

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**AĞRILI KEMİK METASTAZLARINDA PALYATİF
RADYOTERAPİ YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serap KORKMAZ AYDOĞDU

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Nilgün ÖZBEK OKUMUŞ

SAMSUN / 2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**AĞRILI KEMİK METASTAZLARINDA PALYATİF
RADYOTERAPİ YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serap KORKMAZ AYDOĞDU

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Nilgün ÖZBEK OKUMUŞ

SAMSUN / 2008

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca hoŐgörü ve yardımlarını esirgemeyen her Őeyden önce insanlıkları, tecrübe bilgi ve becerileri ile beni yetiŐtiren değerli hocalarım, Doç. Dr. Nilgün ÖZBEK OKUMUŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Ő. Bilge GÜRSEL'e, Yrd. Doç. Dr. A. Deniz MEYDAN'a, aynı yolda koŐtuđumuz değerli asistan arkadaşlarıma, klinikte birlikte çalıŐtıđımız değerli arkadaşlarıma, ve tez çalıŐmamda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç . Dr. Leman TOMAK'a teŐekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve her koŐulda beni destekleyen sevgili eŐim Dr. Özcan AYDOĞDU'ya sonsuz teŐekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	52
BULGULAR	59
TARTIŞMA	67
SONUÇ	76
KAYNAKLAR	78

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
I- Sık Kemik Metastazı Yapan Tümörlerde Radyolojik Görüntü Tipleri	8
II- Karnofsky Skalası	19
III- Primer Tümöre Göre Radyolojik Görünüm	23
IV- Ağrı Palyasyonu Değerlendirmesi	49
V- Çalışmaya Alınma Kriterleri	52
VI- Ağrılı Kemik Metastazlı Olguların Hasta Parametreleri	53
VII- Ağrılı Kemik Metastazlı Olguların Tümör Parametreleri	56
VIII- Ağrılı Kemik Metastazlı Olguların Tedavi Parametreleri	57
IX Olguların Ağrı Yanıtı Dağılımı	59
X- Olgularımızda Gözlenen Hasta Tümör ve Tedavi Parametreleri İle Ağrı Yanıtı Arasındaki İlişki	60
XI- Ağrı Yanıtı Üzerine İstatistiksel Etkileri İncelenen Parametreler	65

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

1- Kemik Metastazlarının Oluşum Basamakları	9
2- Osteolitik Lezyonların Oluşum Mekanizması ve Kısır Döngü	10
3- Osteoblastik Lezyonların Oluşum Mekanizması ve Kısır Döngü	12
4- Pelvisteki Kemik Metastazının Direkt Radyografik Görüntüsü	24
5- Vertebral Kemik Metastazının BT Görüntüsü	26
6- Metastatik Kemik Tümörünün MR Görüntüsü	26
7- Metastatik Kemik Tümörünün PET İle Görüntülenmesi	27
8- Normal Kemik Sintigrafisi	29
9- Meme Kanserli Hastanın Multibl Kemik Metastazı	30
10- Metastatik Kemik Tümörlerinde Ağrı Palyasyonu	32
11- Metastatik Kemik Tümörlerinde Tedavi Algoritması	33
12- Tibia Proksimal Metafiz ve Diafizinde Osteolitik Metastazı Olan Bir Hastaya Uygulanan Profilaktik İntramedüller Çivileme ve Metafiz Bölgenin Kemik Çimentosu İle Güçlendirilmesi Görülmektedir	41
13- L5'deki Metastaza Uygulanan Fiksasyon Operasyonu Sonrası, RT İçin Planlanan Tedavi Alanının Simülatör Filmi	46
14- Lokal Alan Radyoterapi	47
15- Geniş Alan Radyoterapi	48
16- Diğerleri grubundaki primer tümör dağılımı.	54
17- Diğerleri grubundaki histopatolojik tip dağılımı.	55
18- KPS'na göre ağrı yanıtı dağılımı.	61
19- Primer tümörlere göre ağrı yanıtı dağılımı.	62
20- Primer Hastalık Durumuna göre ağrı yanıtı dağılımı.	64

ÖZET

Amaç: Metastatik kemik tümörlerinde tolere edilmesi zor bir semptom olan ağrı yaşam kalitesini düşürür. Radyoterapi kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu, patolojik fraktür gelişimini önlemesi ve bunları yaparken minimal toksik etki oluşturması nedeniyle fraktür riski olmayan lokalize kemik metastazlarının tedavisinde ilk tercih edilen yöntemdir.

Çalışmamızda, ağrılı kemik metastazı olan ve ağrı palyasyonu nedeniyle radyoterapi uyguladığımız vakalarda, yaş, cinsiyet, karnofsky performans skoru, analjezik kullanımı, primer tümör, histoloji, metastaz sayısı, diğer metastaz varlığı, metastaz alanı, primer hastalık durumu, fraksiyon dozu, toplam doz ve alan büyüklüğünün ağrı yanıtı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 2002-2007 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda ağrılı kemik metastazı nedeniyle tedavi gören 156 hastanın farklı toplam 228 tedavi alanı retrospektif olarak değerlendirildi; Yaş, cinsiyet, karnofsky performans skoru, analjezik kullanımı, primer tümör, histoloji, metastaz sayısı, diğer metastaz varlığı, metastaz alanı, primer hastalık durumu, fraksiyon dozu, toplam doz ve tedavi alan büyüklüğünün ağrı yanıtı üzerine etkileri irdelendi. Çalışmamızda radyoterapi bitiminden sonraki birinci aya ait ağrı yanıtı temel alınırken, ağrı palyasyon oranı; ağrı yanıtı yok (< %50) ve ağrı yanıtı var (≥ %50) olarak iki grupta incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda bulguları değerlendirilen 228 tedavi alanının 173'ünde (%75.9) ağrıya yanıt alınırken, 55'inde (%24.1) ise yanıt alınmamıştır. Hasta parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri incelendiğinde student T testi ile değerlendirilen yaş anlamlı bir faktör olarak bulundu (p=0.006). Ki-kare testiyle karşılaştırıldığında yanıt oranları erkeklerde %80, kadınlarda ise %67.9, analjezik kullananlarda %76.7, kullanmayanlarda ise %74.7 olarak bulundu. Karnofsky performans skoru 60-100 arasında olanlarda %80.6, karnofsky performans skoru 10-50 arasında olanlarda ise %60.4 olarak saptandı (p=0.005). Tümör parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri incelendiğinde; Primer tümörü akciğer kanseri olanlarda %79, prostat kanseri olanlarda %88.9, meme kanseri olanlarda %68.6 ve diğer tümörlerde ise %66.7 oranında yanıt vardı (p=0.038). Histolojik tipi adenokarsinom olanlarda %80.2,

infiltratif duktal karsinom olanlarda %70.2, epidermoid karsinom olanlarda %76.3 ve diğer histolojik tiplerde ise %73.7 oranında yanıt vardı. Multipl metastazlı hastalarda %72.9, soliter metastazlı hastalarda ise %80 oranında yanıt vardı. Sadece kemik metastazı olanlarda %78.1, diğer organ metastazları olanlarda ise %72 oranında yanıt vardı. Metastaz alanı vertebra olanlarda %75.2, ekstremitelerde olanlarda %72.2, pelvis olanlarda %82.9 ve metastaz alanı diğerleri olanlarda ise %83.3 oranında yanıt vardı. Primer hastalığı aktif olanlarda %64.3, kontrol altında olanlarda %81.8 ve bilinmeyenlerde ise %61.1 oranında yanıt vardı (p=0.010). Tedavi parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri incelendiğinde; Fraksiyon dozu 150-250 cGy olanlarda %80.5, 300-600 cGy olanlarda ise %70.5 oranında yanıt vardı. Toplam dozu >40 Gy olanlarda %76.8, ≤40 Gy olanlarda ise %74.4 oranında yanıt vardı. Tedavi alan büyüklüğü ≥12 cm² olanlarda %78.8, <12 cm² olanlarda ise %72.7 oranında yanıt vardı.

Lojistik regresyon analiziyle yapılan değerlendirmede, istatistiksel anlamlı bulunan parametreler; 40 Gy'in altında doz alanlarda, üzerinde alanlara göre yanıtızlık riski 3.723 kat fazla bulundu (p=0.037). Karnofsky performans skoru 10-50 olanlarda 60-100 olanlara göre yanıtızlık riski 3.150 kat fazla bulundu (p=0.007). Primeri aktif olanlarda, kontrol altında olanlara göre yanıtızlık riski 2.573 kat fazla bulundu (p=0.022).

Sonuç: Kemik metastazlarında palyatif radyoterapi yanıtını etkileyen faktörleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda yaş, karnofsky performans skoru, primer tümör, primer hastalık durumu ve toplam doz ağrı yanıtını etkileyen faktörler olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, Kemik metastazı, Radyoterapi.

ABSTRACT

Purpose: The pain in patients with metastatic bone disease is a hardly tolerable symptom and it reduces the quality of life. Radiotherapy has been the first choice for the treatment of localized bone metastases which has not fracture risk. It establishes the pain palliation in a short period, prevents the pathological fractures and it causes the minimal toxicity while achieving these.

The purpose of this study was to determine the effects of age, gender, karnofsky performance score, analgesic use, primary tumor, histology, number of metastasis, presence of other metastases, site of metastasis, state of primary disease, fraction dose, total dose, and size of the site on response to the pain in patients with painful bone metastasis which underwent radiotherapy for the pain palliation.

Material And Method: A total of 228 different therapy sites from 156 patients who underwent radiotherapy due to painful bone metastasis in Radiation Oncology Department of 19 Mayıs University, Faculty of Medicine between 2002 and 2007 were evaluated retrospectively. We investigated the effects of age, gender, karnofsky performance score, analgesic use, primary tumor histology, number of metastasis, presence of other metastases, site of metastasis, state of primary disease, fraction dose, total dose and size of the treatment site on the response to the pain. In the study, the pain response 1 month after the end of therapy was taken as a base and palliation of the pain was evaluated in 2 groups; there is no pain relief (< 50 %) and there is pain relief (≥ 50 %).

Results: In 173 of the 228 therapy sites (75.9 %) relief of the pain was achieved whereas in 55 (24.1 %) no relief was observed. When the effects of patient characteristics on the pain relief were evaluated, the age which evaluated with student T test, was found to be a significant factor ($p= 0.006$). When compared with ki-square test, the rates of pain relief were determined as 80% in men and 67.9 % in women ; 76.7% in patients taking analgesics and 74.7 % in patients not taking analgesics. The rate of pain relief was 80.6% in patients whose karnofsky performance scores were between 60-100 and 60.4% between 10-50 ($p=0.005$). When the effects of tumor characteristics on the pain relief were evaluated, the rates of pain relief were 79% in patients with primary lung cancer tumors, 88.9 % with prostate cancer tumors, 68.6 %

with breast cancer tumors and 66,7% with other tumors (p=0.038). The relief was 80.2% in patients whose histological typing was adenocarcinoma, 70.2% in infiltrative ductal carcinoma , 76.3% in epidermoid carcinoma and 73.7% in other histological types. The rates of pain relief were 72.9% in patients with multiple metastasis and 80% in solitary metastasis. The rate for the patients who solely had bone metastasis was 78.1% and for the ones who had metastasis to the other organs was 72 % . For the patients whose metastasis were in the vertebrae, the relief was 75.2% , for the ones whose metastasis in the limbs it was 72.2%, for the ones in the pelvis it was 82.9% and for the ones in other areas it was 83.3%.

The rate of pain relief was 64.3% for the patients whose primary diseases were active, 81.8% for the ones whose primary diseases were under control. 61.1% for the ones whose primary diseases state were unknown (p=0.010). When the effects of the characteristics of the therapy on response to the therapy were evaluated, in patients whose fraction doses were 150-250 cGy , the rate was 80.5% and in patients whose fraction doses were 300-600 cGy it was 70.5%. The response was 76.8% and 74.4% respectively in patients whose total doses were > 40 Gy and ≤ 40 Gy. The response was 78.8 % when the size of the site was ≥ 12 cm² whereas it was 72.7 % when the size was <12 cm² .

Statistically significant parameters obtained with the logistic regression analysis were; in patients who received doses under 40 Gy the risk of no-response was found to be 3.723 times higher than those who received over 40 Gy (p= 0.037), 3.150 times higher in patients with 10-50 karnofsky performance scores than those with 60-100 scores (p=0.007) and 2.573 times higher in patients whose primaries were active than those whose primaries were under control (p= 0.022) .

Conclusion: In this study investigating the factors which affect the response to palliative radiotherapy in bone metastasis, karnofsky performance score, state of primary disease ,and total dose were found to be the factors affecting the response.

Key Words : Pain, Bone metastasis, Radiotherapy

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserden ölümler, bugün birçok ülkede ölüm nedenleri sıralamasında kardiyovasküler nedenli ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Dünyada senede bir milyondan fazla yeni kanser tanısı konmakta ve bunların üçte ikisinde metastaz olduğu bilinmektedir (2, 3).

İskelet sistemi, metastazların akciğer ve karaciğer'den sonra en çok yerleştiği üçüncü organdır (2, 4, 5). İskelet sisteminde metastazın en sık gözlendiği bölge ise vertebralardır (2, 6). Kemik metastazlarının (KM) %70'i aksiyel iskeleti (kranium, kostalar ve vertebralar) tutar. Geri kalan %30'u ise uzun kemiklerde veya her iki bölgede birden tutulum oluşturur. Metastaz, tüm kemiklerde, kemik iliği bölgesini tercih etmektedir (2). Yoğun ağrılara hatta patolojik kırıklara sebep olan metastatik lezyonlar çoğunlukla multipldır ve kemikte en çok sırayla meme, prostat, akciğer, tiroid ve böbrek tümörlerinin metastazları ortaya çıkar (5).

KM'lerinin prognozu, visseral metastazlara göre daha iyidir. KM olan hastalarda sağkalım süresinin 90 aya kadar çıkması ve her üç kemik tutulumu olan vakanın birinde komplikasyon beklenmesi uygun yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır (7). Erken tanı ile uygulanacak tedavi; ağrı, fraktür, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu gibi olası komplikasyonları azaltarak hayat kalitesini arttıracaktır (8). Metastatik kemik tümörlerinde önemli bir sorun olan ağrı, tolere edilmesi zor bir semptomdur ve yaşam kalitesini düşürür. KM'li bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik yada narkotik analjeziklerin böylesi uzun sürelerle kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Kemoterapötiklerin yada hormonoterapinin, sağlayacağı palyasyonun, bazı kanser türleri dışında, kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bildirilmektedir (1, 9, 10).

Ağrı, KM'li hastalarda sık karşılaşılan semptomdur. Çalışmalar kanser hastalarının tanı aldıkları zamanda %30, ileri evrede ise %60-90 oranında şiddetli derecede ağrı duyduğunu göstermektedir. Kanser ile ilişkili ağrının kontrol edilmesi önemli bir sağlık sorunudur (11).

Metastatik kemik ağrılarında seçilecek palyatif yöntemleri, semptomların şiddeti, hastalığın yaygınlığı, eşlik eden diğer hastalıklar, hematolojik bulgular ve önceden uygulanan tedaviler gibi bir çok faktör etkiler. Metastatik kemik ağrılarının

kontrolünde analjezikler, eksternal radyoterapi (RT), kemoterapötikler, hormonlar, bifosfonatlar, steroidler, anestezi, cerrahi ve radyofarmasötikler kullanılan başlıca yöntemlerdir. Orta derecede, lokalize kemik ağrısı olan olgularda sıklıkla konvansiyonel ağrı kesiciler yararlı olur. Lokalize tutulumlar, cerrahi veya RT ile tedavi edilebilir. Daha diffüz kemik tutulumlarında ise radyofarmasötikler, hormonlar ve kemoterapötikler daha çok tercih edilmektedir.

RT kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu ve bunun çoğu zaman uzun süreli olması, patolojik fraktür gelişimini önlemesi ve bütün bunları yaparken minimal toksik etki oluşturması nedeniyle fraktür riski olmayan lokalize KM'larının tedavisinde ilk tercih edilen palyatif yöntemdir (12-17). Lezyonların %96'sında semptomatik iyileşme, %78'de rekalsifikasyon sağlar (8, 18, 19).

Bu çalışmada amacımız, ağrılı KM'ı olan ve ağrı palyasyonu nedeniyle RT uyguladığımız vakalarda, yaş, cinsiyet, analjezik kullanımı, Karnofsky Performans Skoru (KPS), primer tümör, histoloji, metastaz sayısı, diğer metastaz varlığı, metastaz alanı, primer hastalık durumu, fraksiyon (fr) dozu, toplam doz ve alan büyüklüğünün ağrı yanıtı üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji- Anatomi

Embriyonal hayatın çok erken çağlarında primitif barsak borusu ile kanalis nöralis arasında mezoderma hücrelerinden embriyonun başından kuyruğuna kadar uzanan ince bir sütun meydana gelir. Korda dorsalis adı verilen bu oluşum iskelet ekseninin en primitif şeklidir. Bir süre sonra iskelet taslaklarını yapan embriyonal bağ dokusu, kıkırdak dokusu şeklini alır. Yalnız bazı baş kemikleri ve klavikula taslağının dokusu, bağ dokusu şeklinde gelişir. İntrauterin hayatın 9-10. haftasında kıkırdak dokusundan yapılmış taslakların kemikleşmesi başlar. İskelet parçalarının kemikleşmesi olayı insanlarda dünyaya geldikten sonra da devam eder, çok uzun sürer ve ancak 22-25 yaş arasında sona erer (20).

Kalsifiye bir bağ dokusu olan kemikler, yaklaşık 206 kemikten oluşan erişkin iskeletinin büyük bir kısmını oluşturur. Aksiyel iskelet, başın ve columna vertebralis'in kemiklerini, kaburgaları ve sternum'u içerir. Appendiküler iskelet, ekstremitelerdeki kemiklerini içerir (70). İskelet, aynı zamanda gövde yapısının esasını teşkil eder ve yumuşak dokulardan yapılmış çeşitli organlar, bu esasa dayanmakta ve bütün organlar, ya doğrudan doğruya veya başka organlar aracılığıyla iskelet parçalarına bağlanmıştır. Çeşitli oynar eklemler aracılığı ile birbirine bağlı olan kemikler, çeşitli gövde parçalarını harekete getirirken, kaldıraç görevini yaparlar. İskelet sisteminin fonksiyonları; yapı, hayati önemi yüksek organları koruma ve destek olma, vücuda şekil verme ve hematopoez olarak özetlenebilir (26,70).

Kemik dokusunun % 33'ünü organik ve % 67'sini anorganik maddeler oluştururlar. Anorganik maddelerin % 86'sını kalsiyum fosfat, % 10'nu kalsiyum karbonat, % 1,5'ini magnesium fosfat, % 0,5'ini kalsiyum florid ve kalsiyum klorit ve % 2'sini alkali tuzlar yaparlar. Kemiğin sertliğini anorganik maddeler, elastikiyetini de organik maddeler sağlar. Bu iki cins madde kemik dokusunda birbirine çok sıkı bir şekilde bağlanmış durumdadır ve kemik yapısının en ince ayrıntılarında bile organik ve anorganik maddeler arasındaki bu sıkı ilgi görülmektedir (20).

Bütün destek ve bağ dokularında olduğu gibi, kemik dokusunda da fonksiyon bakımından en önemli görev, dokunun esas maddesine düşmekte ve dokuda aranılan bütün nitelikler esas madde tarafından sağlanmaktadır. Kemiğin içinde yer alan

osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir ve kemiğin esas maddesi olan osteoidi salgırlar. Osteositler kemik dokuda bulunan boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar ise kemikte osteolize neden olan hücreler olup esas fonksiyonları kemik rezorpsiyonunu sağlamaktır (26). Kemik dokusunun temel maddesi, fonksiyon icabı belirli yönlerde uzanan kollagen liflerden ve bu liflerin arasını dolduran ve bunları birbirine bağlayan ara maddeden ibarettir. Kollajen lifler ve bunların arasını dolduran maddeden yapılmış esas maddeyi meydana getiren kemik hücreleri, esas madde arasında bulunan küçük boşluklarda bulunurlar. Bu boşluklar incecik kanallar aracılığı ile birbiriyle birleşirler ve bu kanalcıklara hücrelerin uzantıları sokulurlar (20).

2.2 Fizyoloji

Kemik dokusunun meydana gelmesi: Kemik, kalsiyum tuzlarının çökmesiyle güçlenen sert organik bir matriksten ibarettir. Kompakt kemikte ağırlığın yaklaşık %30 kadarı matriks ve %70 kadarı tuzlardan oluşur. Kemiğin organik matriksi %90-95 kollajen lifler, geri kalanı da ana madde denilen homojen jelatinöz bir ortamdan ibarettir (72). Bir taraftan kemik dokusu meydana gelirken, diğer taraftan mevcut bağ veya kıkırdak dokusu tahrip edilir ve rezorbe olur. Kemik dokusunu meydana getiren ve mezankim hücrelerinden menşei alan hücrelere **osteoblast** denilir. Osteoblast'ların faaliyeti sonucunda **osteosid** denilen esas madde meydana gelir ve bu madde içerisinde kollajen fibriller meydana gelir. Bir müddet sonra fibriller arasında bulunan ara madde içinde anorganik tuzlar toplanmaya başlar. İnsanlarda embriyonal hayatta ve 3-4 yaşına kadar kemik dokusunun yapısı fibrillidir. Bundan sonra liflerin durumu değişir, lameller ve osteon'lar oluşurlar (20).

Kemikleşme (ossifikasyon), bağ dokudan veya kıkırdak dokudan kemiğin gelişmesi olayıdır. Bağ dokudan kemikleşmeye intramembranöz, hiyalin kıkırdak dokudan kemikleşmeye endokondral kemikleşme denir (71). Bir müddet sonra kan damarları ile beraber taslağın içerilerine doğru sokulan bağ dokusunda bulunan hücrelerin etkisi ile kıkırdak dokusu resorbe olmaya başlar ve bu şekilde taslağın içerisinde boşluklar meydana gelir. Bu primer boşluklar gittikçe büyür, birbiriyle birleşir ve bu şekilde uzun kemiklerin diafizlerinin içinde bulunan ilik boşlukları meydana gelir (**cavum medullare**). Bu boşluklarda erişkin insanlarda sarı kemik iliği (**medulla ossium flava**) bulunur (20).

Kısa kemiklerde de kısmen perikondral kemikleşme vardır. İçeriden başlayan ve enkondral kemikleşme sonucunda meydana gelen kemik dokusu, kısa kemiklerin dış yüzüne yaklaşıncı, burada da uzun kemiklerde olduğu gibi, perikondral kemikleşme başlar ve taslağı dıştan saran bir kemik tabakası meydana gelir (20).

Uzun kemiklerin uçlarında (**epiphysis**) diafizden ayrı olarak kemikleşme noktaları peydah olurlar. Epifizlerin kemikleşmesi taslağın içerisinde başlar. Burada meydana gelen ve gittikçe artan kemik dokusu ile kemikleşmiş diafiz arasında kemikleşmemiş dar bir kıkırdak parçası kalır. Burada büyümeye devam eden kıkırdak dokusu, diafize yakın kısımlarından tedricen kemikleşerek, peyderpey diafizin dokusuna eklenir. Bu şekilde kemik cisminin uzunlamasına büyümesi sağlanmış olur. Bundan dolayı diafiz ile epifiz arasında bulunan bu kıkırdak tabakası, tarafların ve bütün gövdenin büyümesinde çok önemli rol oynar. Gelişme sırasında kemiklerin yapısı durmadan değişir. Bir taraftan yeni dokular yapılırken, diğer taraftan mevcut dokular rezorbe olur ve bu şekilde sonunda her kemik kendine has şeklini alır (20).

2.3 Patoloji

İnvazyon, bir tümörün primer odak ile bağlantısını kesmeden komşu dokuya zarar vererek infiltrasyon oluşturmasıdır. Metastaz ise malign tümörlerden ayrılan hücrelerin damarlar, vücut boşlukları ya da doku aralıkları ile uzaklara taşınarak buralarda, primer odak ile fiziksel bir bağlantısı olmayan topluluklar meydana getirmesidir (21).

Genel olarak çoğu kanserin KM'ı yapma kapasitesi olmasına karşın, meme, akciğer, prostat, böbrek ve tiroid kanserleri KM'larına en sık yol açan kanserlerdir ve bu grup metastazların %90'ını oluşturmaktadırlar. İskelet sistemine ait kemikleri, metastatik olarak öncelikle epiteliyal hücre kökenli tümörler yani kanserler tutar. KM'ı olan hastaların üçte ikilik bölümünden fazlası 40-60 yaş arasındadır. KM'ları en çok kadınlarda meme kanserlerinde, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinde görülür. Metastatik kanserler kırmızı ilikten zengin vertebra, proksimal femur, kosta, sternum, pelvis, kafatası ve omuz kemikleri gibi bölgeleri seçer. (6).

2.3.1. Metastaz Biyolojisi

Bir tümörün malign olduğunu gösteren en önemli kriter, o tümörün metastaz meydana getirebilme yeteneğidir (21). Metastatik prosesteki aşamalar sırasıyla; vasküler

invazyon, transport ve endotelial bağlanmadır. Malign hücreler öncelikle direkt yayılma veya seröz boşluklara dökülerek implante olma şeklinde dissemine olurlar, fakat daha sonra primer tümörün etrafındaki dokuların invazyonu ile kan ve lenf damarları da infiltre olur. Lenf damarları, kan damarlarıyla yakın ilişkide olduklarından ya da sonunda lenf dolaşımı da venöz dolaşıma katıldığı için, lenfatik diseminasyon da neticede hematojen diseminasyona dönüşür. Böylece hematojen yolla taşınan hücreler, vücudun birçok yerine ulaşabilir (22).

Malign neoplastik hücrelerin tümörden damar içine girişleri genellikle kapillerlerde olur. Arteriollerdeki engel, yalnız mekanik olmayıp aynı zamanda arteriollerdeki bağ dokusunun, invazyonu bloke edici proteaz inhibitörlerini içermesindedir. Malign tümörler, kendi damarlarını kendileri yapmazlar, fakat içinde buldukları doku tarafından tümör içine doğru damar gelişimini aktive eden tümör angiogenesis faktör salgılayarak, tümör içerisinde yeni kapillerlerin oluşmasını sağlarlar. Bu damarlardaki permeabilite bozuklukları ve endotellerindeki defektler, tümör hücrelerinin damar içine girişini kolaylaştırır. Kapillerlere kadar gelen tümör hücresi embolilerinin damar duvarına tutunmalarından sonra etrafında fibrin toplandığı görülür. Fibrinin buradaki rolü tam anlaşılamamakla birlikte muhtemelen yeni yapışan hücreleri, akımın sürükleyici etkisinden korumak veya organizmanın immun reaksiyonlarına karşı, mekanik bir engel oluşturmaktır. Artık bu aşamadan sonra tümör hücreleri tarafından üretilen proteolitik enzimler damar duvarını yıkarlar ve tümörün damar duvarından çıkışına neden olurlar. Bu süreç sonunda tümör hücreleri yerleştikleri doku ve organda çoğalarak makroskopik olarak da saptanabilen metastazları oluştururlar (23).

Damar içindeki tümör hücrelerinin büyük bir kısmı organizma tarafından yıkılır. Yani dolaşıma giren tümör hücrelerinin her biri metastaz meydana getiremez. Daha uzun süre dolaşımda kalan hücreler genellikle embolilerin içindeki hücrelerdir. Büyük tümörlerin, hemorajik ve nekrotik alanları genişledikçe, bunlardan kaynaklanan tümör hücresi embolilerinin genel dolaşıma katılımı da artacaktır (24).

2.3.2. Metastazlarda Kademeli Yayılım

Metastaz oluşum mekanizmaları incelenirken, dikkati çeken en önemli noktalardan biri, metastazlarda kaskad kavramıdır. Metastazlarda kademeli yayılım

olarak ifadelendirilebilecek bu kavrama göre; özetle denilebilir ki, primer tümörden kopup-ayrılan metastatik hücreler organizmada dissemine olur, hematogen yolla her tarafa yayılır, damar duvarından dışarıya geçerek bir yerde tutunur ve çoğalırlarsa, klinikte saptayabildiğimiz metastazlar meydana gelir, ayrıca bu metastazlardan da, aynı mekanizma ile, yeni metastazlar teşekkül eder. Akciğer ve karaciğer, fiziki bir süzgeç olarak en önemli tutulum yerleri olarak gözükmektedir (25).

2.3.3. Metastaz Oluşum Şartları:

Primer tümörün çapı, diferansiyasyon derecesi, bulunduğu ortamın şartları ve organizmanın immün yeteneği metastaz oluşumunu etkileyebilecek faktörlerdir. Ayrıca metastaz oluşabilmesi için aşağıdaki aşamaların gerçekleşebilmesi gereklidir;

- 1) Tümör dokusu damarlanabilmelidir.
- 2) Primer odakta tümör hücreleri çoğalabilmelidir.
- 3) Tümör hücrelerinde adezyon yeteneği azalarak primer odaktan ayrılabilmelidir.
- 4) Tümör hücrelerinde invazyon yeteneği olmalıdır.
- 5) Tümör hücrelerinin kan ve lenf yoluyla embolus oluşturması ya da bir sıvı (beyin-omurilik sıvısı) ile taşınabilmesi veya bir boşluğa düşmeleri (periton, plevra) ile yer değiştirebilmeleri gerekir.
- 6) Tümör hücrelerinin humoral ve hücrel immün reaksiyon etkisinden kendilerini koruyabilmeleri gerekir.
- 7) Tümör hücreleri buldukları damar içinde tutunabilmeli ve dokuya çıkabilmelidir.
- 8) Bu yeni ortamda yaşayıp çoğalabilmelidir (21).

2.3.4. Metastaz Yolları

Tümör hücreleri kapillerler ve arteriovenöz şantlarla arteriyel dolaşıma geçerler. Lenf yolu ile yayılma kanserlerde daha sık görülür. Sarkomlarda bu yol ile yayılım azdır. Ancak tiroidin folliküler kanseri ve böbrek kanseri (hipernefroma) sıklıkla kan yolu ile yayılmaktadır.

Ayrıca çöломik yol ile yayılma sonucu seröz yüzeye çıkabilen tümör hücreleri oradan boşluğa dökülebilir ve Krukenberg tümöründe olduğu gibi, mide ya da barsak

kanseri, overlerde implantasyon metastazları oluşturulabilir. Yine beyin-omurilik sıvısı yolu ile epandimomalarda olduğu gibi tümör hücreleri meninkslere ve spinal kanala taşınabilir. Böbrek pelvisi kanserlerinde olduğu gibi, epitelle döşeli yollarda (üreterler) implantasyon metastazları oluşabilir. Aspirasyon biyopsilerinde, enjektörün dışarı çekilmesi esnasında transplantasyon metastazlarına neden olunabilir (21).

2.3.5. Kemik Metastazı Oluşum Teorileri

Normalde kemik yapım ve yıkımı devamlı olan ve dengeli seyreden olaylardır. KM'ı, kemik yıkımını uyararak faktörler lehine dengeyi bozduğunda osteolitik lezyonlar, kemik yapımını uyararak faktörler lehine arttırdığında ise osteoblastik lezyonlar oluşur. Tüm kanserler kemikte aynı tip metastaza neden olmaz. Genel olarak meme ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri kemik yıkımının artmış olduğu osteolitik lezyonlara yol açarken, prostat kanseri kemik yapımının arttığı osteoblastik lezyonlara neden olur. Hatta aynı hastada her iki tip lezyon bir arada bulunabilmektedir. Meme kanserinde görülen kemik lezyonlarının %85'i osteolitik, %15'i osteoblastik ve mikst karakterdedir (Tablo 1).

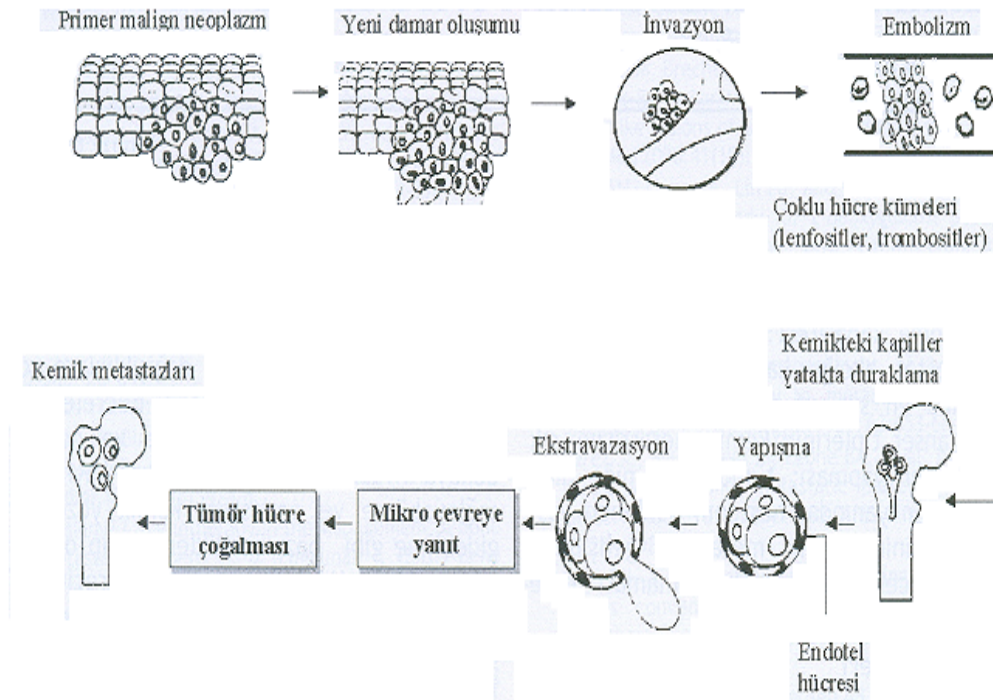
Tablo 1: Sık kemik metastazı yapan tümörlerde radyolojik görüntü tipleri

Akciğer Böbrek Tiroid	OSTEOLİTİK (ağnı ve patolojik kırık riski fazla)
Prostat Mesane Mide (tamamı değil)	OSTEOBLASTİK (çoğunlukla ağnsız ve patolojik kırık daha az)
Meme Over Serviks Testis Bazı Akciğer Ca tipleri	OSTEOBLASTİK + OSTEOLİTİK (mikst)

KM'larının gelişiminin ilk basamağı, diğer metastaz bölgeleri için olduğu gibidir. Primer tümör hücreleri ürettikleri proteolitik enzimler aracılığı ile çevrelerindeki normal dokuları ve burada bulunan veya yeni gelişen küçük damarları invaze edip dolaşıma girerler. Dolaşımda konağın immün ve non-immün savunma

mekanizmalarından ve türbulansından korunan hücreler, kemik iliği sinüzoidlerine ulaşır ve burada çoğalarak tümör depositlerini oluştururlar (26).

Sinüzoid duvarlarından geçen malign hücreler kortikal ve trabeküler kemiklere yerleşerek burada çoğalmaya devam ederler ve çevre kemik dokusunda değişikliklere yol açarlar. Bunun için kanser hücrelerinin sinüzoidal duvardan geçebilme ve normal dokuyu invaze edebilme, kendi kan kaynağını sağlayabilme ve endosteal kemik yüzeyine gidebilme gibi bazı özelliklere sahip olması gerekir (Şekil 1). Bunlar metastaz sürecindeki her bir basamakta tümör hücreleri ve normal konak hücreleri arasında önemli moleküler ilişkiler aracılığı ile olmaktadır (26).



Şekil 1. KM'lerinin oluşum basamakları.

Osteolitik Lezyonların Patofizyolojisi

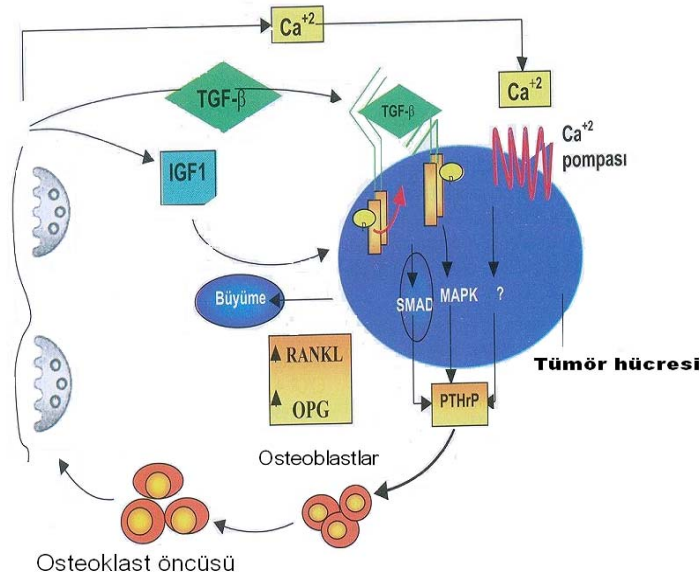
Genel olarak metastatik kanser hücrelerinin yol açtığı osteolitik kemik yıkımı, normal osteoklast aktivitesinde ve oluşumunda meydana gelen artışa bağlıdır. Bu artış kemik ve kemik iliği mikro çevresinde bulunan kanser hücrelerinin ürettikleri faktörler aracılığı ile olur. Bu faktörlerin içinde en önemli role sahip olan *parathormon realising factor* (PTHrP)'dür.

Kemiğe metastaz yapmış olan kanser hücrelerinden lokal olarak salgılanan PTHrP, kemik ve kemik iliği mikro çevresinde bulunan osteoblastlar ve stromal hücrelerden RANKL salgılanmasını uyarır. Bu ligand osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANKL reseptörlerine bağlanarak onların matür forma dönüşümünü yani osteoklastogenezisi uyarırlar (Şekil 2).

KM'larında osteoklastın yaptığı kemik destrüksiyonu, kemik matriksinde depolanmış olan *transforming growth factor-Beta* (TGF-B) ve *insülin benzeri büyüme faktörleri* (IGF) gibi bazı moleküllerin salınımına neden olur. Salınan bu moleküller lokal olarak kanser hücreleri üzerinde etkili olarak tümör proliferasyonunu ve PTHrP üretimini arttırlar. Artan PTHrP osteolizi artırır ve böylece bir kısır döngü oluşur (Şekil 2).

Tümör hücrelerinden PTHrP'in salınımının TGF-B tarafından arttırılmasının moleküler mekanizmaları araştırılmış ve SMAD ve MAP kinaz sinyal yolaklarının bu olayda etkili olduğu bulunmuştur (Şekil 2).

Kemik mikro çevresindeki tümör hücrelerinde oluşan tek fenotipik değişiklik PTHrP ekspresyonundaki artış değildir, interlökin-8 (IL-8) ve paratiroid hormon (PTH) reseptörlerini kodlayan genlerde de mutasyonlar bildirilmiştir (26).

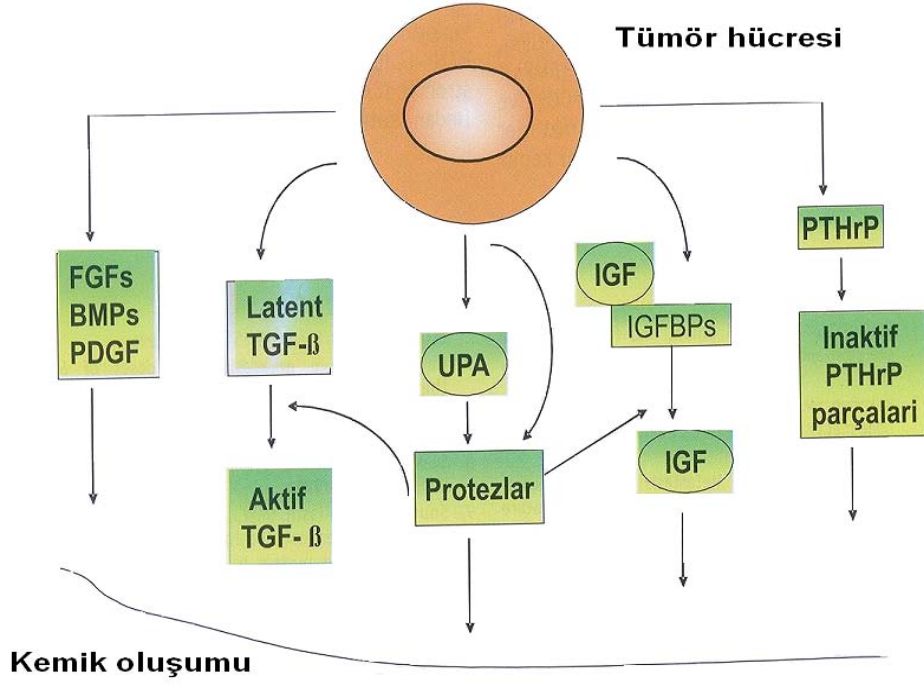


Şekil 2. Osteolitik lezyonların oluşum mekanizması ve kısır döngü.

Osteoblastik Lezyonların Patofizyolojisi

Metastatik tümörlerde kemik oluşumunu uyardığı en iyi bilinen mediatörler endotelin-1, TGF-B, IGF-1, IGF-2, prostat spesifik antijen (PSA), Upa, fibroblast büyüme faktörleri (FGF-1 ve FGF-2), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dir. Bunlar arasında endotelin-1 osteoblastik KM'larına neden olduğu en iyi gösterilmiş olan faktördür. Osteoblast proliferasyonu ve KM oluşumunun endotelin-A reseptör antagonistleri ile in-vivo olarak önlenmesi ve osteoblastik KM'larına yol açan meme kanseri hücre serilerinde endotelin-1 ekspresyonunda artış gösterilmesi, osteoblastik lezyonların gelişiminde endotelin-1'in önemini ortaya koymaktadır. Yine osteoblastik kemik lezyonlarına yol açan kanserlerde ve prostat kanserinde dolaşımda endotelin-1 düzeyi artmaktadır.

Osteoblastik kemik lezyonu oluşumunda önemli yeri olan diğer mediatörlerden bazıları TGF-B ailesine aittir. Bu kemokin grubun pek çok üyesinin yeni kemik oluşumunu in-vivo olarak indüklemekte ve osteoblastik metastazlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yine proteazlar ve onların aktivatörlerinin blastik kemik lezyonları oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Aktivatörleri tarafından indüklenen proteazlar latent TGF-B'yı aktive ederek, IGF-1 salınımını artırarak ve osteolitik faktör olan PTHrP'ü inhibe ederek kemik oluşumunu artırırlar (Şekil 2 ve Şekil 3). Tümör hücreleri tarafından üretilen FGF-1 ve FGF-2, kemik morfogenetik proteinleri (BMPs), PDGF ve TGF gibi faktörler osteoblastları direk olarak uyarıp yeni kemik oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2 ve Şekil 3) (26).



Şekil 3. Osteoblastik lezyonların oluşum mekanizması ve kısır döngü.

Kemik normal yapısını kaybettiğinde tümör hücresinin daha fazla yayılmasına ve penetrasyonuna imkan vermekte, lokal ve sistemik faktörler ile bu etkiler giderek artmaktadır.

Tümör hücrelerinin osteoklastik aktivite göstermesinde lokal faktörler kadar sistemik faktörler de önem taşımaktadır. Mediatorler etkisiyle klastik aktivitede artma ve migrasyon değişmektedir. Tümörün büyümesinde etkili olan sistemik ve lokal faktörler şu alt başlıklarda değerlendirilebilir (26):

1-) Sistemik faktörler

a-) Paratiroid benzeri protein: Parathormonu taklit edip, bu hormonun reseptörlerine bağlanır ve osteoklastik aktiviteyi artırır. Daha ziyade meme tümörlerinde bu protein tesbit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda lokal olarak uygulandığında metastatik lezyonlarda ilerleme gözlenmiştir (27).

b-) TGF-alfa: İnvitro olarak meme tümörlerinden üretilen bu faktör multijenik polipeptit olup, kemikte osteoklastik aktiviteyi uyarma gücü yüksektir.

c-) TGF-beta: Östrojen tarafından inhibe edilebilen bu faktör latent ve inert hücrelerin replikasyonunu artırmaktadır. Kemik rezorbsiyonunda sistemik mediator şeklinde görev yapmaktadır .

2-) Lokal faktörler

a-) Prostaglandin E: Özellikle meme kanserlerinde lokal efektif kemik rezorbsiyonu yapmaktadır. Invivo yapılan çalışmalarda, osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir. Hiperkalsemiye neden olmaktadır.

b-) Sitokinler: Osteoklastik aktiviteyi indirekt olarak artırmaktadır. Tümör hücreleri immun sistem hücrelerini uyarmakta bu da osteoklast stimüle edici sitokinlerin (tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin 1 (IL 1)) salınımına neden olmaktadır. Kemik tutulumu yapan hücreler, granülosit ve makrofaj serisi için uyarıcı faktör ile TNF gibi sitokinlerin uyarımını yapmaktadırlar. Ayrıca osteoklastlarda IL-1 ve TNF salınımına sebep olarak tümör invazyonunu lokal olarak artırmaktadır (28, 29).

Gerek osteoklastik gerekse osteoblastik aktivite ile salınan büyüme faktörleri tümör hücrelerini besler ve gelişimini uyarır. Sonuçta kısır bir döngü meydana gelerek osteoklastik aktivite varsa kemik rezorbsiyonu, osteoblastik aktivite varsa aşırı kemik oluşumu giderek artar ve süreklilik kazanır (30).

Kemikte selektif metastaz teşekkülü değişik, kompleks ve belki de henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla meydana gelmektedir. Bazı teorilerle açıklamalar getirilmeye çalışılmıştır.

Mekanik Teoriye göre; primer tümörün lokalizasyon yerinden hematogen yolla metastaz yaptığı öngörülür. Bunu Batson, prostat ve meme kanserlerinde yaptığı çalışmalarla göstermiştir. Batson ven pleksusu ilk olarak İngiliz anatomisti Willis tarafından tanımlanmış olup, KM'larının dağılımı ve patogenezi açısından büyük önem taşır. Aralarında kollateraller ve anastamozlar bulunan 3 grupta değerlendirilmeleri uygundur:

- 1) Spinal kanal içinde bulunan, duramaterin etrafını çevreleyen santral veya internal ven ağı grubu,
- 2) Vertebra korpusları içindeki venalarda oluşan ve duramater etrafındaki birinci ağı adeta çevreleyen ven ağı grubu,
- 3) İkinci ağın ve vertebra korpuslarının etrafını çeviren ven ağı grubu.

Bu ven sistemi yukarıda kranial dural sinüslerde başlayıp, aşağıda kaudal vertebra bölgesindeki ven ağına kadar uzanan ince duvarlı ve etkili kapakçıkları olmayan bir sistemdir. Yavaş sirkülasyon ve staz mevcut olup, metastatik embolilerin yerleşmesi için uygun bir ortamdır. Vertebralardaki metastazların Batson ven pleksusu aracılığı nedeniyle daha çok olduğu genel olarak kabul edilen görüştür. KM'larının anatomik olarak dağılımı ağırlıklı olarak aksial iskelette olup en sık vertebra, pelvis ve proksimal femurda karşımıza çıkar (31-33).

Tümör İmplantasyon Teorisine göre ise tümör hücrelerinin farklı özellikleri, değişik organların farklı hassasiyeti ve bu ikisi arasındaki ilişkiler metastaz mekanizmalarını açıklamaya çalışır. Metastazlar çoğunlukla kırmızı kemik iliğinin zengin olduğu bölgelerde ortaya çıkar. Hatta kemik iliği dağılımının bozuk olduğu patolojik hallerde, metastazlar da değişik yerlerde ortaya çıkar (34).

Kemik matriksinde bulunan Tip 1 kollajenin in vitro insan meme kanserine kemotaksik olduğu gösterilmiştir (35). Normal kemik katabolizmasında rol oynayan Tip 1 kollajen ve osteokalsin gibi maddelerde tümör hücrelerinin invazyonu için gerekli kemotaktik uyarıyı başlatırlar (20).

2.4. Kemik Metastazlarında Laboratuvar Bulguları

KM'ları, çoğu zaman kemik iliğinden başlar ve genellikle burada sınırlı kalır. Bazende trabekülleri tahrip ederek kortekse ulaşır. Kemik iliğindeki lezyonlar, ilik orijinli enzimlerin kan düzeyinde, ilik histolojisinde ve periferik kan morfolojisinde değişikliklere yol açar. Kemik korteksinde, osteolitik ve osteoblastik olaylar bir denge halindedir. Metastatik olay neticesinde, bu denge osteolitik veya osteoblastik yöne kayabileceği gibi, bazen de hem osteolitik hem de osteoblastik aktivitede artma olabilir. Kortikal metastazlarda, kollajen orijinli amino asitlerin idrardaki düzeyleri artar, korteks metabolizmasıyla ilgili enzimler serumda yükselir ve kemikteki iyon konsantrasyonlarını düzenleyen, hormon miktarları da artar.

Medüller tutulumunda, genellikle myelofibrozise bağlı anemi meydana gelir. Periferik kanda immatür granülositler, çekirdekli eritroblastlar ve büyük trombositlerin yer aldığı orta derecede bir trombositopeni ile kendini gösteren bir lököeritroblastozis tablosu vardır. Laktik dehidrojenaz (LDH) enziminin yüksek bulunması, hemolitik olayı

gösterir. Bazen şiddetli lökositoz görülebileceği gibi, myeloid metaplazi, myelofibroz hatta ileri derecede metastazlı meme kanserlerinde hipersplenizm görülebilir.

Serum LDH, kanserli hastaların büyük bir kısmında yükselir. Kemik iliğinin tutulduğu vakalarda LDH'a ilaveten alkalin fosfataz (ALP), osteoblastik aktivitenin derecesini gösterir. Karaciğer kanalikülleri de, ALP'ın kaynaklarından biri olduğu için, hasta değerlendirilirken, karaciğerin normal olduğunun bilinmesi gerekir. Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve ürik asit de artar. Prostat kanserlerinin KM'larında, periferik kanda yükselen asit fosfatazın, kandan önce kemik iliği serumunda yükseldiği gösterilmiştir (25).

Kemikteki yıkım sırasında osteoklastlar, kollajenaz salgılar. Bu kollajenaz kemik matriksinden hidroksiprolin ve hidroksilizin içeren peptidlerin ayrılmasına neden olur. Bunların idrardaki miktarlarının tayinleri korteks zararlanması hakkında bilgi verir.

Ayrıca 5'-nükleotidaz ve gamaglutamil transpeptidaz tayinleri de kortikal metastazlar için birer göstergedir ve kortikal metastazlar için daha geçerli olduğu bildirilmiştir. Osteoblastik aktivitenin bulgusu olan bu enzimler geniş şekilde kemik zararlanmasına sebep olan yaygın metastazlarda bazen saptanmayabilir. Çünkü bunlarda osteoklastik aktivitenin fazlaca artmış olması nedeniyle, osteoblastik aktivite baskı altında bulunabilir.

Hematolojik kanserlerde, KM'ları sık olarak kemikte rezorbsiyon artması, osteolitik lezyonlar ve hiperkalsemi şeklinde kendisini gösterir.

KM'ları olmadan da, hiperkalsemi görülebilir. Solid kanserli hastaların yaklaşık %10'unda, KM'ları daha henüz oluşmadan hiperkalsemi görülebilmektedir. Tümörlü doku çıkarıldığında, hiperkalsemi bulgularının ortadan kalkması bunu göstermektedir. Ancak genelde, kanser çok ilerleyip KM'ları oluştuğunda hiperkalsemi kliniği ortaya çıkmaktadır. Hiperkalsemi genellikle osteolitik lezyonlarda görülmekle birlikte, osteoblastik ve mikst lezyonlarda da görülebilir. Kanserli hastaların çoğunda hiçbir klinik bulgu olmadan hipokalsemi bulunabilir. Bu durum osteoblastik aktivitenin arttığı olgularda ve yaygın KM'larında daha çok görülür. Ayrıca KM'larına yapılan agresif tedavilerden sonra tümör hücrelerinin tahrip edildiği ve osteoblastik aktivite başladığı için, bazen hipokalsemi ve tetani görülebilir (36).

2.5. Kemik Metastazlarında Klinik Karakteristikler

Gain tarafından 2000 KM'lı olgu üzerinde yapılan çalışmada anatomik dağılım; %69 vertebra, %41 pelvis, %25 femur, %14 kranium olarak bulunmuştur (37). Tubiana'nın 212 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, vertebra %59, pelvis %49, kosta %30, femur %24, kranium %20, humerus %13 metastatik yerleşim bölgesi olarak saptanmıştır (38). İskelet metastazı olan çeşitli kanser vakalarının geniş otopsi serileri sonucunda da %61.7 vertebra, %57.3 kosta, %35 kranium, %22 pelvis, %19 femur olmak üzere benzer sonuçlar bulunmuştur (39). Metastatik kemik tümörlerinde sık görülen klinik bulgular; ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kauda equina ve spinal kord kompresyonu, hiperkalsemi ve kemik iliği supresyonudur.

2.5.1. Ağrı:

İskelet metastazlarının belirtisi lokalize ağrıdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre " Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan", kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir" (42).

Tüm kanser hastalarının yaklaşık olarak %30-50 kadarı ağrıdan yakınmaktadır. İlerlemiş kanser olgularında ise hastaların %75-90'ı oldukça şiddetli ve yaşam kalitesini etkileyen kanser ağrısından yakınmaktadırlar. Kansere bağlı ağrının nedenleri 3 grup altında incelenebilir (41):

1. Direk tümöre bağlı (%60-80)

Kemik ve yumuşak doku infiltrasyonu
Sinir, lenf ve kan damarları kompresyonu
Tümör nekrozu
Beyin ödemi

2. Kanser tedavisine bağlı (%20-30)

Cerrahi
RT (fibrozis, mukozit, enterit vb.)
Kemoterapi (nöropati, avasküler nekroz)
Diagnostik ve terapötik girişimler

3. Kanser yada tedavisi ile ilişkili olmayan mekanizmalara bağlı (%10-15)

Diyabetik nöropati

Miyofasiyal kökenli ağrılar

Baş ağrısı

Diğer

Kemik tümörlerinde osteolitik aktivite ağrının en önemli nedenidir ve ambulasyonda zorluk, nörolojik defisitler ve patolojik kırıklar gibi hastaların yaşam kalitesini oldukça kısıtlayan problemlerin başlıca nedenidir (41).

Ağrı paterni primer kemik tümörleri ile benzerdir. Başlangıçta gelip geçici, aktivite ile ilgisiz ve zaman zaman devamlı hale gelen ve gittikçe kötüleşen, düzelmeyen özelliğindedir. Kemik ağrısı, kansere bağlı ortaya çıkan ağrılarının en sık görülenidir. Bununla birlikte pek çok metastatik lezyon da ağrılı değildir ve radyografi veya kemik sintigrafisi ile tespit edilebilir (41).

Ağrının etiyojisi tam olarak anlaşılammış olmakla beraber, metastatik tümörden salgılanan kimyasal maddeler, tümörün büyüyerek periostu uyarması ve çevre yumuşak dokuda gelişen inflamasyon reaksiyonu neden olabilir. Ayrıca periostta yer alan nosiseptör ve mekanoseptörlerin metastatik tümör tarafından uyarılmasının da ağrı nedeni olabileceği iddia edilmektedir. Bunlardan başka direkt tümör basısı substans P, prostaglandin, büyüme faktörleri, bradikinin ve histamin gibi ağrı medyatörlerinin salgılanmasını uyarabilir (35).

Vertebra, KM'larının en sık görüldüğü bölgedir. Bu bölgedeki ağrı genellikle künt, sızlama tarzında ve zamanla şiddetlenen karakterdedir. Torakal-12 ve lomber-1'deki metastazlardan kaynaklanan ağrı sıklıkla iliak kanada yada sakroiliak ekleme (tek taraflı yada bilateral) yayılır. İlerlemiş olgularda motor zayıflık ve inkontinans gibi nörolojik defisit bulguları görülebilir. Servikal vertebrada tümör invazyonu olan hastalarda oksipital bölge ve kafa tabanına yayılan boyun ağrısı ön plandadır.

Osteolitik KM'nın ağrıları haftalar aylar içinde artış gösterir. Ağrı genellikle tümörün olduğu yerde iyi lokalize ve sıklıkla geceleri artan karakterdedir. Hastalar ağrıyı bıçakla kesilir karakterde, sürekli nitelikte ve giderek artan yoğunlukta olarak tanımlarlar. Etkilenen alana bası uygulanması ile ağrı şiddeti artar. Ağrı dinlenme ile azalabilir ve ayağa kalkma oturma gibi hareketlerle artabilir. Kilo kaybı yada patolojik kırıkların gelişmesi sonucu oluşan insitabilite nedeniyle "arada ağrı" (breakthrough pain) ortaya çıkabilir.

Ağrının değerlendirilmesinde şiddeti, süresi ve tipi sorgulanmalı, ağrıyı azaltan ve arttıran etmenler belirlenmeli, hastanın psikolojik durumu ve daha önce uygulanmış tedaviler ve sonuçları öğrenilmelidir (41).

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçümü oldukça güçtür. Yine de birçok yöntem bu amaç için kullanılmaktadır (42.).

A. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler

1. Kategori skalaları: Bu tip skalaların sözel yanıtı olanlarında hastadan ağrısının şiddetini tanımlayan kelimeleri seçmesi istenir. Bu çeşit kategori skalaları sadece kelimelerle sınırlı değildir. Örneğin ağrının değerlendirilmesi için yüz ifadelerini resimleyen bir skala geliştirilmiştir.

2. Sayısal skalalar (Numerik Rating Skala (NRS)): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar sıfırın ağrısızlığı 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arası bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tip skalalar hasta tarafından kolay anlaşılır. Hem yazılı hem sözlü olarak uygulanır.

3. Vizüel analog skala (VAS): Sayısal skala kadar basit ve yararlı bir yöntemdir. Bir ucunda hiç ağrı yok diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler.

B. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler:

1. Mc Gill Ağrı Soru Formu (MPQ): Ağrıyı sensoriyel, affektif ve değerlendirme yönünde inceleyen 20 takım soru içerir. Hastalara ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımın içindeki ağrıyı en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemeleri söylenir. Her bölüm ağrının şiddetini anlatan 2-6 kelimedenden oluşur. İlk 10 set sensoriyel kaliteyi, sonraki 5 tanesi affektif boyutu, 16 set değerlendirme seti, son 4 set ise çok yönlü kelimelerden oluşur. Her takım puanlayıp sonunda toplam bir puan elde etmek mümkündür.

2. Dartmouth Ağrı Soru Formu: MPQ'yu tamamlayan bir skala olup, 3 ilave etkeni de değerlendirir. Bunlar genel bir affektif boyut, ağrı şiddeti ve sıklığı, ağrı tarafından etkilenen davranışlardır.

3. West Haven Yale Çok Boyutlu Ağrı Soru Formu: MPQ'ya göre daha kısa ve klasik bir alternatif olarak Kerns ve arkadaşları tarafından önerilen bu testte, psikometrik yaklaşımla ağrı ölçümü esastır.

4. **Kısa Ağrı Soru Formu:** Daha çok artritli ve kanser hastalarında geçerli ve güvenilir olan çok yönlü ve hızlı bir ağrı değerlendirmesidir. 5-15 dakika içinde hastanın kullandığı analjezik ilaçlar, ilaçlardan yarar görme durumu, ağrının nedeni hakkındaki inançlar, ağrı kalitesinin tanımlanması, yaşam kalitesi ile ilgili değişiklikler saptanır. Ağrının lokalizasyonu ile birlikte, 0-10 arasındaki bir skala ile mevcut ağrı düzeyi de ölçülür.

5. **Memorial Ağrı Değerlendirme Kartı:** Ağır hastalarda analjezik etkinliğin test edildiği bu yöntemde ağrı ve ağrının azalma derecesi VAS ile görüntülenirken hastanın içinde bulunduğu psikolojik durum da belirlenir.

Hastanın genel durumu ve fonksiyonel durumu Karnofsky işlev durumu skalası kullanılarak ölçülmelidir (42.). (Tablo II).

Tablo II. Karnofsky Skalası

Fonksiyonel durum	Puan
Normal; Yakınma ve hastalık belirtisi yok	100
Normal aktiviteyi sürdürebiliyor, Hastalığa ait minör bulgu ve semptomlar	90
Çabayla normal aktivite; Hastalığın bazı bulgu ve semptomları	80
Kendine bakabiliyor; Normal aktiviteyi sürdüremiyor veya aktif bir iş yapamıyor	70
Arasına yardım gereksinimi var fakat ihtiyaçlarını yapabiliyor	60
Sıkça tıbbi bakım ve önemli ölçüde yardım gereksinimi var	50
Özel bakım ve yardıma muhtaç durumda	40
Ciddi şekilde muhtaç durumda; Ölüm yakın değil fakat hastanede bakım endikasyonu	30
Çok hasta; Hastanede bakım ve aktif destek tedavisi gerekiyor	20
Hızla ölüme yaklaşma dönemi; Ölmek üzere	10
Ölüm	0

2.5.2. **Hareket kısıtlılığı:** Çoğunlukla ağrıya sekonder gelişen bir bulgu olup kendi kendine yetebilmeyi engeller.

2.5.3. **Patolojik kırık:** Metastatik kemik lezyonlarının neden olduğu patolojik kırık sıklığı 1931-1965 yılları arasında Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da takip ve tedavi edilen 1800 KM'li olguda %8 oranında saptanmış, en sık karşılaşılan anatomik lokalizasyon femur ve humerus olarak bulunmuştur (54). KM'larına bağlı

patolojik fraktürlerin çoğunluğu osteolitik metastazlara bağlıdır. Osteoplastik metastazlara bağlı fraktür tüm patolojik fraktürlerin %3.6'sı kadardır. Patolojik fraktürler en sık uzun kemiklerin proksimal ucunda, femur ve humerusta görülür. Özellikle femur boynu gibi yük taşıyan yerlerde lokalize, 2.5 cm'den büyük, litik lezyonlarda fraktür riski yüksektir ve acilen tedavi edilmelidir (26).

Patolojik kırık sonucu hareketsiz kalan olgularda ağrıdan başka pnömoni, dekübitis ülserleri, kırık uçlarındaki hareketle hiperkalsiremi ve buna bağlı renal, kardiyak kökenli ölümler meydana gelebileceğinden Harrington, fraktür riski yüksek olan olgularda profilaktik fiksasyon önermiştir.

Patolojik kırığa en sık neden olan primer tümörlerin %53'ünün meme, %11'inin böbrek, %8'inin akciğer ve %5'inin tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (37, 43). Yine bir başka çalışmada sıklık sırası, meme, prostat, akciğer, myelom olarak bildirilmiştir (44).

2.5.4. Kauda equina ve spinal kord kompresyonu: Vertebra metastazlı olgular da acil tıbbi müdahale gerektiren bir tablodur. En sık neden olan tümörler meme, akciğer, prostat, renal kanser ve lenfomalar olup, vertebra dağılımları sırasıyla; torasik, lumbosakral ve servikal olarak bildirilmektedir (37). Klinik bulgular ağrı (özellikle radiküler), kas güçsüzlüğü, parapleji, barsak ve idrar disfonksiyonundan oluşur. Bu durumlar, ekstradural yumuşak dokunun genişleyip bası yapması, patolojik kırığın bası yapması, vertebra kollapsını takiben spinal açılanmanın artması ve intradural metastazın bası yapmasından kaynaklanabilir (17).

2.5.5. Hiperkalsemi: Tümörün yolaçtığı yoğun osteolizisi olan olgularda sık görülen bir komplikasyondur. Bu tip hiperkalsemi iki nedenden kaynaklanır. Birincisi, büyük miktardaki kemik harabiyeti sonucu artmış kalsiyum yükü vardır. Bunun serum kalsiyum seviyelerinde sürekli artışa yolaçabilmesi için böbreklerin bu artmış yükü atabilmesinde bir bozukluk olmalıdır. Artmış kemik rezorpsiyonu tümör hücrelerinin salgıladığı humoral faktörlerin veya aktive olmuş ev sahibi hücrelerin stimüle ettiği osteoklastlar aracılığı ile oluşur.

Bu faktörler aynı zamanda kısmen bile olsa, kalsiyumun distal tübüllerden geri emilimini arttırarak böbreğin kalsiyumu atma yeteneğini bozar. Böbreğin kalsiyumu atma yeteneği ayrıca, kanserde sık görülen dehidratasyon ile de bozulabilir.

Hiperkalsemi, poliüri, polidipsi, konstipasyon, anoreksi, depresyon, yorgunluk, letarji, karın ağrısı ile birlikte olabilir. Bu kötü prognozlu klinik durumdan korunmak için genel durumda bozulma ve dehidratasyon görülen olgularda sık kalsiyum kontrolü yapılmalıdır (37).

2.5.6. Kemik iliği (Kİ) supresyonu: Kİ'nin yoğun infiltrasyonu nedeniyle lökoeritroblastik anemi ve pansitopeni gelişip enfeksiyon ve hemorajiye neden olur (1).

2.6. Kemik Metastazlarında Tanı

Semptomla gelen hastanın anamnezi alınarak, fizik muayenesi yapılmalı, sorgulama ve muayenenin sonucuna göre biyokimyasal tetkikler, radyolojik tetkikler ve diğer yöntemler uygulanmalıdır. Hastada KM'ı düşünülüyorsa primer araştırması ile eş zamanlı evreleme çalışması yapılmalıdır. Primere ait bulgu varsa primerden alınacak örneklerle histopatolojik tanıya gidilmelidir. Primere ait bir bulgu elde edilememişse, metastatik lezyonu açıklamak için histopatolojik tanıya yönelik girişimde bulunulmalıdır. Tutulum sayısı, bölgesi, periferik sinirlere bası yapıp yapmadığı ve patolojik fraktür olup olmadığı histopatolojik girişim için hangi yöntemlerin kullanılacağına rehber olacaktır (73).

2.6.1. Anamnez ve Muayene: Bilinen kanser öyküsü olan bir hastada kemik patolojilerinde ilk önce akla metastatik yayılım gelir. Bunun yanında ilk semptomunu kemik patolojisi ile belli eden bir kanserde tüm vücudu kapsayan ayrıntılı bir radyolojik ve klinik inceleme ile olguların %85'e yakın kısmında primer odak saptanabilmektedir. Bu hastaların öz ve soy geçmişi tanıya gitmede yol gösterici olacaktır. Hastalar; genelde 40-60 yaş arasındadırlar. Çokça ağrıdan yakınrlar ve sınırları belirsiz osteolitik kemik lezyonları vardır (73).

2.6.2. Kemik Biopsisi ve Patoloji: Tanıda en önemli yere sahiptir ve kesin KM'ı tanısı ancak histopatolojik inceleme ile mümkündür. KM'ları, patoloğları en çok zorlayan konulardan biridir. Gerekli materyalin alınabilmesi için yapılacak olan kemik biopsisinde, açık biopsi metodu uygulanabileceği gibi, çeşitli iğne biopsi teknikleride vardır. Primeri bilinmeyen soliter yada multipl KM'larında (frozen section ile birlikte) açık biopsi tanıya götürebilir. Primer kanseri olduğunu bildiğimiz hastalarda metastazlar ortaya çıktığında, hastaların bir çoğunda iğne biopsisi de iyi sonuç verebilir.

İyi diferansiye tiroid folliküler kanseri ve malign melanom gibi primer tümöre bağlı KM'ları olan vakalarda, tanı oldukça kolay iken, genellikle az diferansiye adenokanserlerin KM'larında, örneğin; prostat gibi, primer lezyonun patoloğ tarafından tespit edilebilmesi oldukça zordur. Nazofarinks tümörlerinde, anaplastik akciğör kanserlerinde, malign lenfomalarda primer tümörün belirlenebilmesi oldukça güçtür. İndiferansiye nöroblastomaların KM'ları gibi bazı lezyonlar da, kemiklerin primer tümörlerinden ayırımında zorluk gösterir (34).

2.6.3. Diyagnostik Radyoloji: Özellikle hastanın primer lezyonu biliniyorsa, yada hasta bu nedenle daha önce tedavi edilmiş, kontrol amacıyla gelmiş ise, multipl hatta soliter, destrüktif kemik lezyonlarına radyografi ile teşhis koymak oldukça kolaydır. İleri yaştaki hastalarda, kemik iliğinden zengin kemiklerde lokalizasyon, metastazı akla getirir (73).

Litik metastaz kemiğın medullasında yerleşmiş ise, endosteal, subperiosteal taraklaşma, eğer lezyon periosteumda ise fokal kortikal defekt vardır. Bu lezyonlar hastalığın seyri boyunca lokal ve sistemik faktörlerin etkisi altında görünüm değıştirir. Sklerotik metastazlarda sklerozis tümör hücreleri tarafından osteoblastların stimülasyonu sonucu gelişir ve genellikle bu metastazlar nodüler, yuvarlak, ayrı ve oldukça iyi sınırlıdır. Periosteal reaksiyon ya yok ya da minimaldir.

Uzun KM'larında yerleşim diafiz ve metafiz medüller bölgesinde olup nadir olarak kortikal ve subperiostealdir. Eğer periosteumda metastaz varsa genellikle litik lezyondur, kortekste konkav taraklaşma ve destruksiyona yol açar.

Çoğunlukla metastazlar multipl iken yaklaşık %10 oranında soliter metastaz saptanır ve bu olgularda kesin tanıya gidilmesi açısından diğör radyolojik görüntüleme yöntemleri ve biopsiden yararlanılması gerekmektedir. Soliter metastazların daha sık görüldüğü primer tümörler; akciğör, meme, tiroid ve böbrek tümörleridir (37).

Tedaviye radyolojik yanıtın değıerlendirilmesi güç olmakla birlikte osteolitik lezyonlarda lezyon boyutunda ve sayısında azalma, rekalsifikasyon tam ya da kısmi yanıt kriterleriyken, progresyonda lezyonların sayı ve/veya boyutunda artış olur. Mikst lezyonlarda tedaviye yanıt uniform sklerotik yapı gelişmesiyle gözlenirken, progresyonda osteolizise doğru kayış vardır. Pür osteoblastik lezyonlarda yanıt değıerlendirmesi oldukça güçtür. Lezyonun boyutunda küçülme ya da tam kayıp

regresyon, kitlede büyüme ya da destruksiyon progresyon olarak değerlendirilir (9, 10, 45).

Kemik yapısı ve görünümüne göre radyolojik tanımlama 3 şekilde olur; Osteolitik, osteoplastik ve mikst tip. Primer tümörlere göre KM 'larının radyolojik olarak görünümüleri tablo III'de gösterilmiştir(46).

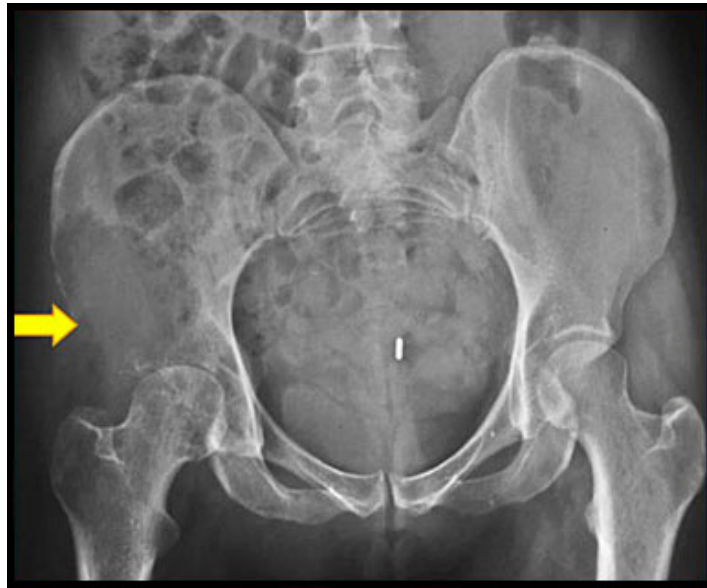
Tablo III: Primer tümöre göre radyolojik görünüm.

Primer tümör	Radyolojik görünüm
Meme	Litik, mix, blastik
Akciğer	Litik, mix, nadiren blastik
Böbrek	Litik
Tiroid	Litik
Prostat	Genellikle blastik, nadiren litik
Baş boyun	Litik
Ösefagus	Litik, mix
Mide	Litik, mix, nadiren blastik
Kolon	Litik, mix, nadiren blastik
Rektum	Litik, mix, nadiren blastik
Pankreas	Litik, mix, nadiren blastik
Safra kesesi	Litik, mix
Mesane	Litik, blastik
Adrenal	Litik
Cervix Karsinom	Litik, mix, nadiren blastik
Corpus Karsinom	Litik
Cilt tümörü	Litik
Malign melanom	Litik
Karsinoid tümör	Blastik, mix

Meme kanserinin metastazları aksiyel iskeleti tutar, %70'i osteolitik, %20'si miks yapıda, %10'u ise osteoplastiktir. Ooferektomi ve androjen tedavisi ile litik lezyonlar skleroze olabilir. Meme kanserinin kafatası metastazları tipiktir, genellikle keskin kenarlı, soliter ve tüm kemiği ilgilendiren bir destruksiyon görünümü vardır.

Osteoporotik vertebral kollapsı olan, yaşlı kadınlarda meme kanseri metastazı akla gelmelidir.

Prostat kanserleri gibi bazı malign tümörlerin KM'larında, reaktif kemik oluşumu önde geldiği için, radyografide dansitede fokal artma görülür. Erkeklerde KM'larının yarısı prostat kanserlerine bağlıdır. Aksiyel iskelet, özellikle pelvis ve omurga sık tutulur. Şekil 4'de Pelvisteki KM'nın direkt radyografik görüntüsü görülmektedir. Prostat kanserlerinin KM'ları genellikle osteoblastik olmasına rağmen, yaşlı hastalarda osteolitik lezyonların insidansı artar. Vertebralardaki soliter lezyonlar Paget hastalığına benzemekle birlikte, Paget'de görülen kemik genişlemesi, prostat metastazlarında yoktur. Metastatik kemik lezyonlarında periostal yeni kemik formasyonu, kortekse paralel ya da dik olarak meydana gelir. Korteksin içinde aynı zamanda, kemik erozyonu da meydana gelmişse, periostun dışa doğru kamburlaşmasıyla, lezyonun sanki genişlemiş olduğu izlenimi edinilir (47).



Şekil 4. Pelvisteki KM'nın direkt radyografik görüntüsü.

Böbrek kanserlerinin KM'ları genellikle osteolitikdir. Tiroid kanserlerinin KM'ları gibi, böbrek kanserlerinin KM'ları da çoğunlukla damardan zengindir. Böbrek kanserlerinde aksiyel iskelet sık tutulur. Genellikle ekspansil osteolitik soliter lezyonlar şeklindedir (48).

Daha az sıklıkta metastaz yapan kanserler arasında kolon, tiroid kanserleri ve bronşiyal karsinoid sayılabilir. Kolonun sol yarısında yerleşen kanserler, kemiğe daha sık metastaz yaparlar. Tiroid kanseri metastazları anjiografide belirgin vaskularizasyon gösterirler. Plazmositomu ve renal hücreli kanser metastazını taklit edecek biçimde ekspansil olabilirler. Tiroid kanseri metastazları, tiroidektomiden yıllarca sonra ortaya çıkabilir. Bronşiyal karsinoid metastazları genellikle yavaş büyüyen, diffüz, sklerotik alanlar şeklinde görülür.

Genel olarak değerlendirildiğinde, metastazlar en sık aksiyel iskelette yerleşir, vertebraların pedinkülerinin tutulması metastazlar için tipik bir bulgudur. Eğer vertebral korpuslara yerleşirse, kollapsa neden olur. Çoğunlukla medülladan başlar ve her yöne doğru genişleyerek korteksi yıkar. Periost reaksiyonu görülmez. Lezyonlar genellikle litiktir. Bazen litik ve blastik metastazlar birlikte görülebilir. Litik lezyonlar tedaviden sonra sklerotik şekle dönebilir (47).

2.6.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT) : Kemikteki lezyonların yaygınlığı ve karakterizasyonu, röntgenden daha iyi saptanabilir. BT'nin KM'ını tanımak için her olguda kullanımı söz konusu değildir. BT, özellikle pelvis gibi kompleks yapısı olan kemiklerde kortikal invazyonu, periosteal reaksiyonu, yumuşak doku tutulumunu, matriks kalsifikasyonunu veya osifikasyonunu ve fraktürü gösterebilmektedir. İskelet sisteminden direkt biyopsi alınacaksa, direkt grafi ile veya kemik sintigrafisinde açıklığa kavuşturulamamış olgularda, spinal kordu değerlendirmede veya kord basısı kuşkusu olduğu durumlarda tanıya katkı sağlamaktadır.

BT dejeneratif değişikliklerle metastazların ayırımında, yassı kemiklerin incelenmesinde, korteks bütünlüğü ve kemik mineral içeriğini göstermede MR'dan daha yararlıdır (73). Şekil 5'de vertebral KM'ının BT ile görüntülenmesi görülmektedir.



Şekil 5. Vertebral KM'nin BT görüntüsü.

2.6.5. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) : Bir çok durumda KM'ları daha iyi görüntülenebilmektedir ve intramedüller metastazların, yumuşak doku yayılımının saptanmasında BT'den üstündür. Ayrıca, kontrastsız olarak damarlarda oluşan yer değişikliklerini, intraartiküler invazyonu, tümörlerdeki nekroz alanlarını ve tedavi sonrası rekürrensleri saptamada çok etkindir (47). Şekil 6'da örnek bir metastatik kemik tümörünün MR görüntüsü görülmektedir.



Şekil 6. Metastatik kemik tümörünün MR görüntüsü

Kemik ağrısı kliniği veren buna karşın kemik sintigrafisi ve direkt grafilerde metastazı saptanmayan olgularda metastazın, primer malignitesi bilinen olgulardaki vertebral kollapsın araştırılması ve Kİ'nin ayrıntılı görüntülenmesinde endikedir (32).

2.6.6. Positron Emission Tomography (PET): Dokunun glikoz metabolizması ile ilgili non-invazif tanı yöntemidir. Glikoz metabolizmasının normal dokuya oranla kanser dokusu tarafından daha fazla tutulması prensibine dayalı görüntü elde edilmesidir. Kemik sintigrafisinden daha duyarlıdır. Sebebi PET'in uzaysal bir görüntü vermesi ve genelde tomografi ile birlikte kullanılması, ayrıca PET glikoz metabolizmasının normal dokuya oranla kanser dokusu tarafından daha fazla tutulması prensibiyle görüntüleme sağladığından, bu görüntülerin tümör tarafından tutulmuş olan bölgelerde yoğunlaşmasıdır. Şekil 7'de örnek bir metastatik kemik tümörünün PET ile görüntülenmesi görülmektedir (73).



Şekil 7. Metastatik kemik tümörünün PET ile görüntülenmesi.

2.6.7. Radyonuklid Görüntüleme (Kemik Sintigrafisi): Radyoaktif izotopların kemiğe olan afinitesinin gösterilmesinden bu yana, başta Sr-85 ve Ca-45 olmak üzere bir çok izotop uygulanarak, kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Ancak 1972 yılında düşük gama enerjili, kısa yarı ömürlü, Teknesyum 99m (Tc-99m)

fosfat bileşikleri bu sahada çığır açmıştır. Çünkü, özel bir hazırlık gerekmeksizin, düşük radyasyon dozimetrisi ile, atravmatik bir biçimde tüm kemik sistemi incelemelerinde, hem metabolik hem de perfüzyon yönünden bilgi sahibi olmak mümkün olmaktadır. Yöntemin yüksek sensitivitesi bir çok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Fraktür, travma, infeksiyon yada hormonal stimülasyon hallerinde, primer veya metastatik bir kemik neoplazmi bulunmamasına rağmen pozitif bir kemik sintigrafisi elde edilebilir. Buna karşılık azda olsa, daha önce RT görmüş kemiklerde veya indiferansiye hücreli, çok çabuk büyüdüğü için reaksiyon vermeyen KM'larında, yalancı negatif sonuçlar alınabilir (49).

Çekilen kemik sintigrafisinde; vertebra korpuslarında, kaburgaların arka kısımlarında, pelviste, kafatasında, femur ve humerusun kollum bölgelerinde multipl sıcak lekeler tespit edilirse, bunların KM'larına bağlı olması ihtimali yükselir. Ancak saptanan tek bir sıcak leke, hele aksiyel iskelet dışında saptanmışsa, bu leke nadiren metastatik bir lezyona ait olabilir. Bu gibi vakalarda röntgen alındıktan sonra yapılan biopsi, lezyonun metastatik olmadığını gösterebilir. Genelde, radyografi ile saptanamayan, ağrılı KM'larının ortaya çıkarılabilmesi için kemik sintigrafisine başvurulmakta ve çoğu zaman da, bu ağrılı alan için yapılan sintigrafi sırasında, şüphelenilmeyen yerlerdeki öteki KM'ları da ortaya çıkmaktadır.

İskelet metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'e ulaşınca ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik olarak görülmezler. Sintigrafinin radyografiye üstünlüğü, metastaz sonucu ortaya çıkan metabolik değişikliklerin, yapısal yani anatomik değişikliklerden önce ortaya çıkması ve sintigrafinin radyografiye göre en az üç ay gibi bir süre önce bunu gösterebilmesidir (49).

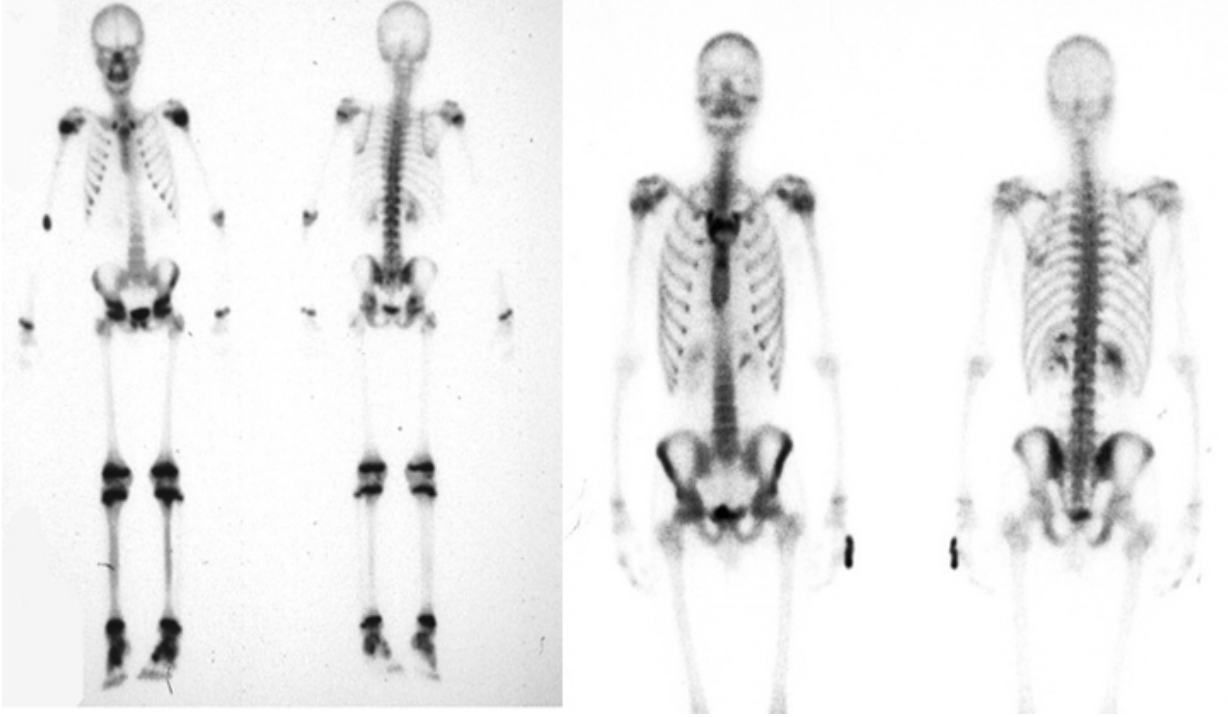
Metastatik hastalıklarda kemik sintigrafisi dört şekilde görülebilir:

- 1) Osteoblastik olaya bağlı olarak, lezyon bölgesinde fokal artmış aktivite tutulumu yani sıcak odak olarak görülürler. Çok sayıda metastatik odağın bulunduğu durumlarda, kemiklerde yaygın ve düzensiz olarak birden fazla aktivite tutulumu görülür.
- 2) Metastazlar %2 oranında soğuk alan veya fotopenik lezyonlar, yani ileri derecede azalmış aktivite tutulumları şeklinde görülebilir. Bu tür görünüme en sık böbrek kanseri, myelomalar ve osteojenik sarkomalar gibi tümörlerde rastlanır.

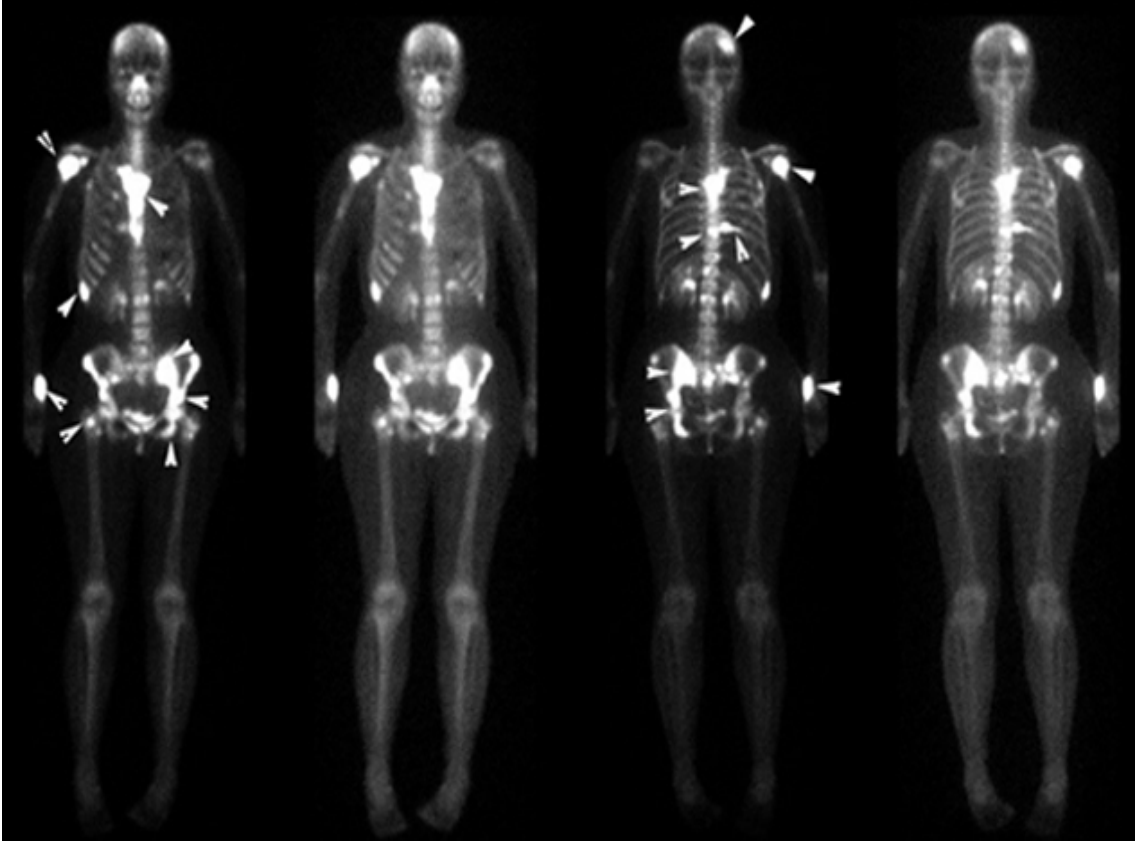
3) İleri derecede yaygın KM'larında, aksiyel iskelette düzenli olarak artmış aktivite tutulumu, back ground aktivitenin çok düşük olması ve böbreklerde aktivite tutulmaması ile karakterize bir tablo olarak görülür. Buna superscan adı verilir. Bu duruma en sık prostat kanseri metastazlarında rastlanır.

4) Metastazlar %3 oranında normal görünüm verebilir. Yani kemikte metastaza karşı yanıt gelişmemiş olabilir. Bu durumda sintigrafi, yalancı negatif olarak kabul edilir (49).

Şekil 8'de örnek bir normal kemik sintigrafisi görünümü, şekil 9'da ise multipl KM'ı yapmış prostat kanserli bir hastanın çekilmiş örnek bir kemik sintigrafisi görüntüsü görülmektedir (Şekil 8, Şekil 9).



Şekil 8 : Normal Kemik Sintigrafisi.



Şekil 9: Meme kanserli hastanın multipl KM'ı.

Kemik sintigrafisi çok sensitif bir yöntem olmasına rağmen, spesifitesi düşüktür. Kemik sintigrafisinde görülen her artmış aktivite tutulumu metastaz anlamına gelmez. Yorum yaparken lezyonların yeri, düzenliliği, sayısı ve dağılımı göz önüne alınmalıdır. Örneğin, kostalarda görülen tek bir artmış radyoaktif tutulum bölgesinin, metastaz olma riski %1-7 iken, vertebralardaki tek bir lezyonun metastaz olma riski yaklaşık %80 civarındadır. Lezyon aktivitesindeki artış miktarı da, bunun metastatik bir lezyon olup olmadığı hakkında fikir veremez. Osteomyelit ve kırık gibi durumlarda, metastazlardaki kadar artmış aktivite tutulumu görülebilir.

Bazı cerrahi girişimler, örneğin meme veya akciğer kanserlerinin operasyon uygulanan bölgelerinde, kosta aktivitesinde fokal düzensizlikler görülebilir. Mastektomi geçirmiş olan hastalarda, kostalar belirgin olarak izlenir. Kemik iliği aspirasyonu sintigrafide belli olmazken, kemik biopsisi ise işlemde birkaç saat sonra, birkaç ay sürebilecek aktivite tutulumu gösterir. RT uygulananlarda, doza bağlı olarak ışınlanan dokularda, aktivitede artma yada azalma görülebilir (49).

Sintigrafi ile tam olarak tanı konulamayan durumlarda, kemik specti, radyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere başvurulabilir ve gerekirse kesin tanı için kemik biopsisi yapılabilir.

Anjiografi, KM'larının tanısında nadir olarak kullanılmaktadır. Özellikle preoperatif geniş lezyonların değerlendirilmesi için ve çok kanamalı vasküler tümörlerin embolizasyonunda bu yöntemden yararlanılabilir (50).

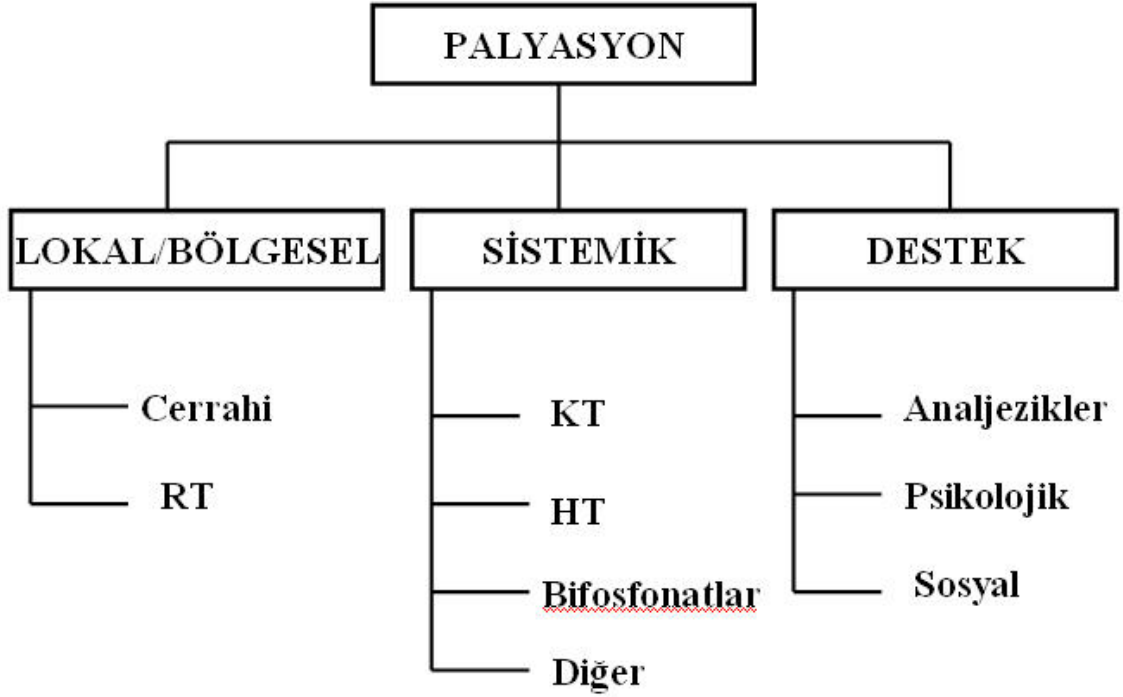
2.7. Kemik Metastazlarında Tedavi

KM'lı kanser olgularındaki tedavi yaklaşımı genel olarak palyatiftir. Palyatif sözcüğü latince örtü ya da perde anlamına gelen "pallium" dan türetilmiştir. Palyatif tedavi ise:

- 1- Kesin tedavi ya da uzun süreli kontrolün imkansızlığını kabul eden
- 2- Yaşamın süresinden çok niteliği ile ilgilenen
- 3- Esas amacı mümkün olduğunca hastanın rahatını sağlamak ve hoş olmayan semptomları önlemek olan tedavi biçimidir (74).

Palyatif kanser bakımının amacı; hastaların, hastalığın ilerlemesi ile kısıtlanan fiziksel, emosyonel, manevi, mesleki ve sosyal potansiyelin en üst düzeye çıkmasını sağlama çabaları, yani rehabilitasyonu olarak özetlenebilir.

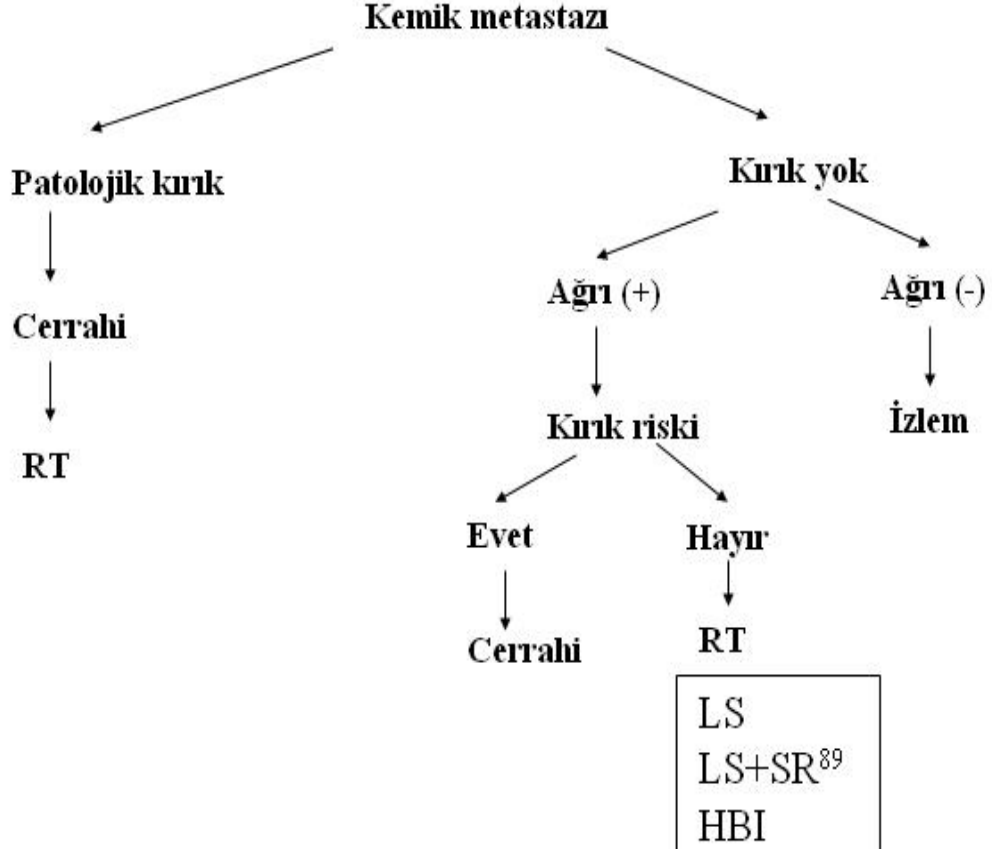
Bu anlamda KM'ları ve bunların neden olduğu morbiditelerin tedavisi de, multidisipliner bir anlayışı gerekli kılmaktadır. KM'larının tek ya da multipl olması, kemikten başka uzak doku veya organ metastazlarının bulunup bulunmaması, metastazın lokalizasyonu ve hastaya ait özellikler yapılması düşünülen tedavi programını belirleyecektir. KM'larının tedavisinde, hastanın semptomları, kliniği, hastalığın yaygınlığına göre lokal tedaviler (cerrahi ve radyoterapi), sistemik tedaviler (sitotoksik kemoterapi, hormonoterapi, bifosfonatlar, galyum nitrat vb) ve destek tedavileri (analjezikler, psikolojik destek ve sosyal destek) tek başlarına veya kombine kullanılabilir (Şekil 10). Lokal tedavide amaç ağrı palyasyonu, baskı semptomlarının ortadan kaldırılması, fraktür gelişiminin engellenmesi, mobilite ve fonksiyonun korunması-sağlanması- yaşam kalitesinin artırılmasıdır. (51)



Şekil 10. Metastatik Kemik Tümörlerinde Ağrı Palyasyonu.

KM'lerinin tedavisinde amaç ağrıyı palye etmek olduğu kadar patolojik fraktürü, omurilik basılarını önlemek ve hastayı yatağa bağlı bir hasta olmaktan kurtarmaktır. Bu amaçla multidisipliner bir tedavi planlamak gereklidir. Patolojik kırık olan hastalara öncelikle stabilizasyon veya rekonstrüksiyon cerrahisi sonrasında da RT uygulanması önerilir. Kırık yoksa ve ağrı da yoksa tedavisiz izlem altına alınır. Eger ağrı varsa ve kırık riski de varsa cerrahi tedavi, kırık riski yoksa RT uygulanır (Şekil 11). (51)

TEDAVİ ALGORİTMİ



Şekil 11. Metastatik Kemik Tümörlerinde Tedavi Algoritması.

2.7.1. Sitotoksik Kemoterapi

Metastazların sitotoksik ajanlarla tedavisi planlanırken bilinmesi gereken en önemli konu, primer tümörün lokalizasyonu ve tipidir. Bunun nedeni; metastazların lokalizasyonu ne olursa olsun, sonuç olarak her metastazın primer tümörün bir kopyası olmasındandır.

Burada metastazlara yönelik sitotoksik tedaviden bahsedilirken, özellikle meme ve prostat kanserleri üzerinde durulacaktır. Çünkü klinikte en sık KM'ları ile karşımıza çıkan kanser türleri bunlardır.

Meme kanseri'nin KM'larında, önceleri tek sitotoksik ajanla tedavi denenmiş ancak yeterli sonuç alınamayınca çok ajanlı tedavilere geçilmiştir. Bununla ilgili olarak

birçok kombinasyon kemoterapisi rejimi tarif edilmiş ve uygulanmıştır. Bugün en sık olarak kullanılan kombinasyon, siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasilden oluşmaktadır (52).

Scheid ve arkadaşları tarafından yapılan 1171 olguluk çalışmada KM'ı gelişmiş meme kanserli olgularda doxorubicin içeren farklı kemoterapi rejimleri uygulanmış, ağrı değerlendirmesinde; tam yanıt %7, kısmi yanıt %52 olarak bulunmuştur. Ortalama yaşam 24 ay olarak bildirilirken, yanıt alınan olgulardaki ağrısız kalma süresi 14 aydır (10).

KM'larının kemoterapiye verdiği yanıt, plevral, pulmoner ve karaciğer metastazlarının kemoterapiye verdiği yanıtta daha iyidir. Buna karşılık deri metastazlarıyla, lenfatik metastazlar kemoterapiye, KM'larından daha iyi yanıt verirler (53).

Prostat kanseri, en sık olarak kemiğe metastaz yapmaktadır. Tek veya kombinasyon kemoterapi rejimleri ile iyi yanıtlar alındığı bildirilmişse de, solid tümörler içinde, KM'ları hormonal tedaviye en iyi yanıt veren prostat kanserleridir. Bu yüzden prostat kanserlerinin KM'larında, ancak hormonal tedaviye yanıt alınamayanlarda sitotoksik kemoterapi uygulanmaktadır. Bu vakalarda siklofosfamid ve 5- fluorourasil ile iyi sonuçlar alındığını bildiren yayınlar vardır. Meme kanserinde olduğu gibi, burada da tek ajana göre, kombinasyon kemoterapisi ile hem yanıt alınma oranı yüksek, hem de sürvi süreleri uzundur (33).

2.7.2. Hormonal Tedavi

Primerinde ve metastazlarının tedavisinde hormonların en çok kullanıldığı iki kanser türü, meme ve prostat kanserleridir. Meme kanserinin KM'larında hormonal tedavi, ablatif cerrahi yöntemlerle veya additif uygulamalarla yapılır. Ooforektomi temel ablatif yöntemdir. Premenapozal kadınlarda yanıt oranı %30-35 civarındadır. Ooforektomiden sonra gelen ikinci cerrahi ablatif yöntem adrenalektomidir. Bu yöntemde de hemen hemen aynı oranlarda yanıt alınmaktadır. Ooforektomiden yararlanmış vakaların nüksetmesi halinde, adrenalektomiden de yararlanma şansları yüksek olduğu halde, ooforektomiden yarar görmemiş olanların bu şansı azdır. Bazı

vakalarda aminoglutetimid ile yapılan medikal adrenalektomi, cerrahiye tercih edilebilir.

Meme kanserinin metastazlarının tedavisinde, üçüncü cerrahi ablatif yöntem hipofizektomidir. Hipofizektomi ile adrenalektominin eşit sonuçlar verdiğini bildiren yayınlar olduğu gibi, hipofizektominin daha çok vakada etkili olduğunu ve sürvisinin de daha uzun olduğunu bildiren yayınlar da vardır.

Additif hormon tedavisinde androjenler, östrojenler, progesteronlar ve bir antiöstrojen olan tamoksifen kullanılmaktadır.

Tamoksifen, antiöstrojenik etkiye sahip olan bir preparattır. Çok zayıf östrojen etkisi nedeniyle hücredeki östrojen reseptörlerine bağlanarak, onları bloke etmektedir. Özellikle östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda %55'lere varan yanıt alınır. Eğer hastada progesteron reseptörleri de pozitif ise o zaman bu yanıt oranı %75'leri bulmaktadır (54).

Aromataz inhibitörleri (Aİ) androjenin östrojene dönüşümünü bloke ederler. Anastrozol ve Letrozol meme kanserinin second line endokrin tedavisinde kullanılan megestrol asetata karşı alternatif ilaçlardır. Adjuvan tedavide aromataz inhibitörü olarak anastrozol tercih edilmelidir. Aİ en az 2-3 yıl kullanılmalıdır. (55)

Daha önce trombotik hikayesi olan kişilerde öncelikle Aİ tercih edilmeli. Birinci seçimde tamoksifen kullanan ve yanıt alınan postmenapoze hastalarda ikinci seçimde üçüncü kuşak Aİ kullanılmalı. (56)

Normal ve malign prostat dokusunun gelişebilmesi için androjene gerek vardır. Östrojenler, muhtemelen plazma proteinlerinde testesteron yerine bağlanarak ya da prostat dokusunda testesteronun tutulmasını bloke ederek etkisini göstermektedir. Ablatif veya additif hormon tedavileri yalnızca semptomatik hastalarda kullanılır. Orşiektomi veya östrojen tedavisi, vakaların %70-80' inde anlamlı bir düzelme sağlar. Orşiektomi ve östrojen tedavisi birlikte uygulandığında, sonuçların daha iyi olduğunu gösteren veri yoktur. Anaplastik hücreli prostat kanserleri ve yüksek asit fosfataz düzeyi olanlar, hormonal tedaviye yanıt vermeyebilirler. Bunun nedeni, hiç diferansiye olmamış bu hücrelerin, hormon reseptörlerinin bulunmamasıdır. Prostat kanserlerinin KM'larının tedavisinde karşılaşılan en büyük güçlük, ilk tedavi ile elde edilen iyi sonuçlardan bir süre sonra gelişen nükslerdir. Unutulmaması gereken bir nokta da, asit fosfataz düzeyinin düşmesiyle KM'larından alınan cevabın paralel gitmediğidir.

Antiandrojenler ve LH-RH analoglarını birlikte kullanarak total androjen blokajı oluşturmanın daha ümit verici olduğu ileri sürülmektedir (54).

2.7.3. Bifosfonatlar

KM' ı saptanan olgularda bir yandan analjeziklerle ağrı kontrolü sağlanırken, diğer yandan da uygun sitotoksik tedavi yöntemleri ile mevcut lezyonların geriletilmesi ve yeni lezyonların azaltılması hedeflenmektedir. Bifosfonatlar bu hedefe yönelik tedavide yardımcı olarak önemli bir rol oynamaktadır.

Sentetik bir pirofosfat analogu olan bifosfonatlar kemik matriksinde bulunan hidroksiapatit kristallerine bağlanarak, henüz aydınlatılmamış olan bir mekanizma ile kemik rezorpsiyonunu engeller. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bifosfonatların asıl olarak kemik yüzeyinde yer alan osteoblastlarla etkileşim sonucunda osteoklastların aktivasyonunu baskıladığına işaret eden bulgular saptanmıştır. Ayrıca invitro ve invivo ortamlarda bifosfonatlara maruz kalan osteoklastlarda inklüzyon kaybı ve sınırlarda düzensizlik gibi apoptozisin indüklendiğine dair bulgular elde edilmiştir. Bifosfonatların programlanmış hücre ölümüne yol açan etkilerini, yine osteoblastlarla etkileşerek, TGF-B sekresyonu aracılığıyla gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Ancak, tümör hücrelerinin sağlam kemik matriksine bağlanmasını engellemek dışında, bu ajanların tümör hücreleri üzerine direkt bir etkisi olduğunu kanıtlayan bir veri henüz elimizde bulunmamaktadır.

Günümüzde kansere bağlı hiperkalseminin ve litik karakterde kemik metastazlarının tedavisinde bifosfonatlar standart olarak kullanılmaktadır (57).

I. Kansere bağlı hiperkalsemi tedavisinde bifosfonatlar

Serum kalsiyumunun 12 mg/dl'nin üzerine çıkıp hastaların semptomatik hale geldiği malignensi hiperkalsemisinde en önemli semptomlar; letarji, bulantı, kusma, konstipasyon, poliüri, anoreksi, aritmi, hipostenüri, dehidratasyon, koma, renal fonksiyon bozukluğu ve nefrojenik diabetes insipidus'dur.

Malignensi hiperkalsemisi üç kategoride sınıflandırılabilir;

- 1) Humoral hiperkalsemi: En sık görülenidir. Humoral malignensi hiperkalsemisinde dolaşımda paratiroid hormon (PTH), 1,25(OH)2D3 ve osteoblastik kemik formasyonu azalmakta osteoklastik kemik rezorpsiyonu ise artmaktadır.

- 2) Osteolitik hiperkalsemi: Metastatik kemik bölgesinde aktive osteoklastların çeşitli sitokinlerin katılımıyla kemiği rezorbe etmesine bağlıdır.
- 3) Kalsitriol ile ilişkili hiperkalsemi: En sık Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfomada görülür.

Son zamanlarda malignensi hiperkalseminde bifosfonatlar kullanılmakta; osteoklast inhibisyonu ve bu şekilde kemik rezorpsiyonu önlenerek hiperkalsemi tedavi edilmektedir. Kemik yapısındaki pirofosfatların sentetik analogları olan bifosfonatlar kemikte hidroksiapatite bağlanıp pirofosfatların etkisine direnç oluşturarak kemik yıkımını azaltırlar. Pirofosfonatlar, bir oksijene bağlanmış iki fosfonat içeren ve invitro olarak güçlü kemik rezorpsiyon inhibitörü oldukları gözlenen doğal bileşiklerdir. İn vivo uygulamada ise, bu bileşik fosfatlar tarafından hızla hidrolize edilir ve kemik rezorpsiyonunu azaltmada etkili olamaz. Oysa, bileşikteki oksijenin yerine karbon geçirildiğinde, molekül hidrolize dirençli hale gelmekte ve kemik rezorpsiyonu inhibitörü olarak etkinliğini sürdürmektedir.

Bifosfonatlar; pirofosfat gibi, kalsiyum fosfat kristallerine yüksek afiniteyle bağlanırlar, böylece kristalin büyümesini, kümelenmesini ve çözünmesini inhibe ederler. Bifosfonatlar, bu yolla kemik yıkımını azaltma özelliği yanında kemik yıkımından sorumlu osteoklastların ana hücreden diferansiye olma ve olgunlaşmasını da baskılamakta dolayısıyla sayı ve aktivitede azalmaya neden olurlar. Osteoklast sayısındaki bu azalma sonucu kemikte erozyon kavitelerinin derinliği azalır. Bunun sonucunda periyodik kemik rezorpsiyon ve yeniden yapım aktivitelerinin arasında kalan, inaktif dönemler uzar, sonuçta kemik yıkımı azalır. Kemik hücre kültürlerinde, bifosfonatların çok düşük konsantrasyonlarda koloni sentezini, mineralizasyonu uyardığı ve buna bağlı olarak da osteokalsin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Yine bifosfonatlar, osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklast hücrelerini stimüle eden İL-6 gibi maddelerin üretimini bloke eder. Bu araştırmalardan elde edilen bulgular, bifosfonatların osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibe edici etkisinin kısmen bu sitokinlerin üretimindeki yeni düzenlemeler aracılığı ile olabileceğini ortaya koymaktadır.

Rizolli ve arkadaşları, PTHrP'ün stimüle ettiği kemik rezorpsiyonunun bifosfonatla total olarak inhibe olduğunu, Plotkin ve arkadaşları, bifosfonatlar ve

kalsitoninin osteosit ve osteoblast apoptozisini süprese ettiğini, Hughes ve arkadaşları, bifosfonatların in vitro ve in vivo olarak osteoklastlarda apoptozisi hızlandırdığını saptamışlardır.

Bifosfonatlar başlıca üç gruba ayrılır;

- 1) Birinci Jenerasyon: Etidronat.
- 2) İkinci Jenerasyon: Pamidronate, Clodronate, Tiludronate.
- 3) Üçüncü Jenerasyon: Zolendronate, İbandronate, Risedronate, Olpandronate, Alendronate, Neridronate (58)

Ağrının akut dönemlerinde direkt olarak RT ile karşılaştırmalı bir çalışma olmadığı için bifosfonatların akut etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Amerikan Klinik Onkoloji Birliği bifosfonatların kemik ağrısının tedavisinde analjezik ve lokal RT yerine kullanılmaması ve özellikle osteolitik karakterli metastazlarda sistemik tedavi ile eş zamanlı olarak 90 mg'lık dozda intravenöz olarak pamidronatın tercih edilen tedavi seçeneği olması konusunda görüş bildirmişlerdir (59).

II. Kemik metastazlarının ilerlemesini durdurmaya yönelik tedavi

Habis hastalıklarda iskelet sistemi tutulumu hastalar açısından hiperkalsemi dışında iki önemli soruna yol açmaktadır. Kemik ağrısı ve kırıklar.

II.1. Ağrı palyasyonu

Bifosfonatların analjezik etkilerinin mekanizmaları henüz aydınlatılamamıştır. Ancak bazı invitro ve invivo çalışmalarda PGE2 sentezini önlediklerine dair bulgular elde edilmiştir. Genel olarak bifosfonatların analjezik etkisi birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar. Kemik ağrılarının kontrol altına alınabilmesi için daha etkili oral ajanlar ortaya çıkana kadar intravenöz yolla uygulanan ajanların kullanılması önerilmektedir.

II.2. KM' na ait komplikasyonların önlenmesi

Fonksiyon kaybı, kırık tehditi ve patolojik kırıklara bağlı komplikasyonlar metastatik kemik hastalığında hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Bifosfonatlar bu olayların önlenmesinde önemli bir işlev üstlenmişlerdir.

II.3. Bifosfonatlara ilişkin yeni hedefler:

Bifosfonatlara ait henüz kanıtlanmamış, ancak heyecan uyandıran bir diğer etki iskelet tutulumunun önlenmesidir. KM' lı hastalarda bifosfonat tedavisinin uzun dönem

sonuçları bu yönde olumlu sinyaller vermiştir. Bu çalışmalar invitro ve hayvan deneyleriyle de desteklenmektedir. Bu konuda ortaya atılan bir görüş de osteoklast aktivasyonunu önleyen bifosfonatların kemik kaynaklı büyüme faktörlerinin salınmasını önlediği ve böylelikle kanser hücrelerinin kemik dokusunda yerleşmeleri ve proliferasyonunun engellendiği savunulmaktadır (57).

Tartışmalı bir diğer hasta grubu ise kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans gibi tetkikler sonucunda metastaz saptanan ancak konvansiyonel grafilerle lezyon gözlenmeyen hastaları kapsamaktadır. Bu hastalarda bifosfonat tedavisi ile ilgili bir konsensus yoktur. Sadece sintigrafik inceleme sonucu kemik lezyonu saptanan; ancak herhangi bir radyolojik görüntüleme yöntemiyle kemik destrüksiyonu gözlenmeyen hastalarda ise bifosfonat tedavisine gerek yoktur (59).

2.7.4. Analjezikler

Kanser ağrısında uygulanan tedavi stratejisi Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Basamak sistemi adı verilen bu stratejiye göre basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir.

WHO tarafından üç basamaklı bir sistem önerilmektedir. Bu basamakların üç standart ajanı aspirin ve benzeri nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD), kodein ve morfindir.

İlk basamakta aspirin, parasetamol ve diğer nonsteroidler gibi nonopioid ajanlar yeterli olacaktır. Ağrı şiddetlendiğinde bu ajanlar yetersiz hale gelir. O zaman bu ajanlara ek olarak kodein, tramadol gibi zayıf opioidlerin verilmesi gereklidir. NSAİD ilaçların, özellikle prostaglandin sentezini arttırıcı KM'larında etkili olduğu, etkilerinin periferik olduğu ileri sürülmektedir. Opioid ajanların merkezi etkili olduğu düşünüldüğünde bu ajanlarla kombinasyonu aditif etki göstererek daha etkin olmaktadır.

İkinci basamak ilaçların verilmesine rağmen ağrısı süren veya şiddetlenen hastalarda zayıf opioidlerden morfin ve benzeri opioidlere geçilmesi gereklidir. Morfin ilk seçilmesi gereken ajandır.

Merkezi ve periferik etkili opioid ve nonopioid ilaçların yanı sıra çeşitli adjuvanların da kullanılmasında yarar vardır. Sekonder analjezik adı verilen bu ajanların başında trisiklik antidepressanlar gelmektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin ve kalsitoninin özellikle kanserli hastalarda adjuvan olarak kullanılmasında yarar vardır (60).

2.7.5. Cerrahi Tedavi

Onkolojide, KM'larına bağılı olarak gelişen patolojik fraktürler önemli bir problemdir. Metastatik patolojik fraktürler de, KM'larında olduğu gibi, en çok prostat ve meme kanserleriyle malign melanomlarda meydana gelmektedir. KM'ı olan meme kanserlerinin %41'inde, prostat kanserlerinin %43'ünde ve malign melanomların ise %16'ında patolojik fraktürler gelişmektedir.

Lokalizasyon göz önüne alındığında, organizmada meydana gelen patolojik fraktürlerin %65'ini, femurda meydana gelen kırıklar oluşturmaktadır. İntertorakanterik bölgede olanlar, vücut ağırlığını taşıyan bir bölgede olmaları ve patolojik fraktürlerin büyük bir bölümünü oluşturmalarından dolayı önemlidirler. Üstelik bu bölgede meydana gelen kırıkların fiksasyonu zordur.

Patolojik fraktür gelişen hastaların %40'ı altı ay, %22'si ise bir yıl yaşarlar. Bu yüzden, patolojik fraktürlerin tespiti gerekir. Ayrıca, yapılacak tespit sayesinde, RT için hastanın taşınması mümkün olur ve ağrının azalmasını da sağlar.

Konvansiyonel fiksasyonla birlikte metilmetakrilat (kemik çimentosu) uygulanan hastalarda, tesbit daha sağlam olur ve ağrı da daha büyük ölçüde azalır. Patolojik fraktürden önce yürüeyebilen hastaların, bu yöntemle tesbitten sonra %95' i yine yürüeyebilmektedir.

Patolojik fraktür oluşmadan tesbit yapılırsa, reossifikasyon daha kolay olmakta ve daha iyi neticeler alınabilmektedir. Patolojik fraktür riski taşıyan KM'ı vakalarına, profilaktik internal fiksasyon uygulanabilir. Eğer lezyonlar litik karakterde ise bu bölge kürete edilip, içi kemik çimentosuyla doldurulup konvansiyonel metal fiksasyon uygulanabilir (Şekil 12). Böylece hastayı birkaç gün içinde mobilize etmek mümkün olmaktadır (34).



Şekil 12. Tibia proksimal metafiz ve diafizinde osteolitik metastazı olan bir hastaya uygulanan profilaktik intramedüller çivileme ve metafizer bölgenin kemik çimentosu ile güçlendirilmesi görülmektedir.

Kullanılan cerrahi yöntemler şunlardır:

- 1- Karma osteosentezis: Tümör küretajı ve internal fiksasyondur. Bu yöntem sıklıkla uzun kemik diafizindeki lezyonlarda, femur ve humerusta kullanılır.
- 2- Eklem replasmanı: Femur boynundaki lezyonlarda uygulanan eklem çıkartılıp PMMA (methylmethacrylate) ile endoprotez yerleştirilmesidir.
- 3- Segmental rezeksiyon: Büyük bir segment çıkartılıp yerine PMMA ve protez yerleştirilir. Cerrahi morbiditesinin fazla oluşu nedeniyle nadir uygulanır.
- 4- Cryosurgery: Lokal tümör kontrolünü sağlamak, kanamayı önlemek amacıyla kullanılır.
- 5- Amputasyon: Şiddetli komplikasyonları önlemek amacıyla ya da tümör kontrolünün sağlanamayacağı durumlarda kullanılır. Nadir başvuru olan bir yöntemdir.

Patolojik fraktür sonrası iyileşme Gainor ve Buchet tarafından yapılan 29 hastalık bir çalışmada %36 olarak bulunmuş olup diğer serilerde de buna benzer sonuçlar elde edilmiştir (44). Bonerigo ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada tedavi 3 gruba ayrılmış; bir grup fare kendi haline bırakılmış 2. gruba sadece

radıyoterapı, 3. gruba ise önce cerrahi fiksasyon ve sonrasında 20 Gy external RT uygulanmıştır. Kombine tedavi uygulanan 3. grupta RT ile tümörün oluşturduğu dekstrüksiyon önlenip yapım arttırıldığı için yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (61).

Bütün bu çalışmaların sonucunda patolojik fraktürde iyileşmeyi etkileyen faktörler şu şekilde belirlenmiştir:

1-Tümör tipi: Akciğer, kolorektal tümör ve melanomda iyileşme oldukça az iken, multipl myelom, meme ve böbrek tümörlerinde çok fazladır.

2-Fiksasyon tipi: internal fiksasyon PMMA ile kombine edildiğinde iyileşme oranı artar.

3-Yaşam süresi: Altı aydan fazla yaşam süresi beklenen tümörlerde iyileşme daha fazladır.

4- Kemoterapi: Kemik onarım yönünden çok az etkisi vardır.

Kauda equina veya spinal kord kompresyonu ağrı, kuvvet kaybı, parestezi, gaita-idrar inkontinansı, konstipasyon veya diare ile birlikte olabilir. Sıklıkla akciğer ve meme kanserlerinin vertebra metastazlarına bağlı olarak gelişir ve özellikle torasik vertebralarda görölür. Yapılan alışmalarda KM'lı olguların %9-20'sinde geliştiği gösterilmiştir (3, 44). Tedavide yüksek doz steroid başlangıç basamağı olup yapılacak tedavi için karar vermede ve hazırlıkta zaman kazandırır. Cerrahi dekompresyon uygulanacak olgularda tutulum 2-3 segmentten daha az ve tahmini yaşam süresi birkaç haftadan uzun olmalıdır. Dekompresyon parapleji veya üriner retansiyon gelişiminden itibaren 24-30 saat içerisinde uygulanmalıdır. Geç kalınmış vakalarda ağrı ve duyu kusurunda düzelme olurken mesane ve motor fonksiyonda geri dönüş çok nadirdir (44).

2.7.6. Radyonüklid Tedavi

Tedaviye refrakter metastatik ağrılarda radyonüklid tedavi günümüzde başarı ile uygulanmaktadır. Tedavi sistemik uygulandığından (sistemik radıyoterapı) multipl metastatik odakların aynı anda tedavi edilebilmesine olanak tanımaktadır. Sistemik radıyoterapinin amacı, ağrıyı azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmek, opioidlere, radıyoterapiye ve kemoterapiye gereksinimi azaltmak ve hastalığın gidişatını ve sağkalımı iyileştirmek olarak özetlenebilir. Birkaç dakika süren intravenöz injeksiyon yoluyla verilen radyoizotop, vücutta osteoblastik aktivite gösteren tüm hedeflere

ulaşarak tedavi edici etkisini gösterir. Bu nedenle bu tedavi metoduna “targeted radiotherapy” (hedefleyici radyoterapi) de denilmektedir. Kemik ağrı palyasyonunda sistemik radyoterapinin tam ya da parsiyel başarı oranı hastaların %60’ı ile %90’ı arasında değişir. Ağrı azalması tedavinin ilk günlerinde başlayabileceği gibi ikinci veya nc haftayı bulabilir ve kullanılan ajana göre değişmek üzere, tek injeksiyonu takiben aylar boyunca sürebilir. Böylece analjeziklere gereksinim azalır ve hastaların yaşam kalitesi artar. Tedaviye yeterince yanıt alınamadığı ya da başarılı tedaviden sonra ağrıların nüks etmeye başladığı günlerde yeniden tedavi güvenle yapılabilir. Yeniden tedavi ilk tedavi kadar, hatta bazen daha etkili şekilde ağrı palyasyonu sağlar (69).

Metastatik kemik ağrıları için, ilk defa 1942 yılında P-32 ortofosfat kullanılmıştır. P-32'nin etki mekanizması, hızlı bir şekilde büyüyen tümör hücrelerinin DNA ve RNA'sı tarafından tutulması ile açıklanmaktadır. Böylece tümör hücrelerinde birikerek, KM'larına etkili olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda, P-32'ye göre bazı avantajları olduğu iddia edilen Stronsiyum 89 (Sr-89), metastatik kemik ağrılarının tedavisi için önerilmektedir. Sr-89 uygulanan kanserli hastalarda, kanserin histopatolojik olarak gösterilmesi, kemik sintigrafisinde artmış metastatik aktivite, en az üç aylık yaşam ümidi ve diğer tedavilere yanıtızlık gibi şartlar aranmaktadır.

Radyonüklid tedavi için hasta seçiminde aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurulmalıdır;

- 1) Ağrı KM'ına bağlı olmalı, analjeziklere yanıt kötü olmalıdır,
- 2) Tc-99m MDP kemik sintigrafisi ile metastatik odaklar gösterilmelidir,
- 3) Hastanın kritik trombositopenisi ve lökopenisi olmamalıdır,
- 4) Ağrı böbrek yetmezliği olmamalıdır,
- 5) Beklenen yaşam süresi en az üç ay olmalıdır,
- 6) Sistemik radyonüklid ağrı palyasyonu sadece yaygın metastazları olan ve çok ilerlemiş olgularda değil, daha sınırlı metastatik odakları olan hastalarda da endikedir. Hatta metastatik kemik tutulumunun erken evrelerinde olup orta derecede ağrılı ve performansı etkilenmemiş hastalarda uygulandığında, bu hastalarda daha uzun süreli ve tam ağrı palyasyonu görülmektedir (69).

2.7.7. Radyoterapi

İskelet sistemini tutan en yaygın neoplazmlar metastatik kanserlerdir. Metastatik kanserlerde, primer kemik tümörleri gibi en iyi cerrahi, tıbbi ve radyasyon onkologlarının birarada yaklaşımı ile tedavi edilir. RT kemiğe yayılan kanser için etkili bir tedavi yöntemidir (37, 62). KM'lerinde radyoterapinin amacı hastanın geri kalan yaşamında semptom ve disfonksiyonlarını önlemek veya rahatlatmaktır. RT palyatif ve profilaktik amaçlı kullanılır. Palyatif olarak kemik ağrısı, patolojik fraktür oluşumlarında, periferik sinir basısında ve spinal kord basısında; profilaktik olarak, kord basısı riski ve patolojik fraktür riski olan olgularda uygulanır.

KM'na bağlı ağrı çok sık görülen klinik problemdir. Hastaların %65-75'inde ağrı ve hareket bozukluğu vardır. RT KM ağrılarında seçilebilecek en iyi tedavi seçeneğidir. Metastaza bağlı kemik ağrılarında diğer tedavi seçenekleri RT kadar etkili değildir. Ağrıya sebep olan mekanizmalar çeşitlidir. Bunlar arasında kemik invazyonu ve bölgesel destrüksiyon, vertebra çökmesi, patolojik fraktür, sinir kökü basısı, kas spazmı, yumuşak doku invazyonu, periostitis ve eklem insitabilitesi sayılabilir (14).

Radyoterapiyle hastaların %80-90'ında ağrıya yanıt alınırken, %40-60'ında tam kontrol sağlanır. Tedaviden sonra ağrı yanıtı genelde ilk 48 saatte başlar, 4 hafta içinde belirgin hale gelir ve yanıt alınan hastaların %70'inde bu kalıcı yanıttır. Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber tümörde küçülme, erken dönemde inflamasyonun azalması, normal kemik hücrelerinin etkilenecek kimyasal ağrı medyatörlerinin salgılanmasının azalması, geç dönemde RT'ye sekonder kalsifikasyon ve ossifikasyonların gelişmesi mekanizmalarının etkili olduğu düşünülmektedir (8, 62).

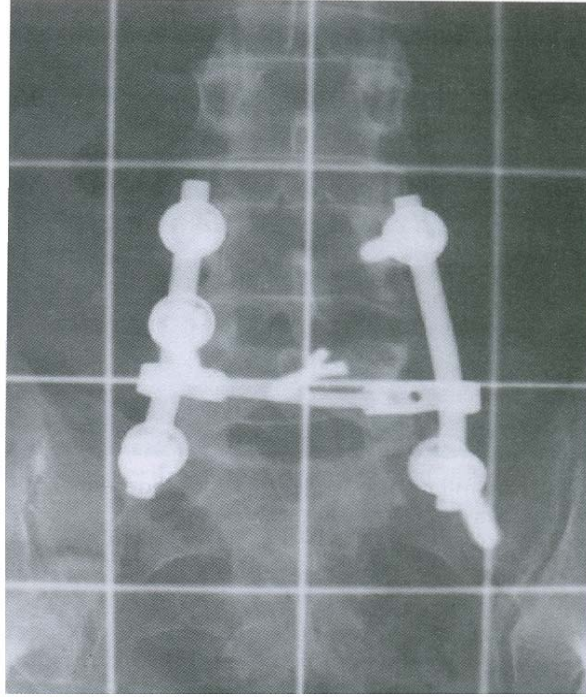
Eksternal radyoterapi, kırılmamış kemikteki lezyonların %65-85'inde reosifikasyon sağlar. Yanıtları primer hastalığın histopatolojisi ve tümörün yaygınlığı etkilemektedir. Radyoterapiden sonra osteoblastik aktivite artmakta ve tümörden boşalan yerlerde rekalsifikasyon gerçekleşmektedir. 20-30 Gy'lik ışınlamadan 3-6 hafta sonra rekalsifikasyon başlayıp 2. ayda maksimum düzeye çıkmaktadır. Bu da radyolojik olarak gözlenebilmektedir (6).

En uygun RT tekniğinin tesbit edilmesiyle, hastaların %80-90'ı dışarıdan radyasyonla etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Radyasyon alanı basit direkt filmler, kemik sintigrafileri, myelogramlar, BT ve MRI gibi yöntemlerle elde edilen bilgilerle

planlanabilir. Radyasyon alanlarında bulunan kemik iliğinin etkilenmesi, özellikle myelosupresif kemoterapi alan hastalar için önemlidir. Bütün hastaların kan değerleri tedavi boyunca dikkatle takip edilmelidir (37).

RT doz ve fraksiyonuna karar verilmesinde, hastanın genel durumu, mobilitesi, beklenen yaşam süresi, metastaz yerleri, sayısı, lokalizasyonu, fraktür riski varlığı, kemik iliği fonksiyon düzeyi, daha önce uygulanan tedaviler, hastaya uygulanması planlanan diğer tedavilerle kombinasyonu yanında radyoterapinin bulantı, kusma, ishal ve erken kemik iliği baskılanması gibi erken yan etkiler ile geç yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Hastanın ağrısının düzeyi, analjezik gereksinim düzeyi ve potansiyel reirradiasyon gereksinimi de değerlendirilmesi gereken faktörlerdendir (74, 75).

Çok yaygın KM'larında geniş alan yarım-vücut ışınlaması gerçekleştirilebilir. Üst yarım-vücut ışınlamada tek fraksiyonda 6-7 Gy ışınlama ve alt yarım-vücut ışınlamada 6-8 Gy ışınlama %75 ağrı kontrolü sağlamaktadır. Bu etki 24-48 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Geniş alan ışınlamaların yan etkileri dar alan ışınlamaların yan etkilerinden fazladır. Özellikle gastroenterolojik etkiler ilk 12-24 saat içinde bulantı, kusma ve ishal olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer semptomlar alopesi ve kemik iliği depresyonudur. Geniş alan ışınlamalardan sonra ağrıda nüks olursa dar alan ikinci kez ışınlamalar emniyetle yapılabilir. Patolojik fraktürde ilk olarak tercih edilmesi gereken tedavi cerrahi fiksasyon olmalıdır. Ancak hastanın genel durumu kötü ise RT, ağrıların palyasyonu için iyi bir seçenektir. Eğer hastaya fiksasyon operasyonu uygulanmışsa genelde post-operatif RT uygulanmalıdır. Aksi takdirde operasyon bölgesinde arta kalan tümör hücreleri progrese olup ağrıya ve mevcut protezin fonksiyon kaybına sebep olabilmektedir. Takılan protez fiksasyon için kemiğin medullasına doğru çakıldığından kalıntı tümör hücrelerini erişebildiği yere kadar taşıyabilmektedir. Bu sebepten dolayı RT alanı tüm protezin şaftını alacak şekilde geniş olmalıdır. Şekil 13'de L5'deki metastaza uygulanan fiksasyon operasyonu sonrası, RT için planlanan tedavi alanının simülasyon filmi görülmektedir (Şekil 13).



Şekil 13. L5'deki metastaza uygulanan fiksasyon operasyonu sonrası, RT için planlanan tedavi alanının simülatör filmi.

Patolojik kırıklarda cerrahi stabilizasyon sonrası RT uygulamaları ile ilgili çok sayıda hasta içeren çalışma olmamakla beraber RT uygulaması önerilmektedir. Townsend'in retrospektif çalışmasında cerrahi ve RT uygulanan hastalar sadece cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırılmıştır. Buna göre RT uygulanan hastalarda normal fonksiyonlara dönüş daha yüksek oranlarda görülmüş (%53 vs %11.5, $p<0.01$) ve tekrar fraktür gelişimi ve operasyon girişimi de daha az olarak bulunmuştur. (%3 vs %15, $p=0.03$) (63).

Özellikle uzun ve yük taşıyan kemiklerde patolojik fraktür ortaya çıkmadan yapılan ışınlamalar patolojik fraktürün oluşmasını en aza indirmektedir. Vertebral metastazlar yumuşak doku invazyonu gelişmeden veya çökme olmadan semptom vermezler. Ancak vertebranın korpusundaki destrüksiyon metastazın büyüklüğü ve yaygınlığı dikkate alınarak nörolojik semptom gelişmemesi için koruyucu ışınlama yapılabilir. Fakat bu durum standart kriterlere henüz oturmuş değildir (14).

Radyobiyojik etki fraksiyon dozu ve total doza bağlıdır. Yüksek fraksiyon dozu ve total doz lokal kontrolü artırmakla beraber, bulantı, kusma ve ishal gibi erken yan etkiler ve miyelosupresyon gibi kronik yan etkiler de artan fraksiyon dozu ve total

dozla artar. Benzer şekilde RT hacmi arttıkça erken ve geç yan etkiler artar. Özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastalarda yan etki oranını düşürmek amacıyla küçük fraksiyon dozlarıyla RT uygulanması, yaşam beklentisi kısa olan hastalardaysa yüksek fraksiyon dozuyla RT uygulanması tercih edilmelidir (74).

Geçici olmayan anemi, hiperkalsemi ve dört yada daha fazla metastaz olması RT için olumsuz prognostik faktörlerdir. Lokalize ağrısı olan, dörtten az, çok ilerlememiş metastazı bulunan, hiperkalsemisi bulunmayan, yürüyebilir durumdaki hastalar uzun dönem başarılı bir palyatif tedavi adaydırlar (33).

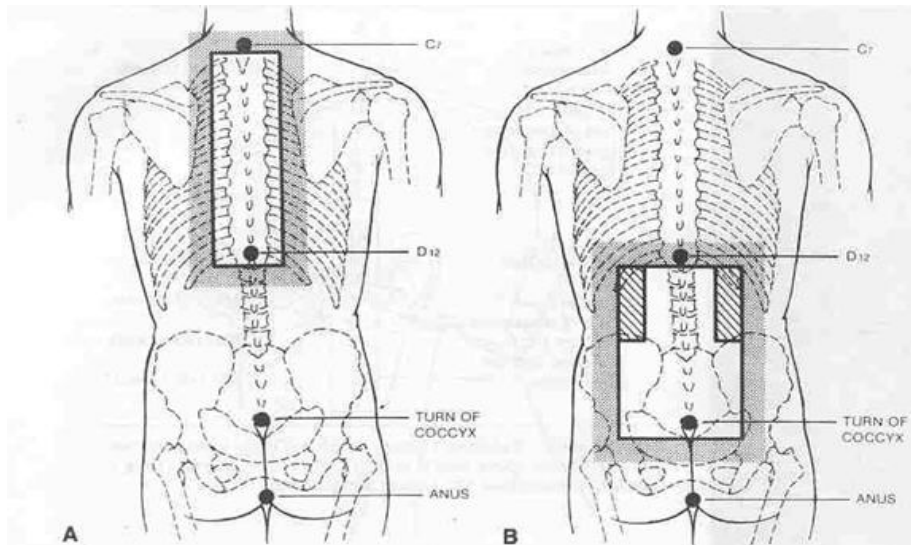
Metastaz oluşmuş kemikte palyatif RT sınırlı bir alana verilmelidir. Ancak vertebra, bir kısmının tedavi edilmemesi durumunda hastalık tekrar oluşabileceğinden dikkatli planlama gerektiren önemli bir bölgedir. Tedavi esnasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da, spinal kord tolerans dozunun aşılması gerektiğidir(1).

KM'larında RT teknikleri 2 temel prensibe dayalıdır:

1- Lokal alan RT

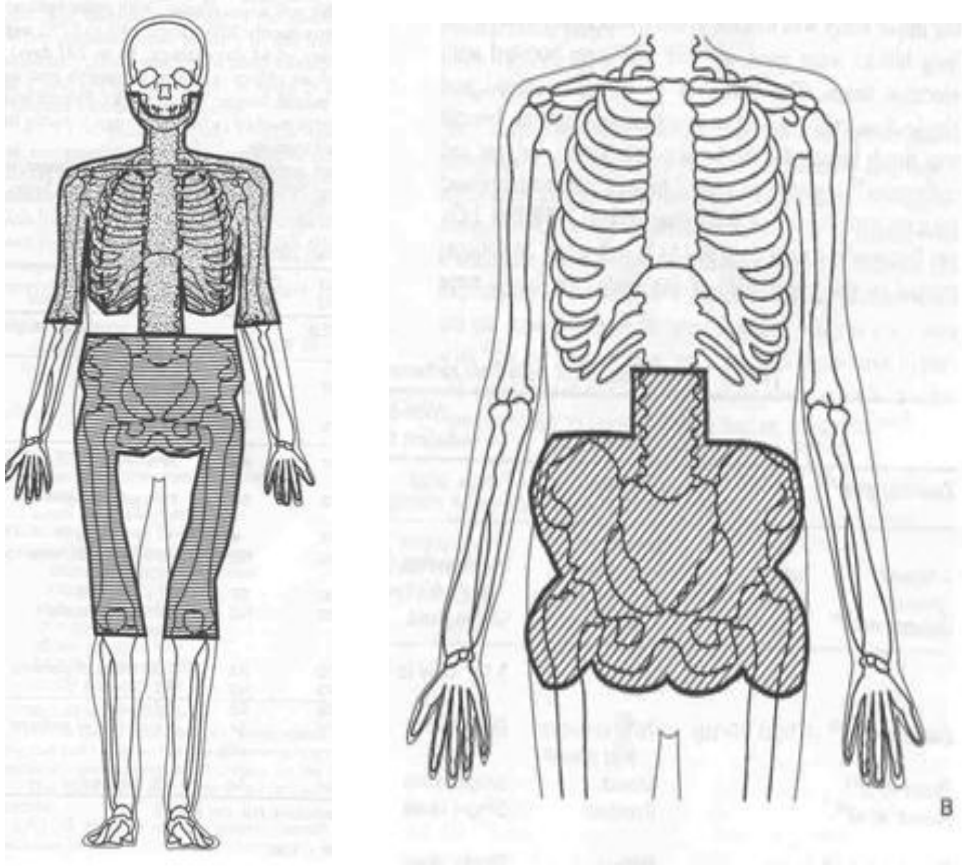
2- Geniş alan RT (Tüm vücut ışınlaması, yarım vücut ışınlaması)

Lokal alanlardan RT verilirken kullanılan optimal doz ve fraksiyon şemaları; palyasyonun süresi, kırık riskinin fazlalığı, metastaz sayısı, lokalizasyon, mobilite, tedavinin oluşturabileceği yan etkiler ve diğer tedavilerle etkileşim göz önüne alınarak hastanın hayat beklentisi ve genel durumuna göre belirlenir (14, 62). Şekil 14'te örnek bir lokal alan RT alanı görülmektedir (Şekil 14).



Şekil 14. Lokal alan radyoterapi.

Geniş alan RT oldukça kompleks bir tekniğe sahiptir. Radyoterapide kullanılan cihazlar 40-40 cm² alanı tedavi edebilecek şekilde düzenlenmiştir. Daha geniş alanların tedavisinde hasta cihaz uzaklığı standart olan 80-100 cm den 2-3 metreye çıkmakta kalibrasyon ve dozimetrik ölçümler zorlaşmaktadır. Klinik olarak oluşabilecek yan etkiler artmakta ve hastanın tedaviye tolerabilitesi düşmektedir. Şekil 15’de örnek bir geniş alan RT alanı görülmektedir (Şekil 15).



Şekil 15. Geniş alan radyoterapi

KM’larının tedavisinde kullanılan radyoterapinin hedefi, ağrıyı ve bunun sonucu olarak analjezik ihtiyacını azaltmak ya da ortadan kaldırmak, hareketliliği sağlamak, yatağa bağımlılıktan kurtarmak, lokal tümör büyümesini engellemek, kord kompresyonu ve patolojik kırık gelişimine mani olmaktır (17, 37).

KM'lerinde RT endikasyonları;

1- Palyatif tedavi

- a) kemik ağrısı
- b) sinir veya spinal kord kompresyonu
- c) patolojik fraktür

2-Proflaksi

- a) sinir veya spinal kord kompresyonu
- b) patolojik fraktür

Bu olgularda yaşam süresinin nispeten kısa oluşu, ağrı veya kırık nedeniyle başkasına bağımlı yaşam sürmeleri, ağrının neden olduğu sosyal ve psikolojik problemler gözönüne alınarak seçilecek tedavi şeması az yan etkili ve kısa süreli olmalıdır. Yaşam beklentisi düşük hastalarda veya ikinci kez ışınlama gereksiniminde tek doz 6-8 Gy ışınlama kullanılabilir (16). Bu konuda retrospektif, nonrandomize ve randomize prospektif çok sayıda, geniş serili çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda ağrı değerlendirmesi tedaviden önce ve sonrasındaki 1-3-6. ve 12. aylarda hastadan alınan bilgilere göre yapılmış analjezik kullanımı da ayrı olarak derecelendirilmiştir.

Ağrı palyasyonu değerlendirilmesi Tablo IV'te gösterildiği şekilde yapılmıştır.

Tablo IV: Ağrı palyasyonu değerlendirilmesi

Tam yanıt	Tam ağrı kaybı
Kısmi yanıt	%50 ve üzerinde ağrı kaybı
Minimal yanıt-yanıt yok	Tedaviyle belirgin değişiklik yok
Progresyon	Ağrıda artış

RT'ye bağlı olan değişiklikler, RT parametrelerine (doz, fraksiyon, süre, ışın tekniği vb.), ışınlanan normal doku hacmine, hücre ve doku özelliklerine, ışın duyarlaştırıcıların veya kemoterapotik ilaçların RT ile beraber kullanılıp kullanılmaması gibi faktörlere bağlıdır.

Lokal alan ışınlanmasında komplikasyonlar ortaya çıkış zamanlarına göre üç grupta incelenmektedir.

1-Akut komplikasyon; RT sırasında ortaya çıkar genellikle ışınlanan organ veya dokunun hızlı yinelenen hücrelerinin kaybı, hiperemi ve genellikle ödemle karakterize değişikliklerdir. Işınlanan doku veya organın inflamasyonu şeklindedir (ör: mukozit, rektit gibi).

2-Subakut komplikasyon; RT bitimini takip eden birkaç hafta ile üç ay arasındaki bir sürede ortaya çıkarlar. Radyasyon pnomonisi, radyasyon hepatiti, nefriti, karditi, subakut radyasyon myelopatisi (Lhermitte fenomeni) ve subakut demiyelinizan ensefalopati şeklinde tanımlanan reaksiyonlardır.

3-Geç komplikasyonlar; RT bitimini takip eden altıncı aydan sonra, bazen yıllar sonra ortaya çıkan bu komplikasyonlar, kısmen iyonizan ışınların damarlarda yaptığı kalıcı hasara (kronik radyasyon endarteriti) ve kısmen de ışınlanan dokunun parankim hücre ve destek dokusu kayıplarına bağlıdır. Sonuçta dokularda iskemi ve beslenme yetersizliğine bağlı ülser, nekroz, perforasyon, hemoraji ve fistüller gelişir. Parankim hücre kayıplarına bağlı kronik radyasyon hasarı (örn: kronik radyasyon perikarditi) ve organ atrofileri (örn: kemik iliği hipoplazisi, hipopitüitarizm) oluşur. Fibrozise bağlı strüktür (örn.özefagus, üreter strüktürleri, periton yapışıklıkları) görülür (64).

Düşük-Doz Tüm Vücut Işınlamasında Komplikasyonlar: Düşük-doza tüm vücut ışınlanmasının majör yan etkisi, genellikle 1.0-1.5 Gy'i aşan dozlarda meydana gelen, trombositopenidir.

Yüksek-Doz Tüm Vücut Işınlamasında Komplikasyonlar: Mide bulantısı, kusma ve ishal, tek bir fraksiyonda 8-10 Gy tüm vücut ışınlanması ile gözlenen en sık, erken yan etkilerdir. Ağız kuruluğu, gözyaşı üretiminde azalma ve boğaz ağrısı 10 gün içinde gelişir. Tüm vücut ışınlanmasına has bir yan etki, genellikle ışınlanmanın ilk gününde oluşan ve 24-48 saat içinde gerileyen, parotis şişliğidir (parotitis). Hepatomegali, asit, sarılık, ensefalopati ve kilo alımıyla karakterize, karaciğerin venookluziv hastalığı, olguların %10-20'sinde meydana gelir. İnterstisyel pnömoni, katarakt gelişimi, primer gonadal yetmezlik, tiroid disfonksiyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastaların çoğunda meydana gelmektedir. Yoğun kemoradyasyon ve KİT sonrası 10 yıl içinde, ikinci bir tümör gelişme riski, yaklaşık %20 olarak tahmin edilmektedir.

Yarım Vücut Işınlamasında Komplikasyonlar: Hematolojik toksisite (kemik iliği baskılanması) genellikle 4-6 hafta içinde kaybolur. Üst yarım vücut ışınlamasının dozu 6 Gy'de sınırlandırılırsa, potansiyel ölümcül interstisyel pnömoni önlenir (65)

Re-irradiasyon gerekliliği tek fraksiyon uygulamaları ve radyobiolojik olarak düşük dozlarda daha fazladır. Yeterli analjezi sağlanamayan hastalarda başlangıçta tek fraksiyon uygulanmışsa reirradiasyon, multipl fraksiyon uygulanmışsa analjezik dozunun artırılması tercih edilmektedir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2002- 2007 yılları arasında ağrılı KM nedeniyle tedavi gören 348 hasta, ağrı palyasyonu açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

Kanser tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış, KM'ına ait ağrı nedeniyle RT uygulanan, ilk kontrollerinde ağrı yanıtları değerlendirilmiş olan, RT ile eşzamanlı KT almamış olan, daha önce aynı lokalizasyona yönelik RT almamış olan, KM'ları direkt grafi, tüm vücut kemik sintigrafisi, MR ve/veya BT ile saptanan 85 yaş altındaki vakalar çalışmaya dahil edildi. (Tablo V)

Tablo V. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Histopatolojik kanser tanısı olması
KM'ına ait ağrı yakınması olması
İlk kontrollerinde ağrı yanıtının değerlendirilmiş olması
RT ile eşzamanlı KT almamış olması
Daha önce aynı lokalizasyona yönelik RT almamış olması
KM'larının direkt grafi, tüm vücut kemik sintigrafisi, MR ve/veya BT ile saptanmış olması
Yaş'ın 85 ve altında olması

Çeşitli nedenlerle kendileri tedaviyi tamamlamamış ve ağrısız KM'ı olan hastalar çalışmaya alınmadı. 348 olgu dosyalardan retrospektif taranarak 156 hastanın farklı, toplam 228 tedavi alanı değerlendirmeye alındı. 192 hastanın 67'si tedaviyi yarım bıraktığı için, 125'i ağrısız KM olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda ağrı palyasyonuna etkileri yönünden araştırılan hasta parametreleri (yaş, cinsiyet, KPS, analjezik kullanımı) , tümör parametreleri (primer tümörü, histolojisi, KM sayısı, diğer metastaz varlığı, KM lokalizasyonu, primer hastalık durumu) ve tedavi parametreleri (fraksiyon dozu, toplam doz, tedavi alanı büyüklüğü) ağrı palyasyon oranları değerlendirilerek, palyatif RT yanıtını etkileyen faktörler olarak incelenmiştir.

Ağrı palyasyon yanıtı; ağrı yanıtı yok (< %50) ve ağrı yanıtı var (≥ %50) olarak iki grupta ele alındı.

Olguların en küçüğü 10 yaşında, en büyüğü 84 yaşında olup, yaş ortalaması 57.49 ± 12.45 idi. Olguların 106'sı (% 68) erkek, 50'si (%32) kadın olup erkek, kadın oranı: 2.12 idi. Olguların 133'ünde (%58.3) analjezik kullanımı varken, 95'inde (%41.7) analjezik kullanımı yoktu. Olguların 175'inde (%76.8) KPS 60-100 iken, 53'ünde (%23.2) KPS 10-50 idi. Çalışmamızda palyatif RT yanıtına etkileri araştırılan **hasta parametreleri** Tablo VI'de görülmektedir.

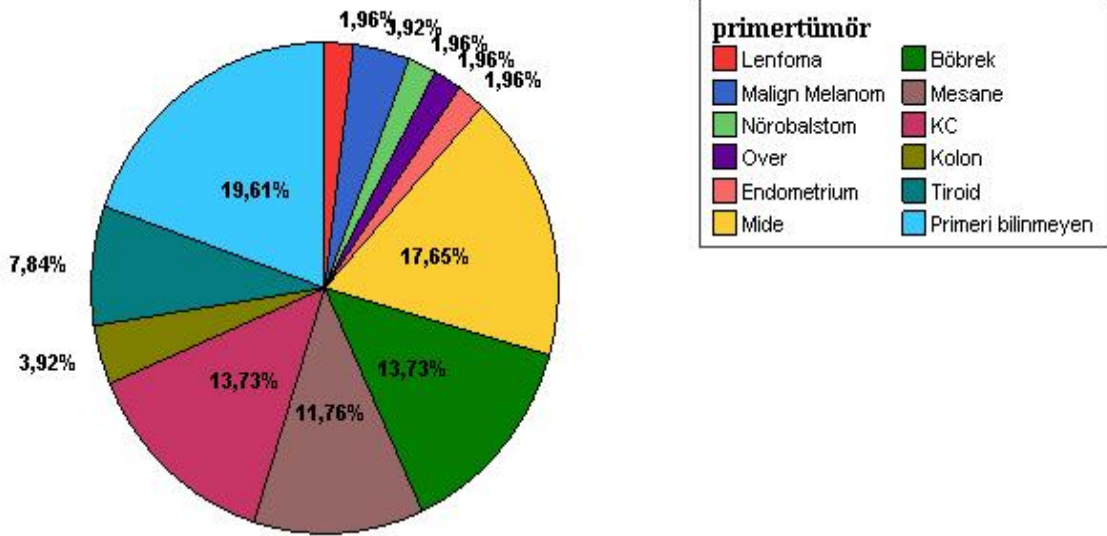
Tablo VI. Ağrılı KM'lı olguların hasta parametreleri.

HASTA PARAMETRELERİ*	Olgu Sayısı	%	Ortalama ± Standart sapma
Yaş	228		$57,49 \pm 12,45$
Cinsiyet			
Erkek	150	65.8	
Kadın	78	34.2	
Analjezik kullanımı			
Var	133	58.3	
Yok	95	41.7	
KPS			
60-100	175	76.8	
10-50	53	23.2	

- Çalışmamızda 106'sı erkek, 50'si kadın olan toplam 156 olguya ait tedavi alan sayısı (228) değerlendirmeye alınmıştır

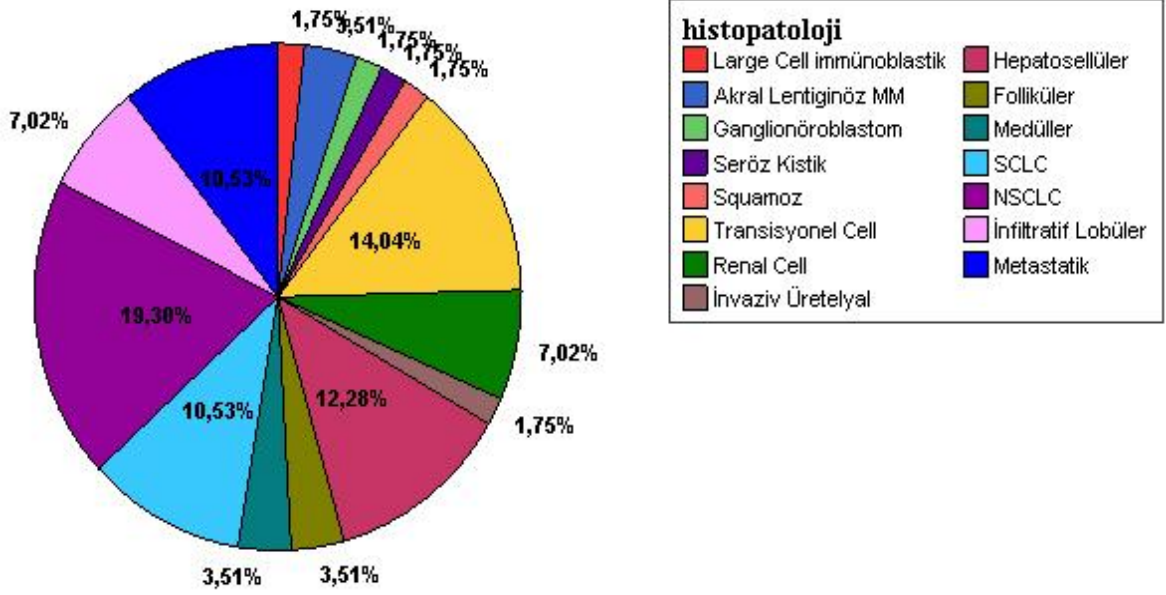
Çalışmaya alınan olguların primer tümör bölgeleri, 81'inde (%35.5) akciğer, 51'inde (%22.4) meme, 45'inde (%19.7) prostat ve 51'inde (%22.4) diğer tümör bölgeleri idi. Diğerleri grubunun; 10'unu (%4.4) primeri bilinmeyen, 9'unu (%3.9) mide, 7'sini (%3.1) böbrek, 7'sini (%3.1) karaciğer, 6'sını (%2.6) mesane, 4'ünü (%1.8) tiroid, 2'sini (%0.9) malign melanom, 2'sini (%0.9) kolon, 1'ini (%0.4) lenfoma, 1'ini (%0.4) nöroblastom, 1'ini (%0.4) over ve 1'ini (%0.4) endometrium oluşturmakta idi.

Diğerleri grubunda değerlendirilen primer tümör bölgelerinin kendi aralarındaki dağılımı Şekil 16'da görülmektedir.



Şekil 16. Diğerleri grubundaki primer tümör dağılımı.

Olguların 86'sında (%37.7) histopatolojik tanı adenokarsinom, 47'inde (%20.6) infiltratif duktal karsinom, 38'inde (%16.7) epidermoid karsinom ve 57'sinde (%25) diğer histopatolojik tipler idi. Diğerleri grubunun; 11'ini (%4.8) NSCLC, 8'ini (%3.5) Transisyonel Cell, 7'sini (%3.1) Hepatosellüler, 6'sını (%2.6) SCLC, 6'sını (%2.6) Metastatik karsinom, 4'ünü (%1.8) Renal cell, 4'ünü (%1.8) İnfiltratif lobuler, 2'sini (%0.9) Akral Lentiginöz MM, 2'sini (%0.9) Folliküler, 2'sini (%0.9) Medüller, 1'ini (%0.4) Large Cell immünoblastik, 1'ini (%0.4) Ganglionöroblastom, 1'ini (%0.4) Seröz kistik ve 1'ini (%0.4) Squamoz karsinom oluşturmakta idi. Diğerleri grubunda değerlendirilen histopatolojik tiplerin kendi aralarındaki dağılımı Şekil 17'de görülmektedir.



Şekil 17. Diğerleri grubundaki histopatolojik tip dağılımı.

Olguların 133'ünde (%58.3) metastaz sayısı multipl, 95'inde (%41.7) ise metastaz sayısı soliter olarak bulundu. Olguların 146' sında (%64) sadece kemik metastazı, 82'sinde (%36) ise kemik haricinde diğer organ metastazları da mevcuttu. Olguların 133'ünde (%58.3) vertebra metastazı, 54'ünde (%23.7) ekstremitte metastazı, 35'inde (%15.4) pelvis metastazı ve 6'sında (%2.6) diğer metastazlar vardı.

Primer hastalık durumunda, 154' ü (%67.5) kontrol altında ve 56' sını (%24.6) aktif iken 18'inde (%7.9) ise primer hastalık durumu bilinmiyordu. Çalışmamızda palyatif RT yanıtına etkileri araştırılan **tümör parametreleri** Tablo VII'da görülmektedir.

Tablo VII. Ağırlı KM'lı olguların tümör parametreleri.

TÜMÖR PARAMETRELERİ	Olgu Sayısı	%
Tümör primeri		
Akciğer	81	35.5
Meme	51	22.4
Prostat	45	19.7
Diğerleri	51	22.4
Histolojisi		
Adenokarsinom	86	37.7
İnfiltratif duktal karsinom	47	20.6
Epidermoid karsinom	38	16.7
Diğerleri	57	25
Metastaz sayısı		
Multipl	133	58.3
Soliter	95	41.7
Diğer metastaz varlığı		
Kemik	146	64
Kemik + kemik dışı	82	36
Metastaz alanı		
Vertebra	133	58.3
Ekstremitte	54	23.7
Pelvis	35	15.4
Diğerleri	6	2.6
Primer hastalık durumu		
Primer kontrol altında	154	67.5
Aktif hastalık	56	24.6
Bilinmiyor	18	7.9

Çalışmaya alınan olguların 123'üne (%53.9) günlük 150-250 cGy fraksiyon dozu ve 105'ine (%46.1) ise günlük 300-600 cGy fraksiyon dozu uygulanmıştı. Olguların 142'sine (%62.3) total doz 40 Gy'in altında, 86'sına (%37.7) ise 40 Gy ve/veya üstünde verilmişti. Tedavi alanı büyüklüğü 118 olguda 12 cm² ve/veya üzerinde, 110 olguda (%48.2) ise 12 cm²'den küçük bulunmuştu. Çalışmamızda palyatif RT yanıtına etkileri araştırılan **tedavi parametreleri** Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VIII. Ağırlı KM'lı olguların tedavi parametreleri.

TEDAVİ PARAMETRELERİ	Olgu Sayısı	%
Fraksiyon dozu		
150-250 cGy	123	53.9
300-600 cGy	105	46.1
Total doz		
> 40 Gy	142	62.3
≤ 40 Gy	86	37.7
Alan büyüklüğü		
≥12 cm ²	118	51.8
<12 cm ²	110	48.2

Tedavi planlamaları; lezyon bölgeleri koronal ve sagittal planda iki boyutlu görüntü veren konvansiyonel simülatör (Nucletron sistem 300) ile planlandı. Vertebra tutulumu olan hastalar haricinde olgular, radyolojik olarak görülebilen tümör sınırları en az 2-3 cm'lik sağlam doku içerecek şekilde ön-arka karşılıklı paralel alanlardan, kobalt'da kaynak hasta cildi mesafesi (SSD) 80 cm, linac' da SSD 100 cm olacak şekilde veya izosentrik olarak, tümör dozu yarı derinlikte hesaplanarak ışınlanmışlardı. Vertebra metastazlarında ise 5 cm derinlikte tek arka alan tekniği kullanılmış ve tedavi alanına aşağıda ve yukarda birer sağlam vertebra dahil edilmişti. Korunması gereken bölgeler için gerekli koruma kobalt'da kurşun blok, linac'da multi leaf colimator (mlc) ile sağlandı.

Radyoterapi, kliniğimizde bulunan Theretron 780-C markalı Co 60 teleterapi cihazı ve Clinac Varian marka 3149 seri numaralı DHX model, 6 MV ve 18 MV foton enerjilerine ve çoklu elektron enerjilerine sahip olan lineer hızlandırıcı tedavi cihazı ile external RT olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda RT bitiminden sonraki birinci aydaki ağrı yanıtı temel alındı. Çalışmaya dahil edilen 228 tedavi alanı, RT başlangıcında, RT sırasında haftada bir, RT bitiminde ve sonrasında 4.haftada kontrol edildi. Yaşayan hastalar daha sonra aylık kontrollerle izlendi.

İstatistik Elde edilen tüm veriler Excell 2000 for Windows ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS Inc., Chicago, IL) 13.0 for Windows programında kaydedildi. İstatistikler için SPSS programından yararlanıldı. Grafik ve tabloların yapımında Excell 2000 ve SPSS programları kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılımı test edildikten sonra student T testi ile karşılaştırıldı. Gruplu değişkenlerin karşılaştırılması için pearson ki-kare ve süreklilik düzeltilmeli ki-kare analizi yapıldı. Veriler yüzde oranları ile gösterildi. Ayrıca; ağrı yanıtı değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi uygulandı. Risk katsayısı ve güven aralığı değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 228 tedavi alanından 173 tedavi alanında (%75.9) ağrıya yanıt alınmışken, 55'inde (%24.1) ağrıya yanıt yoktu (Tablo IX).

Tablo IX. Olguların ağrı yanıtı dağılımı.

Ağrı yanıtı	Sayı	Yüzdesi (%)
Yanıt var	173	75.9
Yanıt yok	55	24.1

Yanıt değerlendirmesinde, tüm parametreler tek tek incelenerek ağrı yanıtını etkileyen faktörler tespit edilmeye çalışıldı. Ağrı yanıtı var ve yok olarak iki grupta incelenen olguların hasta, tümör ve tedavi parametrelerine ait parametrelerin karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmesi tablo X'da görülmektedir.

Tablo X. Olgularımızda gözlenen hasta, tümör ve tedavi parametreleri ile ağrı yanıtı arasındaki ilişki.

Değişkenler	Ağrı Yanıtı		P
	Var	Yok	
Yaş	58.75 ± 11.40	53.53 ± 14.73	0.006*
Cinsiyet			
Erkek	% 80 (n = 120)	% 20 (n =30)	0.064
Kadın	% 67,9 (n =53)	% 32,1 (n=25)	
Analjezik Kullanımı			
Var	% 76,7 (n =71)	% 23.3 (n=24)	0.855
Yok	% 74.7 (n=102)	% 25.3 (n =31)	
KPS			
60-100	% 80.6 (n =141)	% 19.4 (n =34)	0.005*
10-50	% 60.4 (n =32)	% 39.6 (n =21)	
Primer Tümör			
AC	% 79 (n = 64)	% 21 (n = 17)	0.038*
Prostat	% 88.9 (n =40)	% 11.1 (n = 5)	
Meme	% 68.6 (n = 35)	% 31.4 (n = 16)	
Diğerleri	% 66.7 (n = 34)	% 33.3 (n = 17)	
Histolojik Tip			
Adenokarsinom	% 80.2 (n =69)	% 19.8 (n = 17)	0.600
İnfiltratif duktal Karsinom	% 70.2 (n = 33)	% 29.8 (n = 14)	
Epidermoid Karsinom	% 76.3 (n = 29)	% 23.7 (n = 9)	
Diğerleri	% 73.7 (n = 42)	% 26.3 (n = 15)	
Metastaz Sayısı			
Multipl	% 72.9 (n =97)	% 27.1 (n =36)	0.283
Soliter	% 80.0 (n =76)	% 20.0 (n =19)	
Diğer Metastaz Varlığı			
Kemik	% 78.1 (n =114)	% 21.9 (n =32)	0.380
Kemik +kemik dışı	% 72.0 (n =59)	% 28 (n =23)	
Metastaz Alanı			
Vertebra	% 75.2 (n =100)	% 24.8 (n =33)	0.673
Ekstremiteler	% 72.2 (n =39)	% 27.8 (n =15)	
Pelvis	% 82.9 (n =29)	% 17.1 (n =6)	
Diğerleri	% 83.3 (n =5)	% 16.7 (n =1)	
Primer Hastalık Durumu			
Aktif hastalık	% 64.3 (n =126)	% 35.7 (n =28)	0.010*
Primer kontrol altında	% 81.8 (n =36)	% 18.2 (n =20)	
Bilinmiyor	% 61.1 (n =11)	% 38.9 (n =7)	
Fraksiyon Dozu			
150-250 cGy	% 80.5 (n =99)	% 19.5 (n =24)	0.108
300-600 cGy	% 70.5 (n =74)	% 29.5 (n =31)	
Toplam Doz			
> 40 GY	% 76.8 (n =109)	% 23.2 (n = 33)	0.810
≤ 40 GY	% 74.4 (n = 64)	% 25.6 (n = 22)	
Tedavi Alan Büyüklüğü			
≥12 cm ²	% 78.8 (n =80)	% 21.2 (n =30)	0.358
<12 cm ²	% 72.7 (n =93)	% 27.3 (n =25)	

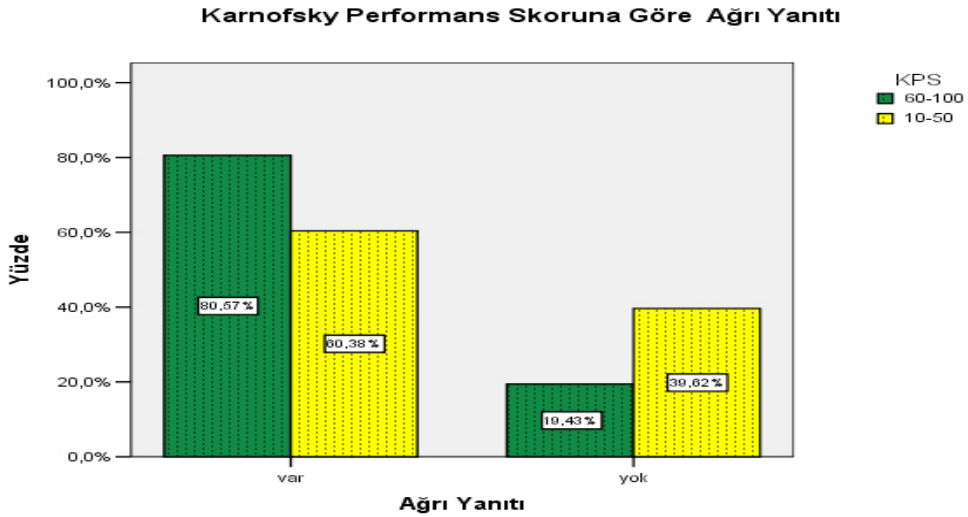
Hasta parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri:

Yaşın ağrı yanıtı üzerine etkisi değerlendirildiğinde; ağrı yanıtı olanların yaş ortalaması 58.75 ± 11.40 iken ağrı yanıtı olmayan hastaların yaş ortalaması 53.53 ± 14.73 idi. Yaş ortalaması açısından anlamlı fark gözlemlendi ($p= 0.006$).

Ağrı yanıtı açısından hasta parametreleri ki-kare testiyle karşılaştırıldığında, erkeklerin %80'inde ($n=120$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı alınırken, %20'sinde ($n=30$) ise ağrıya yanıt alınmamıştır. Kadınların ise %67.9'unda ($n=53$) ağrı yanıtı varken, %32.1'inde ($n=25$) ağrı yanıtı yoktu. Ağrı yanıtı üzerine cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı ($p= 0.064$).

Analjezik kullanımı olanların %76.7'sinde ($n=102$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %23.3'ünde ($n=31$) ise ağrı yanıtı yoktu. Analjezik kullanımı olmayanların ise %74.7'sinde ($n=71$) ağrı yanıtı varken, %25.3'ünde ($n=24$) ağrı yanıtı yoktu. Analjezik kullanımının ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p= 0.855$).

KPS 60-100 arasında olanların %80.6'sında ($n=141$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %19.4'ünde ($n=34$) ise ağrı yanıtı yoktu. KPS 10-50 arasında olanların ise %60.4'ünde ($n=32$) ağrı yanıtı varken, %39.6'sında ($n=21$) ağrı yanıtı yoktu. KPS' nin ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p=0.005$). Sonuç olarak KPS 60-100 arasında olanlarda ağrı yanıtının daha iyi olduğu saptandı.



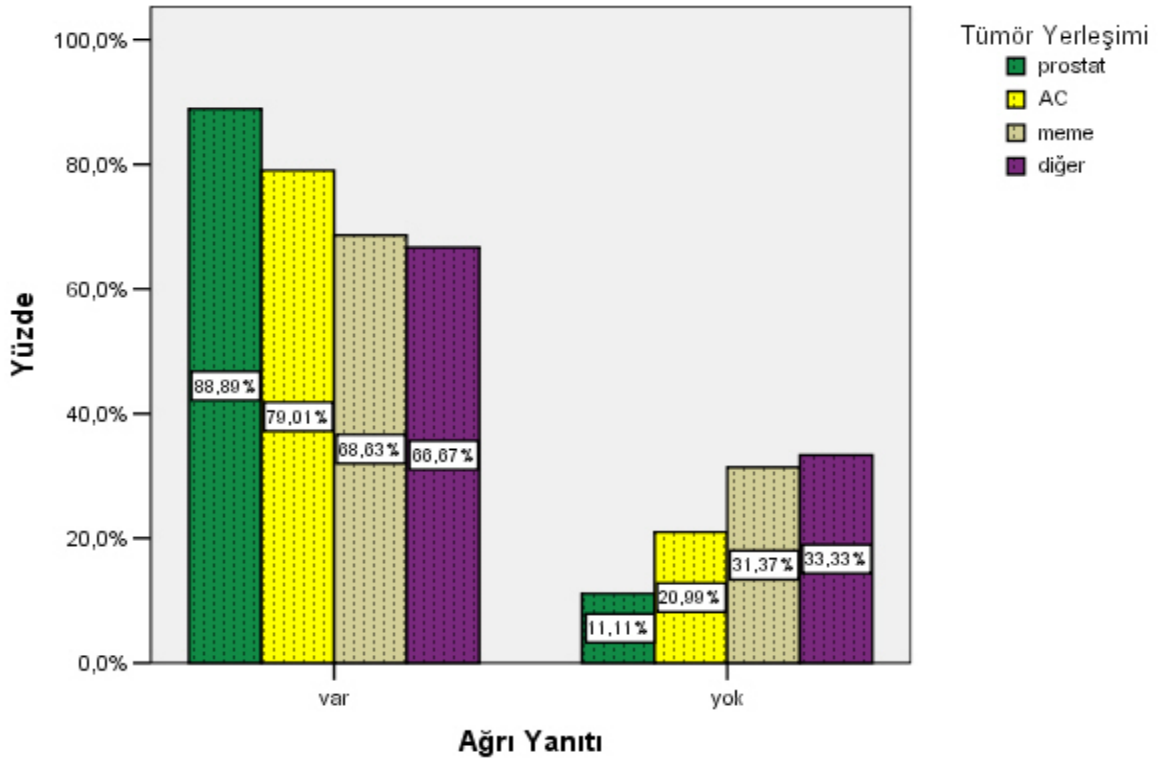
Şekil 18. KPS'na göre ağrı yanıtı dağılımı.

Tümör parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri:

Primer tümörü akciğer kanseri olanların %79'unda ($n=64$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %21'inde ($n=17$) ise ağrı yanıtı yoktu. Primer tümörü prostat kanseri olanların

%88.9'unda (n=40) ağrı yanıtı varken, %11.1'inde (n=5) ağrı yanıtı yoktu. Primer tümörü meme kanseri olanların %68.6'sında (n=35) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %31.4'ünde (n=16) ise ağrı yanıtı yoktu. Yapılan analizde primer tümörün ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü (p=0.038). Primer tümörler arasında ağrı yanıtının en iyi olduğu saptanan prostat kanserini sırasıyla akciğer, meme ve diğer yerleşimli tümörlerin izlediği görüldü.

Primer Tümör Yerleşimine Göre Ağrı Yanıtı



Şekil 19. Primer tümörlere göre ağrı yanıtı dağılımı.

Histolojik tipi adenokarsinom olanların %80.2'sinde (n=69) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %19.8'inde (n=17) ise ağrı yanıtı yoktu. İnfiltratif duktal karsinom olanların %70.2'sinde (n=33) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %29.8'inde (n=14) ise ağrı yanıtı yoktu. Epidermoid karsinom olanların %76.3'ünde (n=29) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %23.7'sinde (n=12) ise ağrı yanıtı yoktu. Diğer histolojik tiplerin ise %73.7'sinde (n=42) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %26.3'ünde (n=15) ise ağrı

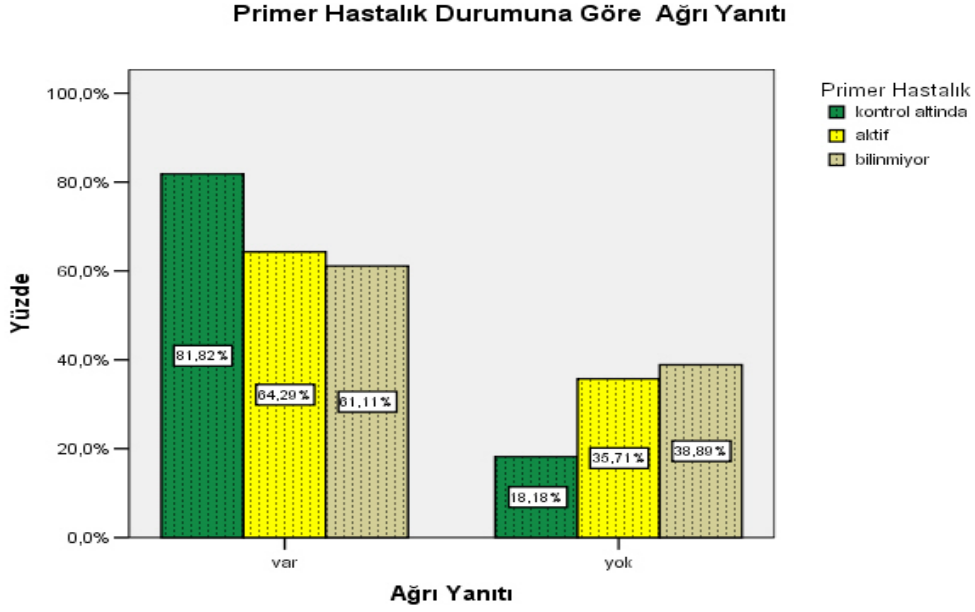
yanıtı yoktu. Tümör histolojisinin ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p= 0.600$).

Multipl metastazlı hastaların %72.9'unda ($n=97$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %27.1'inde ($n=36$) ise ağrı yanıtı yoktu. Soliter metastazlı hastaların ise %80'inde ($n=76$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %20'sinde ($n=19$) ise ağrı yanıtı yoktu. Metastaz sayısının ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p= 0.283$).

Sadece kemik metastazı olanların %78.1'inde ($n=114$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %21.9'unda ($n=32$) ise ağrı yanıtı yoktu. Kemik haricinde diğer organ metastazları da olanların ise %72'sinde ($n=59$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %28'inde ($n=23$) ise ağrı yanıtı yoktu. Diğer metastaz varlığının ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ($p= 0.380$).

Metastaz alanı vertebra olanların %75.2'sinde ($n=100$), palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %24.8'inde ($n=33$) ise ağrı yanıtı yoktu. Metastaz alanı ekstremiteler olanların %72.2'sinde ($n=39$), palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %27.8'inde ($n=15$) ise ağrı yanıtı yoktu. Metastaz alanı pelvis olanların %82.9'unda ($n=29$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %17.1'inde ($n=6$) ise ağrı yanıtı yoktu. Metastaz alanı diğerleri olanların %83.3'ünde ($n=5$), palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %16.7'sinde ($n=1$) ise ağrı yanıtı yoktu. Metastaz alanının ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görüldü ($p= 0.673$).

Primer hastalığı aktif olanların %64.3'ünde ($n=126$), palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %35.7'sinde ($n=28$) ise ağrı yanıtı yoktu. Primer hastalığı kontrol altında olanların %81.8'inde ($n=36$), palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %18.2'sinde ($n=20$) ise ağrı yanıtı yoktu. Primer hastalık durumu bilinmeyenlerin %61.1'inde ($n=11$) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %38.9'unda ($n=7$) ise ağrı yanıtı yoktu. Primer hastalık durumunun ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı ($p=0.010$). Primer hastalık durumunun kontrol altında olmasının ağrı yanıtını etkileyen olumlu bir faktör olduğu tespit edildi.



Şekil 20. Primer Hastalık Durumuna göre ağrı yanıtı dağılımı.

Tedavi parametrelerinin ağrı yanıtı üzerine etkileri:

Fraksiyon dozu 150-250 cGy olanların %80.5'inde (n=99) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %19.5'inde (n=24) ise ağrı yanıtı yoktu. Fraksiyon dozu 300-600 cGy olanların ise %70.5'inde (n=74) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %29.5'inde (n=31) ise ağrı yanıtı yoktu. Fraksiyon dozunun ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p= 0.108).

Toplam doz > 40 Gy olanların %76.8'inde (n=109) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %23.2'sinde (n=33) ise ağrı yanıtı yoktu. Toplam doz ≤ 40 Gy olanların ise %74.4'ünde (n=64) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %25.6'sında (n=22) ise ağrı yanıtı yoktu. Toplam dozun ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p= 0.810).

Tedavi alan büyüklüğü ≥12 cm² olanların %78.8'inde (n=80) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %21.2'sinde (n=30) ise ağrı yanıtı yoktu. Tedavi alan büyüklüğü <12 cm² olanların ise %72.7'sinde (n=93) palyatif RT'ye ağrı yanıtı varken, %27.3'ünde (n=25) ise ağrı yanıtı yoktu. Tedavi alan büyüklüğünün ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p= 0.358).

Ağrı yanıtı değerlendirilmesinde ayrıca lojistik regresyon analizi uygulanmıştır (Tablo XI).

Tablo XI. Ağrı yanıtı üzerine istatistiksel etkileri incelenen parametreler.

Değişken	p	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Yaş	,244	,982	,952	1,013
Cinsiyet	,155	2,077	,758	5,692
Analjezik kullanımı	,427	,744	,359	1,542
KPS	,007	3,150	1,362	7,284
Primer tümör prostat*	,172			
akciğer	,953	,958	,232	3,966
meme	,075	12,009	,779	185,197
diğer	,267	2,291	,531	9,890
Histolojik tip adenokarsinom*	,220			
epidermoid	,631	1,365	,382	4,876
diğer	,887	,926	,320	2,676
infiltratifduktal	,058	,088	,007	1,091
Metastaz sayısı	,255	1,562	,725	3,366
Diğer metastaz varlığı	,909	,956	,438	2,085
Metastaz alanı diğer*	,941			
pelvis	,960	1,069	,077	14,780
vertebra	,857	,796	,066	9,632
ekstremitte	,986	1,023	,081	12,862
Primer hastalık kontrol altında*	,042			
Aktif	,022	2,573	1,143	5,791
Bilinmiyor	,168	2,411	,690	8,421
Fraksiyon dozu	,079	3,042	,879	10,527
Toplam doz	,037	3,723	1,082	12,813
Alan büyüklüğü	,136	1,845	,825	4,129

- İndikatör grup olarak alınmıştır.

Ağrı yanıtı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler;

Toplam doz ; Radyasyon dozunu 40 Gy'in üzerinde alanlarla, 40 Gy ve altında alanlar arasında ağrı yanıt oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p= 0.037). 40 Gy'in altında radyasyon dozu alanlarda, 40 Gy'in üzerinde radyasyon alanlara göre ağrıya yanıt vermeme riski (Odds Ratio= OR) 3.723 kat daha fazla olarak bulunmuştur.

KPS; KPS 10-50 olanlarla 60-100 olanlar arasında ağrı yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. (p=0.007). KPS 10-50 olanlarda 60-100 olanlara göre ağrıya yanıtızsızlık riski (OR) 3.150 kat daha fazla olarak bulunmuştur.

Primer hastalık durumu; Primer hastalığı aktif olanlarla primeri kontrol altında olanlar arasında ağrı yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.042). Primeri aktif olanlarda primeri kontrol altında olanlara göre ağrıya yanıtızsızlık riski (OR) 2.573 kat daha fazla olarak bulunmuştur.

Lojistik regresyon analizinde toplam doz, KPS ve primer hastalık durumu ağrı yanıtı üzerine etkili bağımsız faktörler olarak bulundu. Bunların dışında kalan tüm parametrelerde ağrı yanıtı için istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmemiştir (Tablo XI).

5. TARTIŞMA

Kanser hastalığının seyrinde kemiğe metastaz sık karşılaşılan bir bulgu olup hareket sisteminin temelini teşkil eden iskeletteki metastazlar neden oldukları ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kord kompresyonu, hiperkalsemi gibi komplikasyonlar sonucu önemli sorunlara neden olurlar. Metastazlarda başlıca semptom ağrı olup, önceleri hafif şiddette ve daha çok geceleri görülürken giderek rahatsız edici, hayatı kısıtlayıcı boyutlara ulaşır(26, 60, 76).

KM'na bağlı ağrı çok sık görülen klinik problemdir. Hastaların %65-75'inde ağrı ve hareket bozukluğu vardır. RT metastatik kemik ağrılarında seçilebilecek en iyi tedavi seçeneğidir, diğer tedavi seçenekleri RT kadar etkili değildir.

RT, kırılmamış kemikteki lezyonların %65-85'inde reossifikasyon sağlar. Yapılan non-randomize ve randomize çalışmalarda toplam yanıtın %80-90 dolayında olduğu ve tam yanıtın da %50 dolayında olduğu gösterilmiştir (79). Birçok hastada radyoterapinin başlamasından 10-14 gün sonra ağrı azalma başlamaktadır. Hastaların %70'inde tedavinin bitiminden sonraki iki haftaya kadar ağrıya yanıt alınır. Yine hastaların %90'ında, bir ile üç ay arasında palyasyon sağlanır. RT gören hastaların %55-65'inde tedaviden sonraki bir yıl boyunca ağrılarında yanıt alındığı gösterilmiştir (1).

Çalışmamızda literatüre yakın şekilde %75.9 oranında ağrı yanıtı alınırken, %24.1 oranında ağrıya yanıt alınmamıştır.

Çalışmamızda student T testi ile incelendiğinde ağrı yanıtı üzerine etkisi anlamlı çıkan yaş faktörü ($p=0.006$), lojistik regresyon analizinde ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0.244$). İleri yaşta daha yüksek oranda ağrı yanıtı sağlanmasının; ağrı yanıtı iyi olan prostat kanserli hastaların ileri yaşlarda olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ki-kare ve lojistik regresyon analizleriyle değerlendirilen cinsiyet ve analjezik kullanımının ağrı yanıtı üzerine anlamlı etkileri olmadığı saptanmış olup, literatürde bu sonuçları karşılaştıracak veri de bulunamamıştır.

Literatür tarandığında KPS'nin araştırıldığı bir veriye ulaşılmamakla birlikte, çalışmamızda olguların KPS'na göre, ağrı yanıtı KPS 10-50 arasında olanlarla, 60-100 arasında olanlar arasında ağrı yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.007$). Ayrıca KPS 10-50 arasında olanlarda KPS 60-100 arasında olanlara göre tedaviye yanıtızlık riski (OR) 3.150 kat daha fazladır. Dolayısıyla ağrı

yanıtına etki eden bir faktör olarak kabul edilebilir. Bu durum yüksek KPS' na sahip, genel durumu iyi olan, KM' na ait ağrı dışında, vücudun başka yerinden kaynaklanan ağrısı olmayan hastaların ağrı yanıtlarını daha iyi değerlendirmeleri ile ilişkilendirilebilir.

Primer tümörün ağrı yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; Hoskin ve arkadaşlarının yaptığı 270 olguluk çalışmada en büyük grupları oluşturan primeri meme, akciğer ve prostat kanseri olan kemik metastazlı olgular tedaviye verdikleri yanıt açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (15).

Salaazar ve arkadaşlarının 1986 yılında yayınladıkları çalışmada en geniş grubu oluşturan primeri meme, prostat ve akciğer kanserleri olan olgular, sağlanan ağrı palyasyonu açısından değerlendirilmiş alınan yanıtlar meme kanseri için %90, prostat kanseri için %80, akciğer kanseri için %70 bulunup istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (16).

Arcangeli ve arkadaşlarının 281 olguluk retrospektif nonrandomize çalışmasında primer tümörle ağrı palyasyonu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (67).

Tong ve arkadaşlarının 1982'de yayınladığı farklı doz fraksiyon şemalarının karşılaştırıldığı randomize çalışmada primer tümörün ağrı palyasyonunda istatistiksel anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Prostat ve meme kanserli hastalarda akciğer kanserli ya da diğer primerlere göre daha yüksek oranda palyasyon sağlandığı bildirilmiştir (51).

Çalışmamızda 228 tedavi alanının, primer tümörlerini %35.5 akciğer kanseri (81 olgu), % 22.4 meme kanseri (51 olgu), % 19.7 prostat kanseri (45 olgu) ve %22.4 ile diğer kanser (51 olgu) tanı olgular oluşturmaktadır. Literatürde ise en sık KM' na sebep olan kanser türlerinin sırası ile meme, prostat ve akciğer kanseri olduğu görülmektedir. Literatürle uyumsuzluk gösteren bu sonucun meme ve prostat kanserlerinde hormonoterapi ve bifosfonatların kullanılması ile palyasyon gereksiniminin azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmaya dahil edilen prostat kanserli olguların düşük oranı (% 19.7) bu olgulardaki metastazların sıklıkla sklerotik nitelikte olmasına ve litik lezyonlara göre daha az palyasyon gerektirmesine bağlanmıştır. RT'ye verdikleri yanıt oranları, pearson ki-kare ve süreklilik düzeltmeli ki-kare analizi ile ağrı palyasyonu açısından değerlendirilmiş, ağrı yanıtı, prostat kanseri için % 88.9, akciğer kanseri için % 79.1 ve meme kanseri için % 68.6 olarak

bulunmuştur. Primer tümörün ağrı yanıtı üzerine etkisinin değerlendirildiği ki-kare testinde anlamlı fark ($p=0.038$) saptanırken, lojistik regresyon analizinde anlamlılığını kaybetmekle beraber anlamlılık sınırına yakın olduğu saptandı ($p=0.075$).

Farklı sonuçlar bildiren literatür verileriyle uyum gösteren bu sonuca göre primer tümörler arasında en iyi ağrı yanıtının prostat kanserine ait olduğu görüldü.

Histopatolojinin ağrı yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; Literatürü incelediğimizde; Hoskin ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladığı 8 Gy/1 fraksiyon ile 4 Gy/1 fraksiyonu karşılaştıran randomize çalışmada primer tümör histolojisine göre ağrı palyasyonu yönünden RT'ye yanıtta anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Price ve arkadaşlarının yaptığı 288 hastalık randomize prospektif çalışmada tek doz 8 Gy ile 10 fraksiyonda 30 Gy'lik doz şemaları karşılaştırılmış; her iki grupta ağrı palyasyonu açısından fark bulunmazken, tümör histolojisinin de ağrı yanıtına etkisi saptanmamıştır (78).

Arcangeli ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınladığı 281 olgu ve 463 metastaz alanı içeren retrospektif nonrandomize çalışmada ise histopatolojinin ağrı palyasyonu üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (67).

Histopatolojik tipin ağrı yanıtına etkisi değerlendirildiğinde, adenokarsinomdaki yanıt oranları diğer histolojik tiplerden daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Primer tümörler değerlendirilirken, primeri prostat kanseri olanların diğer primer tümörlerden istatistiksel olarak daha iyi yanıt verdiği bulunmuştu. Prostat kanserinin de histolojik tipini adenokarsinom oluşturmaktadır. Adenokarsinomun histopatolojik tip değerlendirmesinde bu anlamlılığını kaybetmesinin nedeninin akciğer kaynaklı adenokarsinomun da bu histolojik alt grupta değerlendirilmesinden ve buna ait yanıt oranlarının prostat adenokarsinomunda elde edilen yanıt oranlarından çok daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da histopatolojik tipin ağrı yanıtına anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Ağrı yanıtı üzerine metastaz sayısının etkisi incelendiğinde; Tong ve arkadaşları soliter KM'larına 4050 cGy/3 hafta ve 2000 cGy/1 haftadan oluşan iki ayrı fraksiyon şeması, multipl KM'larına ise 3000 cGy/2 hafta, 1500 cGy/1 hafta, 2000 cGy/1 hafta ve 2500 cGy/1 haftadan oluşan 4 farklı fraksiyon şeması uygulamış ve ağırlı KM'larında palyatif RT'nin etkisini değerlendirmişlerdir. Soliter ve multipl KM'ı olanların ağırlı

lezyonları palyatif amaçla ışınlanmış ve % 54'ünde tam ağrı yanıtı, %83'ünde kısmi yanıt ve %90'ında ise minimal yanıt elde edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda hem soliter grupta hemde multipl metastazlı grupta palyatif etki bakımından anlamlı bir fark göremediklerini ifade etmişlerdir. Yine iki grup arasında tedavi süresi bakımından da anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (51).

Arcangeli ve arkadaşlarının KM'nın RT'ye yanıtını incelediği 281 olguluk nonrandomize çalışmada metastaz sayısının palyasyon oranını etkilemediği bildirilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle uyumlu olarak metastaz sayısının ağrı yanıtı üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Diğer metastaz varlığının da ağrı yanıtı üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamış olup bu sonucu literatürle karşılaştıracak veri de bulunamamıştır.

Clain ve arkadaşlarının KM'ı tanısı almış 2000 olgu üzerinde yaptıkları oldukça geniş çalışmada, metastatik yerleşim alanları; vertebra %69, pelvis %41, femur %25 ve kranium %14 olarak bulunmuştur (37).

Özpaçacı ve arkadaşları 204 kanserli hastayı KM'ları yönünden kemik sintigrafisiyle incelemişler ve bunların %31'inde metastaz tespit etmişlerdir. KM'larının iskelet yapıdaki dağılımını incelediklerinde ise en çok metastazın kolumna vertebraliste olduğunu görmüşlerdir (5). Literatürde olduğu gibi çalışmamızda da vertebral tutulumun en sık olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda metastatik yerleşim alanları açısından vertebra tutulumunu (%58.3 n=133 olgu), sırasıyla ekstremiteler (%23.7 n=54 olgu), pelvis (%15.4 n=35 olgu) ve diğer tutulumlar (% 2.6 n=6 olgu) takip ediyordu.

Metastatik yerleşim alanlarının tedavi yanıtı üzerine etkisi incelendiğinde; vertebra ve ekstremitelerin ışınlanmaları sonrasında daha erken yanıt elde edilirken, pelvis bölgesi ışınlanmalarında ağrının palye edilmesi daha güç olarak bulunmuştur (8).

Arcangeli ve arkadaşlarının 281 olgu ve 463 metastatik alanlı retrospektif nonrandomize çalışmasında ağrı palyasyon oranı ile metastaz alanı ilişkisi değerlendirildiğinde ekstremiteler lokalizasyonlarında daha düşük yanıt oranı elde edildiği bildirilmiştir (67).

Price ve arkadaşlarının yaptığı 288 hastalık randomize prospektif çalışmada tek doz 8 Gy ile 10 fraksiyonda 30 Gy'lik doz şemaları karşılaştırılmış ve her iki grupta da metastaz alanının RT yanıtına anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (78).

Yine Hoskin ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladığı 8 Gy/1 fraksiyon ve 4 Gy/1 fraksiyonu karşılaştıran randomize çalışmada ise metastaz alanına göre ağrı palyasyonu yönünden RT'ye yanıtta anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Tong ve arkadaşlarının 1982'de yayınladığı farklı doz fraksiyon şemalarını incelediği randomize çalışmada metastaz alanının ağrı palyasyonuna anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir (51).

Metastaz yerlerinin ağrı yanıtı üzerine etkisi incelendiğinde literatürde farklı sonuçlara varıldığı görülmüş olup çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Olguların primer hastalık durumu analiz edildiğinde, primeri aktif olanlarla primeri kontrol altında olanlar arasında tedaviye ağrı yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.042$). Primeri aktif olanlarda ağrıya yanıtızlık riski (OR), primeri kontrol altında olanlara göre 2.573 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Primeri kontrol altında olan olguların ağrı yanıtının yüksek olmasını genel durumlarının daha iyi olmasına bağlamaktayız. Çalışma grubumuzda KPS'u yüksek olanlarda daha iyi yanıt alınması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Literatürde ise primer hastalık durumunun ağrı yanıtına etkisini araştıran veriye rastlanmamıştır.

Toplam doz ve fraksiyon dozunun ağrı yanıtı üzerine etkileri incelendiğinde; Hoskin ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları 8Gy/1 fraksiyon ve 4Gy/1 fraksiyonu karşılaştıran randomize çalışmada ağırlı KM'ı olan 270 olgu ağrı palyasyonu açısından değerlendirildiğinde 8Gy RT uygulanan olgularda yanıt %69 iken 4Gy RT uygulananlarda %44'e düşmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) bulunmuştur (15).

Rasmusson ve arkadaşlarının meme kanseri KM'ı tanılı olgulara yönelik 10x3Gy ve 3x5Gy'i karşılaştıran randomize RT çalışmasında palyasyon oranları sırasıyla %67-%74 olarak bulunmuş, sosyal ve ekonomik açıdan 3x5Gy RT'nin üstün olduğu kabul edilmiştir. Benzer olarak yapılan çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışmada ağrı yanıtında doza bağlı olarak anlamlı farklar elde edilmemesine karşın, Blitzer'in 1985 yılında yayınladığı RTOG reanalizinde, Arcangeli ve arkadaşlarının 1989 yılında

yayınladığı non-randomize çalışmada 40Gy üzerinde uygulanan fraksiyone RT dozlarının, düşük dozlara oranla daha efektif olduğu bildirilmiştir (8, 78, 67).

1985'te Blitzer, Tong ve arkadaşlarının doz fraksiyon şemalarını incelediği ve 1982'de yayınladığı çalışmayı reanaliz etmiştir. Blitzer onların yaptıkları çalışmadaki verilere farklı teknikler ve istatistiki metodlarla yaklaşmış ve sonuç olarak iki yüksek dozda uzatılmış şemaların (15x270cGy, 10x300cGy) en iyi sonuçları verdiğini söylemiş ve diğer üç kısa şemayla (5x300cGy, 5x400cGy, 5x500cGy) karşılaştırıldığında ise bunların arasında anlamlı bir fark bulamadığını bildirmiştir (8).

Salaazar'ın meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı multipl KM'ları olan 159 hastayı içeren çok merkezli, çok ülkeden katılımlı, prospektif çalışmasında farklı fraksiyonasyon şemalarıyla uygulanan yarı vücut ışınlamasında, ağrı palyasyonu, yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kollar: A: 15 Gy/5 fr/5 gün, B: 8 Gy/4 fr/1 gün ve C: 12Gy/4 fr/2 gün olarak belirlenmiştir. Ağrısız geçen sağkalım zamanı açısından A ve C kolları, B kolundan istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, Grade 2-4 toksisite oranı açısından gruplar arasında fark bildirilmemiştir. Daha kısa süreli ışınlamalar önerilmiştir (40, 77).

Doz/fraksiyon sayısının ağrı yanıtı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı Cole ve arkadaşlarının çalışmasında; 24 Gy/6 fr uygulandığında ağrı yanıtı %85, 8 Gy/1 fr uygulandığında ağrı yanıtı %88, Gazze ve arkadaşlarının çalışmasında; 22.5 Gy/5 fr uygulandığında ağrı yanıtı %89, 10 Gy/1 fr uygulandığında ağrı yanıtı %84, Nielsen ve arkadaşlarının çalışmasında; 20 Gy/4 fr uygulandığında ağrı yanıtı %82, 8 Gy/1 fr uygulandığında ağrı yanıtı %72 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların tümünde ağrı yanıtı ile fraksiyon dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (62, 68, 78).

Farklı primer hastalıklara bağlı tek yada çoklu KM'larında lokal RT uygulanan 12 prospektif randomize çalışmanın değerlendirildiği metaanaliz sonuçlarına göre; tek yada multibl fraksiyon uygulanmasının ve tek fraksiyonda 4 ya da 8 Gy uygulanmasının ağrı yanıtında etkisi yoktur. Ortalama ağrısız geçen süre 11-24 hafta, tek yada multipl fraksiyonda uygulama arasında fark yoktur.

Lokalize radyoterapide optimal fraksiyon dozu ve total doz konusunda görüşbirliğine varılmamıştır. Bununla birlikte çok sayıda, prospektif randomize, çok ve tek merkezli araştırmada fraksiyonasyon etkili bulunmamıştır.

Tek ve multipl fraksiyon karşılaştırmasını yapan çalışmalarda seçilen son noktalar farklı olduğundan sonuçlar birbiriyle uyumsuz çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda analjezik gerekliliği ve dozu, ağrı relapsının değerlendirmeye alınmamış olması sonucu etkilemektedir. Örneğin "Radiation Therapy and Oncology Group" (RTOG) 74-02 dataları iki kez incelenmiş ve aynı datanın yeniden değerlendirilmesinde sonuç farklı bulunmuştur. İlk değerlendirmede tek ve multipl fraksiyon arasında fark bulunmazken ikinci değerlendirmede fraksiyon sayısındaki artışın katkısı vurgulanmıştır (51).

Re-irradiasyon gerekliliği tek fraksiyon uygulamalarında ve düşük dozlarda daha fazladır.

RTOG tarafından yayınlanan 1016 KM'lı olguyu içeren randomize prospektif çalışmada değişik doz fraksiyon şemaları denenmiştir. Dozlar 15 Gy/1 hafta, 40.5 Gy/3 hafta olacak şekilde belirlenmiştir. Ortalama ağrı palyasyonu %90 oranında verilirken ağrısız kalma süresi 12-15 hafta, ağrıda minimal artış 20-28. haftada olarak saptanmıştır. Doz fraksiyon şemaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (51, 78).

Çalıkoğlu ve arkadaşları 700 cGy'lik tek dozluk tedavi rejiminin ağırlı KM'larındaki etkinliğini araştırmışlardır. Onlar 15 tedavi alanına 700 cGy'lik tek doz RT uygulamış ve hastalarını ortalama 196 gün takip etmişlerdir. Subjektif ağrı cevabının ölçülmesinde VAS (Visual analogue scale)'ı kullanmışlar ve takip sonunda VAS değeri %50'den daha fazla azalanları parsiyel yanıt, ağrısı tamamen kaybolanları komplet yanıt, VAS değeri %50'den daha az azalan, değişmeyen ya da artan hastaları yanıtız olarak kabul etmişlerdir. Buna göre hastaların parsiyel yanıt oranını %13.3, komplet yanıt oranını %66.6 ve yanıtız olanların oranını %20 olarak bulmuşlardır. Ayrıca VAS değerlerinin ölçüm zamanlarının değerlendirilmesine göre RT yanıtına tam olarak karar verebilmek için tedaviden sonra iki aylık bir sürenin geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak Çalıkoğlu ve arkadaşları tek dozluk tedavi yönteminin hastanın tercih ettiği, ucuz ve en az fraksiyone tedavi rejimleri kadar etkili bir tedavi yöntemi olduğu yönündeki kanaatlerini belirtmişlerdir. (80).

Gilbert ve arkadaşlarının 158 meme kanseri KM'ı tanılı olgu üzerinde uyguladıkları 20-25Gy/10 fraksiyon RT şemasında olgular ağrı palyasyonu ve yaşam kaliteleri açısından değerlendirildiklerinde üç ay içerisinde 158 olgunun 15'inde (%96) kısmi ve tam yanıt elde edilirken, olguların %55'inde bir yıl veya ölüme kadar palyasyon devam etmiştir. Yaşam süresi üç aydan fazla olan olguların %63'ünde yaşam

kalitesi iyi olup kendi ihtiyaçlarını karşılayabilmişlerdir (19). Douglas tarafından bildirilen KT ve hormonoterapiye dirençli meme ve prostat kanseri KM'ı tanımlı 53 olguya yönelik tek doz 6-10 Gy RT uygulamasında, ağrıda %70 tam, %24 kısmi yanıt elde edilmiştir (13).

Hoskin ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladığı 270 KM'lı olgu üzerinde yaptıkları randomize çalışmada dozlar 4 Gy/1 fr ve 8 Gy/1 fr da olacak şekilde seçilmiş yanıt değerlendirilmesi ağrı palyasyonuna göre yapılmıştır. 4 Gy tek fraksiyonda RT uygulananlarda ağrı palyasyonu %44 iken 8 Gy tek doz RT uygulananlarda %69 olarak bulunmuştur (p=0.001). Aynı çalışmada 4 Gy RT alan olgularda tedaviden 12 hafta sonra %28 oranında yeniden tedavi gerekirken, 8 Gy RT görenlerde bu oran %12 olarak verilmiştir (15).

Tek fraksiyonluk şemalarda optimal dozu belirlemek amacıyla soliter KM'ı olan, meme, prostat ve akciğer kanserli 327 hastayı içeren prospektif randomize bir çalışmada 4 Gy, 6 Gy ve 8 Gy karşılaştırılmış, sonuçta ağrı palyasyon hızının 8 Gy'de en hızlı, ağrı yanıt oranının 6 Gy ve 8 Gy'de eşit ancak palyasyon süresinin 4 Gy'de daha az olduğu bildirilmiştir (37).

Price ve arkadaşlarının yaptığı 288 hastalık randomize prospektif çalışmada tek doz 8 Gy ile 10 fraksiyonda 30 Gy' lik doz şemaları karşılaştırılmış. Her iki grupta ağrı palyasyonu ve palyasyonun devam süresi açısından fark bulunmamıştır. Olguların 126'sında tedavi alan genişliği 100 cm² den fazla olup tek doz 8 Gy RT uygulananlarda akut morbiditede artış gözlenmemiştir. Her iki grup birarada değerlendirildiğinde tedaviye yanıt verenlerde yaşam süresi 11 ay olarak bulunurken, tedaviye yanıt vermeyenlerde bu süre beş aya düşmüştür (78).

KM'larında optimal fraksiyon ve total doz araştıran çalışmaların bazı sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Bu sonucu çalışmalarda seçilen hastaların farklı primer hastalığa ve evreye ait olması, daha önce aldıkları tedavilerin farklılığı ve analjezik kullanım farklılığı, genel durumlarının ve eşlik eden diğer komorbid hastalıkların değerlendirilip, değerlendirilmemesi, kullanılan fraksiyon, total doz, seçilen son noktaların farklı olmasının etkilediği düşünülmektedir (16).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak total doz ile ağrı yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.037). Radyasyon dozunu 40 Gy'in altında alanlarda, 40 Gy'in üzerinde radyasyon dozu alanlara göre ağrıya yanıt

vermeme riski OR 3.723 kat daha fazladır. Ayrıca, literatür bilgilerinde farklı sonuçlara varıldığını gördüğümüz fraksiyon dozunun ağrı yanıtı üzerine etkisi, çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır.

Tedavi alan büyüklüğünün de RT yanıtı üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda ağrılı KM'larında ağrı palyasyonu nedeniyle uygulanan palyatif radyoterapide; ağrı yanıtı üzerine etkili olan faktörler arasında; yaş, KPS, primer hastalık durumu, primer tümör lokalizasyonu ve toplam doz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet, analjezik kullanımı, histolojik tip, metastaz sayısı, diğer metastaz varlığı, metastaz alanı, fraksiyon dozu ve alan büyüklüğü'nün ağrı yanıtı üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

6. SONUÇ

RT, yüksek palyasyon oranları, kısa süreli uygulama ve yan etkilerinin az olması nedeniyle KM' nın palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesidir.

Amaç, hastaların yaşamını büyük ölçüde etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren ağrının giderilmesinin yanısıra, ağrısız yaşam süresini artırmak, patolojik kırık ve kord kompresyon riskini azaltmaktır. Bu anlayışla ağrılı KM'da palyatif RT yanıtını etkileyen faktörleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda vardığımız sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

KM'da palyatif amaçla kullanılan RT'nin bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen %80-90 palyasyon oranı, çalışmamızda da literatüre yakın şekilde %75.9 oranında bulunmuştur.

Literatürde en sık KM'na sebep olan kanser türleri sırasıyla; meme, prostat ve akciğer kanseri iken, çalışmamızda ise akciğer (%35.5), meme (%22.4), prostat kanseri (%19.7) ve diğerleri (%22.4) olarak bulundu. Literatürle uyumsuzluk gösteren bu sonucun meme ve prostat kanserlerinde hormonoterapi ve bifosfonatların kullanılması ve ayrıca prostat metastazlarının sıklıkla sklerotik nitelikte olması nedeni ile palyasyon gereksiniminin azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yaş, ağrı yanıtı üzerine etkili bir faktör olarak saptandı ($p= 0.006$). İleri yaşta daha yüksek oranda ağrı yanıtı sağlanması, ağrı yanıtı iyi olan prostat kanseri grubu hastalarının yaş ortalamasının da yüksek olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda KPS'nin ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.005$) etkisi görüldü ve sonuç olarak KPS 60-100 arasında olanlarda ağrı yanıtının daha iyi olduğu saptandı. Bu sonucun genel durumu iyi olan hastaların ağrı yanıtılarını daha iyi değerlendirmelerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürle uyumlu olarak, primer tümörler arasında en iyi ağrı yanıtının elde edildiği prostat kanseri (%88.9), istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.038$) bulunmuşken, prostat kanserinin histopatolojik tipi olan adenokarsinomda diğer histolojik tiplerdeki yanıt oranları ile karşılaştırıldığında en iyi ağrı yanıtı alınmış (%80.2), ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun akciğer kaynaklı adenokarsinomun da bu histolojik alt grupta yeralmasından ve buna ait yanıt oranının

prostat adenokarsinomunda elde edilen yanıt oranından çok daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Primer hastalık durumunun ağrı yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptandı ($p=0.010$). Primer hastalık durumunun kontrol altında olmasının ağrı yanıtını etkileyen olumlu bir faktör olduğu tespit edildi. Bu sonuç; yüksek KPS'lu hastaların ağrı yanıtının daha iyi olması ile de ilişkilendirilebilir.

Tek değişkenli analizde toplam doz anlamlı çıkmazken, lojistik regresyon analizinde anlamlı ($p=0.037$) çıkması, uygulanan dozun, hastanın ve hastalığın parametrelerine göre farklı seçilmesi ile açıklanabilir.

RT yanıtına etki edebileceği düşünülen parametrelerden cinsiyet, analjezik kullanımı, histopatolojik tip, metastaz sayısı, diğer metastaz varlığı, metastaz alanı, fraksiyon dozu ve alan büyüklüğü çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda KM'na ait ağrı nedeniyle RT uygulanan, RT ile eş zamanlı KT almamış ve daha önce aynı lokalizasyona yönelik RT uygulanmamış olan 85 yaş altındaki 156 hastanın farklı, toplam 228 tedavi alanında yaş, student T testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bulundu ($p=0.006$). Kikare testi ile değerlendirildiğinde primer tümör lokalizasyonu, KPS ve primer hastalık durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lojistik regresyon testleri ile değerlendirildiğinde ise primer tümör lokalizasyonu anlamlılığını kaybederken KPS, primer hastalık durumu ve toplam doz anlamlı bulunarak ağrı yanıtını etkileyen bağımsız faktörler olarak saptandı.

Sonuç olarak ağırlı KM'da palyatif RT yanıtını etkileyebileceği düşünülen faktörlerle çok sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli prospektif randomize çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7-KAYNAKLAR

1. Manoso M.W, Healey J.H: Metastatic cancer to the bone. In: Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7 th ed. Ed: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. J.B. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005; 2368-2380.
2. Doğan H. Metastatik Omurga Tümörleri Histopatolojisi. J. Turkish Spinal Surg. 2007; 18 (3): 35-54.
3. Shaw B, Mansfield FL, Borges L. One-stage posterolateral decompression and stabilization for primary and metastatic vertebral tumors in the thoracic and lumbar spine. J. Neurosurg. 1989; 70 (3): 405-410.
4. Boland P.J, Lane, J.M, Sundaresan N. Metastatic Disease of the spine. Clin Orthop Relat Res. 1982; 169 (9): 95-102.
5. Özpaçacı T, Aran M, Şahlan S ve ark. Kanser Metastazlarının Kemiklerdeki Dağılımı. TOD. 1987; 1 (3-4): 149-152.
6. Berrettoni B.A, Carter J.R. Mechanisms of cancer metastasis to bone. J. Bone Joint Surg Am. 1986; 68 (2): 308-312.
7. Entok E, Etiz D, Üstüner Z ve ark. Meme Karsinomunda Kemik Metastazlarının Topografik Dağılımı. TOD. 2004; 19 (1): 20-23.
8. Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. Cancer. 1985; 55 (7): 1468-1472.
9. Chisholm G.D, Rana A, Howard G.C.W. Management options for painful carcinoma of the prostate. Semin Oncol. 1993; 20 (3): 34-37.
10. Scheid V, Buzdar A.U, Smith T.L et al. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. Cancer. 1986; 58 (12): 2589- 2593.
11. Erdine S. Kanser Ağrısı. Kanser Hastasına Yaklaşım. Tanı, tedavi, takip'te sorunları'ndan. 1. baskı. Ed: Onat. H, Mandel N.M. Nobel tıp kitabevi, İstanbul, 2002; 187-274.
12. Clavel M. Management of breast cancer with bone metastases. Bone. 1991; 12 (1): 11-12.

13. Douglas P, Rossier P, Mirimanoff R-O et al. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for painful multiple bone metastases resistant to chemo or hormonal treatment. *Radiother Oncol.* 1993; 28 (1): 76-78.
14. Epstein L.M, Stewart B.H, Antunez A.R et al. Half and total body radiation for carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1979; 122 (9): 330-332.
15. Hoskin P.J, Price P, Easton D et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol.* 1992; 23 (2): 74- 78.
16. Salazar O.M, Rubin P, Hendrickson F.R et. al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final radiation therapy oncology group report. *Cancer.* 1986; 58 (1): 29- 36.
17. Schocker J.D, Brady L.W. Radiation therapy for bone metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 169 (9): 38- 43.
18. Bora H, Tuğral S, Egehan İ ve ark. Meme Kanserli Olgularda Kemik Metastaz Sayısını Etkileyen Faktörler. *THOD.* 2000; 10(2): 80-86.
19. Gilbert H.A, Kagan H.R, Nussbaum H et al. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: Pain relief and quality of life. *AJR Am J Roentgenol.* 1977; 129 (6): 1095-1096.
20. Odar. V.İ. Hareket sistemi. *Anatomi Ders Kitabı'ndan.* 1. baskı. Ed: Odar. V.İ. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1986; 1: 9- 22.
21. Yenerman M. Tümörlerin yayılmaları. *Genel Patoloji'den.* 1. baskı. Ed: Yenerman M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994; 2: 139-158.
22. Liotta L.A, Kleinerman J, Saidel G.M. Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels and pulmonary metastasis following tumor implantation. *Cancer.* 1974; 34 (5): 997- 1004.
23. Springfield D.S. Mechanisms of metastasis. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 169 (9): 15-19.
24. Weiss L, Haydock K, Pickren J.W et al. Organ vascularity and metastatic frequency. *Am J Pathol.* 1980; 101 (1): 101- 113.
25. Dinçtürk C. Metastatik hücrenin duraklamasından sonraki olaylar. *Metastatik Onkoloji'den.* 1. baskı. Ed: Dinçtürk C. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1988; 37- 46.

26. Özişik Y, Yavaş Ö. Kemik Metastazlarında Patogenez ve Patofizyoloji. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri'nden. Ed: Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul. 2005; 741-745.
27. Stewart A.F, Wu T, Goumas D et al. N-terminal aminoacid sequence of two novel tumor derived adenylate cyclase stimulating proteins: identification of parathyroid hormone like and parathyroid hormone unlike domains. *Biochem Biophys Res Com.* 1987; 146(2): 672- 678.
28. Sabatini M, Chavez J, Mundy G.R et al. Stimulation of tumor necrosis factor release from monocytic cells by the A376 human melanoma via granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Cancer.* 1990; 50 (9): 2673- 2678.
29. Thomson B.M, Mundy G.R, Chambers T.J. Tumor necrosis factor alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol.* 1987; 138 (3): 775-779.
30. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer.* 1997; 80 (8): 1546-1556.
31. Bhardwaj S, Holland J.F. Chemotherapy of metastatic cancer in bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 169 (9): 28-37.
32. Gold R.I, Seeger L.L, Bassett L.W et al. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am.* 1990; 28 (2): 471- 483.
33. Kagan A.R. Radiation therapy in palliative cancer management. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 2th ed. Ed: Perez C.A, Brady L.W. J. B. Lippincot Company, Philadelphia, 1992: 1495- 1508.
34. Weiss L, Gilbert HA. Bone metastasis. 1 th ed. Ed: Weiss L, Gilbert HA. Hall, Boston, Massachusetts, 1981; 1115-1220.
35. Mundy G.R, De Martino S, Rowe D.W. Collagen and Collagen-derived Fragments are chemotactic for tumor cells. *J. Clin Invest.* 1981; 68 (4): 1102- 1105.
36. Reichman B.S, Kemeny N.E, Yeh S.D.J. A complication of prolonged infusional chemotherapy masquerading as a bone metastasis in a patient with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1987; 59 (6): 1098-1100.
37. Healey J.H et al. Treatment of metastatic cancer to the bone. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 5 th ed. Ed: De Vita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1997; 2570-2585.

38. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*. 1991; 12 (1): 9-10.
39. Fogelman I and McKillop J H. The bone scan in metastatic disease. In: *Bone Metastases diagnoses and treatment*. 1.th ed. Ed: Rubens R.D, Fogelman L. Springer-Verlag Limited, London, 1991; 31-61.
40. Garipağaoğlu M. Uzak Metastazlarda Radyoterapi Yaklaşımı. *Meme Kanseri'nden*. 1. Baskı. Ed: Engin K. Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 2005; 391-400.
41. Uçkunkaya N. Gurbet A. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Ağrı Tedavisi. *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri'nden*. 1. baskı. Ed: Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2005; 681-688.
42. Türkoğlu M. Ağrının Tanımlanması ve Ölçümü. *Ağrı ve Tedavisi'nden*. 1. baskı. Ed: Yegül İ. Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993; 19-28.
43. Sim F, Pritchard D. Metastatic disease of the upper extremity. *Clin. Orthop Relat Res*. 1982; 169 (9): 83- 94.
44. Galasko C S B. Skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 1986; 210 (9): 18-30.
45. Citrin D.L, Hougen C, Zweibel W et al. The use of serial bone scans in assessing response of bone metastases to systemic treatment. *Cancer*. 1981; 47 (4): 680-685.
46. Rankin Shelia. Radiology. In: *Bone Metastases diagnoses and treatment*. 1.th ed. Ed: Rubens R.D. and Fogelman I. Springer-Verlag Limited, London, 1991; 63- 82.
47. Tuncel E. Tümörler ve tümöre benzeyen lezyonlar. *Klinik Radyoloji'den*. Ed: Tuncel E. Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa. 1994; 516- 519.
48. Forbes G.S, McLeod R.A, Hattery RR. Radiographic manifestations of bone metastasis from renal cell carcinoma. *Am. J. Roentgenol*. 1977; 129 (7): 61-66.
49. Cantez S. İskelet sistemi. *Pratik Nükleer Tıp*. 1. baskı. Ed: Görpe A, Cantez S. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1992; 221- 242.
50. Wallace S, Chamsangavej C, Carrasco H et al. Infusion-embolization. *Cancer*. 1984; 54 (11): 2751-2765.
51. Tong D, Gillick L, Hendrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982; 50 (5): 893- 899.

52. Beretta G. Breast cancer. In: Cancer Treatment Medical Guide. 10th ed. Ed: Beretta G. Farmitalia Carlo Erba, Milan, Italy, 1991: 161-189.
53. Dinçtürk C, Cengiz Ö, Özer M ve ark. Metastazlı veya lokorejional nüks tespit edilen meme kanserli hastalarda üçlü kombinasyon kemoterapisi ile alınan sonuçlar. Ulusal Cerrahi Kongresi ' 86 Bildiri Özet Kitabı'ndan 1986; 185-186.
54. Hossfeld D.K, Sherman CD, Love RR. Klinik Onkoloji'den, Uluslararası Kanserle Savaş Birliği. 5. baskıdan çeviri. Fırat D, Sarıalioğlu F, Kars A. (çeviri ed.) Ankara, 1992; 86-98.
55. Haskell C.M, Casciato D.A (Gönüllü G). Meme Kanseri. Klinik Onkoloji El Kitabı'ndan. 4. baskıdan çeviri. Ed: Casciato D.A, Lowitz B.B (Manavoğlu O), Palme yayıncılık, Ankara, 2004: 218-237.
56. Aydın A, Topuz E. Meme kanseri Tanı-Tedavi-Takip İstanbul Konsensusu 2006'dan. Ed: Aydın A, Topuz E. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007; 28-31.
57. Aydın A, Eralp Y. Kemik Metastazlarında İlaç Tedavisi. Meme kanseri'nden. 1. baskı. Ed: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003: 631-641.
58. Haspolat K, Söker M. Malignensi Hiperkalsemisi ve Bisfosfonatlar. Dicle Tıp Dergisi. 2002; 29 (1-2): 45-51.
59. Hillner B.E, Ingle N.J, Berenson J.R et al. American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. J.Clin Oncol. 2000; 18 (6): 1378-1391.
60. Erdine S. Kanser Ağrıları. Ağrı sendromları ve tedavisi'nden. Genişletilmiş 2. baskı. Ed: Erdine S. Gizben matbaacılık, İstanbul, 2003; 165-182.
61. Boyce B F. Normal bone remodelling and its disruption in metastatic bone disease. In: Bone Metastases diagnoses and treatment. 1. th ed. Ed: Rubens R.D, Fogelman I. Springer-Verlag Limited, London, 1991; 11-30.
62. Cole D.J. A Randomized Trial of a Single Treatment Versus Conventional Fractionation in the Palliative Radiotherapy of Painful Bone Metastases J.Clin Oncol. 1989; 1: 59-62.
63. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC et al. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 31 (1): 43-49.

64. Karadeniz A.N. Radyoterapinin Temel İlkeleri. Klinik Onkoloji'den. 1. Baskı. Ed: Topuz E, Aydiner A, Karadeniz A. N. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları: 06. Tunç Matbaası, İstanbul, 2000; 16-33.
65. Gemici C. Tüm Vücut ve Yarım Vücut Işınlaması. Radyasyon onkolojisi tedavi kararları'ndan. 1. Baskı. Ed: Gemici C, Mayadağlı A, Parlak C. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; 61-64.
66. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy reirradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. Radiother Oncol. 1999; 52 (2): 123-127.
67. Arcangeli G, Micheli A, Giannarelli D. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief. Radiother Oncol. 1989; 14: 95-101.
68. Gaze N.M, Kelly C.G, Kerr G.R. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. Radiother Oncol. 1997; 45: 109-116.
69. Akpınar A.T. Meme Kanseri Olgularında Kemik Sintigrafisi ve Kemik Metastazlarında Radyonüklid Tedavileri. Meme Kanseri'nden. 1. Baskı. Ed: Engin K. Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 2005; 115-118.
70. Ernest W.A. Hareket Sistemi. NMS Klinik Anatomi'den. 3. Baskı (Çeviri ed. Yıldırım M). Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 1998. 15-20.
71. Hatiboğlu M.T. Hareket Sistemi. Anatomi ve Fizyoloji'den. Yenilenmiş 12. baskı. Hatiboğlu yayınları, Ankara: 2001; 58-80.
72. Guyton A.C, Hall J.E. Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler. Tıbbi Fizyoloji'den. 11. baskı. Ed: Çavuşoğlu H. Çağlayan Y. B. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2006; 978-995.
73. Çetintaş S.K. Kemik Metastazlarında Tedavi Algoritması ve Radyoterapi. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri'nden. 1. baskı. Ed: Engin K, Sağlık Y, Aydın U. Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2005; 731-740.
74. Erdine S. Kanserde palyatif bakımın genel ilkeleri. Kanserde palyatif bakım'dan. 1.baskı. Ed: Erdine S. Erkim ilaç sanayi ve Tic.ltd şti, İstanbul, 1993; 1-10.
75. Janjan N.A. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. Cancer, 1997; 80 (8): 1628-1645.

76. Erdine S. Kemik Metastazları ve Patolojik Kırıklar. Kanserde palyatif bakım'dan. 1.baskı. Ed: Erdine S. Erkim ilaç sanayi ve Tic.ltd Şti, İstanbul, 1993; 189-191.
77. Salazar O.M, Sandhu T, da Motta NW et al. Fractionated half-body irradiation for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized phaze III trial of the international atomic energy agaency. İnt J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 50 (3): 765-775.
78. Kaytan E, Dinçer M. Kemik Metastazlarında Lokal Tedavi. Meme Kanseri'nden. 1. Baskı. Ed: Topuz E, Aydıner A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003; 623-630.
79. Güden M. Kemik Metastazlarında Radyoterapi. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri'nden. 1. baskı. Ed: Engin K, Sağlık Y, Aydınlı U. Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2005; 771-775.
80. Çalıkoğlu T. Üçer A.R. Demirkasımoğlu A. ve ark. Ağrılı Kemik Metastazlarında Tek Doz 7 Gy Fraksiyon Őemasının Etkiniği. TOD. 1994; 9 (2): 1538-1541.