALP) izoenziminde artış beklenmektedir. Hem kemik hem de karaciğer metastazlarında yükselebilir. Total alkalen fosfatazın ince barsak, böbrek ve plasentadan salınan izoformları da vardır.

Kemik spesifik alkalen fosfataz (kALP), membrana bağlı bir osteoblast enzimidir ve osteoblastların spesifik ürünüdür. Osteoblast plazma zarında lokalize bir glikoproteindir. Normal bireylerde dolaşımdaki tALP'ın yaklaşık %50'sini kemik spesifik alkalen fosfataz (kALP) oluşurmaktadır.

Çalışmamızda metastatik prostat kanserli ve metastatik mesane üretelyal karisinom tanılı toplam 160 hastada serum kemik alkalen fosfataz seviyyeleri ile kemik metastazları arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Prostat kanseri (Pka) erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser olup, dünya genelinde 2012 yılında yaklaşık 1.1 milyon teşhis konulmuştur (8).Otopsi ile saptanan Pka sıklığı dünya çapında kabaca aynıdır (9). Yeni kanser vakalarının gelişmiş ülkelerde %19'unu, gelişmekte olan ülkelere ise %5.3'ünü, dünya genelinde ise %15'ini oluşturur.

PSA'nın hastalığın tanısında rutin kullanıma girmesinden sonra lokalize Pka insidansında artış olurken ,metastatik Pka insidansında azalma meydana gelmiştir Yıllık en düşük insidans Asya'da görülmekte iken (Çin'de 100.000' de 1,9 vaka) en yüksek insidans oranı ise özellikle Afrikalı Amerikalılar başta olmak üzere Amerika ve iskandinavya'da görülmektedir (yılda 249/100.000). Etnik yapı olarak incelendiğinde, siyah ırkta insidansının beyaz ırka göre 1.3 kat daha fazla olduğu, daha erken yaşta tespit edildiği ve daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir.

2.1.2. Prostat Kanseri Evrelendirme ve TNM Sınıflaması

Prostat adenokarsinomu tanısı histolojik olarak doğrulandıktan sonra,hastalığın evresi ya da yaygınlığı ile ilgili değerlendirilmeler yapılmalıdır. Evrelemede iki amaç vardır : hastalığın prognozunu belirlemek ve uygun tedaviyi seçmek.

Pka'li hastalarda tedavi öncesi hastalığın yaygınlığını (evresini) öngörmede kullanılan parametreler PRM , T evresi ,PSA ve onun türevleri, iğne biyopsi bulguları ve radyolojik görüntülemeleridir.Bu parametreler N ve M evresi oluşmaktadır. TNM sisteminde, Pka'nin organ içine sınırlı olma durumu T evrelemesi (parmakla rektal muayene, PSA, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve multiparametrik manyetik

rezonans görüntüleme (mpMRG) ile); lenf nodu tutulumu N evrelemesi (Bilgisayarlı Tomografi (BT), MRG ve lenf nodu örnekleme ile) ve uzak metastaz M evrelemesi (torakoabdominal BT ve kemik sintigrafisi) ile tanımlanır (33). Klinik evreleme için sıklıkla TNM (tümör, nodül, metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır.(Tablo 1)

Tablo 1: Prostat kanserinin 2009 TNM sistemine göre evrelendirilmesi

T	Primer tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1:	Palpasyon ya da görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan tümör
T1a	İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokuda %5'ten daha az tümör mevcut.
T1b	İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokuda %5'den daha fazla tümör mevcut
T1c	Prostat iğne biyopsisinde edilen tümör.
T2	Prostata sınırlı tümör.
T2a	Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha azında saptanan tümör.
T2b	Yalnızca tek lobta ve tek lobun yarısından daha fazlasında saptanan tümör.
T2c	Her iki lobta saptanan tümör.
T3	Prostat kapsülünü aşan tümör.
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (Tek veya iki taraflı, mikroskopik mesane boynu invazyonu)
T3b	Veziküle seminalis tutulumu olan tümör.
T4	Fikse bir tümör veya v. seminalis dışındaki komşu organlara yayılmış olan bir tümör.
N	Bölgesel lenf nodülleri.
Nx	Bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodüllerine metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf nodüllerine metastaz mevcut.
M	Uzak metastaz.
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodüllerine metastaz mevcut.
M1b	Kemik metastazı mevcut.
M1c	Diğer organlara metastaz mevcut.

Patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur, T2'den başlar. Patolojik evrelendirme için genellikle radikal prostatektomi yapmak gerekir. Bu değerlendirme prostat, seminal veziküller, ve eğer lenfadenektomi yapılmışsa lenf nodlarının

histopatolojik değerlendirilmesini içermektedir. Patolojik evreleme hastalık yükünü daha doğru yansıtmaktadır (11).

Radikal prostatektomi sonrası prognozu öngörmede en önemli patolojik kriterler ; tumor dercesi, cerrahi sınır , kapsül dışı invazyon, seminal vezikül invazyonu ve pelvik lenf nodu tutulumudur (11). Biyokimyasal rekürrensi saptayabilmek ve hastaları risk gruplarına sınıflandırmak için günümüzde çeşitli algoritmalar kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlardan biri 1998 yılında D'amico ve arkadaşları tarafından geliştirilen klasifikasyondur. Bu klasifikasyonda klinik evre, Gleason skoru ve PSA gibi prognostik faktörler kullanılarak prostat kanserli hastalar için düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır (12).

Tablo 2: Lokalize ve lokal ileri evre PKa için EAU'nun biyokimyasal rekürrens risk grupları

Tanım			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng / mL	PSA 10-20 ng / mL	PSA > 20 ng / m	herhangi bir PSA
ve GS <7	veya GS 7	veya GS > 7	herhangi bir GS
(ISUP derece 1)	(ISUP derece 2/3)	(ISUP derece 4/5)	(herhangi bir ISUP notu)
ve cT1-2a	veya cT2b	veya cT2c	cT3-4 veya cN +
Lokal hastalık			Lokal ileri hastalık

GS = Gleason skoru; ISUP = Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği; PSA = prostat spesifik antijen

2.1.3. Gleason Derecelendirme Sistemi

Gleason derecelendirme sistemi Pka'de en sık kullanılan derecelendirme sistemidir (31). En yaygın görülen histolojik patern ile ikinci sıklıkta görülen paternin toplamı ile elde edilen skor söz konusudur. Son zamanlarda tersiyer paternin

de prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir. Buna göre Gleason skoru 3+4 ve ya 4+3 olan spesimde tersiyer patern 5 ise yeni skor 3+5 ve ya 4+5 olarak değerlendirilmesi gerekir. International Society of Urological Pathology (ISUP) Pka'ni 1'den 5'e kadar derecelendirmiştir. Buna göre Gleason skoru 2-6 ise *grade* 1, 3+4 ise *grade* 2, 4+3 ise *grade* 3, 4+4, 3+5, 5+3 ise *grade* 4, 9-10 ise *grade* 5 olarak belirtilmiştir (32). Yüksek riskli hastalığa sahip erkeklerde (klinik evre, serum PSA ve Gleason skorlarına dayanarak) metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm ihtimali yüksektir.

2.1.4. Metastatik Prostat Kanseri

Prostat kanseri, son yıllarda artan insidans ve mortalite ile birlikte üriner sistemde sık görülen bir malign tümördür (34). İskelet sistemi prostat kanserinde uzak metastazların ortak hedefidir (35).

2.1.5. Prostat Kanserinde Kemik Metastazlarının Anatomik Mekanizması

Pka'de gelişen kemik metastazları, osteoblast ve osteoklastların artan sayı ve aktivitesine bağlı olarak aşırı kemik oluşumu ve rezorpsiyonu ile karakterizedir. Mineralize kemik matrisi, kemik rezorpsiyonu sırasında açığa çıkan büyüme faktörleri bakımından zengindir, böylece tümör hücresi metastazı için verimli bir mikroçevre sağlar (58). Metastatik kanser hücreleri kemikte büyüdüğünde, aynı zamanda büyüme faktörlerinin çoğunu üretirler, bu da, osteoblastların ve osteoklastların proliferasyonunun ve olgunlaşmasının uyarılmasıyla sonuçlanır (21).

Prostat kanseri hücreleri, tümör hücresi dekolmanı ,kemiğe göç ve osteoblast aracılı kemik oluşumunu uyarıcı faktörler, örneğin transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta)ve kemik morfojenetik proteinleri gibi çok faktörlü süreçte yer alan proteazla aktive edilen reseptör 1 dahil olmak üzere bir çok faktörleri salgılar.

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarının tanı ve takibinde kemik sintigrafisi yanında kALP ölçümleri kullanılabilir (20,21). Prostat kanseri gelişme sürecinde kemik metastazlarının insidansı yaklaşık % 65-70 iken prostat kanserinden ölen hastalarda% 85-100 arasında bulunur.

Kemik metastazı, prostat kanseri hastalarında kemik ağrısı ve patolojik kırıklara neden olabiliyor. Hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrıları görülmez .

Prostat kanseri genellikle aksiyel iskelet ve kemik pelvise metastaz yapar: *lumbal* ve *torakal* vertebralarda %74 ,kostalarda %70 ,kemik pelviste %60 femur ve omuzda %40 görülmektedir (43-45). Kemik metastazlarının %80'i osteoblastik,%4'ü osteolitik ,%16'sı ise mikstir (36).

Regional lenf nodlarına metastaz çok sık görülürisede, çoğunlukla alt ekstremitelerde venöz ve lenfatik dönüşümü bozacak kadar büyük hacimlere erişmez. (36).

Prostat kanserli hastalara kemik metastazı tanısı konulduktan sonraki ortalama yaşam süresi, hormonal duruma bağlı olarak 12 ile 53 aydır (56,57).

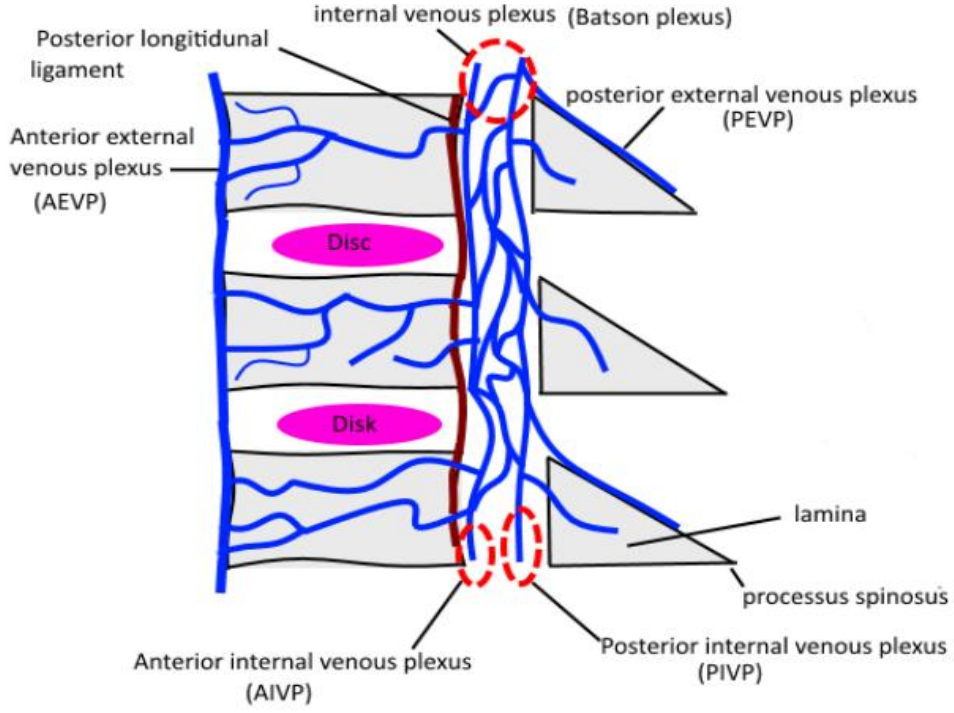
Prostat kanseri komşu organ invazyonları/metastazları da yapmaktadır. Rektum, mesane boynu, mesane trigonu bilateral üreter distal kısımları, korpus kavernozumlarına lokal invazyon görülebilmektedir.

Akciğer kanserinde vertebral metastaz direkt vertebral segmental arter ile olurken, meme ve prostat kanserleri *Batson plexusu* aracılığı ile metastaz yapar (37) (Şekil 2).

2.1.6. İnternal Vertebral Pleksus (Batson Pleksusu)

Batson pleksusu, kranium kaidesinden sacrum sonuna kadar olan bölgedeki vertebra ve omurilik venöz drenajını sağlayan venöz sistemin bir parçasıdır.(Şekil 1)

Yerleşimi, vertebral kanal içidir, beyin , vertebra korpusu ve omuriliğin venöz dönüşünü sağlar.Anterior ve posterior olmak üzere 2 bölümlüdür. Anterior bölümü vertebra korpusunun kanala bakan tarafında, posterior longitudinal ligaman ve disk dokusunun üzerindedir. Posterior bölümü, vertebral kanalın postero-lateral bölümünde bulunur..Her iki bölüm, foramenden çıkan sinir kökü civarında anastomoz yaparlar. Omuriliğin ve omurganın venöz drenajını sağlarlar.Lumbal vende sonlanırlar (14).

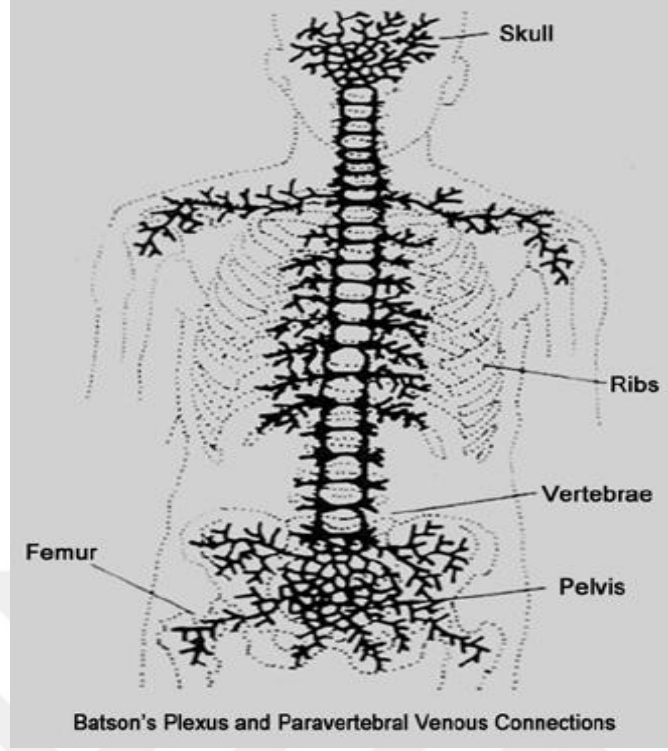


Şekil 1. Batson venöz pleksusu anatomik şeması.

2.1.7. Eksternal Vertebral Pleksus

Servikal bölgede çok gelişmiştir. Anterior ve posterior olmak üzere 2 bölümlüdür. Anterior bölümü, vertebra korpusunun önünde bulunur. Posterior bölümü, lamina, spinöz çıkıntı ve transvers çıkıntının üst kısmında bulunur. Vertebral, posterior interkostal, lumbal ve sakral venlerde sonlanırlar (14).

Normal şartlarda, vena porta ve vena cava kan volümünün yaklaşık olarak %5-10'u vertebral venöz drenaj sistemi ile karışır. Bu nedenle karın içi, pelvis, akciğer kökenli tümörlerin metastazları ve enfeksiyonları omurgaya atlayabilir (venöz yol ile enfeksiyon ve vertebra metastazı) Kan akımı omurilik ve meninkslere doğru olacak olursa leptomenengeal karsinomatozis ve medulla spinalis metastazları görülebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Batson venöz pleksusu ile prostatdan vertebralara metastaz yayılımının şeması

2.2. MESANE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Mesane kanseri (MK), dünya genelinde erkek nüfusta en sık rastlanan 7. kanser iken, her iki cinsiyette de dikkate alındığında sıralamada 11'e düşmektedir. Dünya çapında yaşa göre standardize olmuş insidans hızı (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 9.0, kadınlar için 2.2'dir (11). Avrupada, yaşa göre standardize olmuş insidans oranı erkekler için 19,1 ve kadınlar için 4.0'dır. Mesane kanseri erkeklerdeki kanser ölümlerinin %2,9'unu kadınlarda ise %1,5'ini oluşturmaktadır (22-24).

Her yıl Amerika'da yaklaşık 68.000 insana mesane kanseri tanısı konulmaktadır. Bunlardan 50.000'i erkek ve 17.000'i kadın hasta olarak tanımlanmaktadır (26).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın Ocak 2014'te yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri

Raporu'na göre, mesane kanseri tüm yas gruplarındaki erkeklerde 3. sırada, kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (25).

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri gelişiminde birçok etyolojik faktör vardır. Sigara (tütün) tüm vakaların yarısından sorumlu tutulmuştur (151). Sigaranın kanserojen etkisi için 20-30 yıllık bir maruziyet gerekmektedir (152). Sigara içenlerde nitrozaminler, 2-naftilamin ve 4-aminobifenil kimyasal karsinojenlerdir. Aromatik aminler, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4- diaminobifenil (benzidin) ve 2-amino-1-naftol tanımlanan diğer karsinojenlerdir (152). Kanserojen etkisinin oluşması için yaklaşık olarak 30-50 yıl gibi bir latent periyodun geçmesi gerektiği saptanmıştır (153). Meyve ve sebzeden fakir diyet ve kentsel hayat artmış MK riski ile ilişkili bulunmuştur (153, 154). Bazı veriler alkol kullanımının MK riskini hafifçe artırdığını göstermiştir (155). Erkeklerde metabolik sendromun da MK riskini artırdığı rapor edilmiş ancak hem risk hem de prognoz ile ilişkisi kesin olarak gösterilmemiştir (156). Arjantin, Şili gibi bazı bölgelerde artmış MK riski o bölgelerdeki arsenikle kirlenmiş su ve yiyecek tüketimi ile korelasyon göstermiştir (157). Mesane kanser olgularının yaklaşık %20'sinde mesleki maruziyet bulunmaktadır. Uzun süre kanserojenlere mesleki maruziyet MK riskini artırmaktadır. Analizlere göre sanayi bölgelerinde boya, kauçuk, petrol ürünleri ve boyaları, elektrik ve kimya sanayi işçilerinde MK riski artmıştır (154, 158).

Mesane karsinogenezinde birçok moleküler çalışma bulunmaktadır. Fare modellerinde ve insan doku çalışmalarında tümör supresör genlerin inaktivasyonu MK gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (160-162). En önemli tümör supresör genler P53, PTEN ve Rb1 genleridir. P53 geninin hücre siklus progresyon inhibisyonu, DNA tamiri, apoptozise yönlendirme ve anjiogenez inhibisyonu gibi görevleri bulunmaktadır. Tümör süpresör dışı onkogenlerin aşırı ekspresyonunda da MK gelişim ve progresyonu riski artmıştır. CK20 ve HER2 artmış ekspresyonu MK riskini artırmaktadır (163). Mesane taşı ve kalıcı kateterizasyona bağlı kronik sistitte skuamöz hücreli kanser için risk bulunmaktadır. Şistozoma hematobiyum sistiti de Skuamöz hücreli kanser (SCC) için risk faktörüdür. Mısır'da endemik olan şistozomiazise bağlı olarak en sık görülen mesane

kanseri SCC'dir. Şistozomiazis aynı zamanda DEHK riskini de artırmaktadır. Sistite bağlı karsinogenezde mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşikleri formasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (150). Serviks ve over kanserleri nedeniyle pelvik bölgeye radyoterapi alan kadınlar da MK riskine sahiptir. Bu risk 10 yıla kadar devam etmektedir. Radyoterapi ile birlikte kemoterapi alan hastalarda risk daha çok artmıştır. Siklofosfamid tedavisi alanlarda bu risk 9 kat daha fazladır. Bu hastalarda MK gelişiminden siklofosfamid metaboliti olan akrolein sorumlu maddedir (150).

2.2.3. Mesane Kanseri Derecelendirilmesi

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Sıklıkla kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır. Tümörün derecesi ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır (27,28).

Papilloma (Grade 0): Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların 7'den fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (29,30).

İyi Diferansiye Tümörler (Grade 1): Önce fibrovasküler bir sap ve 7 tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve Uluslararası Ürolojik Patologlar Birliği (ISUP) tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (29,30).

Orta Derecede Diferansiye Tümörler (Grade 2): Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Bu tümörler WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (Low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır (29,30).

Kötü Diferansiye Tümörler (Grade 3): WHO ve ISUP'un yeni sınıflandırmasında yüksek dereceli (High grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez (29,30).

Tablo 3: Mesane Kanseri 1973 WHO ve 2004 WHO/ISUP sınıflaması

1973 WHO	2004 WHO/ISUP
Ürotelyal papilloma	Ürotelyal papilloma
Grade 1: İyi diferansiye	Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Grade 2: Orta diferansiye	Düşük dereceli karsinom
Grade 3: Kötü diferansiye	Yüksek dereceli karsinom

2.2.4. Mesane Kanserinin Evrelendirilmesi ve TNM Sınıflaması

Mesane kanserinin tedavisini ve prognozunu tayin edebilmek için evrelendirme önemlidir. Mesane kanseri evrelemesi, mesane duvar tutulumu, bölgesel tutulum ve uzak metastaza göre yapılır (38,39) (Tablo 4).

Tablo 4. Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması

T - Primer Tümör	
Tx	Primer tümör tespit edilemeyen
T0	Primer tümör yok
Ta	Non invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> : “flat tarzı tümör”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusu invaze etmiş
T2	Kasa invaze tümör
	T2a Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısı)
	T2b Tümör derin kas tabakasını invaze etmiş (dış yarısı)
T3	Tümör perivesikal dokuları invaze etmiş :
	T3a Mikroskopik invazyon mevcut
	T3b Makroskopik invazyon (ekstravezikal kitle mevcut)
T4	Tümör aşağıdakilerden herhangi birini invaze etmiş : prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı
	T4a Tümör prostat stromasını, seminal vezikülleri, uterus veya vajinayı invaze etmiş.
	T4b Tümör pelvik duvar veya karın duvarı invaze etmiş.
N - Rejional Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur
N1	Gerçek pelviste tek lenf düğümünde metastaz mevcut (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N2	Gerçek pelviste 1 den çok bölgesel lenf düğümlerinde metastaz mevcut (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N3	Ana iliak lenf nodu ve ya nodalarına metastaz mevcut
M – Uzak Metastazlar	
M0	Uzak metastaz yok
	M1a Bölgesel olmayan lenf düğümlerine
	M1b Diğer uzak metastaz

2.2.5. Mesane Kanserinin Doğal Seyri

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin doğal seyrini tahmin etmek tümör heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Kasa invaze olmayan mesane kanserini karakterize eden iki özellik hastalığın rekürrensi ve progresyonudur. Rekürrens ve progresyon riskleri; histolojik grade, invazyon derinliği, multisentrisite, tümör çapı, vasküler ve lenfatik invazyonun varlığı veya yokluğu, karsinoma in situ (CIS) varlığı veya yokluğu gibi birçok histopatolojik faktöre bağlıdır. Her ne kadar bu konvansiyonel değerler bazı prognostik bilgiler verse de, her tümörün malignite potansiyelini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

2.2.6. Mesane Kanserinde Kemik Metastazı ve Sağ Kalım

Gelişmiş ülkelerde hastaların üçte biri tanı sırasında kasa invaziv iken yaklaşık %5’de tanı anında metastatiktir (40). En sık görülen histopatolojik alt tip üroteliyal kanseridir. Evre IV (metastatik) mesane kanseri; hastada pelvik duvar / abdominal duvar tutulumu (T4b), lenf nodu tutulumu (N1-3) ve/veya uzak metastaz (M1) bulunması durumudur (41). Metastatik mesane kanserinde sistemik tedavi ile ortanca genel sağkalım bir yılı aşarken, 5 yıllık genel sağkalım oranları %15 civarındadır (5). Kemik tutulumu metastatik mesane kanseri olan hastalarda yaygındır (% 30-40) (33) (Şekil 3).



Şekil 3. Radikal sistektomi sonrası, kemik metastazı gelişmiş hastanın kemik sintigrafisi

2.3. BÖBREK HÜCRELİ KANSER

Böbrek tümörleri histolojisi, klinik seyri ve tedaviye verdiği yanıt açısından farklılık gösterebilen heterojen bir hastalık grubudur (42). Böbrek tümörlerinin %90-95 'ini böbrek parenkiminden kaynaklanan böbrek hücreli karsinom (BHK) oluşturmaktadır (46). BHK ,tüm ürolojik tümörlerin %3 'ünü oluşturmaktadır ve tüm ürolojik kanserler içerisinde %40 ölüm oranı ile en mortal üriner sistem kaynaklı tümördür (47).

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

BHK tüm kanserlerin yaklaşık olarak %2-3'nü oluşturmakta, genitoüriner tümörler içerisinde ise 3. sıktadır (147). Genellikle yetişkinlerde görülen ve tanısı ortalama 60-70 yaşları arasında konulan bir tümördür. En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmektedir ve her 100.000 insandan 4'ü hastalıktan etkilenmektedir. İnsidans oranları Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da en yüksektir ve Hindistan, Japonya, Afrika ve Çin'de en düşüktür. 2006 ve 2010 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansın yılda 100.000 kişi başına 15.3 olduğu

bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 1.5:1 oranında daha sık görülmektedir. BHK renal korteksten kaynaklanmaktadır ve böbrek malignitelerinin %80- 85'ini oluşturmaktadır (148,149).

2.3.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

BHK'nin etiolojisinde, kesin bir neden gösterilmemiş olmasına rağmen sigara kullanımı, kadmiyum, petrol ürünleri, antihipertansif tedavi, herpes virüs, obezite gibi değişik faktörlerin tümör oluşumunda rol aldığı belirtilmektedir. BHK böbrek içinde en sık gelişen kitlesel lezyondur ve belirli histopatolojik ve genetik özellikleri olan değişik BHK tiplerinden oluşmaktadır. En etkili profilaksi sigara içilmesinin engellenmesidir. Ultrason ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına bağlı olarak rastlantısal tanı konulan BHK sayısı artmaktadır. Bunlar genellikle daha küçük boyutlu ve düşük evreli tümörlerdir. Rastlantısal tanı konulan olguların oranındaki artışa rağmen BHK'a bağlı mortalite etkilenmemiş ve mortalite oranı insidansa paralel seyretmiştir (148,149).

2.3.3. Dünya Sağlık Örgütü 2004 BHK Sınıflaması :

- Şeffaf hücreli BHK
- Multiloküler şeffaf hücreli BHK
- Papiller BHK
- Kromofob BHK
- Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu
- Renal medüller karsinom
- Xp11 translokasyon karsinomları
- Nöroblastom ile beraberlik gösteren renal karsinom
- Müsinöz tübüler ve işsi hücreli karsinom
- BHK, sınıflandırılmayan
- Papiller adenom
- Onkositom

Tablo 5. BHK Tiplerinin Karakteristikleri

Tip	BHK yüzdesi	Tanıda ileri hastalık (T3-4,N+,M+)	Fuhrman derece III ve ya IV
Berrak hücreli BHK	% 80-90	28%	28,5%
Papiller BHK	% 6-15	17,50%	28,8%
Kromofob BHK	% 2-5	16,90%	32,70%

Tablo 6. Böbrek Hücreli Kanser TNM Sınıflaması

<ul style="list-style-type: none">• <i>T:Primer tümör</i>• <i>Tx Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.</i>• <i>T0 Primer tümöre ait kanıt yok</i>• <i>T1 Tümör en büyük boyutu ≤7 cm , böbrek içinde sınırlı</i>• <i>T1a Tümör büyük çapı ≤ 4 cm</i>• <i>T1b Tümör büyük çapı >4 cm ama ≤ 7 cm</i>• <i>T2 Tümör en büyük boyutu >7 cm , böbrek içinde sınırlı</i>• <i>T2a tümör boyutu 7-10 cm , böbrek içinde sınırlı</i>• <i>T2b tümör boyutu >10 cm , böbrek içinde sınırlı</i>• <i>T3 Tümör major venlere yayılmış veya perinefrik dokuları tutmuş ancak ipsilateral sürrenal bezi tutmamıştır ve gerota fasyasını aşmamıştır.</i>• <i>T3a Tümör perinefrik dokuları , renal sinüs veya renal veni tutmuş.</i>• <i>T3b Tümör V. Kava'yı diafragma altında gros olarak tutmuştur.</i>• <i>T3c Tümör V. Kava'yı diafragma üstünde gros olarak tutmuştur.</i>• <i>T4 Tümör gerota fasyasını aşmıştır veya direkt adrenal bez içine invazyon yapmıştır.</i>• N:Bölgesel Lenf Nodları• <i>Nx Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.</i>• <i>N0 Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok.</i>• <i>N1 Tek veya birden fazla lenf nodunda metastaz vardır.</i>• M:Uzak Metastaz• <i>M0 Uzak metastaz yok.</i>• <i>M1 Uzak metastaz var.</i>

2.3.4. Metastatik Börek Hücreli Karsinom (mBHK)

BHK 'un doğal seyri değişkendir (48).Tanı sırasında hastaların yaklaşık %20-30'u metastatiktir ve metastatik olmayanların %20-40'ında da takip sırasında metastaz gelişmektedir (49). BHK'lara bağlı metastazlarda sıklık sırası: akciğer, iskelet sistemi ve beyin olarak sıralanır. BHK'lar sayıca az olmalarına rağmen, tümörün kemiğe afinitesi fazla olduğundan,çok sayıda kemik lezyonuna yol açabilir. Kemik metastazı ise böbrek tümörlü hastalarda %14 oranında saptanmaktadır (50). Hatta böbrek tümörlü hastaların %0,7-2' sinin kliniğe ilk başvuru yakınması soliter kemik metastazıdır.

BHK'da kemik metastazı bağımsız negatif prognostik faktördür ve kemik metastazı olan hastaların ortalama sağkalım süresi 6,7 aydır (51). Erken tanı ile organa sınırlı BHK'larda (evre T1,T2 ve N0) cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalık için %85 olarak bildirilmektedir (52,53).Bununla birlikte < 4 cm böbrek tümörlerinin %4,2 ile %7,1 oranında ilk tanıda sessiz metastaz potansiyeli olduğu ve hastalık spesifik mortalite açısından yüksek riskli olduğu bildirilmektedir (54).

Böbrek hücreli karsinomun kemik metastazları büyük ve patlama tarzında litik lezyonlar şeklinde gözlenebilir (37). Prognozu iyi olmayan, agresif ve multiple kemik metastazları ile görülebilir.

Kemik metastazları, genellikle litik olmakla birlikte, çoğunlukla çok agresif ve kanamalı seyreder. Bu lezyonlarda patolojik kırık insidansı %50 oranlarına kadar çıkar ve en sık tutulum omurga ve uzun kemiklerde olur. Nadir olgularda kırıklarda spontan kaynama görülebilir (55)

Böbrek hücreli kanser metastazlarında radyoterapi sınırlı etki sağlarken, kemoterapiden de çok yarar sağlanamaz ve ortalama sağkalım metastaz sonrası 12–18 aydır.

2.4. NORMAL KEMİK YAPISI

2.4.1. Kemik Hücreleri ve Kemiğin Kimyasal Yapısı

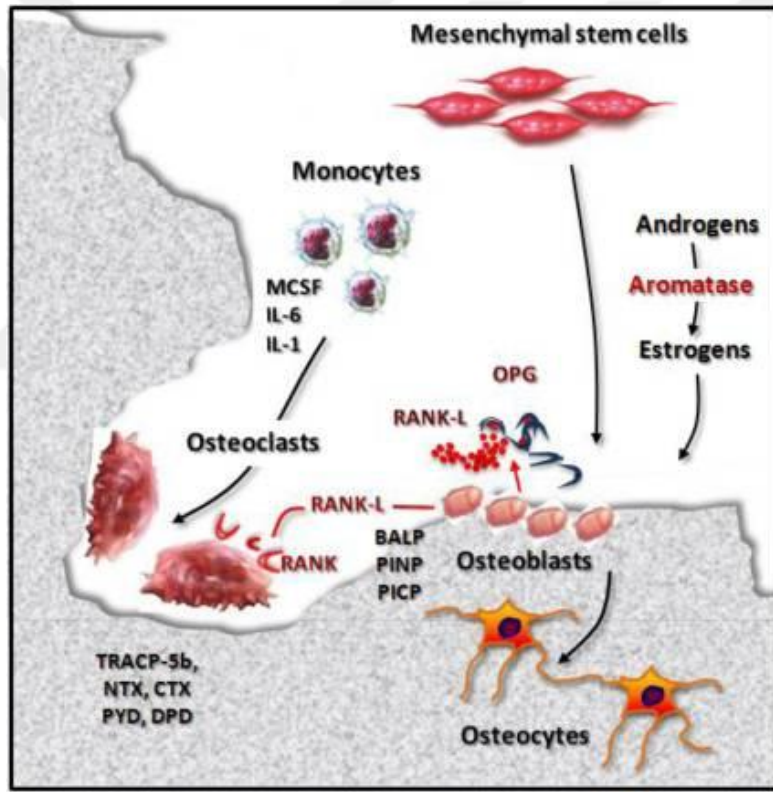
Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Alkalen fosfataz (ALP)'larca zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadırlar. Osteoblastlar kemiğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar. Osteositler, kemik dokuda lakun adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar ise kemik rezorbe eden özelleşmiş makrofajlardır. Esas fonksiyonları ,kemik yıkımını sağlamaktır (2,3). Organik matriksi eritebilen ve kalsiyum-fosfor salınımını sağlayan litik enzimler içerir.

Devamlı bir yıkım ve yerine yeniden yapım faaliyeti içerisinde olan kemik, çok canlı ve aktif bir değişim içindedir. Kemiğin kimyasal yapısı, organik ve inorganik olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnorganik kısım (mineral yapı), hidroksiapatite çok benzeyen bir kalsiyum fosfat kompleksinden meydana gelir. Organik kısım şekilli elemanlar dışında kollajen, mukopolisakkarid ve glikoproteinlerden oluşur (16-18).

2.4.2. Normal Kemikteki Değişiklikler ve Kemik Döngüsü

Osteoklastlar, monosit/makrofaj soyundan türetilen çok çekirdekli kemik rezorpsiyon hücreleridir. Eroziv aktiviteleri, proteazlar ve tartarat-dirençli asit fosfataz tip 5b (TRACP-5b) gibi H⁺ iyonları ve litik enzimlerin salgılanmasına dayanır. Proteazlar tip 1 kollajeni bozar, böylece hem kanda hem de idrarda saptanabilen N ve C terminal fragmanları (sırasıyla NTX ve CTX) salarlar. (117,118). Kemik minerali ve matriksini uzaklaştırarak bir erozyon kavitesi oluştururlar. Mononükleer hücreler, kemik oluşumunun başlatılması için yeni osteoblastlara kemik yüzeyi oluştururlar. Ard arda gelen osteoblast dalgaları rezorbe olan kemiğin yerini alacak organik bir matriks sentez eder, kavite yeni kemik oluşumuyla dolar. Kemik yüzeyi düzleştirici döşeme hücreleriyle kaplanır. Kemik yeni bir değişim siklusu başlayana kadar az bir hücrel aktivitenin olduğu uzun bir dinlenme dönemine girer (3-5).

Kemik döngüsü osteoblastların ve osteoklastların karşıt aktivitelerinin sonucudur (Şekil 4). Osteoblastlar mezenkimal kökenlidir ve osteogeneze bağlıdır. İlk olarak N-ve C-terminallerinden ayrılmaları ile sırasıyla tip 1 kollajen ve P1NP / P1CP pro-peptidleri üreten pro-kolajen sentezler. Bu fragmanlar kan dolaşımına bırakılır ve hepatik klerensine maruz kalır (35,114). Daha sonra, osteoblastlar, kemik matriks olgunlaşmasının fizyolojik bir inhibitörü olan pirofosfatı hidrolize eden ve inorganik fosfatı salan kemik spesifik alkalın fosfatı (bALP) salgılar (115). Bazı osteoblastlar yeni oluşan matriks içinde hapsedilir ve osteositler haline gelirler, yani mekanik uyarılarına biyokimyasal tepkiye çeviren dendritik hücreler olurlar ve bu da kemik döngüsünü düzenler (116).



Şekil 4: Fizyolojik Kemik Döngüsü

Osteolitik kemik metastazlarında kemik hasarı, artmış osteoklast aktivitesine ve tümör hücrelerinin direkt etkisine bağlı olarak meydana gelmektedir. Osteoklast aktivite edici faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak sınıflanabilir.

2.4.3. Osteoklast Aktivite Edici Sistemik Faktörler

1. **Paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTH-rP);** metastatik meme kanser , hücrelerinden üretilirler ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. Ayrıca böbrekte tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu stimüle ederek in vivo olarak hiperkalsemiye neden olur.

2. **Transformin Growth Faktör alpha (TGF- α);** mitojenik bir polipeptid olup osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder.

3. **Transformin Growth Faktör beta (TGF- β);** osteoklastik kemik rezorbsiyonu olmakla birlikte inhibitör olarak da etki eder (23, 27, 28).

Tümör hücreleri kemik iliği kavitesine invaze olduğunda genellikle osteoblastik aktiviteyi harekete geçirirler. Osteoblastik kemik metastazına en sık prostat kanserinde rastlanır. Prostat kanser hücreleri osteoblast stimülatör faktörler üreterek yeni kemik formasyonunu stimüle eder (23, 27, 28).

2.4.4. Osteoklast Aktivite Edici Lokal Faktörler

1. **Prostaglandin E1 ve E2;** östrojenler- antiöstrojenler tarafından düzenlenirler.

2. **Prokatepsin D;** lizozomal bir proteaz olan katepsin D'nin öncülüdür.

3. **Vitamin D'ye benzeyen steroidler;** özellikle prostat kanseri olgularında kemik rezorbsiyonundan sorumlu tutulan faktörlerdir.

4. **Tümör hücrelerinin ürettiği, bağışıklık sistemini aktive edici faktörler;** bağışıklık sisteminin aktive olması ile osteoklastları stimüle edici tümör nekrozis faktör ve interlökin gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak indirekt olarak etki etmiş olurlar (23, 25-27).

2.4.5. Osteoblastların Aktivasyonu

Prostat kanseri hücreleri ayrıca, TGF- β , endotelin-1, prostat-spesifik antijen (PSA) ve IGF'ler de dahil olmak üzere osteoblastları yeni kemik oluşturmak için uyarıcı çeşitli faktörler salgırlar

2.4.6. Kemik Metastazlarının Fیزیopatolojisi

Kemik akciğer ve karaciğerden sonra vücudun en sık metastaz bölgesidir ve büyük morbiditeye neden olurlar. Kemik metastazlı hastalarda; düşkünlük, şiddetli ağrı, patolojik kırıklar, spinal kord basıları ve hiperkalsemi görülebilir.

Böbrek, prostat, mesane gibi ürolojik kanserler, yüksek oranda kemik metastazı yaparlar ve ileri evre prostat kanserli hastalarda bu oran %70'lere kadar çıkar (164). Böbrek hücreli kanserler erken semptom vermemeleri nedeniyle yüksek oranda lokal ilerlemiş veya uzak metastazlı olarak tanı alırlar.

Tümör genellikle kemiklere hematogen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılım da görülebilir (6). Normal sağlıklı bir kemikte osteoblastik kemik oluşumu ve osteoklastik kemik yıkımı arasında bir denge vardır. Tümör hücresi kemik mikroçevresine girdiğinde denge bozulabilir.

Metastaz habis tümörlerden ayrılan hücrelerin damarlar, vücut boşlukları ya da doku aralıkları ile uzaklara taşınmış olan ve buralarda primer odak ile fiziksel bağlantısı olmayan hücre topluluklarıdır (19).

Metastaz meydana gelebilmesi için aşağıdaki unsurlar gereklidir:

- 1- Tümör dokusu damarlanabilmeli.
- 2- Primer odakta tümör hücreleri çoğalabilmeli.
- 3- Primer odaktan ayrılabilmek için tümör hücrelerinin adezyon yeteneği azalmış olmalı.
- 4- Tümörlerde invazyon yeteneği olmalı.

5- Tümör hücrelerinin kan veya lenf yoluyla embolus oluşturması ya da bir sıvı (beyin omurilik sıvısı) ile taşınabilmesi veya bir boşluğa düşmeleri (periton, plevra) ile yer değiştirebilmeli.

6- Tümör hücreleri hüморal ve hücreyel immün reaksiyon etkisinden kendilerini koruyabilmeli.

7- Tümör hücreleri buldukları damar içinde tutunabilmeli ve dokuya çıkabilmeli.

8- Bu yeni ortamda yaşayıp çoğalabilmeli.

Ayrıca primer tümörün çapı, diferansiyasyon derecesi, bulunduğu ortamın şartları ve organizmanın immün yeteneği metastaz oluşumunu etkileyebilecek diğer faktörlerdir (19).

2.4.7. Tümör Hücrelerinin Kemiğe Metastaz Evreleri

a) Emigrasyon: Primer tümörde tümör hücreleri ve lokal stroma birbirleri ile etkileşerek tümör hücre emigrasyonunu başlatarak bu hücreleri sistemik dolaşıma gönderirler.

b) Migrasyon: Damar yapısına girdikten sonra tümör hücreler konağın eritrosit, trombosit ve nötrofilleri ile etkileşerek dolaşımda hayatta kalmaya ve tümör dışı dokulara taşınmaya çalışırlar.

c) İmplantasyon: Kemik iliğinde tümör hücreleri damarlardan (ekstravazasyon yolu ile) kaçarak, kemik iliğine doğru girerek, kemik iliğinin hücreleri ile interaksiyon sonucunda hayatta kalarak (naturalizasyon) ve yerleşime (implantasyon) geçerek, osteoklast gibi aktif hücrelere dönüşürler ve metastatik yıkılımları başlatırlar (Şekil 5).

Kemik metastazı sıklıkla önce medullada gelişir, kortikal hasar daha sonra olur (62,63,75,76).

Osteolitik kemik metastazlarında kemik hasarı, artmış osteoklast aktivitesine ve tümör hücrelerinin direkt etkisine bağlı olarak meydana gelmektedir. Osteoklast aktivite edici faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak sınıflanabilir.

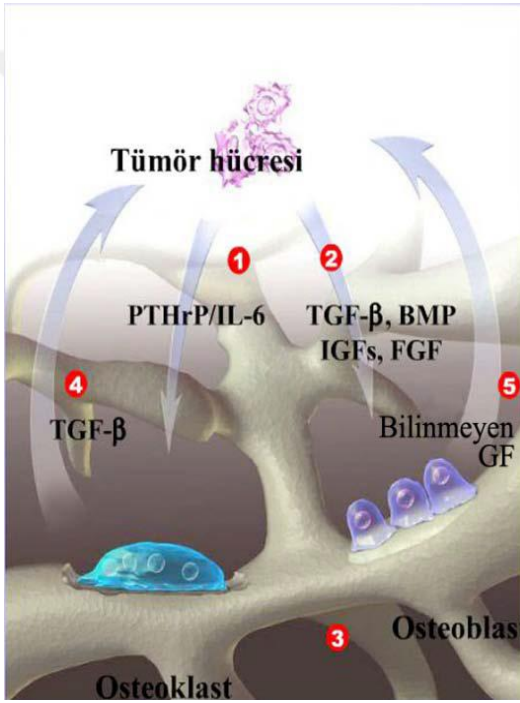
2.4.9. Osteolitik (osteoklastik) Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümörün üretmiş olduğu bazı maddeler osteoklastları uyarır, kemik rezorpsiyonu başlar. Paratiroid hormon, lokal osteoklast aktive edici sitokinler ve çeşitli büyüme faktörleri osteoklastik kemik metastazı patogenezinde yer almaktadır (80). Bu büyüme faktörleri tümör hücrelerinin proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır. Tümör çapı arttıkça ürettiği maddelerin salımını da artacağından daha fazla osteoklast o bölgeye çekilmekte ve uyarılmaktadır (77,78,81,82). Osteolitik kemik hastalığında metastatik tümör hücreleri osteoklast takviyesini ve farklılaşmasını uyaran humoral faktörleri salgılar. Osteoklastlar kemik dokusunu parçalamaya başlar. Sonuçta kemik rezorpsiyonu, tümör hücresi büyümesini uyaran büyüme faktörlerinin salınmasıyla sonuçlanır (109). Kemik rezorpsiyonunun indüksiyonu, tümör hücrelerinin sağkalımını, proliferasyonu, kemiğe kemotaksis'ini ve kemik iliği endoteline implante olmasını arttıran kemik kaynaklı büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur (84). Kemikteki tümör hacmi arttıkça, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu arttıran maddelerin de üretimi artar (83) (şekil 7).

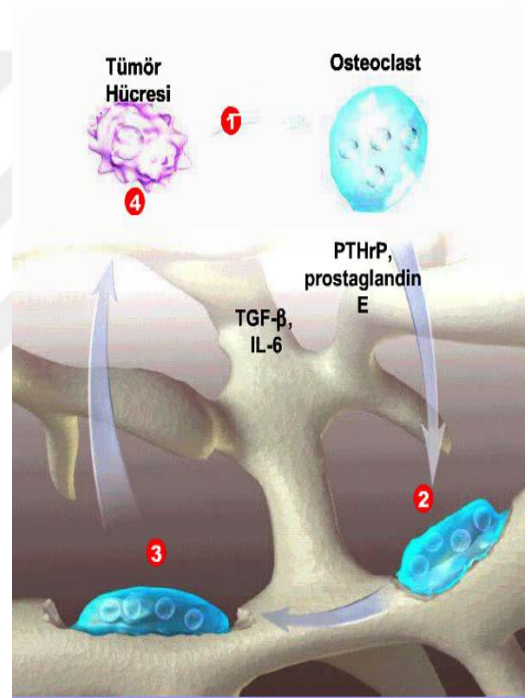
2.4.10. Osteoblastik Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır. Tümör hücreleri platelet aracılı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve adrenomedüllin gibi çeşitli büyüme faktörlerini sentezleyerek ,aşırı yeni kemik dokusu meydana getirmekle osteoblastik kemik metastazları oluşmasına neden olur (85-87,90). Osteoklastik ve osteoblastik aktivite ile salınan büyüme faktörleri tümör hücrelerinin gelişimini uyarak, kemik

rezorbsiyon siklusunu sürekli kılar (81,88-90). Örneğin, prostat kanserindeki kemik metastazları, öncelikle kemik yapımını uyararak, osteoblastik lezyonlar adı verilen, zayıf ve dengesiz kemik alanlarının oluşmasına neden olurlar. Bu lezyonlar kolayca kırılıp çökebilir (16). TGF- β , IGF-I ve -II, kollajen Tip I peptitler ve osteonektin gibi kemik matriksindeki faktörler, *in vitro* prostat kanseri hücreleri için kemoatraktanlardır (91,92). Stromal hücre kaynaklı faktör 1 gibi diğer faktörler, insan kemik iliği endoteli boyunca prostat kanseri hücrelerinin göçünü arttırırken, TGF- β veya kemik morfojenetik protein (BMP) -4, PC-3 prostat kanseri hücrelerinin kemik iliği endoteline yapışmasını artırır (74,92,109) (Şekil 6).



Şekil 6: Osteoblastik Patogenez



Şekil 7: Osteolitik Patogenez

2.4.11. Kemik Metastazlarının Sıklığı

Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonları olup, ileri evre kanserli olguların %65'inde kemik metastazı bulunmaktadır (70).

Uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta kemik metastazları görülür. Kemik metastazları %80 aksiyel iskelet, %10 kalvaryum, %10

uzun kemiklerde görülür. Tümörlerin metastaz yaptığı kemikler sırasıyla; vertebra %45, pelvis+sakrum %20, femur ve kosta %15, kafatası ve humerus %9, skapula ve sternum %5, klavikula %4, tibia %2'dir (64,71,72,73) .

Tablo 7: Üroloji malignite tanısına göre kemik metastazı insidansı

Primer tümör bölgesi	Kemik metastazı görülme sıklığı
Prostat	30%
Böbrek	16%
Testis	10%
Mesane	5%

2.4.12. Kemik Metastazlarında Klinik Belirtiler

İskelet metastazlarının en önemli belirtisi lokalize ağrıdır. Ağrının özelliği başlangıçta hareketle ilişkisi olmayan, gelip geçici olmakla birlikte bazen süreğen, düzelmeyen ve gittikçe kötüleşen vasıftadır. Komşu anatomik yapılara direkt infiltrasyon, kırık gelişimi ve dokulara invazyon, ağrının ilerleyici ve devamlı olmasına yol açar. Vertebra metastazları, spinal korda basısına ilerleyecek kadar ciddi sonuçlar doğurabilir. Spinal kord kompresyonunun akut geliştiği olgular genellikle tedaviye cevap vermeyen ve kötü sonuçlu olgulardır. Metastatik kemik tümörleri ile primer kemik tümörlerindeki ağrı paterni çoğunlukla birbirine benzer. Metastatik kemik ağrıları, biyolojik ve mekanik olmak üzere iki nedene bağlı olabilir. Biyolojik ağrı oluşmasında tümör hücreleri tarafından salınan lokal sitokinler ve substans-P, prostaglandin, bradikinin gibi kimyasal mediatörler ile tümör hücrelerinin normal kemik dokusu ile yer değiştirerek periostta gerilmeye neden olması rol oynar. Mekanik ağrı ise metastaz nedeniyle kemiğin normal yapısının bozulması sonucu fiziksel egzersize bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır. Ağrıya ilaveten bazı klinik bulgular ortaya çıkabilir ki bunlar tutulum bölgesiyle ilgilidir (62, 63, 64, 65, 66).

Renal kaynaklı maligniteler kemikte tek bir lezyonla ortaya çıkan en sık ürolojik malignitedir (67). Prostat kanseri kemik metastazlarında, nadiren hastalığın ilk belirtisi olarak kemik metastazı ile ortaya çıkabilmektedir (68).

2.5. Kemik Metastazlarının Tanısı

Kemik metastazlarının tanısında standart yaklaşım; klinik inceleme, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemlerinden oluşan algoritmanın uygulanması ve bu testlerin negatif çıkması sonucunda ise biyopsi yapmaktır. Bu şekilde, birçok primer tümörün tanısı konulur (69).

2.5.1. Laboratuvar Bulguları

İleri evre kanserli hastalarda, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen iskelet sistemi komplikasyonları ile seyreden kemik metastazları ortaya çıkar. Kemik metastazlarının saptanmasında, biyokimyasal kemik metabolik belirleyicileri, güvenilir, non-invaziv ve göreceli ucuz olarak değerlendirilmektedir.

Kemik metabolik belirleyicileri; yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak iki gruba ayrılmaktadır ve tablo 8’de sunulmuştur.

Kemik yapımı belirleyicileri; kemik yapımının arttığı kemik metastazlarında serumda yükselirler. Kemik yapımına ait tüm belirteçler serum veya plazmada ölçülürler.

Biyokimyasal belirleyicilerin dolaşımdaki düzeylerinin kemik döngüsünden başka biyolojik değişkenliklerden etkilenmesi ve teknik kısıtlanmalar en önemli dezavantajlarıdır. Bunlar 2 gruba ayrılır:

1- Kontrol edilemeyen faktörler: Yaş ve renal fonksiyon, cinsiyet, menopozal durum, etnik özellikler, yeni geçirilmiş kemik kırığı veya hastalığı, gebelik ve emzirme, ilaçlar (hormon tedavileri, bifosfonatlar, kortikosteroid, antikonvülzanlar, GnRH), karaciğer ve böbrek hastalıklarıdır.

2- Kontrol edilebilen faktörler: Sirkadien ritim, menstrüel siklus, mevsimsel değişiklik, egzersize bağlı etkiler, diyet ve referans aralıklardır.

Tablo 8. Kemik Metabolizmasının Belirteçleri

<p>A- KEMİK YAPIM BELİRTEÇLERİ</p> <p>Serumda</p> <p>Total alkalen fosfataz (tALP)</p> <p>Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (bALP)</p> <p>Osteokalsin (Kemik gla proteini=BGP)</p> <p>Prokollajen tip 1 propeptidleri (PICP, PINP)</p> <p>Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri</p> <p>B-KEMİK YIKIM BELİRTEÇLERİ</p> <p>Kollajen yapıda olanlar</p> <p>Serumda</p> <p>Serbest pridinolin ve deoksipridinolin (PYD, DPD)</p> <p>Tip 1 kollajen karboksi- terminal telopeptid (ICTP)</p> <p>Tip 1 kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)</p> <p>İdrarda</p> <p>Pridinolin ve deoksipridinolin (PYD, DPD)</p> <p>Tip 1 kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)</p> <p>Kalsiyum ve Hidroksiprolin (Ca⁺⁺, HYP)</p> <p>Hidroksilizin glikozidleri</p> <p>Kollajen yapıda olmayanlar</p> <p>Serumda</p> <p>Kemik siyaloprotein (BSP)</p> <p>İdrarda</p> <p>Osteokalsin yıkım ürünleri</p> <p>Osteoklast enzimleri</p> <p>Serumda</p> <p>Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP)</p> <p>- Katepsinler (Katepsin K, Katepsin L)</p>

2.5.2. Kemik Yapım Belirteçleri

2.5.2.1. Total Alkale Fosfataz (tALP)

Total alkale fosfataz (tALP) metastatik kemik hastalığının tespitinde sıklıkla kullanılan geleneksel bir belirleyicidir fakat spesifik değildir. Alkale fosfataz (ALP) birçok doku tarafından sentezlenmektedir. Organik fosfat esterinden bir terminal fosfat grubunu ayırmaya çalışan bir çinko metaloprotein enzim ailesinin bir üyesidir. İki esas izformu bulunmaktadır. Bu enzim alkali bir ortamda çalışır (optimum pH 10). Enzimin aktif merkezi bir serin kalıntısı içerir. Minimum aktivite için Mg ve Zn iyonları gereklidir. Enzim aktivitesi böbreğin proksimal kıvrımlı tübülünün, sindirim kanalı mukozal epitel hücrelerinin, hepatik sinüzoidal membranların, vasküler endotel hücrelerinin ve kemik osteoblastlarda gerçekleşmektedir.

Karaciğer (lALP) ve kemik (kALP) kaynaklı alkale fosfataz . Bu izoformlar serum alkale fosfataz düzeyinin büyük kısmını oluştururlar. kALP izoenzimi kemik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serumda tayini kolaydır. Kemik metastazlarında artan osteoblastik aktivite sonucu serum total ALP (tALP) ve kALP izoenziminde artış beklenmektedir. Hem kemik hem de karaciğer metastazlarında yükselebilir. Total alkale fosfatazın ince barsak, böbrek ve plasentadan salınan izoformları da vardır. Serumda referans aralığı 20-130 U/L 0.67 - 2.51 µkat/L.

Ürolojik kanser metastazları (prostat, mesane, böbrek) ve çeşitli kemik hastalıklarında kemik metabolizmasındaki yeni biyokimyasal parametrelerin klinik kullanımına ait giderek artan sayıda araştırmalar dikkati çekmektedir (85-88). Kemik remodeling faaliyetlerinden doğrudan etkilenen kemik hücreleri ile dolaylı olarak etkilenen kemik matriksinden salınan metabolitler kemik metastazlarını değerlendirmede bir belirteç olarak önerilmektedir (89). Bu belirteçler iki esas grupta incelenmektedirler: kemik oluşum ve kemik yıkım serum belirteçleri.

2.5.2.2. Kemik Spesifik Alkale Fosfataz/Ostaz (kALP)

Kemik spesifik alkale fosfataz (kALP), membrana bağlı bir osteoblast enzimidir ve osteoblastların spesifik ürünüdür. Normal bireylerde dolaşımdaki tALP'ın yaklaşık %50'sini kemik spesifik alkale fosfataz oluşturmaktadır (93).

Osteoblast plazma zarında lokalize bir glikoproteindir. Kemik oluşum sürecindeki kesin rolü bilinmemekle birlikte kemik matriksinin kalsifikasyonuna dahil olduğu düşünülür. Artmış osteoblastik aktivite sonucu serum seviyesi yükseliyor (95,96).

Dolaşımdaki yarı ömrü diğer kemik yapım markerlarına göre daha uzundur (1-3 gün) olup diurnal varyasyonu çok azdır (94). Isıya en duyarlı alkalen fosfataz izoenzimidir; 56° C'de 10 dakika ısıtma ile %80-100 oranında inaktive olur. Kemik gelişiminin devam ettiği yaş gurubunda ve kemik tamiri gereksinimi olan durumlarda bu izoenzim aktivitesinde artış olur. Primer ve sekonder hiperparatiroidizm, hipo ve hipertiroidizm, diabette grülen mikroosteoporoz, akromegali, primer osteogenik sarkomlar ve kemik metastazları kALP aktivitesini en fazla yükselten hastalıklardır. Kemik kırıklarının iyileşme aşamasında, paratiroid adenomlarının çıkarılmasından sonraki dönemde kemik tamiri sırasında osteoblastik aktivite artışına bağlı olarak kALP aktivitesinde belirgin artış olur. Paget hastalığı kALP aktivitesinde en fazla yükselmeye neden olan hastalıktır. Kemik ve karaciğer izoenzimleri (aynı genin ürünleri) arasındaki glikozilasyon farkı, kAP'a karşı spesifik antikolar üretmek için kullanılmıştır. Kemik spesifik alkalen fosfataz ölçümü kemik yapım ve yıkımını total alkalen fosfataz ölçümünden daha duyarlı olarak yansıtmaktadır (58)

Biyokimya laboratuvarlarında serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri radyoimmunoassay tekniği ile ölçülmektedir. Sağlıklı bireylerde normal değerler 3.7 µg/L ile 20.9 µg/L arasında ölçülür. Serum kemik spesifik alkalen fosfataz, kemik formasyonunun dinamik parametreleriyle belirgin bir korelasyon göstermektedir (94).

Kemik spesifik alkalen fosfatazı saptamak için bir çok laboratuvar teşhis testleri kullanılmaktadır; **kALP ELISA** - kALP enzim aktivitesini ölçen rutin enzim bağlantılı immunosorbent tahlildir. **kALP IRMA** – proteinlerin kitlesel birimlerinde kALP'ı ölçen rutin immünoradyometrik deneme yöntemidir. **Elektroforez , Lectin Çökme (presipitasyon)** - farklı yöntemler mevcuttur. Standart dışı sonuçlar laboratuardan laboratuara tutarsızlık teşkil etmektedir.

2.5.2.3.Osteokalsin

Kemik glikoproteini olarak da bilinir. Kemikteki kollajen olmayan matriks proteinlerinin çoğunu oluşturur (93). Osteokalsin osteoblastlarda üretilir ve kemik ekstrasellüler matriksine yerleşir. Osteokalsinin bir kısmı dolaşıma karışır ve radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülebilir.

2.5.2.4. Prokollajen 1 Ekstansiyon Peptidleri (PICP, PINP)

Tip 1 kollajenin ekstrasellüler işlenmesi sırasında, kemik matriksinde fibril oluşumundan önce aminoterminal ve karboksiterminal propeptidleri ayrılır (93). Bu peptidler prokollajen 1 aminoterminal propeptid (PINP), prokollajen 1 karboksi terminal propeptid (PICP) olarak adlandırılırlar ve dolaşıma katılırlar (93). Kemik yapım belirleyicileri olarak ölçülebilirler.

2.5.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

2.5.3.1. Kollajen Pridinyum Çapraz Bağları

Kollajen yıkımının en spesifik ve en duyarlı göstergesi olan Pridinolin ve Deoksipridinolin matür kollajen yıkımı ile açığa çıkmakta ve yeni sentezlenen kollajenden kaynaklanmamakta ve başka ürünlere metabolize olmamaktadır. Hem idrarda hem de serumda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülürler. (70)

2.5.3.2. İdrarda Kalsiyum ve Hidroksiprolin

24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımı ve sabah ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik rezorpsiyonunun en önemli biyokimyasal belirleyicilerindedir. Sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. İnsanda kollajenin yarıya yakını kemikte bulunduğu için, idrarda artmış hidroksiprolin ekskresyonu dolaylı olarak artmış kemik yıkımını gösterir. İnsanda kollajenin yarıya yakını kemikte bulunduğu için, idrarda artmış hidroksiprolin ekskresyonu dolaylı olarak artmış kemik yıkımını gösterir.

2.5.3.3. Tip 1 Kollajen Çapraz Bağlı Telopektid

Tip 1 kollajen karboksi terminal çapraz bağlı telopeptid (ICTP), tip 1 kollajende yani büyük miktarı kemikte yer alır.

2.5.3.4. C-Terminal Telopektid (CTX)

Kemiğin osteoklastik bozulması sürecinde, Tip I kollajenin C telopeptidinden dağılan bir çeşit ürün dolaşıma salınır ve idrarla atılır. Bu dağılan ürünün bir fraksiyonu CrossLaps ELISA ile ölçülür.

2.5.3.5. N-Terminal Telopektid (NTX-1)

Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N-telopektidi (NTX-1), osteoklastlarca kemik kollajenin proteolitik yıkımı esnasında ortaya çıkar. NTX-1, Paget hastalığı, osteoporoz ve primer hiperparatiroidi gibi metabolik hastalıklarda ve kemik metastazlı prostat kanseri ve meme kanserinde de yükselmektedir.

2.5.3.6. Kemik Siyaloprotein

Kemik ekstrasellüler matriksinin kollajen olmayan bir proteindir. Osteoblastlar tarafından üretilir ve kemik yıkımı boyunca salınır. Kemik döngüsünün hızlandığı osteoporoz, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı ve multipl myelomada artar. Ayrıca kemik metastazı olan meme, prostat ve tiroid kanserlerinde de arttığı gösterilmiştir (93).

2.5.3.7. İdrar Hidroksilizin Glikozidler

Hidroksiprolin gibi, hidroksilizinin de idrarla atılmasında artış olması kollajen ve kemik yıkımının potansiyel bir belirleyicisidir.

2.5.3.8. Plazma Tartarat-Rezistans Asit Fosfataz

Osteoklastik aktivite esnasında salınır ve kemik rezorpsiyon belirleyicisi olarak kullanılır (93). Asit fosfataz aktivitesi; kemik, prostat, dalak, eritrosit ve trombosit gibi birçok dokuda ve hücrede bulunur. Kemik izoenzimi sadece osteoklastlar tarafından üretilir. Bu bakımdan, kemik yıkımının iyi bir göstergesidir.

2.5.4.Görüntüleme Yöntemleri

2.5.4.1. Radyolojik Bulgular

İskelet malignitesinden şüphelenilen tüm hastalarda, lezyonun öncelikle düz röntgen radyografileri çekilmelidir. Benign görünümlü bir lezyon bizi maligniteden uzaklaştırırken radyografik olarak agresif görünümlü soliter bir lezyon saptandığında, bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.

Periosteal elevasyon ve yumuşak doku yayılımı, primer kemik sarkomları için daha tipik olmasına rağmen, tek başına direkt radyografilerle primer kemik sarkomu ile metastatik kemik tümörü veya kemik iliği hücreli tümörlerin ayrımı yapılamaz.

Kemik lezyonları radyolojik olarak osteolitik, osteosklerotik ve miks tip olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır.

Direkt grafilerde kemikte prostat kanseri metastazları için tipik skleroz grüntüsü mevcut olmaktadır. (98)

Osteolitik lezyonlar osteolizis sonucundaki kemik destrüksiyonunu yansıtırlar. Bu tip lezyonlara sıklıkla böbrek, mesane, malign melanoma ve gastrointestinal sistem tümörlerinin kemik metastazlarında ve multipl myelomada rastlanmaktadır. Radyolojik olarak vertebralarda köşelenme, şekil bozukluğu ve kollaps şeklinde bulgu verirler (99).

Osteosklerotik lezyonlarda kemik yapımı artışı vardır. En sık prostat kanserinde bu tip lezyonlar görülür. (99). Mikst tip lezyonlarda hem kemik yıkımı hem de kemik yapımı söz konusudur. Meme, serviks, over ve testis tümörlerinde miks tip kemik metastazları görülür (99).

2.5.4.2. Konvansiyonel Radyografi

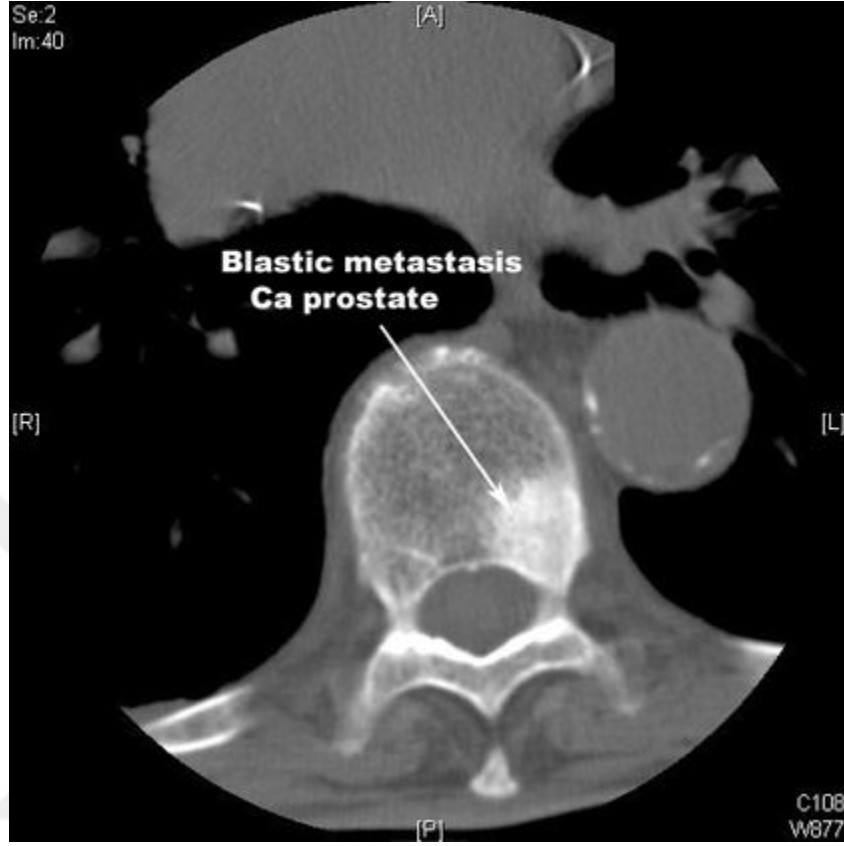
Diğer görüntüleme yöntemlerine göre kemik metastazlarını saptamada hassasiyeti daha düşük olmakla birlikte özellikle kemik korteksini değerlendirmeye çok uygun olup metastazlara bağlı patolojik fraktürleri değerlendirilebilir (99).



Şekil 8: Prostat karsinomuna bağlı olarak vertebra korpusunda görülen osteoblastik metastazların direkt grafisi.

2.5.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan bir lezyon konvansiyonel radyografide görülmemişse ve klinik olarak metastaz düşünülüyorsa tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) yapılması gerekir. BT’de kortikal kemik destrüksiyonu, kemik iliğine metastaz uzanımı, yumuşak doku invazyonu ve komşu nörovasküler yapıların tutuluşu konvansiyonel radyografiye göre daha iyi değerlendirilir. Ayrıca sakrum, vertebra, kraniovertebral bileşke gibi radyografide değerlendirilmesi zor alanlarda da BT tercih edilebilir. BT’de osteoblastik metastazlar hiperdens, osteolitik metastazlar ise hipodens olarak görülür (100,101-103).



Şekil 9: Prostat Kanseri Tanılı Hastanın BT Görüntüsü: Lumbal Vertebrada Blastik Kemik Metastazı

2.5.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan bir lezyonun değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ve BT ile sonuç alınamamışsa MRG yapılır. MRG multiplanar (çok yönlü) görüntü imkanı vermesi ve yüksek rezolüsyonu nedeniyle lezyonların değerlendirilmesinde direk grafi ve BT'ye göre daha üstündür. Kortikal invazyonun saptanmasında BT daha iyi bir yöntem iken kemik iliği tutulumunu göstermede MRG daha üstündür. Yumuşak dokuyu daha iyi göstermesinden dolayı spinal kord basısı gibi bazı klinik bulgularda MRG tercih edilmelidir. MRG'de metastatik kemik lezyonları genellikle baskılanmış T1 imajlarda hipointens, T2 imajlarda hiperintes olarak görülür (63, 99-102, 104,105).



Şekil 10: L2 Lumbar Vertebrada Prostat Adenokarsinom Metastazı MRG Görüntüleri

2.5.4.5. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

2.5.4.5.1 Kemik Sintigrafisi

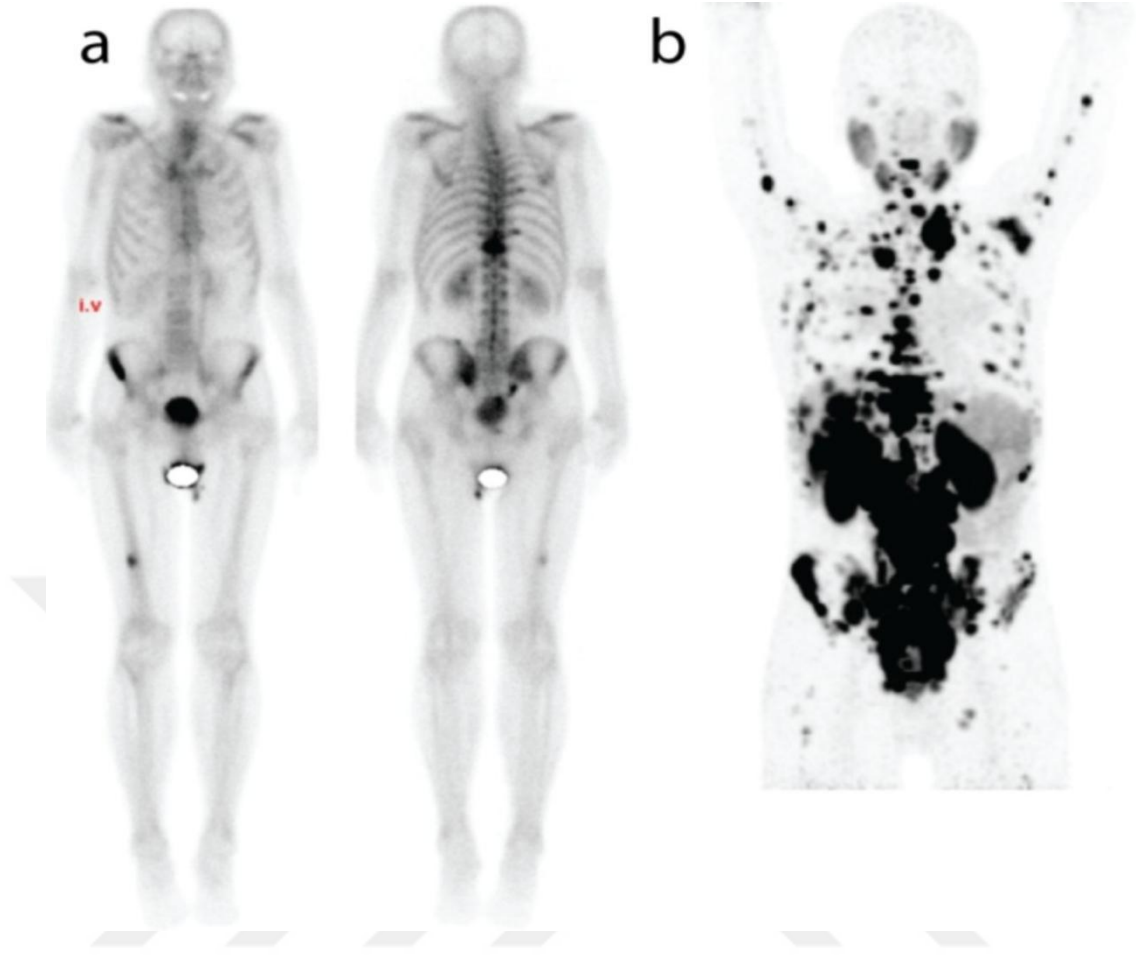
Kemik sintigrafisi radyoaktif izotopların kemiğe olan affinitesinin gösterilmesinden bu yana kullanılan, planar ve/veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok sensitif bir yöntemdir. Aynı anda tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde taranmasına olanak sağlayan yegane görüntüleme yöntemidir. Radyofarmasötik olarak sıklıkla Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc99mMDP, Tc99mHMDP gibi) kullanılır. Bu radyofarmasötikler kemorezorpsiyon yoluyla kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından tutulurlar. Kemiklerdeki artmış aktivite tutulumu öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve artmış kan akımına veya ikisine birlikte bağlıdır (99, 103, 106).

Kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm'e ulaşıncaya ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik olarak görüntülenemezler. (107,108).

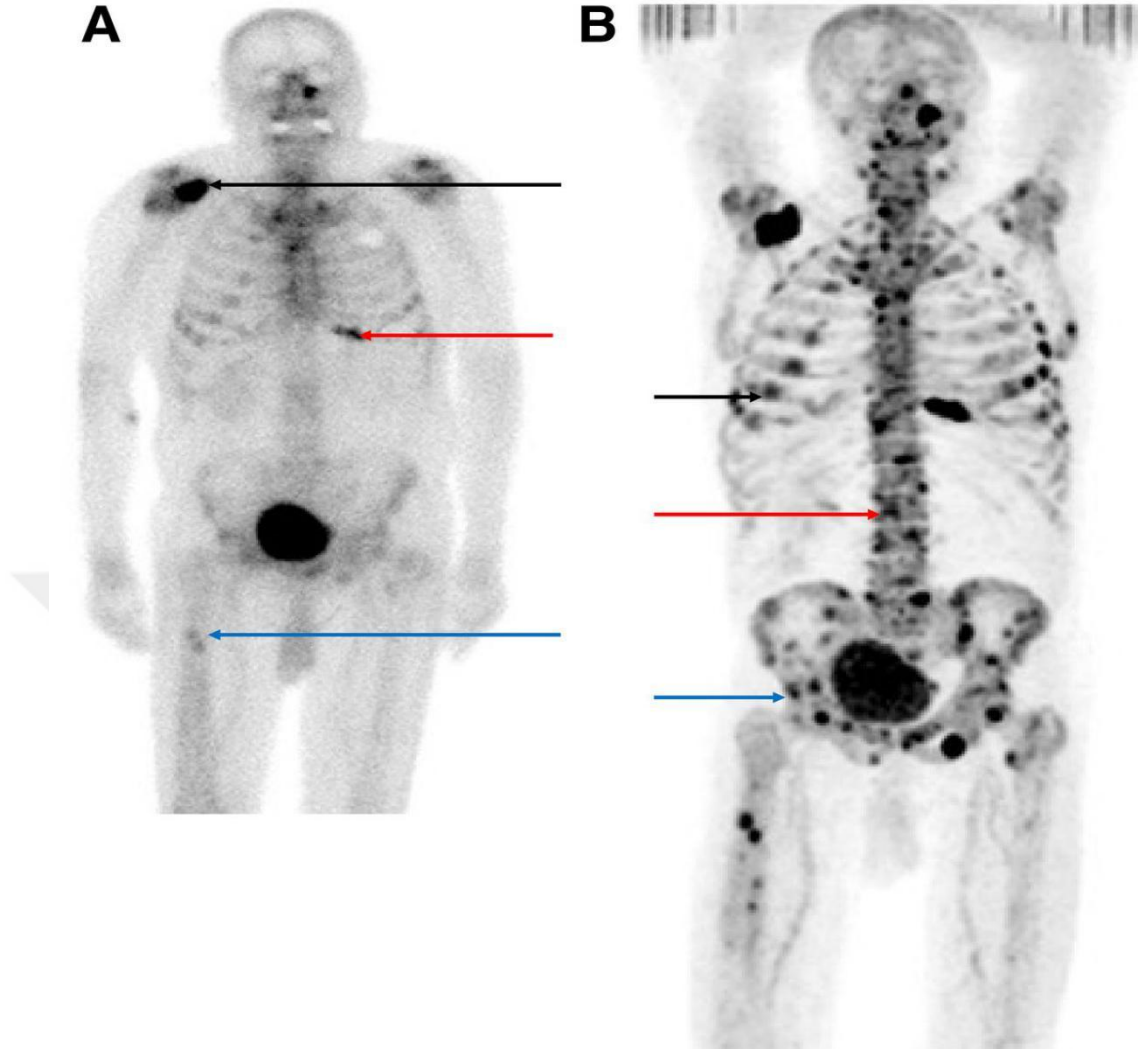
Artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları; kafa tabanı, kalsifiye tiroid kıkırdağı, kostokondral eklemler, paranazal sinüsler, sternum, skapula alt uçları ve sakroiliak eklemlerdir. Buna karşılık daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, çok indiferansiye hücreli tümörlerde veya çok çabuk büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon vermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif sonuçlar alınabilir.

2.5.4.5.2. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

F-18 işaretli NaF (sodyum florid) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme kemik metastazlarının kemik sintigrafisine oranla daha iyi tespit edilebildiği gösterilmiştir (75). FDG-PET kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ile karşılaştırıldığında kemik metastazlarını aynı duyarlılıkta ancak çok daha fazla doğrulukta göstermektedir (62). Günümüzde prostat kanseri metastaz taramasına Ga-68 - PSMA kullanıma geçmiştir. Bazı merkezler sıkı kullanılmaktadır. En yoğun metastatik lenf bezlerinde ve kemik metastazlarında tutulum olmaktadır. Ga-68-PSMA'nın biyolojik dağılım şekli prostat kanserinin metastazlarının saptanmasında diğer anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerine göre çok önemli bir üstünlük sağlamıştır. Afshar-Oromieh ve ark.(81). 38 nüks şüphesi olan prostat kanserli hastada birebir F-18 kolin ile Ga-68-PET/BT sintigrafilerini karşılaştırmış ve Ga-68-PSMA'nın pozitivite oranını (%86,5) . F-18-koline (%70,3) göre çok daha yüksek bulmuşlardır. Bu oran düşük prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde çok daha belirgindir ve lezyonların SUVmaks değerlerini de çok daha yüksek bulmuşlardır. Biyopsi ise izole kemik lezyonu var ve kanser hikayesi yoksa ya da kanser tanısı var, ağrı mevcut ancak radyolojik bulgular şüpheli ise yapılabilir (76).



Şekil 11: Prostat kanserinde kemik tutulumu göstermede 68Ga-PSMA PET ve kemik sintigrafisi karşılaştırması. **a)** kemik sintigrafisi **b)** 68Ga-PSMA PET



Şekil 12:

- A) Konvansiyonel ^{99m}Tc -sintigrafisinde prostat kanseri metastazı olan hastada sağ skapula (siyah ok), sol alt anterior göğüs kafesi (kırmızı ok) ve sağ proksimal femur şaftında (mavi ok) bulunan birkaç kemik metastazı görülmektedir.
- B) Kısa bir süre sonra elde edilen ^{18}F -NaF PET / CT kemik taraması, ^{99m}Tc -MDP taramasında görüldüğünden daha fazla kemik metastaz yükü izlenmektedir, özellikle göğüs kafesi (siyah ok), omurga (kırmızı ok) ve pelviste (mavi ok)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı

S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SUAM) Yerel Etik Kurulu'na onaylanan (02/08/2013-299) bu prospektif gözlemsel tasarımı tanısal çalışmaya Ekim 2013-Nisan 2017 tarihleri arasında metastatik veya non-metastatik prostat ve mesane kanseri tanısı almış 160 erkek hasta dahil edildi. Çalışmanın planlama aşamasında çalışmaya dahil edilen rutin tanı ve tedavi protokolündeki tüm hastalar yürütülecek olan çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Okuma-yazması olmayan ve çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmayan hastalar çalışma dışı bırakılırken, bu durumların dışında kalan 18-75 yaş arasında metastatik veya non-metastatik prostat ve mesane kanseri tanısı almış erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Dizaynı ve Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik sonuçları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan periferik venöz sistemden jelli biyokimya tüplerine 5 cc kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmanın tamamlanması için yaklaşık 20-30 dakika kadar bekletildikten sonra 15 dakika süre ile 3000 rpm'de santrifüj edildi ve serumları 0,5 cc hacmindeki polipropilen endorf tüp içerisine alınarak analiz edilmek üzere -80°C'de saklandı.

Çalışma sonunda serum örnekleri -80°C'den çıkartılıp, aşamalı olarak oda sıcaklığına getirilerek çözündürüldü. Serum ostaz (Access Ostase, Beckman-Coulter) ve total PSA düzeyleri immunoassay (UniCel DXI 800 Access Immunoassay System, Beckman-Coulter, USA); serum alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor ve gama

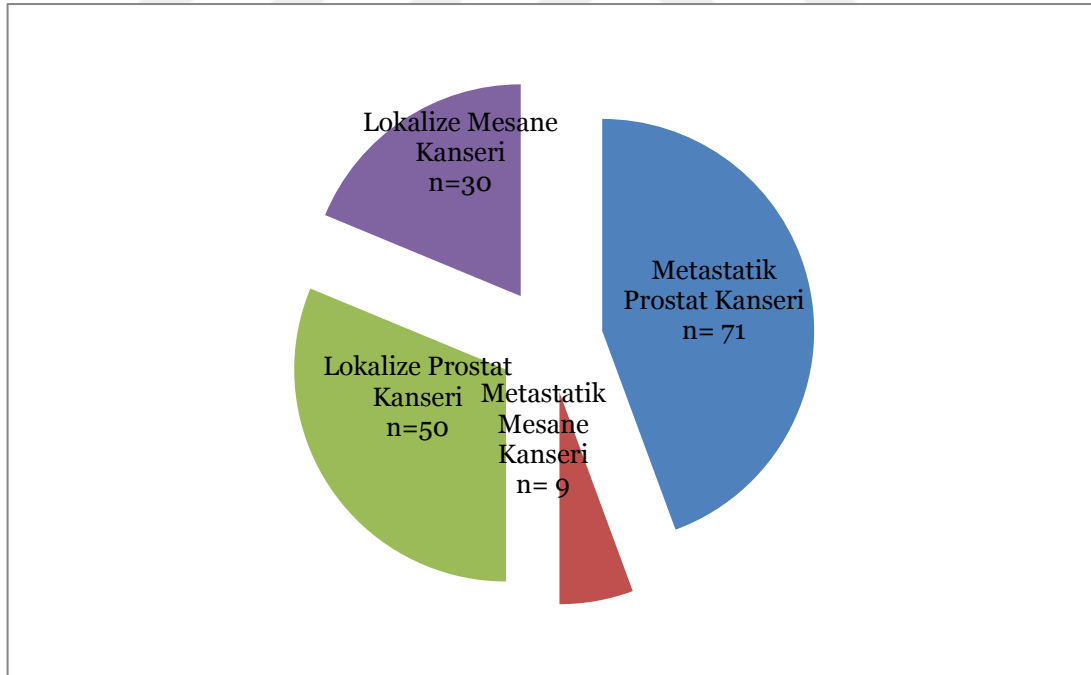
glutamil transferaz düzeyleri ise spektrofotometrik (AU2700 Chemistry Analyzer, Beckman-Coulter, USA) yöntem ile çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi SPSS versiyon 18 istatistik programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri* ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ve normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız iki değişkenin karşılaştırmasında *independent t testi* ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Mann Whitney U testi* kullanıldı. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar *Spearman korelasyon testi* ile ölçüldü. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi ve gruplar arasındaki sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı *Ki-kare testi* ve *Fisher's Exact test* kullanılarak karşılaştırıldı. Serum ostaz ve ALP değerlerinin tanısal karar verdirici özellikleri *Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi* ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 160 hastanın (80 metastatik, 80 non-metastatik) 121'i (%76) prostat kanseri ve 39'u (%24) mesane kanseri tanımlı erkek hastalardan oluşmaktaydı (Şekil 13). Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; metastatik gruptaki hastaların beklenildiği üzere daha yaşlı olduğu ($p<0,001$), benzer takip sürelerinde daha fazla exitus gerçekleştiği ($p=0,001$) ve metastatik gruba kıyasla daha fazla mesane kanseri bulunduran non-metastatik grupta sigara öyküsünün ($p=0,003$) daha fazla olduğu görüldü. Diğer özellikler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 9). Ayrıca non-metastatik hastaların 61'inde (%76,2) sadece radikal cerrahi uygulanırken; metastatik prostat kanserli hastaların %55'inde ($n=39$) cerrahi, %45'inde medikal kastrasyon ve metastatik mesane kanserli olguların tamamında ($n=9$) kemoterapi gerçekleştirilmiştir (Şekil 14).

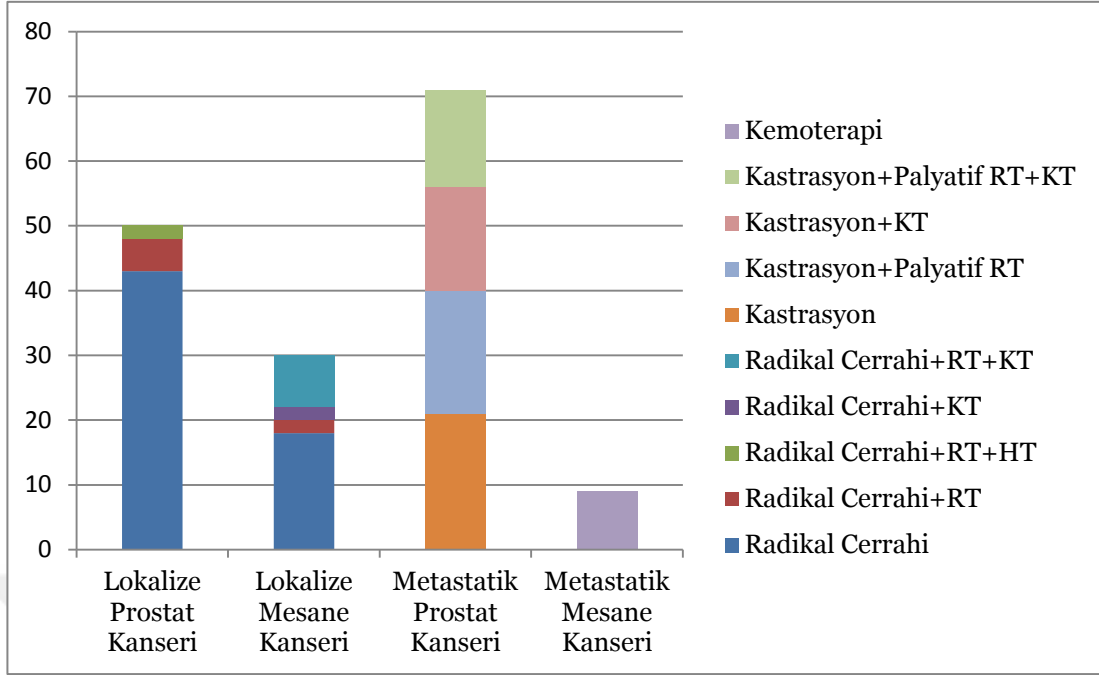


Şekil 13 : Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı.

Tablo 9: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.

	Lokelize (n=80)	Metastatik (n=80)	P
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	66,8±6,6 [68(8)] (41-78)	72,2±8,5 [72(14)] (54-90)	<0,001 ^t
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	168,9±7,2 [170(9)] (150-180)	168,7±6,4 [168(11)] (160-178)	0,926 ^t
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	77,4±11,2 [78(16)] (53-110)	78,3±12,6 [80(15)] (50-100)	0,780 ^t
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	27,2±4,5 [27(5)] (18-40)	27,6±4,5 [28(7)] (18-35)	0,808 ^t
Sigara [n/(%)]	49 (61,3)	30 (37,5)	0,003 ^k
Diyabet [n/(%)]	19 (23,7)	11 (13,8)	0,105 ^k
Hipertansiyon [n/(%)]	30 (37,5)	33 (41,2)	0,627 ^k
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	20 (25)	17 (21,2)	0,574 ^k
KOAH [n/(%)]	13 (16,2)	12 (15)	0,828 ^k
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	3 (3,2)	11 (13,8)	0,025 ^k
Kemik Ağrısı [n/(%)]	4 (5)	11 (13,8)	0,058 ^k
Tanı [n/(%)]			<0,001 ^k
-Prostat Kanseri	50 (62,5)	71 (88,8)	
-Mesane Kanseri	30 (37,5)	9 (11,2)	
Tedavi [n/(%)]			
-Radikal Cerrahi	61 (76,2)	0 (0)	
-Radikal Cerrahi+RT	7 (8,8)	0 (0)	
-Radikal Cerrahi+RT+HT	2 (2,5)	0 (0)	
-Radikal Cerrahi+KT	2 (2,5)	0 (0)	
-Radikal Cerrahi+RT+KT	8 (10)	0 (0)	
-Kastrasyon	0 (0)	21 (26,3)	
-Kastrasyon+Palyatif RT	0 (0)	19 (23,8)	
-Kastrasyon+KT	0 (0)	16 (20)	
-Kastrasyon+Palyatif RT+KT	0 (0)	15 (18,8)	
-Kemoterapi	0 (0)	9 (11,2)	
Takip Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	20,3±11,2 [18,6(15)] (2-49)	20,5±12,7 [16,2(22)] (3-55)	0,900 ^t
Exitus [n/(%)]	13 (16,2)	32 (40)	0,001 ^k
Exitus Sebebi [n/(%)]			
-Kardiyak arrest	6 (46,1)	13(40,6)	
-Pulmoner	1 (7,7)	6 (18,8)	
-Böbrek Yetmezliği	2 (15,4)	2 (6,2)	
-Malignite	4 (30,8)	11 (34,4)	0,638 ^k
Exitus Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	9,1±5,6 [7,3(11)] (2-17)	13,2±10,1 [9,8(9)] (3-43)	0,173 ^t

^tIndependent t test, ^kKi-kare testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.



Şekil 14: Hastaların Yapılan Tedavilere Göre Dağılımı.

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; metastatik grupta bulunan hastalarda ostaz, ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Lokalize (n=80)	Metastatik (n=80)	P
Ostaz [$\mu\text{g/L}$, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	10,2 \pm 5,0 [9,2(5,3)] (3,6-29,9)	37,4 \pm 47,9 [23,6(13,7)] (3,3-262)	<0,001 ^m
ALP [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	81,9 \pm 41,4 [74,6(31,4)] (30,5-329,5)	197,3 \pm 209,9 [128,8(76,9)] (31,5-1390,8)	<0,001 ^m
Kalsiyum [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	9,3 \pm 0,8 [9,4(1)] (6,7-11)	10,0 \pm 0,7 [10 (0,8)] (8,2-11,2)	<0,001 ^t
Fosfor [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	3,6 \pm 0,8 [3,5(1,2)] (1,9-5,1)	4,1 \pm 0,8 [4,1(0,9)] (2,3-6,5)	<0,001 ^t
GGT [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	42,3 \pm 70,2 [25,5(23)] (6,3-448,6)	34,9 \pm 26,1 [25,3(24,3)] (7,8-138,8)	0,421 ^m

^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

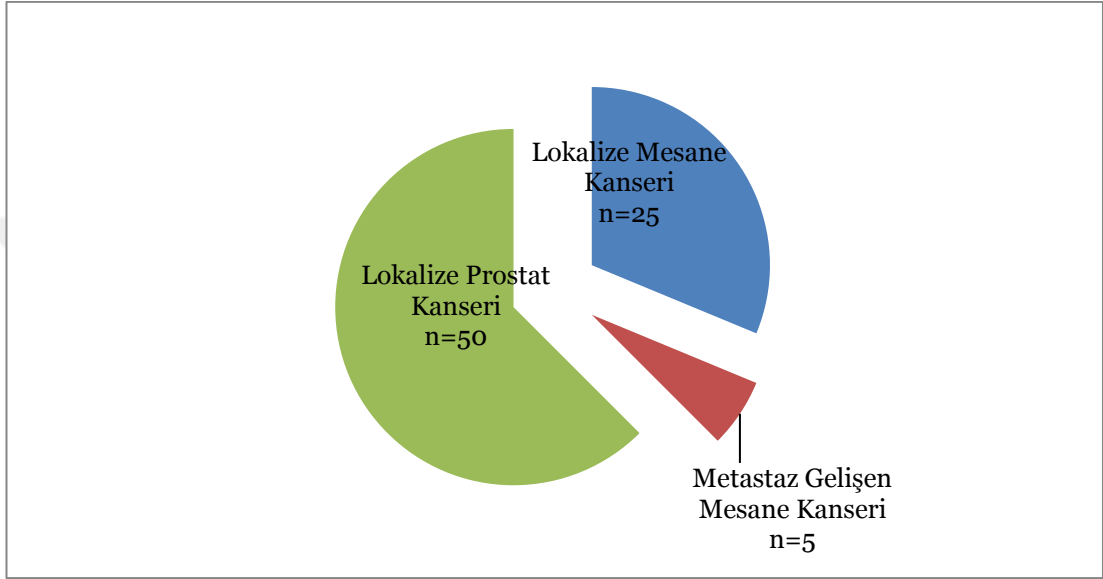
Klinik belirti olarak kemik ağrısı olup olmadığına göre gruplar ele alındığında; metastatik grupta daha fazla ağrı semptomu olmasına rağmen gruplar arasında kemik ağrısı olup olmaması açısından farklılık gözlenmediği (p=0,058) ve kemik ağrısının tanısal değerlendirmedeki öneminin düşük olduğu görüldü (Sensitivite: %14, pozitif prediktif değer: %73, spesifite: %95, negatif prediktif değer: %52). Kemik metabolizmasındaki değişim hakkında bilgi veren laboratuvar testleri incelendiğinde; kemik ağrısına kıyasla hem ostaz (p<0,001) (Sensitivite: %71, pozitif prediktif değer: %93, spesifite: %95, negatif prediktif değer: %77) ve hem de ALP için (p<0,001) (Sensitivite: %69, pozitif prediktif değer: %89, spesifite: %91, negatif prediktif değer: %75) tanısal ölçütlerin daha belirgin olduğu saptandı (Tablo 9, 10).

Tablo 11: Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Lokalize (n=80)	Metastatik (n=80)	p
Ostaz (µg/L) [n/(%)]			
-Normal	76 (95)	23 (28,8)	<0,001^k
-Yüksek	4 (5)	57 (71,3)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	73 (91,3)	25 (31,3)	<0,001^k
-Yüksek	7 (8,8)	55 (68,8)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	7 (8,8)	2 (2,5)	<0,001^k
-Normal	71 (88,7)	59 (73,8)	
-Yüksek	2 (2,5)	19 (23,7)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	6 (7,5)	2 (2,5)	0,026^k
-Normal	65 (81,2)	57 (71,3)	
-Yüksek	9 (11,3)	21 (26,2)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	70 (87,5)	67 (83,8)	0,499^k
-Yüksek	10 (12,5)	13 (16,2)	

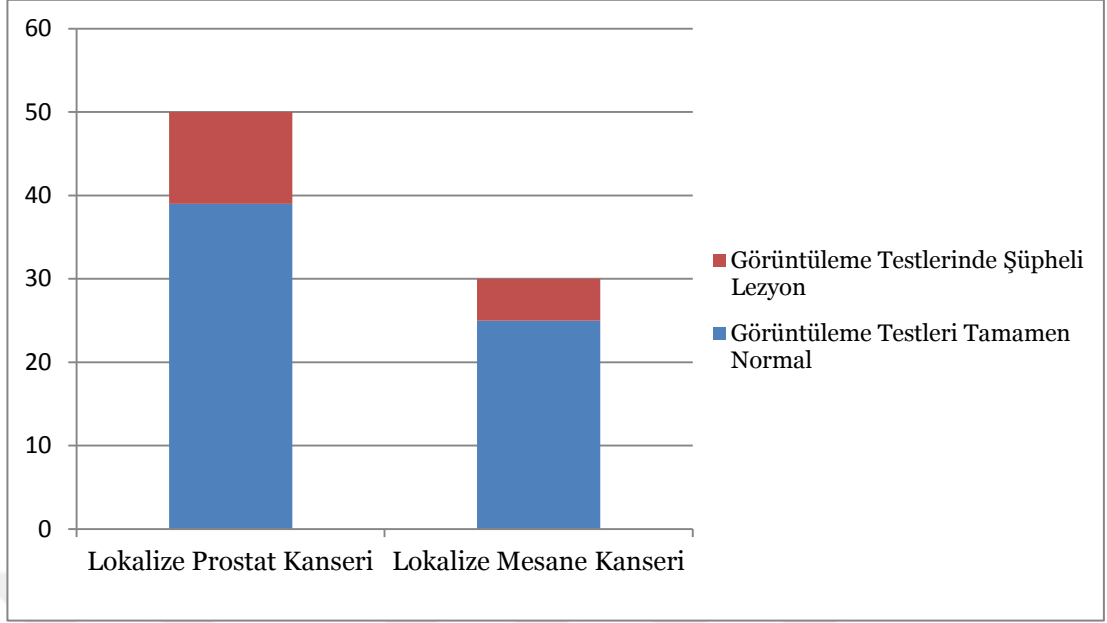
^kKi-kare testi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Non-metastatik gruptaki 80 hastanın ortalama 20 aylık (2-49 ay) takibinde 6 hastada (%7,5) metastaz geliştiği (Metastaz gelişme süresi $13,5 \pm 5,6$ [6-22] ay) saptandı. Bu hastaların tamamının mesane kanserli olduğu; preoperatif değerlendirmede bir hastada (%17) kemik ağrısı, diğer bir hastada (%17) hem ostaz hem de ALP yüksekliği olduğu, tamamında radyolojik olarak metastaz açısından herhangi bir şüpheli lezyon olmadığı görüldü (Şekil 14).



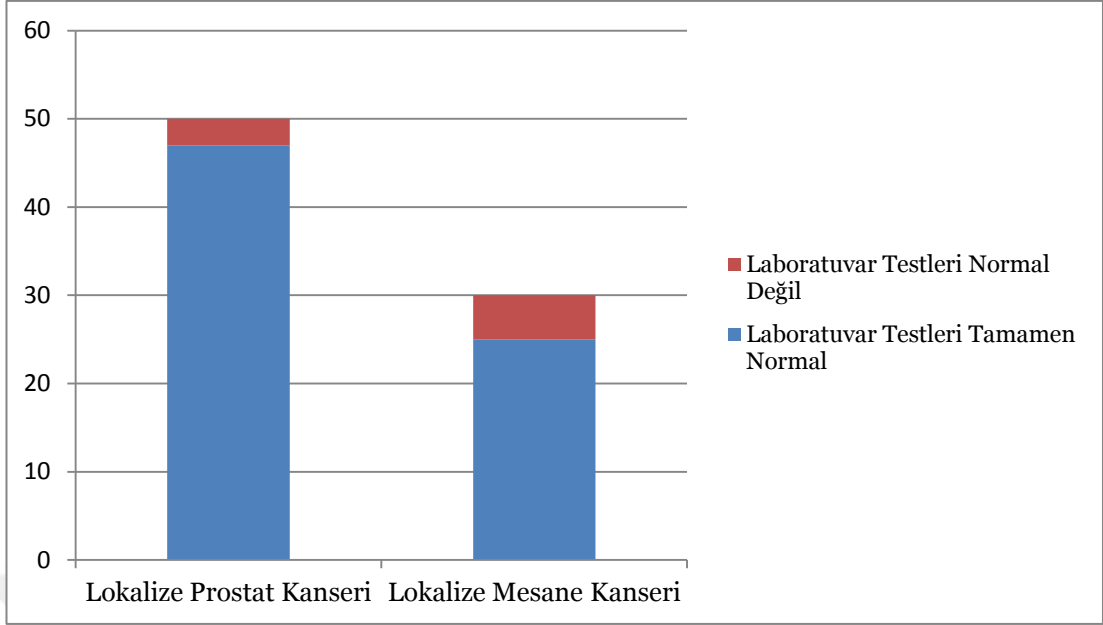
Şekil 15: Non-Metastatik Hastaların Takipte Metastaz Gelişimine Göre Dağılımı

Non-metastatik gruptaki 80 hastanın preoperatif radyolojik ve radyonüklid test sonuçları incelendiğinde; kemik metastazı açısından şüpheli 16 (%20) hastanın (11 prostat kanserli, 5 mesane kanserli) hiçbirisinde kemik ağrısı olmadığı ve tamamında ostaz ve ALP değerlerinin normal olduğu saptandı. Bu 16 hastanın sadece bir (%6,3) tanesinde (Mesane kanserli) takipte metastaz geliştiği görüldü (Şekil 16).



Şekil 16: Non-Metastatik Hastaların Preoperatif Görüntüleme Sonuçlarına Göre Dağılımı.

Non-metastatik gruptaki 80 hastanın preoperatif laboratuvar test sonuçları incelendiğinde; ostaz ve/veya ALP yüksekliği olan 8 (%10) hastanın (3 prostat kanserli, 5 mesane kanserli) hiçbirisinde kemik ağrısı ve radyolojik olarak metastaz açısından herhangi bir şüpheli lezyon olmadığı saptandı. Bu 8 hastanın sadece bir (%12,5) tanesinde (Mesane kanserli) takipte metastaz geliştiği görüldü (Şekil 17).



Şekil 17: Non-Metastatik Hastaların Preoperatif Laboratuvar Sonuçlarına Göre Dağılımı

Biyokimyasal belirteçler birbirleri ile kıyaslandığında ostaz ile ALP arasında sıkı bir ilişki olduğu ($r=0,918$ $p < 0,001$) tespit edildi (Tablo 12, 13) (Şekil 18).

Tablo 12: Ostaz ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

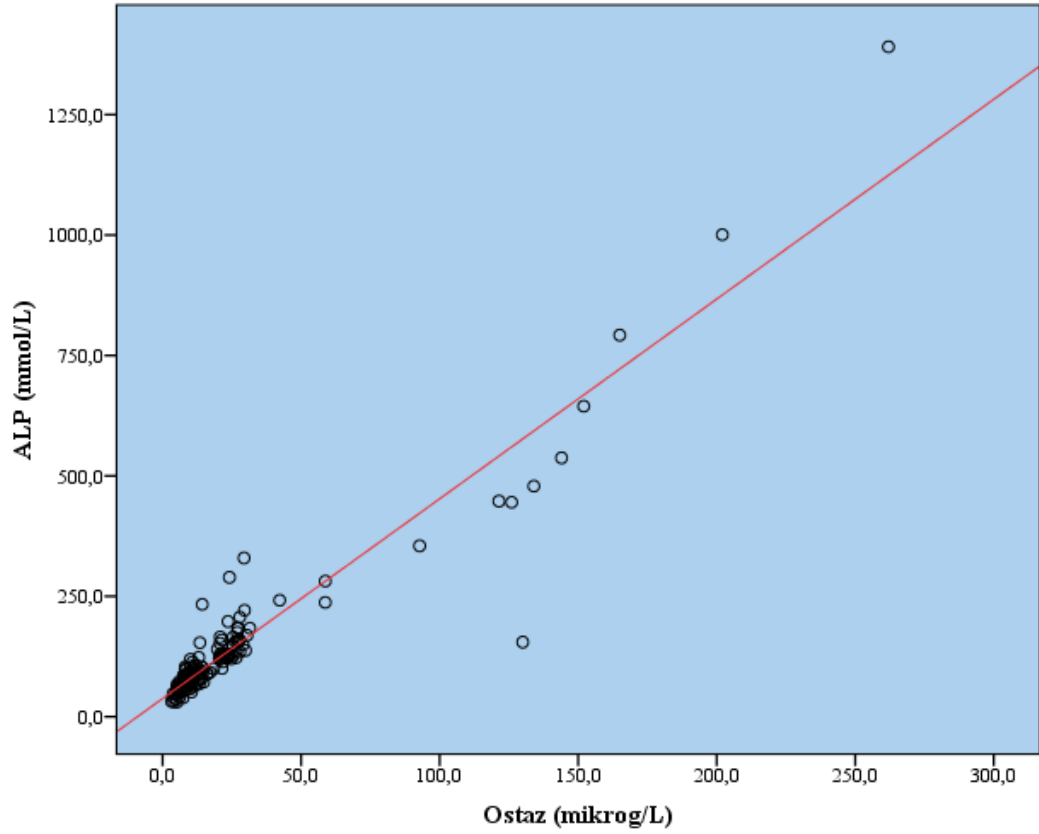
	Ostaz ($\mu\text{g/L}$)	p
Tanı Yaşı (yıl)	$r=0,214$	$0,007^s$
ALP (U/L)	$r=0,918$	$<0,001^s$
Kalsiyum (mg/dL)	$r=0,343$	$<0,001^s$
Fosfor (mg/dL)	$r=0,360$	$<0,001^s$
GGT (U/L)	$r=0,237$	$0,003^s$

^sSpearman korelasyon analizi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Tablo 13: ALP ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki.

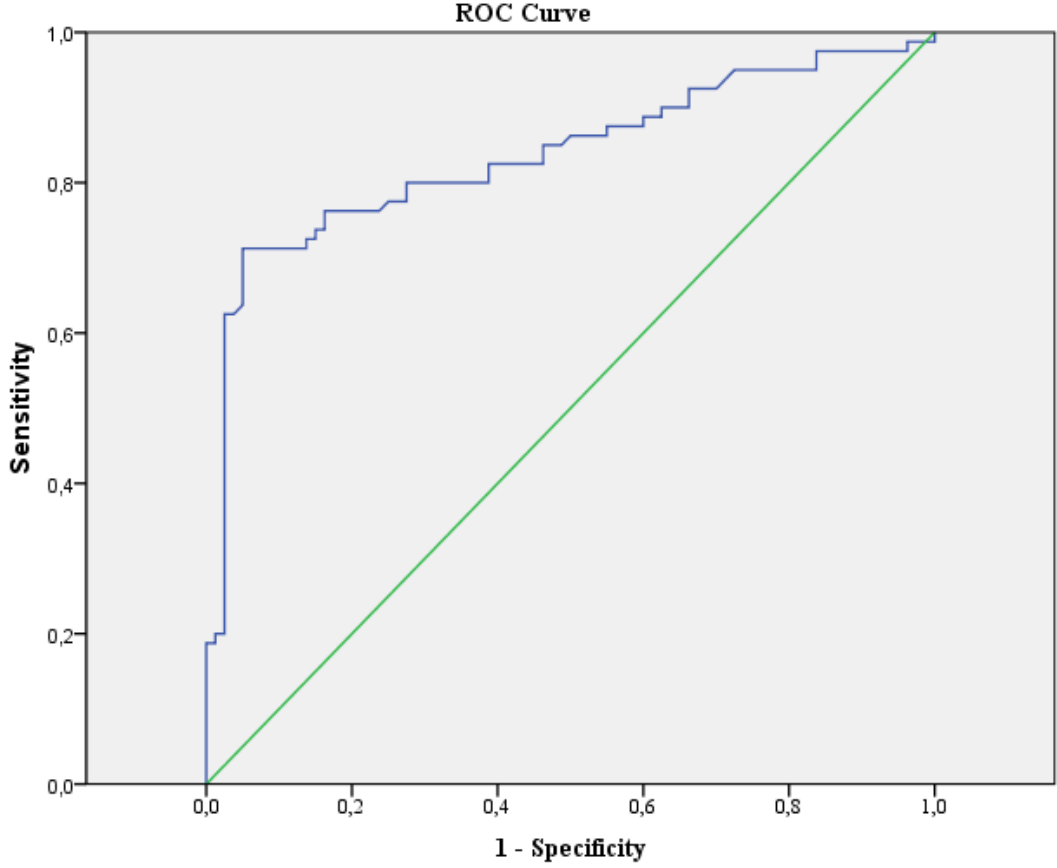
	ALP (U/L)	p
Tanı Yaşı (yıl)	r=0,173	0,028^s
Ostaz (µg/L)	r=0,918	<0,001^s
Kalsiyum (mg/dL)	r=0,321	<0,001^s
Fosfor (mg/dL)	r=0,361	<0,001^s
GGT (U/L)	r=0,307	<0,001^s

^sSpearman korelasyon analizi, ALP:Alkale fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz



Şekil 18: Ostaz ile ALP Arasındaki İlişki

ROC Analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda ostaz değerlerinin kemik metastazını öngörmekte tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,838 95%CI: 0,773-0,903 $p<0,0001$) (Tablo 14) (Şekil 19).

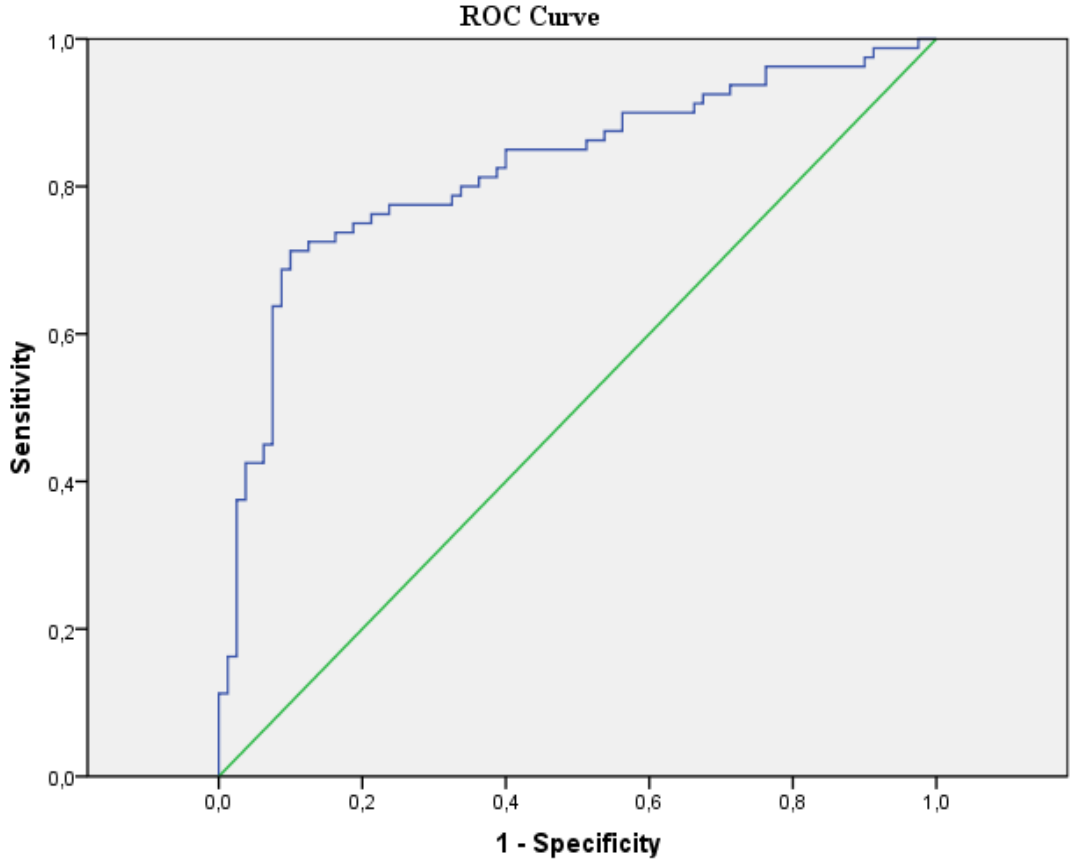


Şekil 19: Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi).

Tablo 14: Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi.

Ostaz ($\mu\text{g/L}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
7,720	90	37,5	59	78,9
9,185	86,3	50	63,3	78,4
11,310	80	72,5	74,4	78,4
13,925	76,3	83,8	82,4	77,9
14,175	73,8	85	83,1	76,4
20,120	71,3	95	93,4	76,8

ROC Analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda ALP değerlerinin kemik metastazını öngörmeye tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,824 95%CI: 0,757-0,890 $p<0,0001$) (Tablo 15) (Şekil 20).



Şekil 20: ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Tablo 15: ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi

ALP (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
59,105	96,3	23,8	55,8	86,4
68,285	90	43,8	61,5	81,4
79,200	85	60	68	80
86,035	80	66,3	70,3	76,8
105,085	72,5	87,5	85,3	76,1
119,735	68,8	91,3	88,7	74,5

ALP: Alkalen fosfataz

Hastalar kemik ağrısı olan ve olmayan şekilde iki gruba ayrılıp incelendiğinde; demografik özelliklerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Kemik Ağrısı Yok (n=145)	Kemik Ağrısı Var (n=15)	p
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	69,4±8,0 [68,5(10)] (41-90)	70,1±9,1 [68,1(15)] (57-87)	0,774 ^t
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	168,4±6,8 [170(9)] (150-180)	173,8±6,2 [174(12)] (167-180)	0,136 ^t
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	78,1±11,1 [78,5(15)] (53-110)	71,5±17,3 [75(32)] (50-86)	0,275 ^t
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	27,6±4,4 [27,7(6)] (18-40)	23,5±4,2 [24,4(8)] (18-27)	0,070 ^t
Sigara [n/(%)]	75 (51,7)	4 (26,7)	0,065 ^k
Diyabet [n/(%)]	29 (20)	1 (6,7)	0,208 ^k
Hipertansiyon [n/(%)]	58 (40)	5 (33,3)	0,615 ^k
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	36 (24,8)	1 (6,7)	0,112 ^k
KOAH [n/(%)]	22 (15,2)	3 (20)	0,624 ^k
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	14 (9,7)	0 (0)	0,237 ^f
Tanı [n/(%)]			
-Lokalize Prostat Kanseri	47 (32,4)	3 (20)	0,202 ^k
-Lokalize Mesane Kanseri	29 (20)	1 (6,7)	
-Metastatik Prostat Kanseri	62 (42,8)	9 (60)	
-Metastatik Mesane Kanseri	7 (4,8)	2 (13,3)	
Takip Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	20,8±12,1 [17,1(17)] (2-55)	16,5±9,3 [16,7(15)] (3-34)	0,256 ^m
Exitus [n/(%)]	41 (28,3)	4 (26,7)	0,895 ^k
Exitus Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	12,4±9,4 [9,7(10)] (2-43)	7,8±5,0 [6,7(9)] (3-15)	0,384 ^m

^tIndependent t test, ^kKi-kare testi, ^fFisher's Exact test, ^mMann-Whitney U test, VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Kemik ağrısı olan grupta ostaz (p=0,001) ve ALP (p=0,006) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu (Tablo 17) gözlenmekle beraber hem ostaz (p=0,017) (Sensitivite: %67, pozitif prediktif değer: %16, spesifite: %65, negatif prediktif değer: %95) ve hem de ALP için (p=0,020) (Sensitivite: %67, pozitif prediktif değer: %16, spesifite: %64, negatif prediktif değer: %95) tanısal ölçütlerin daha düşük olduğu saptandı (Tablo 18).

Tablo 17: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kemik Ağrısı Yok (n=145)	Kemik Ağrısı Var (n=15)	p
Ostaz [$\mu\text{g/L}$, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	20,8 \pm 29,2 [11,3(15,6)] (3,3-202)	53,4 \pm 73,3 [24,8(17,5)] (8,1-262)	0,001^m
ALP [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	121,8 \pm 115,9 [91,0(62,2)] (30,5-1000,7)	279,4 \pm 360,8 [129,8(131,6)] (65-1390,8)	0,006^m
Kalsiyum [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	9,3 \pm 0,8 [9,7(1,1)] (6,7-11,2)	9,7 \pm 0,6 [9,7 (0,7)] (8,8-10,8)	0,944 ^m
Fosfor [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	3,8 \pm 0,8 [3,9(1,1)] (1,9-6,5)	3,7 \pm 0,7 [3,7(0,9)] (2,7-4,8)	0,631 ^t
GGT [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	38,23 \pm 54,9 [25,2(21,8)] (6,3-448,6)	43,2 \pm 29,4 [34,5(37,1)] (17,2-118,1)	0,066 ^m

^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

Tablo 18: Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Kemik Ağrısı Yok (n=145)	Kemik Ağrısı Var (n=15)	p
Ostaz (µg/L) [n/(%)]			
-Normal	94 (64,8)	5 (33,3)	0,017^k
-Yüksek	51 (35,2)	10 (66,7)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	93 (64,1)	5 (33,3)	0,020^k
-Yüksek	52 (35,9)	10 (66,7)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	9 (6,2)	0 (0)	0,609^k
-Normal	117 (80,7)	13 (86,7)	
-Yüksek	19 (13,1)	2 (13,3)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	8 (5,5)	0 (0)	0,516^k
-Normal	109 (75,2)	13 (86,7)	
-Yüksek	28 (19,3)	2 (13,3)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	126 (86,9)	11 (73,3)	0,154^k
-Yüksek	19 (13,1)	4 (26,7)	

^kKi-kare testi, ALP:Alkaleen fosfat, GGT:Gama glutamil transferaz

Sadece prostat kanserli 121 hasta ele alınıp incelendiğinde; metastatik gruptaki hastaların beklenildiği üzere daha yaşlı olduğu ($p<0,001$) ve benzer takip sürelerinde daha fazla exitus gerçekleştiği ($p<0,001$) görüldü. Diğer özellikler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19: Prostat Kanserli Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Lokalize (n=50)	Metastatik (n=71)	p
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	66,6±6,7 [67,0(6)] (52-77)	72,5±8,8 [72,3(13)] (54-90)	<0,001^t
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	168,8±5,6 [170(6)] (155-178)	168,5±6,9 [168(15)] (160-178)	0,913 ^t
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	76,9±10,5 [77(16)] (53-90)	78,6±11,9 [80(6)] (50-100)	0,653 ^t
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	27,0±3,7 [28,0(5)] (18-32)	27,7±4,3 [28,3(6)] (18-35)	0,615 ^t
Sigara [n/(%)]	24 (48)	50 (33,8)	0,116 ^k
Diyabet [n/(%)]	10 (20)	11 (15,5)	0,519 ^k
Hipertansiyon [n/(%)]	17 (34)	30 (42,3)	0,359 ^k
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	14 (28)	16 (22,5)	0,493 ^k
KOAH [n/(%)]	7 (14)	11 (15,5)	0,820 ^k
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	2 (4)	9 (12,7)	0,102 ^k
Kemik Ağrısı [n/(%)]	3 (6)	9 (12,7)	0,226 ^k
Takip Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	21,±10,9 [19,8(15)] (2-46)	21,8±12,6 [17,3(21)] (5-55)	0,866 ^m
Exitus [n/(%)]	1 (2)	25 (35,2)	<0,001_k

^tIndependent t test, ^kKi-kare testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Prostat kanserli hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; metastatik grupta bulunan olgularda ostaz, ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 20). Ayrıca hem ostaz ($p<0,001$) (Sensitivite: %76, pozitif prediktif değer: %96, spesifite: %96, negatif prediktif değer: %74) ve hem de ALP için ($p<0,001$) (Sensitivite: %73, pozitif prediktif değer: %98, spesifite: %98, negatif prediktif değer: %72) tanısal ölçütlerin daha iyi olduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 20: Prostat Kanseri Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Lokalize (n=50)	Metastatik (n=71)	p
Total PSA [ng/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	10,3±10,2 [7,2(6,5)] (1,8-60)	453,1±1887,2 [57,5(122,4)] (10,2-15300)	<0,001 ^m
Ostaz [µg/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	9,8±4,8 [9,1(5,4)] (3,6-29,9)	40,5±49,4 [23,8(7,5)] (3,3-262)	<0,001 ^m
ALP [U/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	73,2±23,8 [69,6(37,3)] (30,5-137,6)	204,2±219,2 [129,8(70,1)] (31,5-1390,8)	<0,001 ^m
Kalsiyum [mg/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	9,3±0,8 [9,4(0,9)] (6,7-11)	10,0±0,6 [10 (0,8)] (8,2-11,2)	<0,001 ^m
Fosfor [mg/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	3,4±0,8 [3,4(1,1)] (1,9-5,1)	4,0±0,7 [4,1(0,9)] (2,3-5,7)	<0,001 ^t
GGT [U/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	30,6±24,6 [23,2(20,8)] (6,3-127,2)	34,5±25,7 [24,5(24,4)] (7,8-138,8)	0,230 ^m

^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ALP:Alkalin fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Tablo 21: Prostat Kanseri Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması.

	Lokalize (n=50)	Metastatik (n=71)	p
Ostaz (µg/L) [n/(%)]			
-Normal	48 (96)	17 (23,9)	<0,001 ^k
-Yüksek	2 (4)	54 (76,1)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	49 (98)	19 (26,8)	<0,001 ^k
-Yüksek	1 (2)	52 (73,2)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	5 (10)	2 (2,8)	0,007 ^k
-Normal	43 (86)	53 (74,6)	
-Yüksek	2 (4)	16 (22,5)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	6 (12)	2 (2,8)	0,008 ^k
-Normal	41 (82)	52 (73,2)	
-Yüksek	3 (6)	17 (23,9)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	45 (90)	59 (83,1)	0,282 ^k
-Yüksek	5 (10)	12 (16,9)	

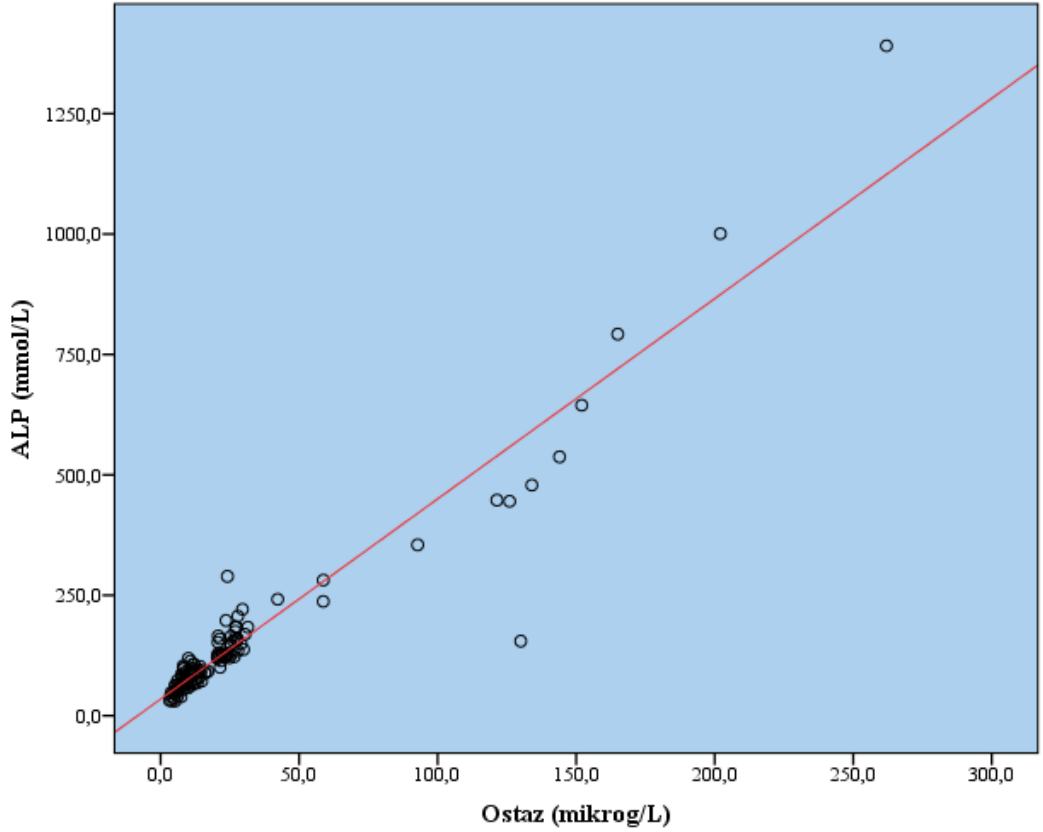
^kKi-kare testi, ALP:Alkalin fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Prostat kanserli hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ostaz ile ALP arasında sıkı bir ilişki olduğu ($r=0,930$ $p < 0,001$), total PSA ile ostaz ve ALP arasında ise daha zayıf bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 22-24) (Şekil 21-23).

Tablo 22: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki.

	Ostaz ($\mu\text{g/L}$)	p
Tanı Yaşı (yıl)	$r=0,168$	$0,065^s$
Total PSA (ng/dL)	$r=0,616$	$<0,001^s$
ALP (U/L)	$r=0,930$	$<0,001^s$
Kalsiyum (mg/dL)	$r=0,367$	$<0,001^s$
Fosfor (mg/dL)	$r=0,454$	$<0,001^s$
GGT (U/L)	$r=0,227$	$0,012^s$

^sSpearman korelasyon analizi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

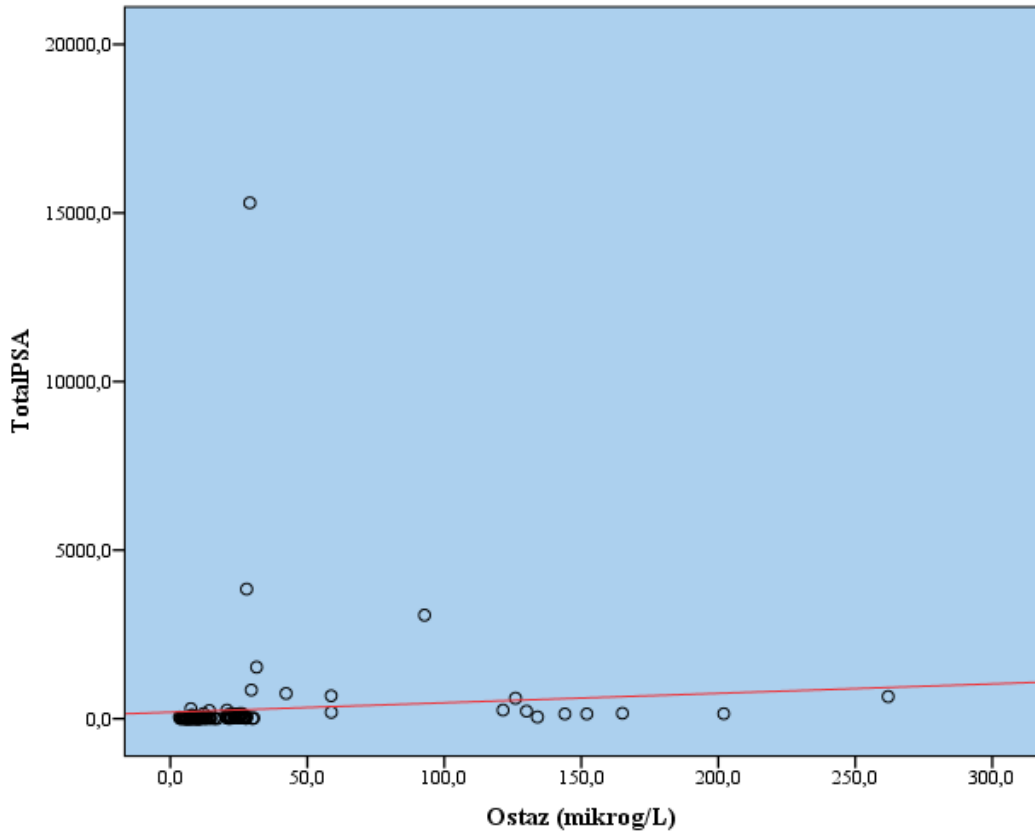


Şekil 21: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz İle ALP Arasındaki İlişki

Tablo 23: Prostat Kanserli Olgularda ALP ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

	ALP (U/L)	p
Tanı Yaşı (yıl)	r=0,149	0,102 ^s
Total PSA (ng/dL)	r=0,656	<0,001^s
Ostaz (µg/L)	r=0,930	<0,001^s
Kalsiyum (mg/dL)	r=0,352	<0,001^s
Fosfor (mg/dL)	r=0,442	<0,001^s
GGT (U/L)	r=0,296	0,001^s

^sSpearman korelasyon analizi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

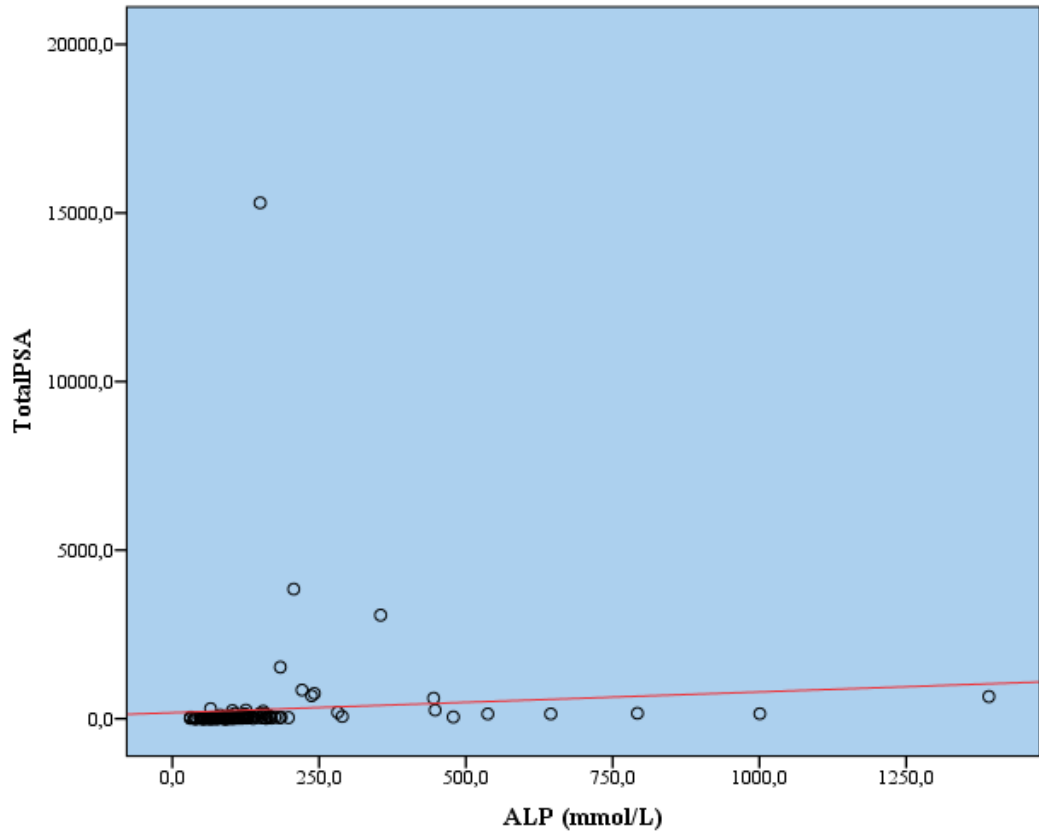


Şekil 22: Prostat Kanserli Olgularda Total PSA İle Ostaz Arasındaki İlişki

Tablo 24: Prostat Kanseri Olgularında Total PSA ve Diğer Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

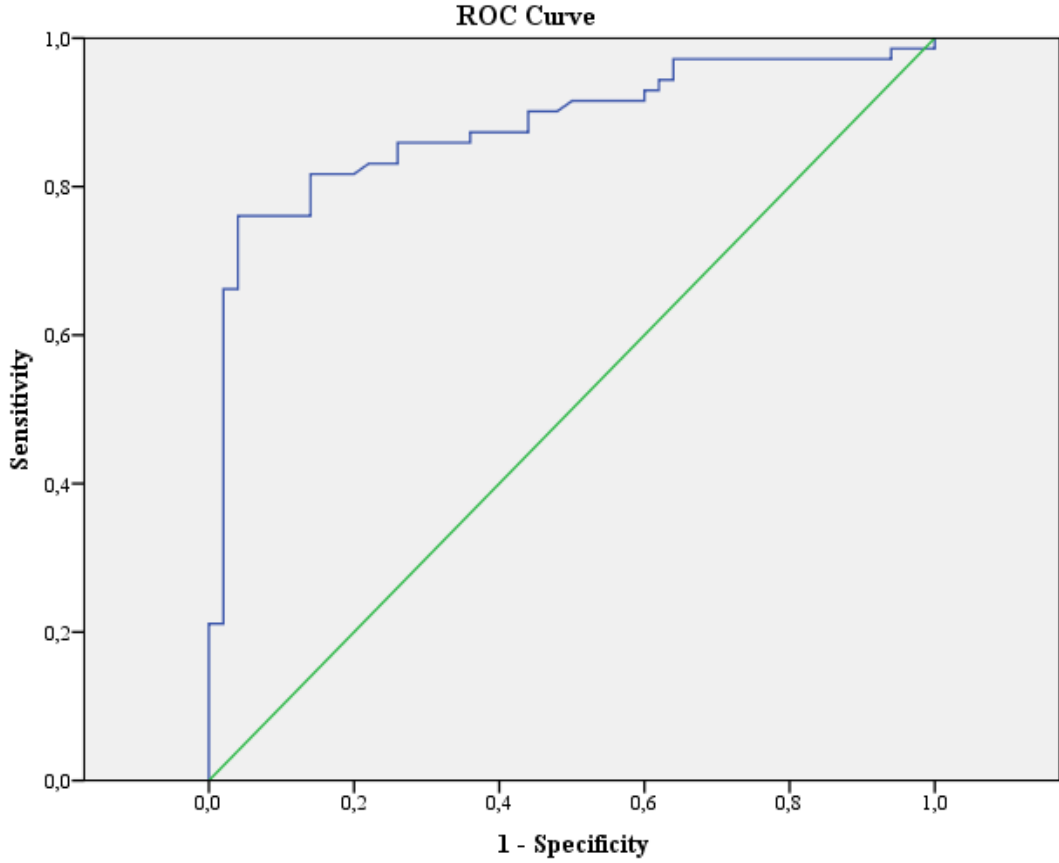
	Total PSA (ng/dL)	p
Tanı Yaşı (yıl)	r=0,186	0,042^s
Ostaz (µg/L)	r=0,616	<0,001^s
ALP (U/L)	r=0,656	<0,001^s
Kalsiyum (mg/dL)	r=0,299	0,001^s
Fosfor (mg/dL)	r=0,303	0,001^s
GGT (U/L)	r=0,139	0,127^s

^sSpearman korelasyon analizi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz



Şekil 23: Prostat Kanseri Olgularında Total PSA İle ALP Arasındaki İlişki

Prostat kanserli olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ostaz değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,882 95%CI: 0,820-0,944 $p<0,0001$) (Tablo 25) (Şekil 24).

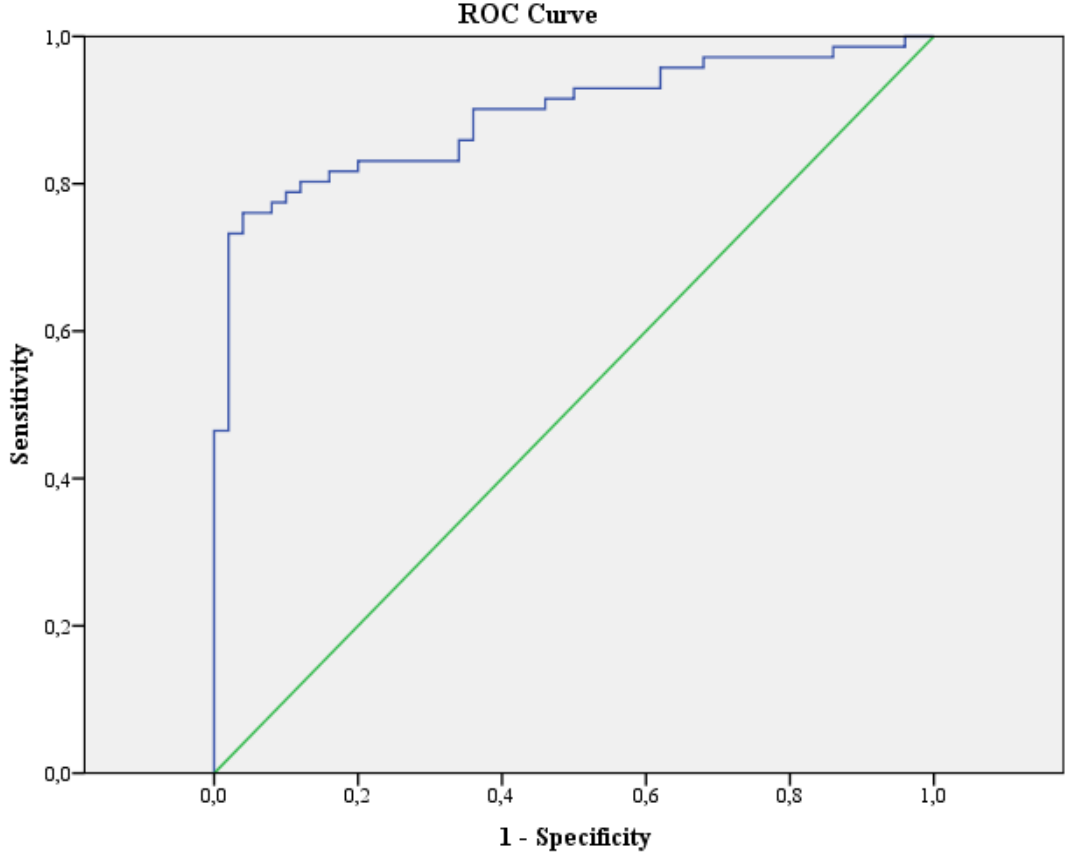


Şekil 24: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Tablo 25: Prostat Kanserli Olgularda Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi

Ostaz ($\mu\text{g/L}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
7,405	97,2	36	68,3	90
9,625	90	56	74,4	80
11,260	85,9	74	82,4	78,7
14,005	80,3	86	89,1	75,4
18,800	76,1	96	96,4	73,8
20,765	70,4	96	96,2	69,6

Prostat kanserli olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ALP değerlerinin kemik metastazını öngörmede belirgin tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,893 95%CI: 0,836-0,950 $p<0,0001$) (Tablo 26) (Şekil 25).



Şekil 25: Prostat Kanserli Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Tablo 26: Prostat Kanserli Olgularda ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi

ALP (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
62,720	97,2	32	67	88,9
78,260	90,1	64	78	82,1
92,415	83,1	80	85,5	76,9
98,130	80,3	88	90,5	75,9
105,085	77,5	92	93,2	74,2
119,735	73,2	98	98,1	72,1

ALP:Alkalen fosfataz

Prostat kanserli hastalar kemik ağrısı olan ve olmayan şekilde iki gruba ayrılarak incelendiğinde; demografik özelliklerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 27).

Tablo 27: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Kemik Ağrısı Yok (n=109)	Kemik Ağrısı Var (n=12)	p
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	70,2±8,0 [68,5(10)] (52-90)	69,1±9,8 [66,8(15)] (57-87)	0,662 ^t
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	168,7±6,1 [170(8)] (155-178)	173,8±6,2 [174(12)] (167-180)	0,516 ^m
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	78,3±9,9 [79,5(13)] (53-110)	71,5±17,3 [75(32)] (50-86)	0,091 ^m
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	27,6±3,6 [28,3(6)] (18-35)	23,5±4,2 [24,4(8)] (18-27)	0,092 ^m
Sigara [n/(%)]	46 (42,2)	2 (16,7)	0,086 ^k
Diyabet [n/(%)]	21 (19,3)	0 (0)	0,094 ^k
Hipertansiyon [n/(%)]	43 (39,4)	4 (33,3)	0,680 ^k
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	29 (26,6)	1 (8,3)	0,164 ^k
KOAH [n/(%)]	15 (13,8)	3 (25)	0,254 ^f
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	11 (10,1)	0 (0)	0,301 ^f
Tanı [n/(%)] -Lokalize Prostat Kanseri -Metastatik Prostat Kanseri	47 (43,1) 62 (456,9)	3 (25) 9 (75)	0,226 ^k
Takip Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	22,0±12,1 [19,0(20)] (2-55)	18,6±9,0 [19,8(15)] (-34)	0,472 ^m
Exitus [n/(%)]	25 (22,9)	1 (8,3)	0,242 ^k

^tIndependent t test, ^kKi-kare testi, ^fFisher's Exact test, ^mMann-Whitney U test, VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Prostat kanserli ve kemik ağrısı olan grupta ostaz (p=0,008) ve ALP (p=0,034) düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu (Tablo 28) gözlenmektedir.

beraber hem ostaz (p=0,136) (Sensitivite: %67, pozitif prediktif değer: %14, spesifite: %56, negatif prediktif değer: %94) ve hem de ALP için (p=0,093) (Sensitivite: %67, pozitif prediktif değer: %16, spesifite: %59, negatif prediktif değer: %94) tanısal ölçütlerin yetersiz olduğu saptandı (Tablo 29).

Tablo 28: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kemik Ağrısı Yok (n=109)	Kemik Ağrısı Var (n=12)	p
Total PSA [ng/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	227,7±1489,3 [22,8(53,2)] (1,8-15300)	655,2±1109,2 [140(783,3)] (5,5-3844)	0,002^m
Ostaz [µg/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	24,1±33,0 [14(16,8)] (3,3-202)	61,6±80,1 [26,3(88,3)] (8,1-262)	0,008^m
ALP [U/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	131,7±128,6 [98,5(73,8)] (30,5-1000,7)	316,8±397,4 [158,9(07,3)] (65-1390,8)	0,034^m
Kalsiyum [mg/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	9,7±0,8 [9,7(1)] (6,7-11,2)	9,8±0,6 [9,8 (7)] (8,8-10,8)	0,658 ^m
Fosfor [mg/dL, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	3,8±0,8 [3,9(1)] (1,9-5,7)	3,8±0,6 [3,8(1)] (2,9-4,8)	0,902 ^t
GGT [U/L, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	32,4±25, [24,4(21,4)] (6,3-138,8)	37,7±23,4 [28,7(34,2)] (17,2-95,1)	0,187 ^m

^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

Tablo 29: Prostat Kanserli ve Kemik Ağrısı Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Kemik Ağrısı Yok (n=109)	Kemik Ağrısı Var (n=12)	p
Ostaz (µg/L) [n/(%)]			
-Normal	61 (56)	4 (33,3)	0,136 ^k
-Yüksek	48 (44)	8 (66,7)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	64 (58,7)	4 (33,3)	0,093 ^k
-Yüksek	45 (41,3)	8 (66,7)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	7 (6,42)	0 (0)	0,662 ^k
-Normal	86 (78,9)	10 (83,3)	
-Yüksek	16 (14,7)	2 (16,7)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	8 (7,3)	0 (0)	0,621 ^k
-Normal	83 (76,1)	10 (83,3)	
-Yüksek	18 (16,5)	2 (16,7)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	95 (87,2)	9 (75)	0,225 ^f
-Yüksek	14 (12,8)	3 (25)	

^kKi-kare, ^fFisher's Exact test, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Prostat kanserli ve total PSA değeri 20 ng/ml'den büyük olan 70 hasta ele alınıp incelendiğinde; demografik özelliklerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 30).

Tablo 30: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Lokelize (n=5)	Metastatik (n=65)	P
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	66,7±7,2 [65(13)] (57-76)	72,1±8,8 [72(14)] (54-90)	0,187 ^t
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	173,0±4,4 [171(1)] (170-178)	169,3±7,4 [170(16)] (160-178)	0,434 ^t
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	69,0±16,0 [69(1)] (53-85)	77,7±10,8 [80(4)] (50-92)	0,291 ^t
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	22,9±4,3 [24(1)] (18-27)	27,2±4,3 [28(6)] (18-31)	0,160 ^t
Sigara [n/(%)]	3 (60)	22 (33,8)	0,240 ^f
Diyabet [n/(%)]	0 (0)	10 (15,4)	0,451 ^f
Hipertansiyon [n/(%)]	1 (20)	26 (40)	0,355 ^f
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	3 (60)	14 (21,5)	0,088 ^f
KOAH [n/(%)]	1 (20)	10 (15,4)	0,586 ^f
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	0 (0)	8 (12,3)	0,535 ^f
Kemik Ağrısı [n/(%)]	0 (0)	9 (13,8)	0,492 ^f
Takip Süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	20,1±9,9 [16(18)] (9-33)	20,9±11,8 [17(21)] (5-44)	0,955 ^m
Exitus [n/(%)]	0 (0)	23 (35,4)	0,127 ^f

^tIndependent t test, ^fFisher's Exact test, ^mMann-Whitney U test, VKİ:Vücut kitle indeksi, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Prostat kanserli ve total PSA değeri 20 ng/ml'den büyük olan hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; metastatik grupta bulunan olgularda ostaz, ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 31). Ayrıca hem ostaz (p=0,002) (Sensitivite: %75, pozitif prediktif değer: %100, spesifite: %100, negatif prediktif değer: %24) ve hem de ALP için (p=0,003) (Sensitivite: %72, pozitif prediktif değer: %100, spesifite: %100, negatif prediktif değer: %22) tanısal ölçütlerin çok daha iyi olduğu saptandı (Tablo 32).

Tablo 31: Prostat Kanseri ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Lokelize (n=5)	Metastatik (n=65)	p
Ostaz [$\mu\text{g/L}$, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	8,7 \pm 3,1 [8,2(6)] (5-12,1)	42,0 \pm 51,9 [23,7(11)] (3,3-262)	0,003^m
ALP [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	71,2 \pm 18,4 [68,5(30)] (46,6-97,8)	210,2 \pm 228,0 [129,4(81)] (31,5-1390,8)	0,002^m
Kalsiyum [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	8,8 \pm 0,78 [8,7(1)] (7,9-9,7)	10,0 \pm 0,7 [10 (1)] (8,2-11,2)	<0,001^t
Fosfor [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	3,1 \pm 1,2 [2,7(2)] (2,1-5,1)	4,1 \pm 0,7 [4,1(0,9)] (2,3-5,7)	0,006^t
GGT [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	28,2 \pm 21,9 [14,8(36)] (12,8-63,4)	34,2 \pm 24,8 [25,2(25)] (9,8-138,8)	0,310^m

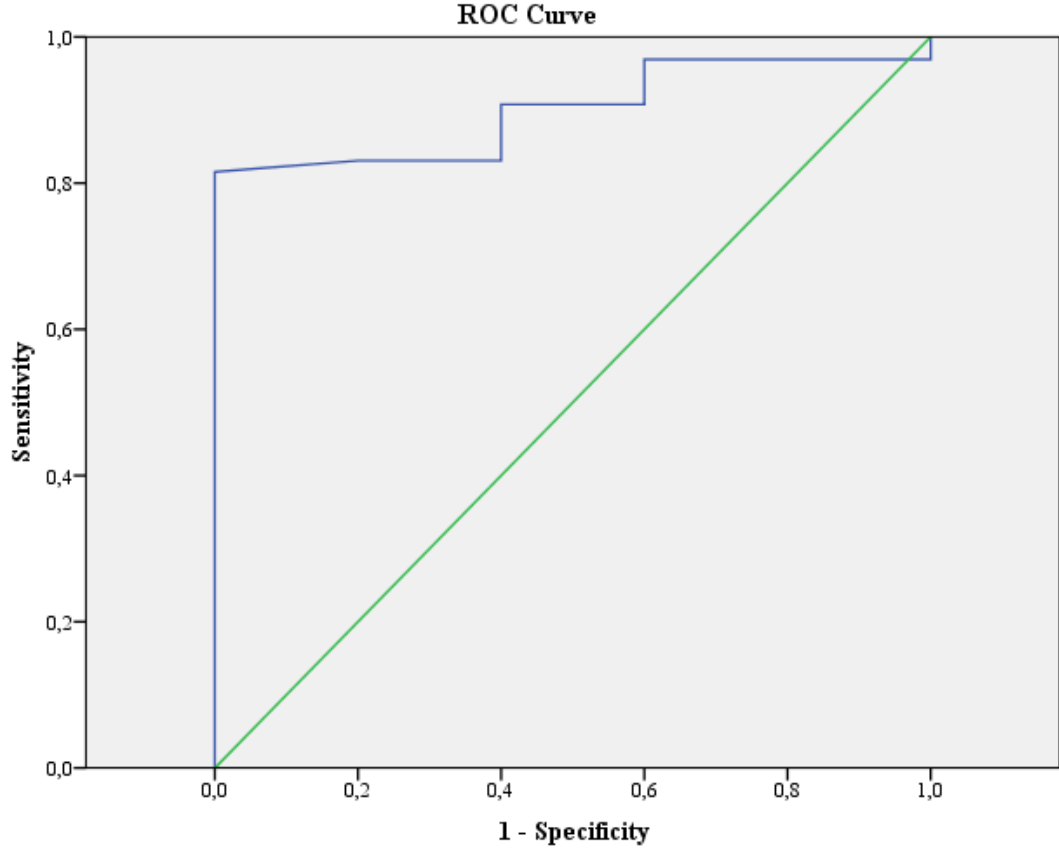
^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

Tablo 32: Prostat Kanseri ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Lokelize (n=5)	Metastatik (n=65)	p
Ostaz ($\mu\text{g/L}$) [n/(%)]			
-Normal	5 (100)	16 (24,6)	0,002^f
-Yüksek	0 (0)	49 (25,4)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	5 (100)	18 (27,7)	0,003^f
-Yüksek	0 (0)	47 (72,3)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	1 (20)	2 (3,1)	0,112^k
-Normal	4 (80)	47 (72,3)	
-Yüksek	(0)	16 (24,6)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	2 (40)	2 (3,1)	0,003^k
-Normal	2 (40)	46 (70,8)	
-Yüksek	1 (20)	17 (26,2)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	4 (80)	54 (83,1)	0,621^f
-Yüksek	1 (20)	11 (16,9)	

^fFisher's Exact test, ^kKi-kare testi, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

Prostat kanserli ve total PSA değeri 20 ng/ml'den büyük olan olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ostaz değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,900 95%CI: 0,818-0,982 p=0,003) (Tablo 33) (Şekil 26).

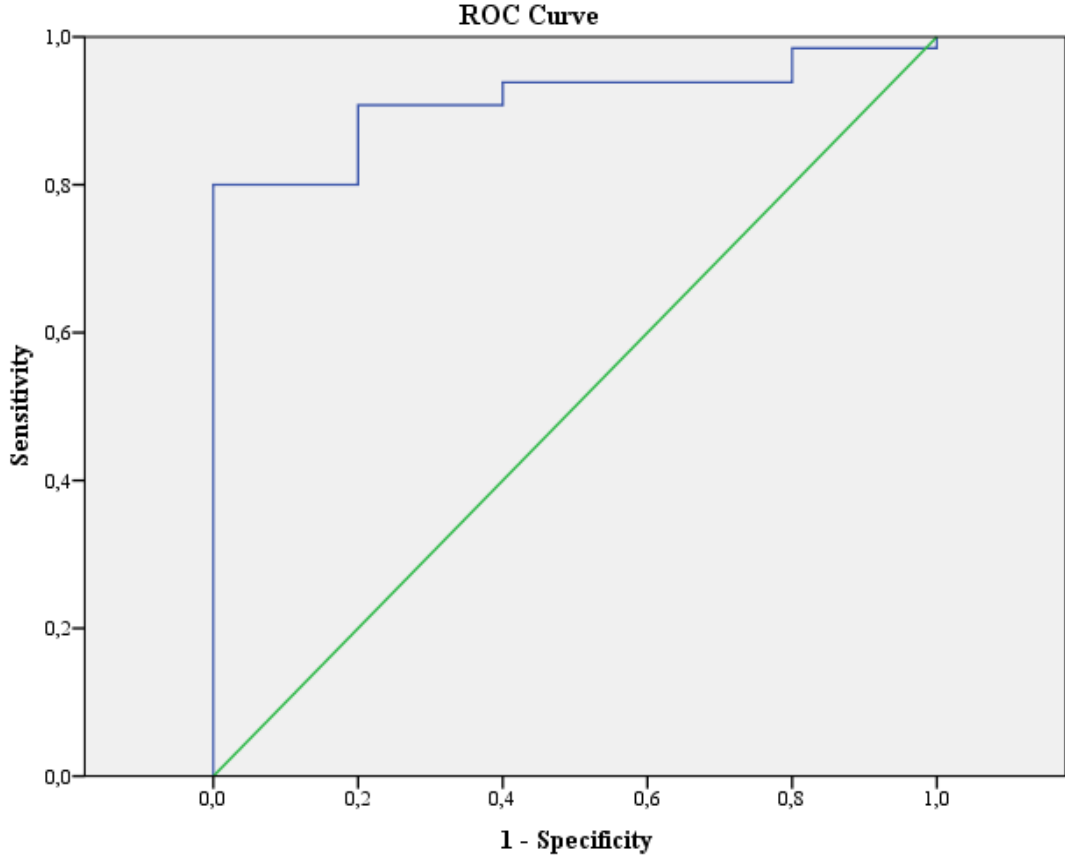


Şekil 26: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Tablo 33: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda Ostaz Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi

Ostaz ($\mu\text{g/L}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
8,895	90,8	60	96,7	33,3
11,835	83,1	80	98,2	26,7
13,035	81,5	100	100	29,4

Prostat kanserli ve total PSA değeri 20 ng/ml'den büyük olan olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ALP değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olduğu görülmüştür (AUC: 0,914 95%CI: 0,836-0,992 p=0,002) (Tablo 34) (Şekil 27).



Şekil 27: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Tablo 34: Prostat Kanserli ve Total PSA Değeri 20'den Büyük Olan Olgularda ALP Değerlerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi

ALP (U/L)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
69,525	93,8	60	96,8	42,9
77,500	90,8	80	98,3	40
98,130	80	100	100	27,9

ALP: Alkalen fosfataz

Sadece mesane kanserli 39 hasta ele alınıp incelendiğinde; metastatik gruptaki hastalarda benzer takip sürelerinde daha fazla exitus gerçekleştiği (p=0,047) görüldü. Diğer özellikler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 35).

Tablo 35: Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Lokelize (n=30)	Metastatik (n=9)	p
Tanı Yaşı [yıl, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	67,2±8,0 [69(11)] (41-78)	69,7±6,5 [70(13)] (63-79)	0,424 ^m
Boy [cm, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	168,9±8,9 [170(13)] (150-180)	169,0±5,4 [166(9)] (165-178)	0,990 ^t
Kilo [kg, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	77,9±12,3 [78(14)] (54-110)	77,4±15,8 [86(30)] (56-90)	0,935 ^t
VKİ [ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	27,5±5,3 [27(5)] (20-40)	27,1±5,6 [27(11)] (21-33)	0,886 ^t
Sigara [n/(%)]	25 (83,3)	6 (66,7)	0,260 ^f
Diyabet [n/(%)]	9 (30)	0 (0)	0,068 ^f
Hipertansiyon [n/(%)]	13 (43,3)	3 (33,3)	0,593 ^f
İskemik Kalp Hastalığı [n/(%)]	6 (20)	1 (11,1)	0,480 ^f
KOAH [n/(%)]	6 (20)	1 (11,1)	0,480 ^f
Kronik Böbrek Yetmezliği [n/(%)]	1 (3,3)	2 (22,2)	0,127 ^f
Kemik Ağrısı [n/(%)]	1 (3,3)	2 (22,2)	0,127 ^f
Takip Süresi ay	18,2±11,5 [16(16)] (2-49)	10,2±8,0 [7(12)] (3-27)	0,058 ^t
Exitus [n/(%)]	12 (40)	7 (77,8)	0,047^k
Exitus süresi [ay, ort±SD, mean(IQR), (min-max)]	9,6±5,5 [8(10)] (2-17)	8,7±8,5 [6(6)] (3-27)	0,499 ^t

^mMann-Whitney U test, ^tIndependent t test, ^fFisher's Exact test, ^kKi-kare testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Mesane kanserli hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde; gruplar arasında ostaz, ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 36). Ayrıca kategorik değerlendirmede de ostaz ve ALP açısından farklılık gözlenmezken, kalsiyum düzeylerinin metastatik grupta daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 37).

Tablo 36: Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Lokalize (n=30)	Metastatik (n=9)	p
Ostaz [$\mu\text{g/L}$, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	11,0 \pm 5,5 [9,4(6)] (5,3-29,4)	13,3 \pm 8,7 [8,8(17)] (6-27,1)	0,920 ^m
ALP [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	96,4 \pm 58,0 [79,2(38)] (51,1-329,5)	89,0 \pm 38,3 [68,5(69)] (51,1-156,2)	0,790 ^m
Kalsiyum [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	9,4 \pm 0,8 [9,4(1)] (7,7-10,5)	10,0 \pm 0,9 [10 (2)] (8,9-11,1)	0,156 ^m
Fosfor [mg/dL, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	3,7 \pm 0,7 [3,6(1)] (2,5-4,9)	4,6 \pm 1,2 [4,5(2)] (2,7-6,5)	0,053 ^m
GGT [U/L, ort \pm SD, mean(IQR), (min-max)]	61,8 \pm 108,6 [26,8(24)] (9,7-448,6)	38,1 \pm 31,0 [30,7(18)] (19,3-118,1)	0,790 ^m

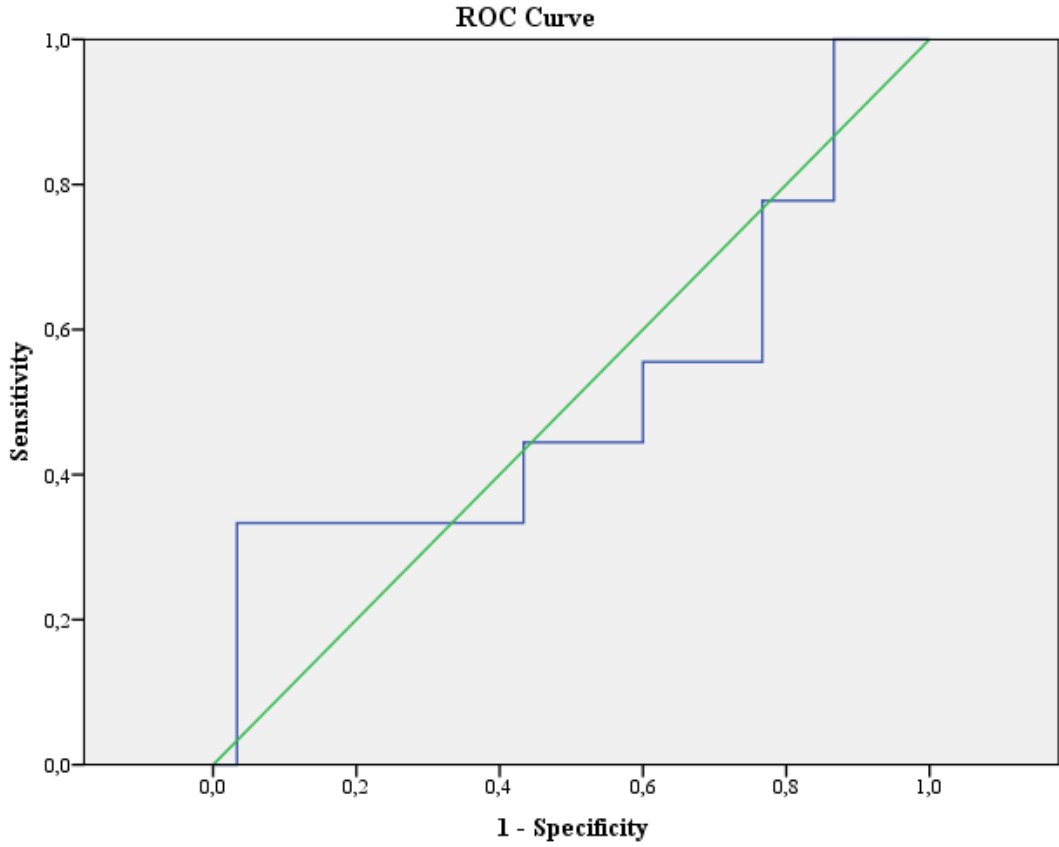
^mMann-Whitney U test, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Tablo 37: Mesane Kanserli Hastaların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	Lokalize (n=30)	Metastatik (n=9)	p
Ostaz (µg/L) [n/(%)]			
-Normal	28 (93,3)	6 (66,7)	0,070 ^f
-Yüksek	2 (6,7)	3 (33,3)	
ALP (U/L) [n/(%)]			
-Normal	24 (80)	6 (66,7)	0,405 ^k
-Yüksek	6 (20)	3 (33,3)	
Kalsiyum (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	2 (6,7)	0 (0)	0,004 ^k
-Normal	28 (93,3)	6 (66,7)	
-Yüksek	0 (0)	3 (33,3)	
Fosfor (mg/dL) [n/(%)]			
-Düşük	0 (0)	0 (0)	0,150 ^f
-Normal	24 (80)	5 (55,6)	
-Yüksek	6 (20)	4 (44,4)	
GGT (U/L) [n/(%)]			
-Normal	25 (83,3)	8 (88,9)	0,575 ^f
-Yüksek	5 (16,7)	1 (11,1)	

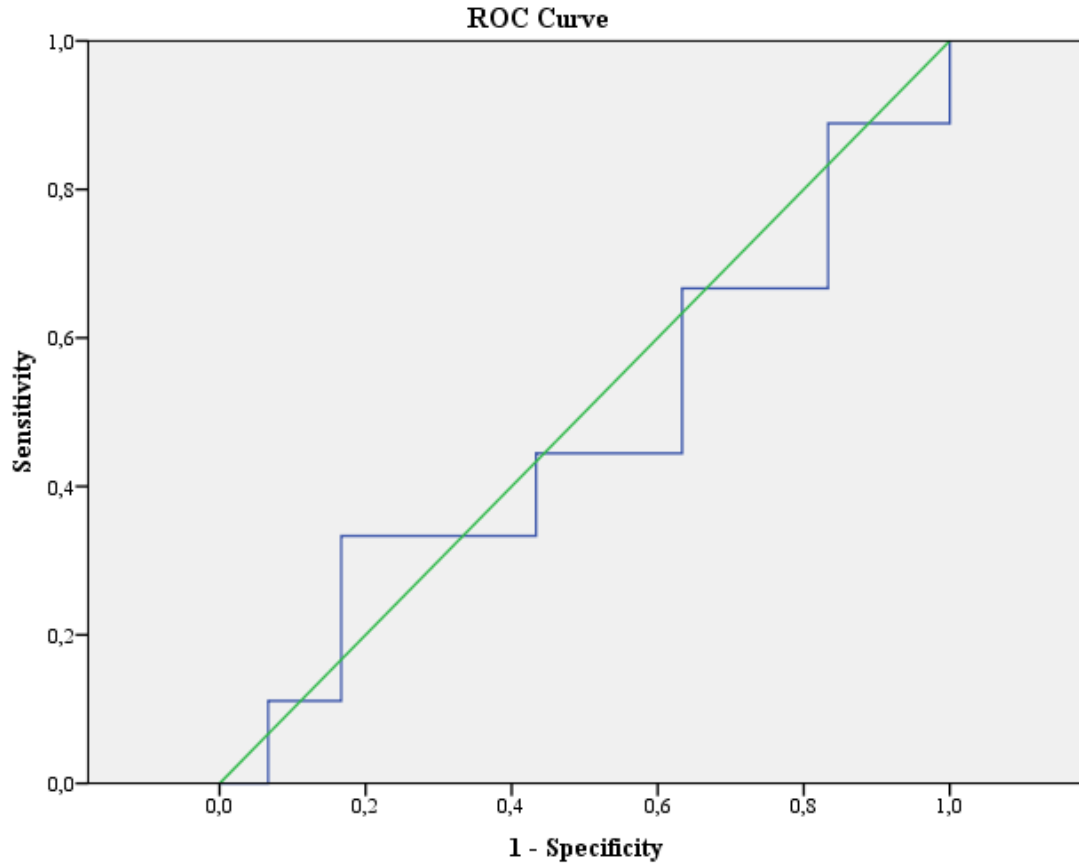
^fFisher's Exact test, ^kKi-kare testi, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz

Mesane kanserli olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ostaz değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olmadığı görülmüştür (AUC: 0,511 95%CI: 0,266-0,756 p=0,920) (Şekil 28).



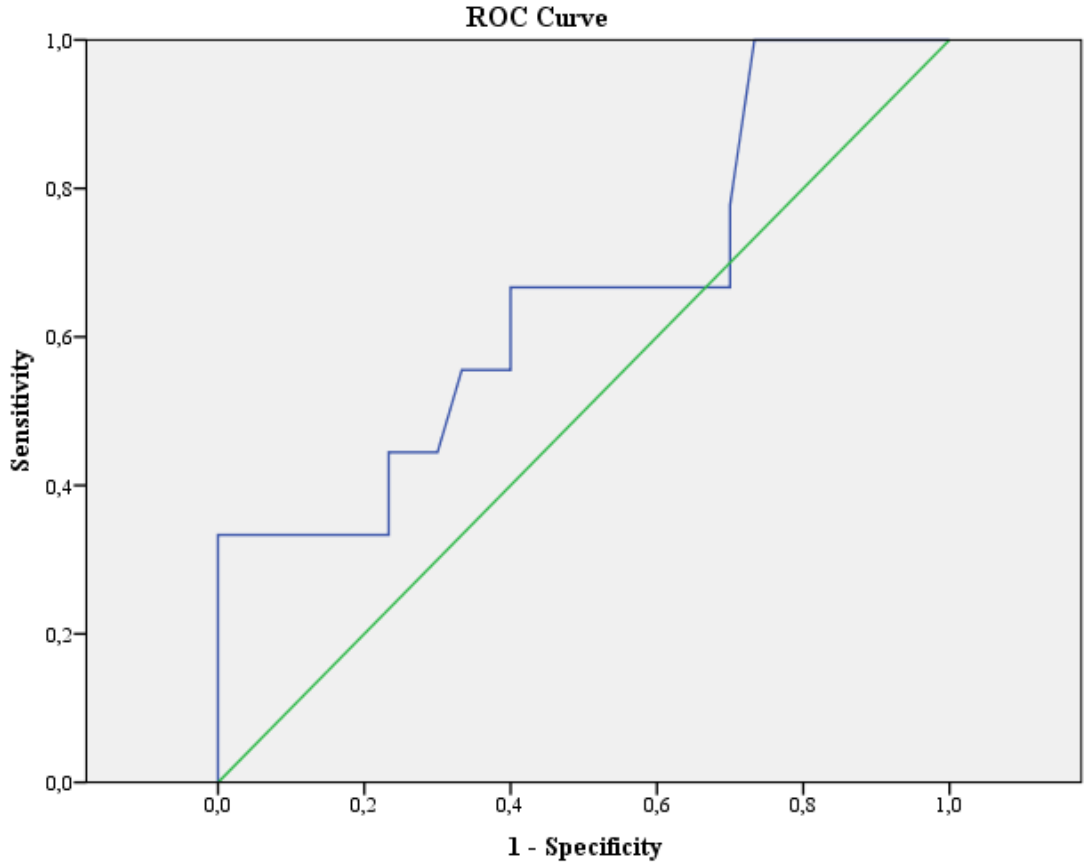
Şekil 28: Mesane Kanserli Olgularda Ostaz Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Mesane kanserli olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda ALP değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olmadığı görülmüştür (AUC: 0,470 95%CI: 0,239-0,701 p=0,790) (Şekil 29).



Şekil 29: Mesane Kanserli Olgularda ALP Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

Mesane kanserli olguların ROC Analizi ile yapılan değerlendirmesi sonucunda kalsiyum değerlerinin kemik metastazını öngörmeye belirgin tanısal değeri olmadığı görülmüştür (AUC: 0,657 95%CI: 0,443-0,872 p=0,157) (Şekil 30).



Şekil 30: Mesane Kanserli Olgularda Kalsiyum Değerinin Metastazı Öngörmedeki Tanısal Önemi (ROC Eğrisi)

5. TARTIŞMA

Özellikle prostat, böbrek, mesane gibi ürolojik kanserlerin doğal seyirlerinde yüksek oranda kemik metastazı yaptığı bilinmektedir (1). Prospektif olarak tasarlanmış mevcut çalışmamızda ilk tanı anında radyolojik olarak kemik metastazı olan ve olmayan toplamda 160 hasta ürolojik kanser olgusu değerlendirmeye alınmıştır. Veri sayımızın yeterli olmaması nedeni ile böbrek ve testis maligniteli olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

İleri evre prostat kanserinde %65-70, mesane kanserinde %30-40 olgularında kemik tutulumu görülmektedir (33,36,43-45). Kemik metastazları buldukları iskelet bölgesine göre değişkenlik göstermekle beraber genel olarak palyatif radyoterapi ve/veya cerrahi müdahale gerektiren patolojik kırıklara, sinir kökü basısına ve hiperkalsemiye neden olabilmektedir. Bu olayların insidansı kemik metastazı olan prostat kanserinde %29-51.7 ,renal hücreli karsinomlarda %72-82, ürotelyal karsinomlarda ise %65-68 oranındadır (128,130-133).

Hem metastatik olan olguların takip sürecinde hem de primer metastaz tanısı olmayan ürolojik kanser olgularının takip sürecinde görüntüleme yöntemleri ile beraber hasta anamnezi, laboratuvar değerleri ve oldukça önemlidir (134).

Klinik takiplerinde iskelet metastaz bulunan hastalarda metastaz bölgesine göre değişen diğer bulguların yanında esas yakınma lokalize ağrıdır. İlginç olarak metastatik olguların %36-73 gibi geniş yelpazeye sahip kısmında kemik ağrıları görülmeyebilmektedir (62, 63, 64, 65, 66). Çalışmamızda kemik metastatik kanser hastalarının %13,8 'de ,metastatik olmayan hastaların da %5' de ve takipte metastaz gelişen hastaların %1,2-de kemik ağrısı gözlemledik. (p=0,058). Çalışmamızda kemik metastazını öngörmede kemik ağrısı varlığının duyarlılığı (%13,8) düşük olarak saptandı. Özgüllüğünün metastatik olgularda yüksek (%95) olmasına karşın ağrı tariflemeyen olgularda da metastaz yokluğu kolaylıkla dışlanamayacağı için laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir.

Metastaza bağlı ağrı tedavi/palyasyonu gerektiren kanser hastaların içinde genitoüriner sistem kanserleri gastrointestinal (GIS) ve solunum sistem kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (137). Pek çok kanser hastası, hastalığın seyri sırasında ilk belirti olarak ağrısının olmasından ve bunların büyük oğunluğuda orta-şiddetli ağrı ve/veya nöropatiden yakınırılar (137,138).

Prostat kanserinden iskelet sistemine metastaza bağlı özellikle persistan ağrı, prostat kanserli hastalar tarafından en sıkıntılı semptom olarak tanımlanmaktadır (138). Tümöre bağlı ağrı ilerleyen yaş ile artma eğilimdedir ve tümör ilişkili mediatörler, asidoz, metastaz bölgesindeki sinir ucu hasarına bağlı olabilir.

Prostat (n=111), böbrek (n=43) ve mesane (n=26) kanserli hastaların oluşturduğu bir kemik metastazı olan hasta grubunda (n=180) kemik ağrısı sıklığı 96/180 %53,3 olarak bildirilmiştir (145). Aynı seride, kemik ağrısı olmayan hastaların %21'inde, ağrısı olanların ise %57'sinde fraktür ,vertebra kompresyonu gibi iskelet olayları saptanmıştır (HR = 2.78 ;p <0.001) . Yukarıdaki alışma ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda kemik ağrısı daha düşük saptanmıştır (%9,37). Bu durum, hasta gruplarının yaş ve metastaz yoğunluklarının farklı olmasından veya kullanılan ağrı değerlendirme metotlarının farklılığından kaynaklanabileceği gibi ağrının patobiyolojisine de bağlı olabilir.

Prostat kanseri nedenli kemik ağrısı, prostat kanseri tarafından invaze olan kemik içerisindeki primer aferent duyu sinirlerinin ektopik uyarılması ve sensitizasyonu kaynaklı nöropatik, enflamatuar ve iskemik ağrı kompleksidir (138). Merkezi sinir sistemi tarafından kanser ağrısının opioid bağlımlı mekanizmalar ile değiştirilebiliyor olması da erken dönemde kanser ilişkili ağrının maskelenebildiğini göstermektedir (138). Bu durum yine çalışmalar arasındaki ağrının sübjektif farklılığının bir nedeni olabilir. Yine, yukarıdaki olası nedenlere bağlı olarak, çalışmamızda ağrı yokluğu metastaz öngörme veya dışlama açısından yetersiz bir klinik parametre olarak değerlendirilmiştir (Sensitivite: %13,8).

Yukarıda bahsı geçen çalışmada kemik ağrısı iskelet ile ilgili olaylar için anlamlı (HR = 3.48, p <0.001) bağımsız risk faktörü olarak bulundu (145). Bizim çalışmaya katılan kemik metastatik (n=80) ve kemik ağrısı mevcut (n=11) ve serum tALP (197,3±209,9 [128,8(76,9)] ve kALP (37,4±47,9 [23,6(13,7)]) değerleri

yüksek olan hastaların hiç birinde takip dönemleri süresinde iskelet ile ilgili olaylar izlemedik. Bu nedene bağlı olarak da yüksek kALP ve ALP serum değerleri ile kemik olayları arasında körelasyon yapılmadı.

Kemik ağrısı için pozitif prediktif değer (PPD: 73,3) , negatif prediktif değer (NPD: 52,4) bulundu. Sonuçlarımıza göre kemik ağrısı tanısasal değere sahip olduğu kadar prognostik değer arz etmemektedir.

Özellikle prostat, mesane ve böbrek gibi ürolojik kanser olgularında metastaz ile ilişkili kemik metabolizmasına ait yeni biyokimyasal parametrelerin klinik kullanımına ait pek çok klinik araştırma mevcuttur (85-88). Metastaz ilişkili kemik remodeling faaliyeti sonucunda kemik matriksinden salınan metabolitlerin artış göstermesi kemik metastazlarını değerlendirmede bir belirteç olarak önerilmektedir (89). kALP kemik yapımı ve yıkımını, total alkale fosfataz ölçümünden daha duyarlı olarak yansıtmakta ve kemik formasyonunun dinamik parametreleriyle belirgin bir korelasyon göstermektedir. (63,64,119,120,122-124).

Total alkale fosfataz (tALP) da bu konuda geleneksel bir belirleyicidir fakat spesifik değildir .Alkale fosfataz'ın hiperparatiroidi, rickets, osteomalazi, neoplastik kemik hastalıkları, myositis ossifikans, Paget hastalığı, safra kanallarının obstruksiyonu, ilaçlara bağlı karaciğer hastalıkları ve hamilelik gibi durumlarda da artış göstermesi spesifisite değerini düşürmektedir (20-21).

Ondokuz çalışma ve 3268 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde kemik metastazı olan hastalarda kALP serum düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p <0.05) (146). Kemik metastazı tanısı için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 74 ve % 80 idi. Bu amaçla çalışmamızda, ürolojik kanser takip hastalarımızın tALP ve kALP/ostaz serum seviyelerini beraber değerlendirdik. Genel olarak radyonüklid görüntüleme ile kemik metastatik olarak tanımlanan olgularında tALP ve kALP değerlerini metastaz olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek (n=57;%71.3) bulmuş durumdayız ki (p<0,0001), bu değerler de literatür ile uyumludur (119,120,122,124). kALP tALP içerisinde önemli bir fraksiyon oluşturmasına bağlı olarak ikisi arasında beklendiği gibi güçlü bir ilişki saptanmıştır. Kemik metastaz öngörmede ROC analizinde eğri altı alan kALP için 0,84 ve tALP için 0,82 saptanmıştır. Bu sonuç yukarıdaki seri sonuçları ile uyumludur.

Literatürdeki benzeri çalışmalarda da kemik formasyonu serum belirteçlerinin (tALP ve kALP), kemik metastazı pozitif olan grupta, lokal hastalığı olan gruba göre daha yüksek ortalama konsantrasyon gösterdiği belirtilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmış ($p < 0.001$) (133).

Jung ve grubu 117 prostat kanser tanılı hastayı kapsayan çalışmalarında kemik metastazı saptamada total ALP değerinin spesifitesini %97 sensitivitesini %45; kALP 'nin spesifitesini %95 sensitivitesini %66 olarak bulmuşlar (89).

H.Ortapamuk ve arkadaşlarının çalışmasında yeni kanser tanısı almış 40 hastada kemik sintigrafisi, tALP ve kALP izoenzim değerleri çalışılmıştır. Sintigrafide metastaz saptanan tüm hastalarda tALP ve kALP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (135).

Benzer olarak *Garnero ve arkadaşları* yaptıkları çalışmada 48 prostat kanserli hastanın kemik metastazının saptanmasında tALP ve kALP değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar (124).

Yukarıdaki literatür verileri ile karşılaştırması yapılırsa bizim çalışmamızda ALP için sensitivite %73,2 , spesifite %98 , PPD %98,1, NPV %72,1 olarak , Ostaz için: sensitivite %76,1 , spesifite % 96 , pozitif prediktif değer (PPD) %96, negatif prediktif değer (NPV) %73 elde edildi ve bu değerler literatür ile uyumlu bulundu (4-6,89). Pozitif prediktif değerlerin de her iki markir için anlamlı derecede yüksek olması bu belirteçlerin kemik metastazı şüphesi olan hastalarda radyolojik ve radyonüklid görüntülemelerden önce rutin kullanımına zemin hazırlamaktadır. Yine, yüksek spesifite ve PPD'i (Ostaz için spesifite %95 PPD %93,4 ve ALP için spesifite %91,3 PPD 88,7) ile her iki belirteçin de kemik metastazının öngörülmesi ve ekartasyonu için kullanılabilmesi uygun görülmektedir. Bu nedenle, her hastada prostat kanseri tanı anında ve hastalığın izlem sürecinde ilgili belirteçlerin takip edilmesi önemlidir.

Çalışma grubu hasta sayımızın örnek çalışmaya göre az olmasına rağmen bakılan kemik gelişim belirteçlerinin (Ostaz/kALP veya ALP) istatistiksel anlamlılıkla (Ostaz/kALP için spesifite %95, PPD %93,4 ve ALP için spesifite %91,3 , PPD 88,7) metastatik hastalarda yüksek bulunması bu belirteçlerin kemik metastazının tanısında laboratuvar test olarak rutin kullanımını desteklemektedir.

Ürolojik kanser olgularında kemik metastaz araştırmasında ve takibinde direkt grafi, BT, MR, tüm vücut kemik sintigrafisi, FDG-PET ve Ga-68 -PSMA gibi radyolojik ve radyonüklid görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (62,63,81,99-105). 99mTc-Kemik taraması, prostat kanseri kemik metastazlarını değerlendirmek için en çok kullanılan nükleer tıp yöntemi olarak bilinmektedir.

Yapılan bir meta-analizde, bu yöntem için kombine duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 79 (% 95 CI:% 73-83) ve % 82 (% 95 CI:% 78-85) , hasta düzeyinde % 59 (% 95 CI: 55-63), lezyon seviyesinde % 75 (% 95 CI:% 71-79) olarak gösterildi (125). Yalancı negatif ve yalancı pozitif görünüm (kemiğin benign patolojilerinden kırık ve artrit bulguları) vermesi de bilinmektedir. Çalışmamızda 99mTc-Kemik Taraması ile değerlendirmede kemik metastazı açısından şüpheli 16 olgunun (%20) (11 prostat kanseri, 5 mesane kanseri) tamamında kALP ve ALP değerleri normal saptanmıştır. Bu olguların sadece 1 'inde (%6,3) (mesane kanseri) takipte metastaz geliştiğini tespit ettik. Sonuçta kALP ve ALP'nin yüksek (%95; %91,3) spesifiteye sahip olması bu markerlerin normal serum değerlerinde radyonüklid müayinelere gereksinimi ciddi oranda düşürmektedir. kALP'nin yüksek PPD'e (%93,4) ve sensitiviteye (%71,3) sahip olması günümüzde kemik metastazı taramasında yaygın kullanılan pahalı radyonüklid yöntemler için maliyet açısından da büyük önem arz etmektedir. Kanser hastalarında kemik yapım ve yıkım oranı metastazların derecelendirilmesinde kullanıldığı için kemik metabolizmasının takibi önemlidir. Literatür bilgisi olarakda metastatik hastalarda kemik metabolizmasının belirlenmesinde kemik dansitesi, kemik biopsisi ve spesifik biokimyasal belirteçler kullanılır (121).

L.Thomas ve arkadaşlarının metastatik prostat kanseri tanılı hastalarla yapılan çalışmada radyonüklid yöntemlerle kemik taramasından elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında görsel yorumlamada bulunan metastaz sayısı ile serum PSA ($r = 0.550$, $p = 0.002$), serum alkalin fosfat (ALP) ve serum kemik spesifik alkalin fosfat (kALP) ($r = 0.649$, $p < 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu bildirmişler ($r = 0.651$, $p < 0.001$) (165). Bizim çalışmada hastaların kemik taramasında da görsel yorumlamada iskelette bulunan yüksek metastaz sayısı ve artmış serum PSA $453,1 \pm 1887,2$ ($p < 0,0001$)

düzeylerinin , hem ALP ($r=0,656$) ($p<0,0001$), hem de kALP ($r=0,616$) ($p<0,0001$) ile anlamlı ve yüksek korelasyonunu saptadık.

Özellikle metastatik prostat kanseri hastalarında kALP ve ALP arasında anlamlı, yüksek ($r=0,930$) $p<0,0001$ korelasyon saptandı.

Çalışmamızda kemik metastatik olan ve olmayan ürolojik kanser grupları karşılaştırıldığında total ALP, kemik spesifik ALP (ostaz) gibi markerler anlamlı olarak kemik metastatik olan grupta yüksek saptanmıştır. Bu durum literatür ile uyumludur ($p<0,0001$) (119,120).

J.M. Wolff ve çalışmasında evreleme sonrası prostat kanser tanılı hastalar 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiş. I grupta kemik metastazı olan ($n = 21$) , II grupta kemik metastazı olmayan ($n = 26$) ve III grupta kemik metastazı olmayan, klinik olarak lokalize ve lokal ilerlemiş prostat kanser tanılı hastalar ($n = 26$) serum PSA ile kALP değerleri arasında ilişki değerlendirilmiş (120). Sonuçta M0 hastaların hiç birinde kALP (< 19 ng/ml) yükselmezken M+ hastaların %71-de serum kALP seviyeleri yüksek (8 hastada 20-120 ng/dl , 7 hastada > 120 ng/dl) bulunmuştur. Bu hastaların %71'de PSA > 100 ng/dl idi. Bu çalışma sonuçlarına göre kALP için sensitivite %71 ,spesifite % 100 bulunurken PSA için aynı değerler sırasıyla 71 ve %81 bulunuldu. Bizim çalışmada M0 hastalarda serum kALP seviyeleri $81,9\pm 41,4$ (30,5-329,5), PSA $10,3\pm 10,2$ [7,2(6,5)] ; M+ hastalarda ise kALP $197,3\pm 209,9$ (31,5-1390,8) ,PSA $453,1\pm 1887,2$ [57,5(122,4)] olarak bulundu.Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) çıktı. Lokal hastalık grubunda ortalama total PSA $10,3\pm 10,2$ [7,2(6,5)] (1,8-60) ,kemik metastatik grupta $453,1\pm 1887,2$ [57,5(122,4)] (10,2-15300) olarak ölçüldü. Metastatik grupta lokal hastalık grubuna göre anlamlı yükseklik mevcuttu ($p<0,0001$). Sadece prostat kanseri hastalarında total PSA ile ostaz ve ALP arasında sırasıyla yüksek ($r=0,616$) , ($r=0,930$) ve anlamlı ($p<0,0001$) korelasyon bulundu.

Benzer olarak *S. Altındağ , A. Gezgici ve arkadaşlarının* çalışmasında tALP ve kALP seviyelerinde kemik metastatik grupta non metastatik gruba göre anlamlı fark bulmuşlar $p<0,05$ (136). Aynı çalışmada prostat kanser tanılı hastaların bulunduğu grupta kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmada tALP

değerinin spesifitesi %80, sensitivitesi %91.6 ve PPD'i %91.6; bALP'nin spesifitesi %60, sensitivitesi %91.6 ve PPD'i %84.6 olarak belirtilmiştir. Aynı markırlar için lokal ve metastatik hasta grupları sonuçlarımız da benzerlik oluşturmakla istatistiksel anlamlıdır ($p < 0,0001$).

Bizim sonuçlara göre total PSA değeri >20 ng/ml olan prostat kanserli olgularda kALP/ostaz ve ALP'nin spesifitesi ve PPD %100 saptandı. Yani kemik ağrısı olsun ve ya olmasın PSA >20 ng/dl ise kALP/ostaz ve ALP yüksekliği varsa %100 kemik metastazı varlığı gündeme gelmektedir.

Kemik prostat ve böbrek gibi ürolojik kanser olan hastalarda nispeten sık görülen semptomatik metastaz bölgesidir (168). Ancak mesane kanseri olan hastalarda yaygın değildir. Kemik metastazlarının varlığı iskelet komplikasyonları ile korele olup sağkalımı azaltmıştır (169). Bu nedenle, mesane kanserine bağlı kemik metastazlarının erken tanısı, zamanında müdahale edilmesi ve patolojik kemik kırığının önlenmesi için faydalıdır.

Yeni mesane kanseri tanısı almış 902 hastanın dahil edildiği ve hastaların %5,5 'de ($n=50$) kemik metastazı saptanan retrospektif bir çalışmada kemik metastazı açısından olası risk faktörleri değerlendirilmiştir (167). Kemik metastazı olan hastalarda serum alkali fosfataz (ALP) ve kalsiyum düzeyleri, kemik metastazı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ($p = 0.015$ ve $p < 0.001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ALP, hemoglobin ve kalsiyumun mesane kanserli hastalarda kemik metastazları için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. ALP ve kalsiyumun kesme değerleri, ROC analizine göre sırasıyla 116 U / L ve 2.54 mmol / L bulunmuş. Çalışmamızda toplam 39 mesane kanseri tanılı hastanın 9'u kemik metastazı olan , 30 hasta lokal hastalığı olanlardı. Mevcut çalışma ile karşılaştırıldığında biz hemoglobin düzey ölçümü yapmadık .ALP lokal hastalık grubundaki hastalardan ($n=24$) 6 'de (%20) , metastatik hastalardan ($n=9$) 3'de (%33,3) yüksek bulundu ($p = 0,405$). kALP/ostaz lokal grubundaki hastalardan ($n=30$) 2'de (%6,7), metastatik hastalardan ($n=9$) 3'de (%33,3) yüksek bulundu ($p = 0.070$). Kalsiyum lokal grupta yüksek bulunmazken metastatik grupta 3 hastada (%33.3) yüksek $10,0 \pm 0,9$ [10 (2)] (8,9-11,1) bulundu. Kalsiyum lokal gruba göre

metastatik grupta anlamlı yükseklik gösterdi ($p < 0,004$). Bu çalışmada kalsiyum ile birlikte ALP birleştirilmesi, mesane kanseri hastalarında kemik metastazlarını öngörmeye en yüksek tanısal doğruluğa sahipken ($AUC = 0.760, P < 0.001$) Bizim sonuçlara göre kalsiyum ($AUC: 0,657 p=0,157$) ve ALP'nin ($AUC: 0,470 p=0,790$) mesane kanseri hastalarında kemik metastazlarını öngörmeye düşük tanısal değere sahip olduğunu gördük.

Başka gözlemsel, prospektif ve çok merkezli bir çalışmada, artmış kemik turnover belirteç (Kemik spesifik alkalin fosfat (kALP), prokollajen tip I amino terminal propeptidi (PINP) ve tip I kollajen (β -CTX) karboksit terminali telopeptidinin beta-izomeri) serum seviyeleri ile kemik metastazı olan renal hücreli karsinoma (RHK) ve mesane kanseri (MK) hastalarında iskelet ilişkili olaylar (İİO), hastalık progresyonu arasındaki ilişki analiz edildi. Sonuçlara göre ilerlemiş RHK'lı ve mesane kanserli hastalarda yüksek kALP seviyeleri hastalığın progresyonu ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (166). Yazarlar Tip I kollajen ve kALP karboksit terminali telopeptidinin beta-izomeri'ni kemik metastazı olan mesane tümörlü ve RHK'lı hastalarda klinik sonuçların öngörülmesi için tamamlayıcı bir araç olabileceği mesajını vermişler. Bizim çalışmada veri azlığı nedeniyle RHK'lı hastalar araştırma dışı bırakılmıştı. Sonuçlarını değerlendirdiğimiz lokal grup hastaları'nın takiplerinde 80/6 hastada (%7,5) metastaz (metastaz gelişme süresi : $13,5 \pm 5,6$; 6-22 ay) saptandı ve bu hastaların 5'inde (%83,3) exitus gelişti. Hiçbir hastada kemik ile ilgili olaylar gelişmedi. Bu hastaların tamamı mesane kanseri tanı hastalardı preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak non-metastatik ve kALP ve ALP değerleri normal düzeyde idi (kALP $10,2 \pm 5,0$ [$9,2(5,3)$] ; ALP $81,9 \pm 41,4$ [$74,6(31,4)$]). Yalnız bir hastada kALP ve ALP yüksekliği mevcuttu. Sonuç olarak biz kendi çalışmamızda kALP ve ALP'nin mortalite üzerine ve kemik metastazını öngörmeye düşük değere sahip olduğunu saptadık.

Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde lokal hastalıklı olgularda takipte kemik metastazı gelişimini öngörmeye Ostaz/kALP veya ALP'nin prognostik önem sağlamadığını gördük. Netice olarak, biyokimyasal serum kemik belirteçi yüksekliği olmayan hasta grubunda kesitsel olarak metastaz varlığı dışlanabilmektedir. Ancak,

ilgili belirteçlerin uzun vadede takipte kemik metastaz gelişimini öngörmeye yetersiz olabildiği görünmektedir (135). Ayrıca, tanı anında belirteç yüksekliği bulunan olguların sadece %12,5'inde takipte kemik metastazı gelişmesi de mevcut belirteç yüksekliğine bağlı görüntülemenin etkinliğinin yüksek maliyete rağmen yetersiz olabileceğini öngörmektedir. Bu amaçla, bu konuda daha sensitif ve spesifik belirteçlere yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Radyolojik değerlendirmede kemik metastazı açısından şüpheli ama kALP ve ALP değerleri normal olan 16 olgunun (%20) (11 hasta prostat,kanseri, 5 hasta mesane kanseri tanılı) sadece 1'de (%6,3) (mesane kanseri) takipte metastaz gelişti. Bu sonuca göre kemik sintigrafisi yapılarak metastaz ekartasyonu yapılamayan olgularda kALP veya ALP değerleri normal ise ileri radyolojik veya radyonüklid incelemelerin ek katkı sunmayacağı ve maliyet artışına sebep olacağını öngörüyoruz.

Sonuç olarak; biz çalışmamızda ürolojik kanserli hastalarda kemik metastazlarının tespitinde total ALP ve kemik spesifik ALP/ostaz değerlerinin sensitivite ve spesifitesini yüksek olarak saptadık.

Biyokimyasal kemik belirteçleri arasında güçlü bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 10. ve şekil 10). Her ne kadar ROC eğrisi analizinde sensitivite ve spesifite değerleri kALP lehine daha iyi olsada (kALP : EAA 0,838 / ALP : EAA 0,824) ALP artışına sebep olan diğer faktörlerin dışlanabildiği durumlarda (Karaciğer hastalıkları gibi) bu belirteçler birbirlerinin yerine kullanılabilir.

Alınacak cut off değeri ile ilgili kesin bir yaklaşım mevcut değildir. Enzim değeri hastalığın evrelendirmesi için yeterli olabilirken lezyonun yeri, büyüklüğü ve sayısı tedavinin planlanmasında, prognozun tayininde vazgeçilmez görünmektedir. Mevcut bazal bir kemik sintigrafisi ALP değeri ne olursa olsun hastanın takibinde önemli bir parametreyi oluşturmaktadır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızın sonucuna göre ağrılı kemik metastazlarının tanısında klasik olarak yer alan kimyasal belirteç ve radyonüklid çalışmaların yararı olmadığı sonucu çıkmaktadır. Özellikle prostat ve mesane kanserinde tanı ve evrelendirme aşamasında kemik ağrısının tanısız öneme sahip olmadığını sonuçlarımızla tespit ettik.

2. Biyokimyasal kemik belirteçleri (Ostaz veya ALP) kemik metastaz ayırımında tanısız öneme sahiptir. Bu nedenle kemik metastazının dışlanması için her hastada biyokimyasal analize gereksinim vardır.

3. Başlangıçta kemik metastazı olmayan hastalarda ileri dönem takiplerde kemik metastazı gelişimini öngörmeye kALP/ostaz veya ALP'nin prognostik öneminin olmadığı sonucunu elde ettiğimiz az sayıdaki hasta grubunda verileri daha güçlü kılmak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4. Kemik metastazını dışlamak amacı ile radyonüklid tetkik (Kemik sintigrafisi veya PET/CT) yapılmış ve kemik metastazı kanıtlanamayan olgularda serum kALP/ostaz veya ALP düzeyleri normal sınırlarda ise daha sonra yapılacak radyolojik veya radyonüklid incelemelerin ek katkı sunmayacağı ve maliyet artışına sebep olacağını öngörüyoruz.

5. ROC eğrisi analizlerde sensitivite ve spesifite değerleri ostaz lehine daha iyi olmakla beraber biyokimyasal kemik belirteçleri arasında güçlü bir ilişki vardır. ALP artışına sebep olan karaciğer hastalıkları gibi diğer faktörlerin dışlanabildiği durumlarda bu belirteçler birbirlerinin yerine kullanılabilir.

6. Mesane kanserli hastalarda ostaz ve ALP'nin düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeni ile bu grup hasta için kemik metastazını öngörmedeki değerleri düşüktür.

7. Total PSA değeri 20 ng/ml'den yüksek olan prostat kanserli olgularda ostaz ve ALP'nin spesifitesi ve pozitif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Kemik ağrısı olsun olmasın total PSA değeri 20 ng/ml'den yüksek olan prostat kanserli olgularda kALP/ostaz veya ALP yüksekliği olan tüm olgularda kemik metastazı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–64.
2. Surgical Management of Bone Metastases From Urological Malignancies: an analysis of 70 cases: *Guray Togrul, Murat Arıkan, Erdem Aktas, Recep Ozturk, Oguz Guven, Fatih Eksioglu, Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49(6):634–640
3. Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment. *Semin Oncol* 2000;27:160–76.
4. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008;15:3954–66.
5. Hadzi-Djokić J, Pejčić T, Aćimović M, Andrejević V, Radosavljević R. Penile metastasis from invasive bladder cancer. *Acta Chir Iugosl* 2009;56:101–3
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
7. Jung K, Lein M, Stephan C et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int. J. Cancer*, 2004; 111: 783-791.
8. Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
9. Haas, G.P., *et al.* The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
10. Sreenevasan G. Effect of Sulforaphane in Men with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy *Cancer Prev Res* 2015;8:657-760. Bilateral renal calculi. *Annals of the Royal college of surgeons of England*. 1974: 55, 3-12.
11. Yunus Emre Göger ,Abdullah Demirtaş, Numan Baydilli . Molecular Prognostic Factors ,Molecular Clinical Classification of Prostate Cancer. *Türkiye Klinikleri JUrology-Special Topics* 2017 ;10(2):102-15
12. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*. 4.Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011 :Bölüm 16.792-813
13. Malawer MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology* (4th ed). Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993: 2225-2245.

14. Christoph J Griessenauer, Joel Raborn et al. Venous Drainage of the Spine and Spinal Cord: A Comprehensive Review of Its History, Embryology, Anatomy, Physiology, and Pathology *Clin Anat* 2015 Jan 22;28(1):75-87
15. Saad, F. and Schulman, C.C. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol*. 2004; 45: 26–34
16. Mundy, G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 584–593
17. Cooper, C.R., Chay, C.H., Gendernalik, J.D., Lee, H.L., Bhatia, J., Taichman, R.S. et al. Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. *Cancer*. 2003; 97: 739–747
18. Cooper, C.R. and Pienta, K.J. Cell adhesion and chemotaxis in prostate cancer metastasis to bone: a minireview. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000; 3: 6–12
19. Taichman, R.S., Cooper, C., Keller, E.T., Pienta, K.J., Taichman, N.S., and McCauley, L.K. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Res*. 2002; 62: 1832–1837
20. Morote J, Lorente JA, Encabo G. Prostate carcinoma staging. Clinical utility of bone alkaline phosphatase in addition to prostate specific antigen.(1996). *Cancer*, 78: 2374–8.
21. Nina A Mikirova, PhD1; Ronald E Hunninghake, MD2. Suppression of Alkaline Phosphatase in Prostate Cancer Patients by High Dose Intravenous Vitamin C Treatment: Three Cases (2017) , *Journal of Orthomolecular Medicine* Volume 32, Number 2, 2017
22. Macfarlane MT. (Çeviri: İnci O). *Üroloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006:148-57.
23. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*. 1.Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998:707-26.
24. Atmaca AF, Şerefoğlu EC ve ark. Üroloji Polikliniğine Başvuran Hastalar Sigaranın Mesane Kanseri İçin Risk Etkeni Olduğunu Biliyorlar mı?. *Türk Üroloji Derg* 2008;34(1):15-21
25. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türk_ye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Da_re Başkanlığı web sayfası. [www.kanser.gov.tr / Dosya/ca_istatistik/2009kanseraaporu.pdf](http://www.kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraaporu.pdf). Accessed 12.12.2014.
26. Creel P, Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Seminars IN Oncology Nursing* 2007;23(4):3-10.
27. Şahin C. Mesane Kavitesini Tama Yakın Dolduran Grade II Yüzeyel Mesane Tümörlerinde İki Seanslı TUR ve İntravezikal İmmünoterapinin Tümör Rekkürrensi, Progresyonu ve Hasta Uyum Üzerine Etkisi. *AUTD Derg* 2002;(34):31-4.
28. Erchenuver RH, Vanherpe H. Mesane Tümörleri. *Diren Murat (Editör). Klinik ve Pratik Üroloji*. 1. Baskı. İstanbul: Yüce Yayınları; 1995;9:274-84.

29. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasm: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004;46:170-6.
30. Hatipoğlu NK. pT1 Mesane Tümörlerinde Tekrarlanan Transüretral Rezeksiyonun Değeri (Tez). İstanbul: S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
31. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The journal of urology* 1974 ;111:58-64
32. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology : Canadian Academy of Pathology , Inc* 2011;24:16-25.
33. Jongchan Kim, Jee Soo Park and Won Sik Ham ' The role of metastasis-directed therapy and local therapy of the primary tumor in the management of oligometastatic prostate cancer, Department of Urology and Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea *Investig Clin Urol.* 2017 Sep;58(5):307-316. English
34. Cho Y, Chang JS, Rha KH, Hong SJ, Choi YD, Ham WS, et al. Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS One* 2016;11:e0147191.
35. A. Clamp, S. Danson S, H. Nguyen, D. Cole, M. Clemons, Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease, *Lancet Oncol.* 5 (10) (2004) 607–616.
36. Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji.* 4. Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011 :792--820
37. Murat Arıkan , Kemikteki metastatik tümörler. *Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2014; 13:269–286
38. Elagöz S, Aker H, Düzcan E, Çınar Z. Mesanenin Değişici Epitelyum Hücreli Papillom ve Karsinomlarında Agnor ve Mitotik İndeks Yöntemlerinin Tümör Grade'i ile İlişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 2000;16(1-2):39-43.
39. Popodakis MA, McPhee SJ (Çeviri: Erbil Y) *Dahiliye: İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* 2006:650-1.
40. Jung I, Messing RO. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control.* 7: 325-34, 2007.
41. Kaufman DS, Shaltoni WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 374: 239-49, 2009
42. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011 : The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212-36.
43. Erler K. Metastatik tümörlere ortopedik yaklaşım. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2005;4(3-4):87-95.

44. 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.
45. 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.
46. Chow WH, Dong LM, Devesa SS, et al. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7:245-57.
47. Campbell Sc, Novic A.C, Bukowski RM. Renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novic A.C, et al. *Campbell Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia :WB Saunders ; 2007. sayfa.1567-1637.
48. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics ,2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
49. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version .*Eur Urol.* 2011;59:258-63.
50. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, et al. ECOG performance status predicts bone metastasis in patients presenting with RCC: implication for preoperative bone scans. *J Urology* 2004; 172: 867-70.
51. Anselm B, Frank B, Gerary G, et al. Treatment of bone metastasis and local recurrence from RCC with immunochemotherapy and radiation. *World J of Urology* 2005; 10: 1007-13
52. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 355:865-75.
53. Karakiewicz PI , Briganti A, Chun FK-H ,et al. Multiinstitutional validation of a new renal cancer specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007;25:1316-22.
54. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H ,et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol.* 2009; 182:1287-93.
55. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(4):471–81.
56. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–76.
57. Morris MJ, Scher HI. Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer. *Oncologist* 2003;8:161–73
58. Per-Anders Abrahamsson , Pathophysiology of Bone Metastases in Prostate Cancer , Malmo` University Hospital, Malmo` , Sweden ; *European Urology Supplements* 3 (2004) 3–9
59. Raymond F, Datta H, Moss D. Alkaline phosphatase isoforms in bile and serum and their generation from cells in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1991;1074:217–22.
60. Seabrook R.N., Bailyes E.M., Price C.P., Siddle K., Luzio J.P. (1988) *Clin. Chim. Acta*, 172, 261-266.
61. Parviainen M.T., Galloway J.H., Towers J.H., Kanis J.A. (1988) *Clin. Chem.*, 34, 406-409.
62. Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumors* (2nd ed). Bologna, Aulo Gaggi Editore, 1990: 677-699
63. Malawer MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology* (4th ed). Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993: 2225-2245.

64. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer*. 1965; 19:15-29
65. Brown HK, Healey J. Metastatic cancer of bone. In: DeVita T, Hellman S, Rosenberg A (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th. ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins, 2001: 2713-2729.
66. Paterson AHG. The potential role of biphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastase. *Cancer*. 2000;88(suppl 12):3038-3046
67. Wedin R, Bauer HC, Skoog L, Söderlund V, Tani E. Cytological diagnosis of sketal lesions. Fine-needle aspiration biopsy in 110 tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(5):673–8.
68. Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(5):608–17.
69. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (415 Suppl):S105–9.
70. Ripamoti C, Fulfaro F, Ticozzi C, Cassuccio A, Conno FD. Role of pamidronate disodium in the treatment of metastatic bone disease. *Tumori*. 1998;84: 442-55
71. Toma S, Venturino A, Sogno G. Metastatic bone tumors. *Clin Ortho Rel Res*. 1993;295:246-251
72. Hulin MT. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*. 1991;12(suppl 1):9-10
73. Krishnamurthy GT, Tubis M, Hiss J. Distribution pattern of metastatic bone disease. *JAMA*. 1977;237:2504-2506
74. Yenerman M. Tümörlerin yayılmaları. _çinde: Yenerman M (ed). *Genel Patoloji*, Cilt 2, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 1339-1358.
75. Alazraki N. Musculoskeletal imaging. In: Taylor A, Datz FL (eds). *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. Churchill Livingstone, 1991: 379-431.
76. Fordham WE, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*, 2nd edition Williams&Wilkins, Golden's *Diagnostic Radiology*, 1988:1011-1032.
77. Gendreau V, Montravers F, Philippe C, Talbot JN. Reevaluation of the usefulness of systematic bone scanning in initial staging and follow-up of small cell lung carcinoma, taking into account the serum levels of neuron-specific enolase. *Int. J. Biol Markers*. 1997;12:148–153
78. Maffioli L, Florimonte L, Pagani L, Butti I, Roca I. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(suppl 1):143–148
79. Crippa F, Seregini E, Agresti R et al. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten year follow-up study. *J Nucl Biol Med* 1993;37: 57-61.
80. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994;12: 881-3.

81. Rosselli TM, Palli D, Cariddi A et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. JAMA 1994;271:1593-7
82. Rankin S, Rubens RD, Fogelman I et al. Bone metastases: diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg New York: Springer: 1991; 63-81.
83. Odar V. Hareket sistemi. içinde: Odar V (ed). Anatomi Ders Kitabı 1. cilt. Elif Matbaası, 1980: 11-20
84. Gray H. Osteology. In: Goss CM (eds). Anatomy of the Human Body, Philadelphia, Lea &Febiger, 1973: 95-285.
85. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer: clinical, biochemical, radiographic and stenographic evaluation of response to therapy. Cancer 1984
86. Coombes RC, Dady P, Oarsons C et al. Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. Cancer 1983;52:610-4.
87. Gasser AB, Depierre D, Mermillod B, Courvoisier B. Free serum hydroxyproline and total urinary hydroxyproline for the detection of skeletal metastases. Br J Cancer 1982; 45: 477-81.
88. Bombardieri E, Martinetti A, Miceli R et al. Can bone metabolism markers be adopted as an alternative to scintigraphic imaging in monitoring bone metastases from breast cancer? Eur J Nucl Med, 1997; 24: 1349-55.
89. Jung K, Lein M, Stephan C et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. Int. J. Cancer, 2004; 111: 783-791.
90. Odar V. Hareket sistemi. (ed). Anatomi Ders Kitabı 1. cilt. Elif Matbaası, 1980: 11-20 .
91. Arıtamur A, Seyhan F, AkalınY. Ortopedi ve travmatoloji. içinde: _st. Üni. Tıp Fak. Klinik Ders Kitapları, Cilt 1, Eko Matbaası, 1981: 24-30.
92. Moore WW. Endocrine control of calcium metabolism. In: Selkurt EE (eds). Physiology (3rd ed). Boston, Little Brown and Company. 1971: 745-753.
93. Rosemary A. Hannon and Richard Eastell. Bone markers and current laboratory assays. cancer treatment reviews 2006; 32:7-14.
94. Glerop H et al. , Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multipl myeloma, Eur J Haematol 2000; 121-129.
95. Holmes RA. Radiopharmaceutical in clinical trials. Semin Oncol. 1993;20:22-26
96. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. J Nucl Med. 2001;42(suppl 6):895- 906

97. Kanakis I, Nikolaou M, Pectasides D, Kiamouris C, Karamanos N.K. Determination and biological relevance of serum cross-linked type I collagen N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase in breast cancer. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004; 34: 827-832.
98. Oliver TB, Bhat R, Kellet CF, Adamson DJ. Diagnosis and management of bone metastases. *J R Coll Physicians Edinb* 2011;41(4):330–8
99. Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson&Teper (eds). *Clinical Radiation Oncology* (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313..
100. Body JJ. Metastatic bone disease. Clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13:57-62
101. Kagan AR, Steckel RJ. Radiologic contributions to cancer management. *A.J.R.* 1986;147:305-312
102. Tuncel E. Klinik Radyoloji (1. baskı). Bursa, Günes&Nobel Tıp Kitapevleri, 1994; 469-570.
103. Kori SH. Computed Tomography evaluation of bone soft tissue metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). *Bone Metastasis*. Boston, Hall Medical, 1981:245-257.
104. Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Hiraoka M. The use of permanent magnetic resonance imaging system for radioteraphy treatment planning of bone metastases. *Int J Oncol Biol Phys*. 2001;49(suppl 2):605-611
105. Beatrous TE, Choyke PL, Frank JA. Diagnostic evaluation of cancer patients with pelvic pain: Comparision of scintigraphy, CT, MR imaging. *Am Roent Ray* 1990;55:85-88
106. Pagani JJ, Libhitz HI. Imaging bone metastases. *Radiol Clin North Am*. 1982;20:545-560
107. Shaiova L. Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, Boston Massachusetts, Refresher course No.309.
108. Görpe A. _skelet sistemi. _çinde: Cantez S (ed). *Pratik Nükleer Tıp. İstanbul Tıp Fak. Vakfi, Nobel Tıp Kitabevleri*, 1992: 221-242.
109. Per-Anders Abrahamsson, Pathophysiology of BoneMetastases in Prostate Cancer Malmö University Hospital, Malmö , Sweden, *European Urology Supplements* 3 (2004) 3–9
110. K.-H. Bichler ,E. Petri , A. Hub , S. Kleinknecht , A. Heidenreich Investigations on Bone Metabolism of Urological Tumors Forming Métastasés *Urol Int* 1996;56:61-68
111. Harald Rief1*, Georg Omlor3, Michael Akbar3, Thomas Bruckner2, Stefan Rieken1, Robert Förster1, Ingmar Schlamp1,Thomas Welzell1, Tilman Bostel1, Heinz Jürgen Roth4 and Jürgen Debus1 , Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy – a randomized trial Rief et al. *BMC Cancer* (2016) 16:231 DOI 10.1186/s12885-016-2278-1
112. Kyung Seok Han · Sung Joon Hong, Serum alkaline phosphatase differentiates prostate-specific antigen flare from early disease progression after docetaxel chemotherapy in castration-resistant prostate cancer with bone Metastasis Received: 30 March 2014 / Accepted: 11 May 2014 ©

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014 J Cancer Res Clin Oncol DOI 10.1007/s00432-014-1710-7

113. Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang SC, Chung BH, Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostatespecific antigen levels, *Prostate International* (2015), doi: 10.1016/j.prn.2015.02.006. Departments of Urology and Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea
114. J.E. Brown, S. Sim, Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer, *Neoplasia* 12 (9) (2010) 685–696
115. C. Halling Linder, B. Ek-Rylander, M. Krumpel, M. Norgard, S. Narisawa, J.L. Millán, G. Andersson, P. Magnusson, bone alkaline phosphatase and Tartrateresistant acid phosphatase: potential co-regulators of bone mineralization, *Calcif. Tissue Int.* 101 (1) (2017) 92–101
116. L. You, S. Temiyasathit, P. Lee, C.H. Kim, P. Tummala, W. Yao, W. Kingery, A.M. Malone, R.Y. Kwon, C.R. Jacobs, Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading, *Bone* 42 (1) (2008) 172–179.
117. L.G. Raisz, Physiology and pathophysiology of bone remodeling, *Clin. Chem.* 45 (8) (1999) 1353–1358.
118. G. Marotti, Functional anatomy of bone, *Osteoncology Textbook*, Poletto, 2010, pp. 2–27.
119. Hülya AKSOY , Y.Ýlmaz AKSOY, Fatih AK.AY , İsa ÖZBEY Biochemical Bone Markers in Prostate Cancer Patients with Local and Advanced Bone Metastates , Departments of 1Biochemistry, 2Urology, Faculty of Medicine, Atat.rk University, Erzurum – TURKEY *Turk J Med Sci* 31 (2001) 65-68 © T.BÜTAK
120. J.M. Wolffa , Th. Ittelb , H. Borchersa , A. Brauersa , G. Jaksea Efficacy of Skeletal Alkaline Phosphatase and Prostate-Specific Antigen in the Diagnosis of Bone Metastasis in Cancer of the Prostate Departments of a Urology and b Internal Medicine II, RWTH Aachen, Germany , *Urol Int* 1998;61:12–16
121. Kanakis I, Nikolaou M, Pectasides D, Kiamouris C, Karamanos N.K. Determination and biological relevance of serum cross-linked type I collagen N-telopeptide and bone-spesifik alkaline phosphatase in breast cancer. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004; 34: 827-832.
122. Ramaswamy G, Vasanti R.R, Krishnamoorthy I, Ramesh G, Gomathy R, Renukadevi D. Serum levels of bone alkaline phosphatase in breast and prostate cancers with bone metastasis. *Indian J. of Clin. Biochemistry*, 2000; 15(2): 110-3
123. Oremek GM, Kramer W, Seiffert UB et al. Diagnostic value of skeletal AP and PSA with respect to skeletal scintigram in patients with prostatic disease. *Anticancer Res*, 1997; 17: 3035-6.
124. Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizolli R, Colean RE, Delmas PD. Markers of bone turnover fort he management of patients with bone metastases from prostate cancer. *British J. of Cancer*, 2000; 82(4): 858-864

125. Shen, G., *et al.* Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014. 43: 1503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841276>
126. Tateishi, U., *et al.* A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*, 2010. 24: 523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559896>
127. Evangelista, L., *et al.* Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1546. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956538>
128. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastasis in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822
129. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P: The role of bisphosphonate in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23: 14–18.
130. Yokomizo A, Koga H, Shinohara N, et al: Skeletal-related events in urological cancer patients with bone metastasis: a multicenter study in Japan. *Int J Urol* 2010; 17: 332–336.
131. Oster G, Lamerato L, Glass AG, et al: Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3279–3286.
132. Santini D, Procopio G, Porta C, et al: Natural history of malignant bone disease in renal cell carcinoma in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey. *PLoS One* 2013; 8:e83026.
133. Tsuda Y, Nakagawa T, Homma Y, et al: Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 548–533.
134. Briganti, A., *et al.* When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*, 2010. 57: 551.(EAU -ESTRO - ESUR –SIOG Guideline 2018 Prostate Cancer , 28)
135. Ortapamuk H, Arslan A, Naldöken S, Doğrar A, Genç H, Esen M. The value of skeletal alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of bone metastases and comparison with bone scintigraphy. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2001, 21: 180-185
136. S.Altındağ ,A.Gezici ,Kanser tanısı almış hastalarda kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisi ile kemik spesifik alkalin fosfat ve total alkalin fosfat düzeylerinin karşılaştırılması , Dicle üniversitesi Tıp fakültesi Nükleer tıp anabilim dalı 2011
137. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001 Sep;93(3):247-57.
138. Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:797–809

139. Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacology*. 2013 Oct;21(5):339-63.
140. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2919-26.
141. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Oct;(415 Suppl):S138-47.
142. Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R, Major P. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev*. 2008 Nov;34(7):629-39. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.05.001. Epub 2008 Jun 24
143. Wei RJ, Li TY, Yang XC, Jia N, Yang XL, Song HB. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases. *Genet Mol Res*. 2016 Jun 3;15(2)
144. Kataoka A, Yuasa T, Kageyama S, Tsuchiya N, Habuchi T, Iwaki H, Narita M, Okada Y, Yoshiki T. Diagnosis of bone metastasis in men with prostate cancer by measurement of serum ICTP in combination with alkali phosphatase and prostate-specific antigen. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Aug;18(6):480-4
145. Takuya Owari Makito Miyake Yasushi Nakai Yosuke Morizawa Yoshitaka Itami Shunta Hori Satoshi Anai Nobumichi Tanaka Kiyohide Fujimoto Clinical Features and Risk Factors of Skeletal-Related Events in Genitourinary Cancer Patients with Bone Metastasis: A Retrospective Analysis of Prostate Cancer, Renal Cell Carcinoma, and Urothelial Carcinoma
146. Wen-Xi Du*, Shu-Fang Duan1,*, Jun-Jie Chen, Jie-Feng Huang, Li-Ming Yin2, Pei-Jian Tong Serum bone-specific alkaline phosphatase as a biomarker for osseous metastases in patients with malignant carcinomas: A systematic review and meta-analysis *Journal of Cancer Research and Therapeutics - Volume 10 - Special Issue 2- 2014*
147. Prognostic factor of the RCC, Renal Cell Carcinoma, 2017 EAU Guidelines
148. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2014; 31: 3-8. doi: 10.1055/s-0033-1363837. Review.
149. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
150. E.M. Messing, Etiology and Risk Factors. In PC Walsh et al. eds. *Campbell's Urology*, 9th Ed 2007
151. Freedman, N. D., Silverman, D. T., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A. & Abnet, C. C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 306, 737–745 (2011)
152. Ricciardola FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84:731-765
153. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*. 1, 505–527 (2015).

154. Smith, N. D. et al. Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors. *J. Urol.* 195, 290–296 (2016).
155. Pelucchi, C. & La Vecchia, C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 18, 62–68 (2009).
156. Cantiello, F. et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. *Int. J. Urol.* 22, 22–32 (2015).
157. Hashim, D. & Boffetta, P. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. *Ann. Glob. Health* 80, 393–411 (2014).
158. Cumberbatch, M. G., Windsor-Shellard, B. & Catto, J. W. F. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years. *BJU Int.* 119, 100–109 (2017).
159. An, Y. et al. Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer. *Genet. Mol. Res.* 14, 16896–16904 (2015).
160. Zhang, Z. T., Pak, J., Shapiro, E., Sun, T. T. & Wu, X. R. Urothelium-specific expression of an oncogene in transgenic mice induced the formation of carcinoma in situ and invasive transitional cell carcinoma. *Cancer Res.* 59, 3512–3517 (1999).
161. Puzio-Kuter, A. M. et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev.* 23, 675–680 (2009).
162. Gao, J. et al. p53 deficiency provokes urothelial proliferation and synergizes with activated Hras in promoting urothelial tumorigenesis. *Oncogene* 23, 687–696 (2004).
163. Jung, S. et al. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu. *Ann. Diagn. Pathol.* 53 18, 27–32 (2014).
164. Aruga A, Koizumi M, Hotta R, Takahashi S, Ogata E. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *British J. of Cancer*, 1997; 76(6): 760-4
165. Lena Thomas 1,* , Caroline Balmus 1, Hojjat Ahmadzadehfar 1, Markus Essler 1, Holger Strunk 2 and Ralph A. Bundschuh1 Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer— A Comparison between 99mTc-Bone-Scintigraphy and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT Received: 5 May 2017; Accepted: 25 July 2017; Published: 31 July 2017
166. A Alcaraz1, R Gonza´lez-Lo´pez*,2, J Morote3, C de la Piedra2, C Meseguer4, E Esteban5, M Climent6, B Gonza´lez-Gragera7, J-LA´lvarez-Ossorio8, I Chirivella9, B Mellado1, P-C Lara10, F Va´zquez11, J-A Contreras8, J Carles3, A Murias12, V Calderero13, J Comet-Batlle14, A Gonza´lez-del Alba15, L Leo´n-Mateos16, A Man˜as17, J Segarra18, A Lassa19, C Gonza´lez-Enguita2, M-J Me´ndez20, P Samper21, M Unda22, I Mahillo-Ferna´ndez23, J Bellmunt24 and 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 , 2013 Cancer Research UK. All rights reserved 0007 – 0920/13

167. Ping Huang^{1,3}, Min Lan^{2,3}, Ai-Fen Peng³, Qing-Fu Yu², Wen-Zhao Chen², Zhi-Li Liu², Jia-Ming Liu^{2*}, Shan-Hu Huang^{2*} Serum calcium, alkaline phosphatase and hemoglobin as risk factors for bone metastases in bladder cancer , PLOS ONE 12 (9): e0183835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183835>, September 13, 2017
168. Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, Li B, Qvist P, Tanko' LB. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006, 15(1):32–8. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0492> PMID: 16434583
169. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol.*2005, 56(3):365–78. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.011> PMID: 15978828



8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Bahruz Khalıgov

Doğum Yeri ve Tarihi: Azerbaycan,Siyezen ilçesi 14/05/1980

Uyruğu: Azerbaycan Vatandaşı

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Muaf

İletişim Adresi ve Telefonu: bxaligov@hotmail.com / +90 541 475 25 95

Yabancı Dili: İngilizce ,Rusça

II- Eğitimi

İstanbul Eğitim SUAM Üroloji Kliniği - Araştırma Görevlisi (2013-2018)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı – Araştırma Görevlisi (2012-2013)

Azerbaycan Tıp Fakültesi (1998-2004)

Azerbaycan,Siyezen Mikail Müşvig 2 sayılı lise (1994-1997)

Azerbaycan ,Siyezen 3 sayılı orta okulu (1986-1994)

III- Ünvanları

Azerbaycan Milli Ordusunda Askerlik (Askeri birliğin hekimi) (2004-2005)

Azerbaycan Bakü'de Özel Hastanede pratisyen hekim (2008-2012)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı – Araştırma Görevlisi (2012-2013)

İstanbul Eğitim SUAM Üroloji Kliniği - Araştırma Görevlisi (2013-2018)

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Üroloji Derneği

Ürolojik Cerrahi Derneği

European Association of Urology

VII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı katıldığı eğitim seminerleri, kongreler ve kurslar:

- 1) 1. Kartal Üroloji Günleri Sempozyumu (26 Ekim 2013)
- 2) 3.İstanbul Ürolitiazis Günleri EAU/EULİS (07 Aralık 2013)
- 3) 3. Pediyatrik Ürolitiazis Kursu (7-8 Şubat 2014)
- 4) 1.2.ve 3. Yıl Asistan Eğitim Programı (Türk Üroloji Derneği) İstanbul Tuzla, (30 Mayıs – 01 HAZİRAN 2014)
- 5) 1.Moleküler Üroloji Toplantısı (27 Eylül 2014)
- 6) 23.Ulusal Üroloji Kongresi (16-19 Ekim 2014)
- 7) 6.Avrasya Üroonkoloji Kış Kongresi (29 Ocak -1 Şubat 2015)
- 8) Multidisipliner Ürolojik Onkoloji Kursu İstanbul Tıp Fakültesi (28 Mart 2015)
- 9) Taş Hastalıkları Toplantısı ve Kursu (10 Ekim 2015)
- 10) EAU 11th South Eastern European Meeting (6-8 Kasım 2015)
- 11) Türk Üroloji Yeterlilik Kurulu 11. Dönem Sınava Hazırlık Kursu (5-7 Kasım 2015)
- 12) Böbrek Tümörü Güncelleme Kursu (28 Kasım 2015)
- 13) Araştırma Planlaması ve İstatiksel Değerlendirme Kursu (12 Aralık 2015)
- 14) İnkontinans /Nöroüroloji Çalışma Grubu Ürodinami Kursu (13 Şubat 2016)
- 15) Avrasya Üroonkoloji Bahar Kongresi Prostat Kanseri ve BPH (28 Nisan-1 Mayıs 2016)
- 16) Taze Dondurulmuş Kadavra Modelinde İleri Endoskopik ve Laparoskopik Cerrahi Eğitimi (30 Temmuz 2016)
- 17) 3. Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi (2-6 Kasım 2016)
- 18) Multidisipliner Ürolojik Onkoloji Kursu İstanbul Tıp Fakültesi (08 Nisan 2017)
- 19) ÜCD Geleceğin Ürologları Yetişiyor 3 Kursu (25-28 Mayıs 2017)
- 20) 5.Minimal İnvaziv Ürolojik Cerrahi Kongresi (1-4 Mart 2018)
- 21) Pelvik Taban Canlı Cerrahi Sempozyumu (30-31 Mart 2018)

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 04/01/2018-E.508



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. Bahruz KHALIGOV'un Tez Onayı
Hk.

İSTANBUL EğİTİM S.U.A.M.

Hastanenizde Üroloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Bahruz KHALIGOV'un tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

EK 2. ETİK KURUL KARAR FORMU

BİRLERİNİN AÇIKLAMASI		BİRLERİNİN PROJE KODU		
		Ürolojik malignite tanı hastalarda kemik alkalen fosfataz seviyesi ile kemik metastazı arasındaki ilişki		
ETİK KURULU	KURULUN ADI	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	ÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.		
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)		
	FAKS	0 (212) 459 62 30		
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com		
BAŞVURU BİLGİLERİ	ORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI İN VANI/ADI/SOYADI	Op.Dr.Mahmut Gökhan TOKTAŞ		
	ORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji		
	ORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ ULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz: Laboratuvar testi ile yapılan klinik araştırma.				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>		
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>		
	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA BİLGİLERİ FORMU		VI	
	OLGU FORMU			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BİLGİLERİ FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		
	İNFORMASYON FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLANS	<input type="checkbox"/>		
	YEREL	<input type="checkbox"/>		
	SÖZLEŞME	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BELGELERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER	<input type="checkbox"/>			
<p>Etik Kurul Başkanı İnvanı/Adı/Soyadı: Dr. Muzaffer FİNCANCI</p> <p>Etik Kurul Üyesi: Dr. Muzaffer FİNCANCI</p>				