

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KEMİK METASTAZLI AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA
SERUM KEMİK METABOLİZMASI ÜRÜNLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Dr Aslıhan YALÇIN
GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof Dr Uğur GÖNÜLLÜ

ANKARA

2009

ÖNSÖZ

Çalışmamız süresince önüme çıkan tüm zorlukları aşmamı sağlayan, her konuda destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Uğur Gönüllü'ye ve uzmanım Dr. Elif Şen'e,

Meslek hayatımın ilk günlerinden itibaren her konuda yoluma ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Oya Kayacan'a,

Hayata bakış ve mesleğim konusunda çok şey öğrendiğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Akın Kaya'ya,

Eğitim hayatıma katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen sevgili intörnüm Dr. Ahmet Akkoç'a ve son olarak her zaman yanımda olan çok sevgili arkadaşlarım ve aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr Aslıhan Yalçın

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Yapısı ve Organizasyonu.....	3
2.2. Kemik Oluşumu	5
2.3. Metastaz	8
2.4. Akciğer Kanserinde Kemik Metastazı	13
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.6. Kemik Metastazlarında Tanı	17
2.7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri	28
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	28
3.3. Çalışma protokolu	28
3.4. İstatistiksel Yöntemler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. ÖZET	43
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

18-FDG PET 18-Floro Deoksi Glukoz
Pozitron Emisyon Tomografi

ACCP *American College of Chest Physicians*

ALP Alkalen Fosfataz

BALP Kemik Alkalen Fosfataz

BSP Kemik siyaloproteini

BT Bilgisayarlı Tomografi

Ca Kalsiyum

CLIA *Chemiluminescence Immun Assay*

CTX C-Telopeptit

DPD *Deoxypyridinolin*

ECLA Electro Chemiluminescent Assay

ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

EIA *Enzym Immun Assay*

ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

GGHL Glikozil-Galaktozil Hidroksilizin

GHL Galaktozil Hidroksilizin

IGF İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-6 İnterlökin-6

IRMA *İmmün Radiometric Assay*

KHAK Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK Küçük Hücreli Dışı Akciğer
Kanseri

MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme

nM BCE nanoMoles of Bone Collagen
Equivalents

NTx N-telopeptid

PGE Prostaglandin E

PICP Prokollajen karboksiterminal propeptid

PINP Prokollajen Aminoterminal propeptid

PTH Paratiroid hormon

PTHrP Paratiroid hormon ilişkili protein

PYD *Pyridinolin*

RANK Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör
Kappa

RANK Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör
Kappa ligandı

TALP Total Alkalen Fosfataz

TGF- α Transforme Edici Büyüme Faktörü
Alfa

TGF- β Transforme Edici Büyüme Faktörü
Beta

TNF Tümör nekroz faktörü

TRAP Tartarat Rezistan Asit Fosfataz

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
I. Normal Kemik Oluşum Mekanizmaları	7
II. Tümör Hücrelerinin Kemiğe Ulaşması ve Metastaz Oluşumu	9
III. Osteolitik Kemik Metastazı Patofizyolojisi	11
IV. Osteoblastik Kemik Metastazı Patofizyolojisi	12
V. Kemik Metastazı Tanısında Algoritm	20
VI. Tip I kollajen Yapısı ve N-telopeptit	26
VII. Wong-Baker Ağrılı Yüz İfadesi Skorlaması	29
VIII. NTx'in Hastalarda Dağılım Aralığı	32
IX. Kemik Metastazı Olan Hasta Grubunda Patolojik Tanı Dağılımı	34
X. Ağrı skoru için ROC Eğrisi	36
XI. ALP için ROC eğrisi	36

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
I. Hiperkalsemi klinik özellikleri	16
II. Kemik yapım belirleyicileri	23
III. Kemik yıkım belirleyicileri	27
IV. Organ Sistemlerine Özgü Metastaz Belirti ve Bulguları	29
V. Hastaların Genel Özellikleri	31
VI. Serum Ca, Mg, P ve ALP düzeyleri	32
VII. Patolojik tanıya göre serum NTx dağılımı	33
VIII. Serum NTx ile klinik takip parametreleri ilişkisi	34
IX. Serum NTx ile klinik takip parametreleri ilişkisi	34

GİRİŞ

Malign hastalıkların morbidite ve mortalitesinde primer tümörün kendisinden çok metastazları önem taşır. Malign tümör yayılımının öteden beri önemli bir tıbbi sorun olduğuna dair kanıtlar vardır. Eski Mısır iskeletlerinde multiple myelomaya ait tipik osteolitik kemik lezyonları, MÖ 400'lü yıllarda yaşamış Inka'ların iskeletlerinde de malign melanoma ait uzun kemik ve kafatası metastazları saptanmıştır (1,2). Yaklaşık 2000 yıl sonra metastazlar halen tanı ve tedavisi zor, önemli tıbbi sorunlar arasında varlığını sürdürmektedir.

Akciğer kanseri, dünyada en yaygın kanser türüdür ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en sık görülen tipidir (3-5). Otopsi çalışmalarına dayanarak, ileri evre KHDAK hastalarının %30-40'ında kemik metastazı geliştiği tahmin edilmektedir ve sıklıkla semptomatiktir (6). Bu hastalarda iskelet metastazları, morbiditede artışa, hareket yeteneği ve fonksiyon kaybına yol açmaktadır. İskelet ilişkili olaylar olarak adlandırılan bu olaylar; şiddetli kemik ağrıları, malign hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ve patolojik kırıklardır. Bu komplikasyonların her biri yaşam kalitesini azalttığı gibi ölümcül de seyredebilir, hastanede yatış süresi ve tedavi maliyetini de artırır. Uygun tedavi şemasını belirlemede kemik metastazının varlığı önemli bir faktördür. Metastatik bir hastada destek tedavisi primer hastalığın tedavisi kadar önemlidir.

Günümüzde kemik metastazlarını saptamada görüntüleme yöntemleri öncelikli olarak başvurulan tanı yöntemleridir. Direkt grafi ve Tc^{99m}-fosfat kullanılan kemik sintigrafilerinin yanı sıra bilgisayarlı tomografi (BT) ve 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (18-FDG PET) ile kemiklerdeki patolojik tutulum gösterilebilir. Hasta taşınmasını gerektirmeleri, radyasyon içermeleri ve pahalı olmaları bu yöntemlerin başlıca dezavantajlarıdır. Ayrıca özgüllükleri de düşüktür. Bu durumda kemik metastazlarını saptamada özgüllüğü yüksek, kolay uygulanabilir testlere ihtiyaç doğmuştur.

Tümör hücrelerinin kemik dokusuna ulaşması sonucu kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge bozulur. Metastazın türüne göre yapım ya da yıkıma ait biyokimyasal ürünlerin düzeylerinde artış saptanır. Son zamanlarda metastazların tanı ve takibinde bu yapım ve yıkım ürünlerini içeren moleküler testler geliştirilmiştir.

N-telopeptit (NTx) çapraz bağları, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan tip I kollajene özgü yapılardır. Düzeylerinin artması osteoklastik aktivite artışını gösterir. Metastatik kemik hastalıklarının tanı ve takibinde bu tür belirleyicilerin kullanılması giderek önem kazanmaktadır.

Bu çalışma ile kemik metastazlı akciğer kanseri olgularında; serum NTx düzeyinin kemik metastazı tanı ve takibinde kullanılabilirliği, duyarlılık ve özgüllüklerinin saptanması, serum kalsiyum (Ca), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri, görüntüleme ve ağrı skorlama yöntemleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kemik, hareket için mekanik bütünlüğün sağlanması ve mineral dengesi gibi iki önemli fonksiyonu olan canlı bir dokudur. Ayrıca hematopoezin başlıca merkezi ve immün sistemin de önemli bir bileşenidir.

2.1. Kemik Yapısı ve Organizasyonu

Organik ve inorganik bölümlerden oluşmuştur. Yaklaşık %70'i inorganik bölüm, %5-8'i su ve geri kalanı ise ekstraselüler matriksin oluşturduğu organik bölümden oluşur (7).

2.1.1. Organik Bölüm

Organik bölümün % 98'i tip I kollajen ve kollajen dışı proteinlerden, % 2'si hücrelerden oluşur. Tip I kollajen, her biri yaklaşık 1000 aminoasitlik 3 polipeptit zincirinin oluşturduğu, çözünürlüğü oldukça az olan bir proteindir. Kollajen dışında kemikte en fazla bulunan protein osteokalsindir. Kemik diğer proteinleri; osteonektin, osteopontin, kemik siyaloproteini (*Bone sialoprotein*, BSP), kemik proteoglikanları, fosfoprotein ve fosfolipitlerdir (7).

2.1.1.1. Kemik Dokunun Hücreleri

Kemik dokuda başlıca dört tip hücre bulunur:

- Osteoprogenitör hücre
- Osteoblast
- Osteosit
- Osteoklast

Osteoprogenitör Hücreler

Kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanırlar. Mitoz bölünme ile olgun kemik hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücreler kemik büyümesinde, hasarı veya kırık tamirinde aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblastlara dönüşürler (7).

Osteoblastlar

Kemik dokuda matriks yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Kuvvetli ALP pozitif reaksiyon verirler. Alkalin fosfataz hem matriks yapımı hem de kalsifikasyonda rol alan önemli bir enzimdir. Enzim fosfatın hidroliziyle bölgesel inorganik fosfat miktarını artırmakta ve kalsiyum iyonlarıyla birleşmesi sonucu kalsiyum tuzları halinde dokuya çökmesini sağlamaktadır (7).

Osteoblastlar, kemiğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar. Paratiroid hormona (PTH) tepki olarak salınan transforme edici büyüme faktörü betanın (TGF- β) başlıca kaynağıdır. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) bir yandan osteoklastları uyarırken bir yandan da osteoblast replikasyonunda artışa neden olurlar (7).

Osteositler

Mezenşimden gelişen olgun kemik hücreleridir. Bunların bir kısmı hem matriks proteinlerini hem de proteazlarını sentezleyebilen osteoblastlara aktive olurlar. Kemiğin esas hücreleri olup kemik lakünaları içinde yerleşmişlerdir. Gelişimlerini tamamlamış olduklarından sentez yapamazlar. Kalsiyumun kemiklerden kana verilmesinde önemli rolleri vardır (7).

Osteoklastlar

Çok çekirdekli büyük dev hücreler olup monositlerin birleşmesiyle oluşurlar. Osteoblastlarca yapılan yeni matriks bölgelerinde güçlü fagositik hücreler haline gelirler. Esas fonksiyonları kemik yıkımını sağlamaktır. Gelişmekte olan kemiklerde proliferasyon bölgelerinde bol miktarda bulunurlar. İçerdikleri kollajenaz ve diğer proteolitik enzimlerle kemiğin yıkımına neden olurlar. Eritici enzimlerle parçalanmış kemik dokusunu uzantılarıyla hücre içine alırlar. Osteoklastlar hormonlara karşı çok duyarlıdır. Örneğin; PTH osteoklastik RNA sentezini arttırmada etkili olurken, kalsitonin bunun tersi etki yapmaktadır. Kemik yıkımı, kemiğin yapılanmasında önemli rol oynar. Kemik yapılanması, osteoklast ve osteoblastların uyumlu çalışması neticesinde gerçekleşir (7).

2.1.2. İnorganik Bölüm

İnorganik bölümü kalsiyum, fosfat, sitrat ve magnezyum tuzları oluşturur. Kalsiyum ve fosfat hidroksiapatit kristalleri şeklindedir ve kollajenin yanında amorf madde ile iç içe organize olmuşlardır. Hidroksiapatit kristallerinin önemi, kollajenle beraber kemik sertliğini ve dayanıklılığını sağlamasıdır. İnorganik bölüm kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (7).

2.2. Kemik Oluşumu

2.2.1. Normal kemikteki değişiklikler

Erişkinde kemik döngüsü sürekli ve sürekli. Kemik yapımı ve yıkımının denge halinde olması nedeniyle iskelet boyutlarında artış ya da azalma görülmez. Kemik yıkımı ve bunu takip eden kemik yapımı sayesinde kemiğin kendi kendini onaran mekanizması oluşur ve strese uyum sağlanır (8).

Sağlıklı bireylerde kemik döngüsü basamakları tanımlanmıştır (8, 29, 30), (Şekil I).

Aktivasyon:

Osteoklastların kemik yüzeyinde bir odağa yerleşmesi olarak tanımlanır. Kemik döngüsünün görülebilen ilk basamağıdır. Osteoklastların yerleşeceği odağı belirleyen faktörler bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerde her 10 saniyede bir aktivasyon başlar. Paratiroid hormon ve tiroid hormonları aktivasyon sayısını artırırken, gonadal steroidler ve kalsitoninler inhibe ederler (8).

Rezorpsiyon

Kemik rezorpsiyon fazı boyunca osteoklastlar, 4-12 günde, derinliği 40-60 µm'yi bulan bir erozyon kavitesi oluştururlar. Daha sonra multinükleer hücreler kaybolur ve bunların yerini bir miktar daha rezorpsiyon yapacak ve kavite yüzeyini düzleştirecek mononükleer hücreler alır. Sonraki 7-10 gün boyunca kollajenden fakir, proteoglikan, glikoprotein ve asit fosfatazdan zengin dolgu maddesi kavitede depolanır. Bu süreç, 'tersine çevrilme (*reversal*) fazı' olarak adlandırılır ve osteoklast aracılı kemik yıkımının durması ve kemik yapımının başlaması arasında geçen zamanı ifade eder (8).

Birleşme (coupling):

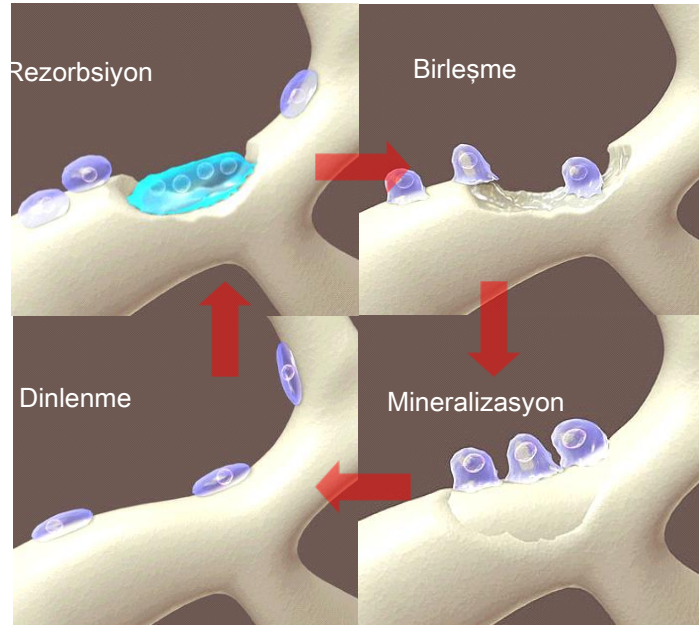
Yıkım ve tersine çevrilme fazları tamamlandıktan sonra, birleşme fazında, osteoblastlar bölgeye gelirler ve osteoid matriksi sentezlerler. Birleşme fazını başlatan sinyalin ne olduğu bilinmemektedir. Tersine çevrilme (*reversal*) hücreleri, erozyon kavitesinde biriken dolgu maddesinin kendisi, kemik matriksindeki kollajen parçaları ve TGF gibi kemotaktik proteinlerin etkisi ile başladığı düşünülmektedir. Oluşacak yeni kemik miktarı, osteoblastların sayısına ve aktivitesine bağlıdır. Osteoblastlar, mineralize olmayan kemik dokusu ve diğer matriks proteinlerinden oluşan osteoid matriksi sentezler (8).

Mineralizasyon:

Osteoblastlar tarafından osteoid matriks yapılmaya başladıktan birkaç gün sonra mineralizasyon başlar. Normal mineralizasyon için yeterli miktarda, vitamin D, kalsiyum ve fosfat gereklidir (9). Kalsifikasyonun ilk basamakları, ALP'den zengin, membrana bağlı küçük veziküllerde ve bunların çevresinde gelişir. Matriks oluşumu tamamlandığında osteoblast morfolojisi değişir. Mineralizasyon sırasında osteoblastlar uzar, mineralizasyon bittiğinde ise yassılaştır (8). Mineralize kemik matriksi, büyük kısmını TGF- β ve insülin benzeri büyüme faktör (IGF)'ünün oluşturduğu, çok miktarda büyüme faktörü (trombosit kökenli büyüme faktörleri, kemik morfogenetik proteinleri) içerir. Osteoklastik kemik yıkımına yanıt olarak kemik matriksinden bu büyüme faktörleri salınır (9).

Dinlenme

Kemik yüzeyi düzleştirici döşeme hücreleriyle kaplanır. Kemik yeni bir değişim süreci başlayana kadar az bir hücresel aktivitenin olduğu, uzun bir dinlenme dönemine girer.



Şekil I. Normal kemik oluşum mekanizmaları

2.3. Metastaz

Metastaz, klinik olarak primer tümörden kopan neoplastik hücrelerin, primer lezyonla komşuluk ilişkisi olmayan bir başka organ veya dokuya kan veya lenfatikler yoluyla giderek tutunmaları ve çoğalmalarına denir (10,11).

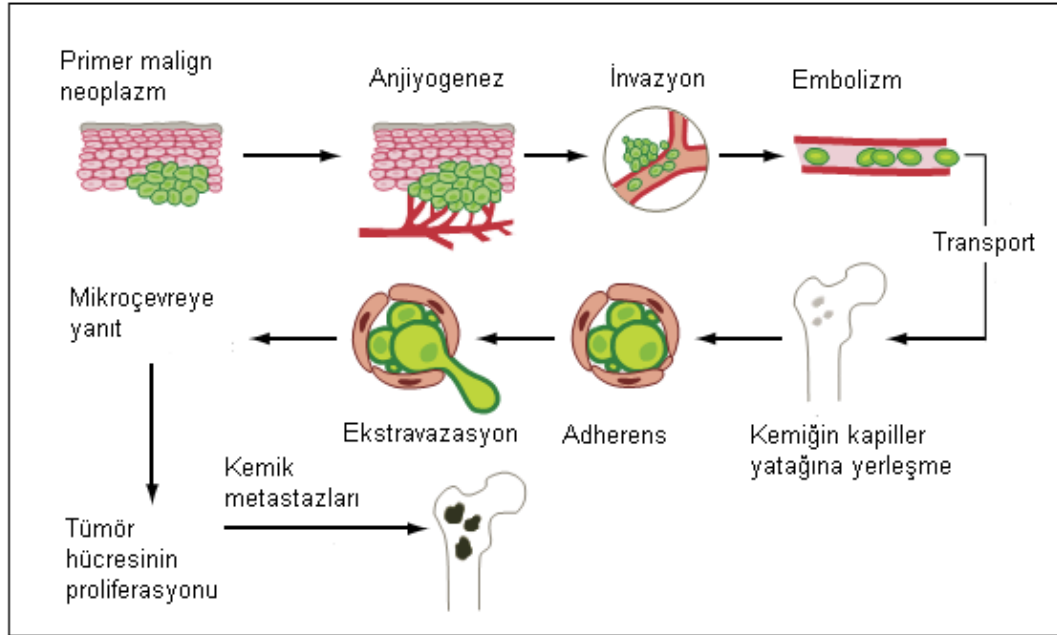
Giovanni Battista Morgagni 1761 yılında yayınladığı “*On The Sources and Causes of Diseases*” başyapıtında tümörlerde malign-benign ayırımını günümüzde halen kullanılan tanımlamalarla ilk kez açıklamıştır. 1820’lerde akromatik mikroskopun geliştirilmesi ile Johannes Müller ve öğrencileri ilk kez hücre (Zelle, cell) tanımlamasını getirmiştir. Rudolph Virchow, tüberküloz lezyonları üzerinde yaptığı çalışmalardan yola çıkarak her bir hücrenin başka bir hücreden farklılaştığını ileri sürmüştür (*omnis cellula e cellula*). 1829 yılında Joseph Recaimer “*Recherches sur le traitement du cancer (Kanser tedavisi üzerine araştırmalar)*” isimli çalışması ile kanser hücrelerinin vücutta yayılabildiğini belirtmiş ve ilk kez metastaz tanımlamasını getirmiştir. İleri evre kanserlerde metastazların varlığı ve yarattığı sorunlar yüzyıllardır dile getirilen bir sorun olmuştur. Ancak halen metastazları tamamen yok edecek tedavi yöntemleri geliştirilememiştir (12).

2.3.1. Kemik Metastazları ve Patofizyolojisi

Kanserlerde, kemik 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim yeridir. Kemik metastazlarının %70’inde primer tümör akciğerde, %60’ında memede, %30’unda prostattadır. Akciğer kanserinde otopsi serilerinde kemik metastazı sıklığı %25’tir (13,14).

Kemik dokuya tümörün ulaşması ve metastaz gelişimi diğer organlara hematojen yayılımla benzer aşamaları içerir (15). Primer lezyondaki tümör hücreleri önce proteolitik enzimler üreterek çevre normal dokuya invaze olur. Bu durum tümör hücrelerinin çevredeki mikrovasküler yatağa geçişine izin verir. Bir yandan da tümör hücreleri çevre dokuda yeni vasküler yapılar oluşumunu başlatır. Bu süreç anjiogenez olarak adlandırılır (16). Uzak organlara ulaşabilmek ve metastaz oluşturabilmek için kanser hücreleri önce dolaşımda, sonra tutundukları normal doku içinde canlılıklarını sürdürebilmelidir. Kemik metastazlarında, kemik iliğindeki sinüzoidal kanallara ulaşan tümör hücreleri stromayı invaze edebilmek için sinüs

duvarını geçmek zorundadır. Bundan sonra kemiğin endosteal yüzeyinde makroskopik bir tümör oluşturabilmek için anjiyogenez gerekir. Aslında bu aşamaya kadar olan olayların tümü önemsizdir. Dolaşıma karışan tümör hücrelerinin çok az bir kısmı klinik olarak saptanabilen metastazlar oluştururlar (17), (Şekil II). Deneysel modellerle yapılmış çalışmalar göstermiştir ki, tümör hücrelerinin çoğu metastazın başlangıç aşamalarını etkin bir şekilde geçer ancak büyük bir kısmı da dolaşımdan normal dokuya geçme aşamasında başarısız olur (18,19). Pek çok tümör hücresi tutunduğu dokuda uygun büyüme faktörlerinin bulunmayışı, anjiyogenezi başlatamamaları ya da konakçı savunma mekanizmaları nedeni ile sessiz kalırlar (20,21).



Şekil II. Tümör hücrelerinin kemiğe ulaşması ve metastaz oluşumu

Kemik Metastazları ve Mikroçevre

Mineralize kemikteki birçok büyüme faktörüne ek olarak, kemik iliğinde de çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılayan, hematopoetik kök hücreler, stromal hücreler ve immun hücreler vardır. Bu verimli mikroçevre, kemiğe göç eden tümör hücrelerinin büyümesi için uygun bir ortam hazırlar. Tümör hücrelerinden salınan bir takım peptid ve sitokinler de kemik yıkım ve yapım mekanizmalarını başlatır.

- **Paratiroid hormon ilişkili protein(PTHrP) ve Kemik Metastazları:**

Tümör hücrelerinden salınan PTHrP, reseptörü aracılığıyla kemikten kalsiyum salınımını sağlarken böbrekten geri emilimi artırır. Malign hiperkalsemiden başlıca sorumlu faktördür.

- **Büyüme Faktörleri**

Prostat ve meme kanserinde TGF- β ailesinden pek çok büyüme faktörünün kemik metastazlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni kemik oluşumu ve osteoblastik lezyonların gelişimini indüklerler.

- **Matriks Metaloproteinazlar ve Kemik Metastazları**

Matriks Metaloproteinaz ailesi ekstrasellüler matriksi oluşturan tüm yapıları parçalama yeteneği olan 20 çeşit proteaz içerir. Kemik yeniden yapılanmasında önemli rol oynarlar.

- **RANK-RANKL sistemi ve Kemik Metastazları**

Osteolitik metastazlarda osteoklastların çoğalma, farklılaşma, aktivasyon ve apoptozu üzerine etkileri olan RANK-RANKL sistemi son zamanlarda önem kazanmış bir sitokin sistemidir. Reseptör aktivatör nükleer faktör ligandı (RANKL), reseptörü (RANK) ve yardımcı reseptörü osteoprotegrin (OPG)'den oluşur.

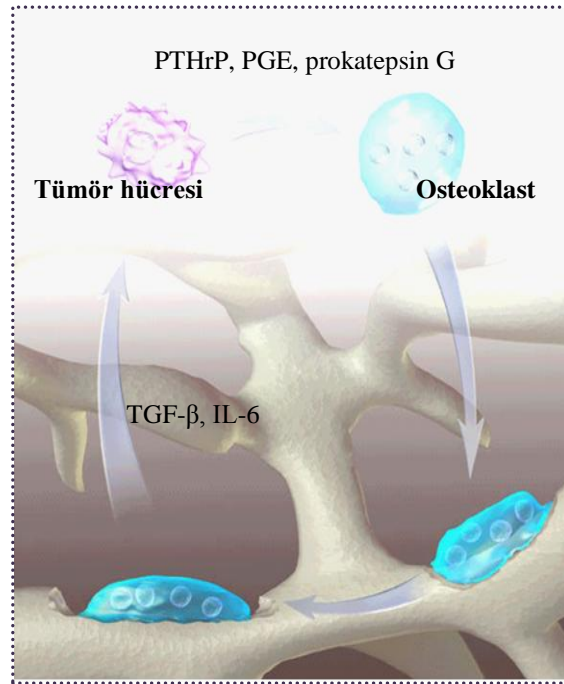
2.3.1.1. Osteolitik Kemik Metastazlarının Patofizyolojisi

Kemik dokuda kendine uygun mikroçevreyi bularak kolonize olmuş malign hücreler kemik yapılanmasını etkileyen pek çok faktör salgırlar.

Paratiroid hormon ilişkili protein, prostaglandin E (PGE) ve prokatepsin D gibi pek çok peptid, büyüme faktörleri, sitokinler ve proteinler kemik yıkımını başlatan osteoklastları direkt ya da indirekt olarak uyarabilirler.

Aktif hale gelen osteoklastlar, salgıladıkları TGF- β ve interlökin-6 (IL-6) gibi tümör hücrelerinin büyüüp çoğalmasını tetikleyen diğer büyüme faktörleri ile kemik yıkım siklusunu sürekli kılar.

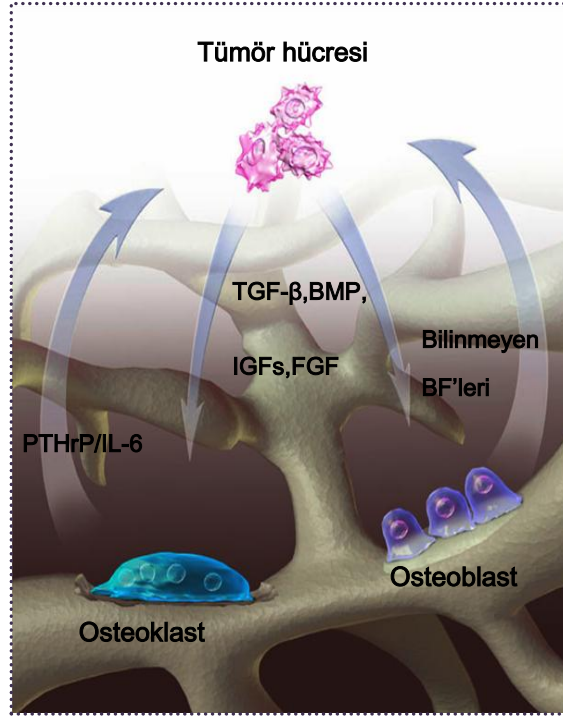
Paratiroid hormona bağı protein ve TGF- β 'nın karşılıklı aktiviteleri sonucu kemik dokusunda yıkım, doku kaybı ve yapısında zayıflamaya neden olan bir kısır döngü ortaya çıkar (22), (Şekil III).



Şekil III. Osteolitik kemik metastazı patofizyolojisi

2.3.1.2. Osteoblastik Kemik Metastazlarının Patofizyolojisi

Metastatik tümör hücreleri bir yandan PTHrP, IL-6 gibi faktörlerle osteoklastları uyarırken bir yandan da osteoblastları aktive eden TGF- β , IGF, kemik morfogenetik proteinler gibi parakrin faktörler salgırlar. Tümör hücreleri etrafında aşırı kemik üretimi meydana gelir. Ancak bu kuvveti azalmış bir kemiktir; vertebralarda potansiyel bir kollaps durumuna yol açar. Osteoblastik aktivite ile salınan bilinmeyen birtakım büyüme faktörleri tümör hücrelerinin gelişimini uyararak anormal kemik oluşumunu sürekli kılar (23),(Şekil IV).



Şekil IV. Osteoblastik kemik metastazı patofizyolojisi

2.4. Akciğer Kanserinde Kemik Metastazı

Semptomatik akciğer kanserli hastaların çoğunda hastalık ilerlemiş evrededir. Hastaların %27'si primer tümörüne bağlı belirtilerle başvururken %32'sinde metastatik hastalık belirtileri bulunur (24).

Akciğer kanserlerinin % 30'undan fazlasında tanı anında toraks dışı metastaz bulunur(25). Karaciğer (%33-%40), beyin (%15-%43), sürrenal bezler (%18-%38), kemikler (%19-%33) ve kemik iliği, karşı akciğer ve böbrekler (%16-23), abdominal lenf nodları (%29) en sık metastaz bölgeleri olmakla birlikte, vücudun her yerine yayılım olabilir (26-29).

Yeni tanı almış, BT de patolojik boyutta lenf nodu bulunmayan, KHDAK'li 95 hastada yapılan bir çalışmada, % 25 oranında (95 hastanın 24'ü) ekstratorasik metastaz saptanmıştır (25). Metastaz saptanan bölgeler; beyin (n:10), kemik (n:8), karaciğer (n:6), sürrenal bez (n:6), yumuşak doku (n:2) şeklinde dağılmaktadır. Erken evre 146 KHDAK tanılı hasta ile yapılan başka bir çalışmada %30 oranında uzak metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan bölgeler; %13 kemik, %13 beyin, %12.3 karaciğer, %7.5 sürrenal bez, %1.4 böbrek, %1.4 subdiyafragmatik nodüller şeklinde dağılmaktadır (30). Beyin, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlerde metastaz saptanan birçok hastanın asemptomatik olduğu görülmüştür (30,31). Küçük hücreli akciğer kanserinde tümör yayılımı hızlıdır. Tanı anında olguların yaklaşık 2/3'ünde yaygın hastalık vardır. En sık metastaz görülen bölgeler, beyin, karşı akciğer, karaciğer, sürrenal bezler ve kemiktir (32). Daha az sıklıkta tutulan bölgeler, visseral organlar, cilt, ciltaltı dokular, böbrekler, pankreas, spinal kord ve meninkslerdir. Küçük hücreli akciğer kanserinde tanı anında kemik sintigrafisinde tutulum hastaların %27 - %41'inde mevcuttur (33-37).

Metastatik hastalığın araştırılması ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve uygun laboratuvar testlerini gerektirir. Lokal kemik ağrısı, kemiklerde hassasiyet, nörolojik belirti ya da bulgular, çapı 1 cm. den büyük lenfadenopati (LAP), hepatomegali, yumuşak doku kitlesi, serum Ca, ALP, karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği gibi bulguların varlığı klinisyeni daha ileri testlerin yapılması konusunda yönlendirebilir.

Belirgin kilo kaybı (%10'dan fazla), ciddi anemi, ECOG(*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans durumunun 2 veya daha kötü olması gibi özgül olmayan bulgular da metastatik hastalık şüphesi uyandırmalıdır (38,39). İki meta-analizde yeni tanı almış akciğer kanserli olgularda, klinik bulgular ile rutin beyin BT, abdominal BT ve kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da kapsamlı klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda ileri evreleme testlerinde metastatik hastalık bulma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Pozitif klinik bulguların varlığı ise ileri incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (38). Birisi randomize kontrollü olan, iki çalışmada metastatik hastalığa ait belirti ya da bulgusu olmayan, yeni tanı KHDAK'li hastalarda metastaz araştırmasının rutin olarak yapılmasının birçok gereksiz torakotomiyi önleyebileceği saptanmıştır (40,41).

Akciğer kanserlerinde, kemik metastazlarının %80'inden fazlası aksiyel iskelettedir. Vertebralar, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilir (41).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

2.5.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan tanımlamaya göre "Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, sinirsel yolla iletilen, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur"(42).

Kemik metastazlarında en sık karşılaşılan bulgu olan ağrı; terminal dönemlerini yaşayan bu olgularda fiziksel, emosyonel, sosyal ve ruhsal problemlere neden olmaktadır (43,44).

Ağrı oluşum mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir. Kemik yıkımı sırasında osteoklastlardan salınan prostoglandin gibi sitokinlerin ağrı reseptörlerini aktive ettiği dşunlmektedir. Sinir köklerinde infiltrasyon ve bası, refleks kas spazmı da ağrıyı arttırıcı diğer faktörlerdir (43).

Kemik invazyonu ile ağrı arasındaki ilişki belirsizdir, birden fazla kemik lezyonu olan olgularda ağrı bulunmayabilir, aksine radyolojik yöntemlerle metastaz saptanmayan olgularda ciddi ağrı bulunabilir (45). Hastanın yakınma ve bulgusu olmadığında yapılan kemik sintigrafilerinin % 13' pozitif tanı almaktadır, ancak bunların %94' yalancı pozitifliktir (46).

2.5.2. Hareket kısıtlılığı:

Çoğunlukla ağrı nedeni ile 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 kemik metastazlı olguda %8 oranında saptanmış, en sık karşılaşılan anatomik lokalizasyon femur ve humerus olarak bulunmuştur (47).

Patolojik kırık sonucu hareketsiz kalan olgularda ağrıdan başka pnömoni, dekübit ülserleri, hiperkalsmi ve buna bağlı renal, kardiyak kkenlilmler meydana gelebileceğinden Harrington; fraktür riski yüksek olan olgularda proflaktik fiksasyonnermiştir. Radyoterapiye cevapsız, kemik çapının %50'sinden fazlasını tutan intermedller yerleşimli ya da 2.5 cm'den büyük kortikal yerleşimli litik lezyonlar patolojik kırık için risk oluştururlar (48).

Patolojik kırığa neden olan tümörlerin %53 meme , %11 böbrek, %8 akciğer, %5 tiroid kökenli olduğu bildirilmiştir (47, 49, 50). Akciğer kanserleri solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucu oluşan kırıkların %10'undan sorumludur (46).

2.5.4. Spinal Kord Basısı

Kauda equina ve spinal kord basısı, vertebra metastazlı olgularda acil tıbbi müdahale gerektiren durumlardır. En sık vertebra dağılımları sırasıyla; torasik, lumbosakral ve servikal olarak bildirilmektedir (47,50). Klinik bulgular ağrı, kas güçsüzlüğü, parapleji, gaita ve idrar inkontinansından oluşur (14).

2.5.5. Hiperkalsemi:

Hiperkalsemi, albumin için düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin 10.2 mg/dl' nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Kemik metastazı olan olgularda sık görülen bir sorundur. Maligniteye bağlı hiperkalsemi nedenleri; tümör tarafından normal kalsiyum dengesini bozan faktörlerin salınması, kemikteki tümörden direkt olarak kemik yıkımını uyaran bölgesel faktörlerin salınması ve eşlik eden primer hiperparatiroidizm olabilir (9,51). Ayrıca, böbreğin kalsiyumu atma yeteneği kanserde sık görülen dehidratasyon ile de bozulabilir (47).

Tablo I.'de hiperkalsemi belirti ve bulguları görülmektedir. Bu kötü prognozlu klinik durumdan korunmak için, genel durumda bozulma ve dehidratasyon görülen olgularda sık kalsiyum kontrolü yapılmalıdır (47).

RENAL	Poliüri, polidipsi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, bozulmuş glomeruler filtrasyon
GASTROİNTESTİNAL	Kusma, konstipasyon, peptik ülser, akut pankreatit, anoreksi
KARDİOVASKÜLER	Aritmi, hipertansiyon
NÖROLOJİK ve PSİKİYATRİK	Letarji, konfüzyon, iritabilite, depresyon, uyku bozuklukları, hipotoni, azalmış derin tendon refleksleri, stupor, koma

2.5.6. Kemik iliği baskılanması:

Kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle gelişen lökoeritroblastik anemi ve pansitopeni enfeksiyon ve kanamaya eğilimi artırır.

2.6. Kemik Metastazlarında Tanı

2.6.1. Direkt Grafi

Radyografi iskelet metastazlarının tanısında oldukça doğru sonuçlar veren duyarlı bir yöntem olup, kemiğin mineral içeriğinde %35-50 den fazla kayıp ve tümör boyutunun 1 cm den büyük olduğu olgularda yanlışma payı düşüktür (52-55).

Kemik yapısı ve görünümüne göre radyolojik tanımlama 3 şekilde olur.

- 1- Osteolitik
- 2- Osteoblastik
- 3- Mikst

Osteolitik metastaz; kemiğin medullasında yerleşmiş ise endosteal ve subperiosteal taraklaşma, subperiosteumda yerleşmiş ise kortikal lezyon görülür. Bu lezyonlar hastalığın seyri boyunca bölgesel ve sistemik faktörlerin etkisi altında görünüm değiştirirler. Osteoblastik metastazlarda tümör hücreleri tarafından osteoblastların uyarımı sonucu skleroz gelişir ve genellikle bu metastazlar nodüler, yuvarlak şekilli ve oldukça iyi sınırlıdır. Periosteal reaksiyon yok ya da minimaldir (55).

Uzun kemik metastazlarında yerleşim diyafiz ve metafiz medüller bölgesinde olup nadir olarak kortikal ve subperiostealdir. Eğer periostta metastaz varsa genellikle litik lezyondur, kortekste konkav taraklaşma ve yıkıma yol açar.

Çoğunlukla metastaz sayısı birden fazladır. Soliter metastaz görülme olasılığı %10'dur. Bu olgularda kesin tanı için diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ve biyopsi yöntemlerine başvurmak gerekir. Soliter metastazlar sıklıkla; akciğer, meme, tiroid ve böbrek tümörleri ile birlikte görülür (47,55).

Kullanılan tedavi yöntemlerine radyolojik yanıtın değerlendirilmesi oldukça güçtür. Osteolitik lezyonlarda, lezyon boyutunda ve sayısında azalma, yeniden

kalsifikasyon tedaviye yanıt olarak değerlendirilebilir. Progresyonda ise lezyonların sayı ve/veya boyutunda artış olur. Mikst lezyonlarda tedaviye yanıtta skleroz gözlenirken, progresyonda osteolizise doğru gidiş vardır. Osteoblastik metastazlarda lezyonun boyutunda küçülme regresyon, kitlede büyüme progresyon olarak değerlendirilir (53, 56, 57).

2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Direkt grafiden daha duyarlı olmasına karşın görüntüleme şekli ve genişliği olarak kullanışlı değildir. Klinik araştırmalar sonucunda anormallikler bulunduğu, iskeletin göreceli küçük alanlarının incelenmesinde kullanılması önerilmektedir. Tomografi ile kemik metastazlarının, çevre yumuşak doku kitlesi ile olan ilişkisini ortaya koymak, sinir kökü basısı ve vertebrada dura ile olan sınırlarını görüntülemek mümkündür (55,57).

2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kemikteki lezyonun medüller yayılımının belirlenmesinde oldukça hassas olup, kemik iliği ile ilgili ayrıntıları ortaya koyabilir. Lenfoma, lösemi ve myelomalı olguların kemik iliği tutulumunun gösterilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, MRG ile birlikte ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanan 30 olgunun tamamında sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür (58). Kemik ağrısı ile başvuran ancak kemik sintigrafisi ve direkt grafilerde metastaz saptanamayan olgularda metastaz taraması, vertebra metastazlarında kollapsın araştırılması ve kemik iliğinin ayrıntılı görüntülenmesi için MRG kullanımı önerilmektedir (59).

2.6.4. Kemik sintigrafisi

Günümüzde kemik metastazı taramasında yaygın olarak kemik sintigrafisi yöntemi kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin bu amaçla kullanımında birçok kısıtlama vardır. Direkt grafilerde, görüntünün ortaya çıkması için kemik mineral yoğunluğunun %50'den fazla azalması veya artması gerektiğinden bulgular geç ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok grafi

almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi kortikal harabiyeti erken dönemde göstermekte ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Ayrıca tüm vücudu aralıksız kesitlerle tek seferde görüntülemek için uzun süre radyasyona maruz kalınması, spiral olmayan cihazlarda incelemenin uzun sürmesi, sadece aksiyel düzlemde görüntüleme nedeniyle anatomik uyumluluğun güç olması gibi sebeplerle BT kullanışlı değildir (60). Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak özgülüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olduğu bildirilen alanların metastaz olup olmadığının bazen diğer görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir (60,61).

Kemik sintigrafisi, ilgili radyoaktif ajanın iskelet sisteminde dağılımını iki ve/veya 3 boyutlu olarak görüntülemeye yarayan bir tanısal görüntüleme yöntemidir. Tüm vücut kemik sintigrafisinde (TVKS), aksiyel iskeletin anterior ve posterior olarak, iki boyutlu görüntüleri elde edilmektedir. Gerekli görüldüğünde ek görüntü alınabilir (62). Metabolik değişiklikler anatomik değişikliklerden önce gerçekleştiğinden, kemik sintigrafisi kemikteki patolojileri direkt grafiler gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha önce saptayabilmektedir. Radyofarmasötigin tüm vücutta dağılması ile bütün iskeletin değerlendirilebilmesi yöntemin diğer bir avantajıdır.

Kemik sintigrafisi için kullanılacak Tc^{99m} ile işaretli birçok radyofarmasötik bulunmaktadır (örneğin; difosfonat, pirofosfat). Bu bileşikler hızla kemikte toplanır, enjeksiyondan 2-4 saat sonra, verilen dozun yaklaşık yarısı iskelet sistemindedir (63). Hidroksi apatit kristalleri ile birleşerek görüntü sağlayan bu maddeler osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde daha fazla birikir. Radyofarmasötigin kemikte tutulumu kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır (64,65).

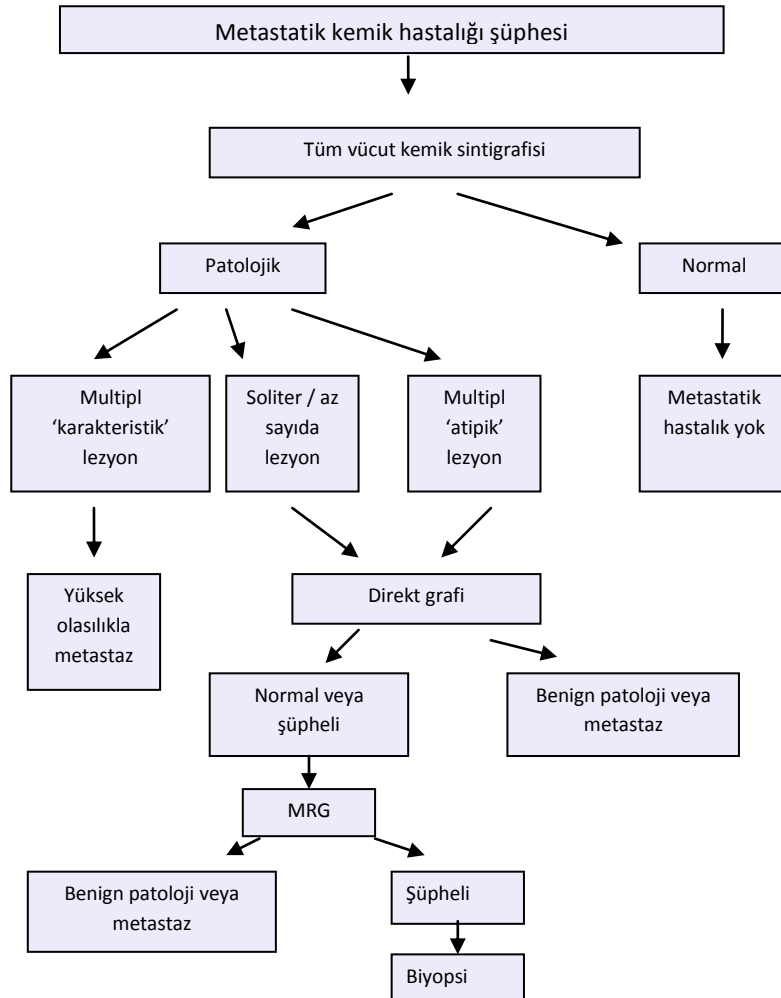
Primer ve sekonder kemik tümörleri, kırıklar, travma, artritler, eklemlerin dejeneratif değişiklikleri, osteoporoz nedeniyle gelişmiş patolojik kırıklar osteoblastik aktivitenin arttığı durumlardır. Metastatik kemik lezyonları genel olarak aktivite tutulumunda artış gösterirler, ancak aktivite tutulumunda azalma veya yokluk da kimi zaman metastatik kemik hastalığının göstergesi olabilir (63).

Kemik sintigrafisi duyarlılığı yüksek bir inceleme olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle doğru yorumlanması için anamnez ve fizik muayene ve hatta diğer radyolojik inceleme bulgularının bilinmesi önemlidir.

2.6.5. Biyopsi

Metastatik olguların %3-15'inde tümörün primer yerleşim bölgesi saptanamaz. Bu olgularda yapılacak biyopsi sonucunda hem tümör histolojisi belirlenmiş, hem de tedavi yaklaşımı daha bilinçli yapılmış olur (66).

Metastatik kemik hastalığı şüphesi olan hastalarda tanı yöntemlerinin kullanımı ile ilgili algoritma Şekil V' de gösterilmiştir.



Şekil V. Kemik Metastazı tanısında algoritma

2.7. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri

Son yıllarda, kemik matriksinin organik ve inorganik yapısının daha ayrıntılı tanınması, kemik yapımı ya da yıkımını özgül olarak yansıtan biyokimyasal belirleyicilerin geliştirilmesine neden olmuştur. Kemik döngüsünün serum ve idrarda saptanan belirleyicileri çeşitli enzimler, enzim yapısında olmayan peptidler ve mineral bileşenleri içermesine rağmen, genel olarak yansıttıkları düşünülen metabolik olaylara göre sınıflanırlar. Bu nedenle klinik kullanımda, kemik yapım yıkım belirleyicileri olarak sınıflanırlar (67).

2.7.1. Kemik yapım belirleyicileri (Tablo II)

2.7.1.1. Total alkalen fosfataz (TALP):

Alkalen fosfataz; tüm dokularda bulunan, hücre membranına bağlı bir enzimdir. Kesin görevi bilinmemektedir, ancak kemik mineralizasyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Üç farklı gen bölgesi tarafından kodlanır ve bu her bir gen bölgesinden intestinal, plasental, karaciğer ve böbrek kökenli ALP enzimleri sentezlenir. Serum TALP düzeyi kemik, karaciğer ve barsak metabolizmasını yansıtır.

2.7.1.2. Kemik alkalen fosfataz (BALP):

Alkalen fosfatazın kemiğe özgü izoenzimi olan BALP (*Bone specific alkaline phosphatase*) osteoblast aktivasyonu ile dolaşıma salınır. Kemik oluşumunu değerlendirmede iyi bir belirleyicidir. Serum yarı ömrü osteokalsine göre daha uzundur ve diüurnal varyasyondan etkilenmez. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğünden etkilenmediği için böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda kemik oluşumunu değerlendirmede daha güvenilir bir parametredir. Serum TALP, kolay erişilebilir, ucuz ve basit bir test olması nedeniyle, kemik metabolizmasının en sık kullanılan belirleyicisidir. Karaciğer hastalığının dışlandığı durumlarda, yeni kemik

yapımı ve osteoblast aktivitesi hakkında iyi fikir sağlar. Bununla birlikte BALP, daha yüksek spesifitesi nedeniyle, gittikçe artan oranlarda tercih edilmektedir (67).

2.7.1.3. Osteokalsin

Osteoblastlar tarafından sentezlenen bir matriks proteindir. Kollajenden sonra kemikte en bol bulunan protein olup kemiğe özgüdür. Kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlayan proteindir. Serum osteokalsin düzeyi ölçümleri; metabolik hastalıkların tanısında, kalsitonin, vitamin D₃ ve kalsitriol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yardımcıdır.

2.7.1.4. Prokollajen I propeptidleri:

Prokollajen I propeptidleri kemikte en yaygın bulunan kollajen olan tip I kollajenden sentezlenir. Ancak tip I kollajen deri, dentin, kornea, damarlar, fibrokartilaj ve tendonlar gibi diğer dokularda da bulunur. Kemikte kollajen, osteoblastlar tarafından pre-prokollajen formunda sentezlenir. Pre-prokollajen yapısında, kısa bir sinyal sekansı ve terminal peptidler olan aminoterminal propeptid (PINP) ve karboksiterminal propeptidler (PICP) bulunur. Ekstrasellüler boşluğa salındıktan sonra bu propeptidler enzimatik olarak bölünür ve dolaşıma karışır. Karboksiterminal propeptidler, karaciğerin endotel hücreleri tarafından dolaşımdan temizlenir ve 6-8 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. Aminoterminal propeptid de karaciğerin endotel hücreleri tarafından dolaşımdan temizlenir. Hem PICP hem de PINP'in yeni sentezlenen kollajenin göstergeleri oldukları düşünülmektedir. Tip I kollajen propeptidleri diğer dokularda da oluşabilirler, ancak iskelet sistemi dışındaki dokuların döngüsü daha yavaştır ve dolaşımdaki propeptid havuzuna çok az oranda katkıda bulunurlar (67).

TABLO II: Kemik Yapım Belirleyicileri(67)

Belirleyici (kısaltma)	Köken aldığı doku	Örnek	Yöntem	Özgüllük
Total alkale fosfataz (total ALP)	Kemik, karaciğer, barsak, böbrek, plasenta	Serum	Kolorimetrik	Karaciğer yada biliyer hastalık yoksa kemik yapımı için özgül
Kemik spesifik alkalen fosfataz (kemik ALP)	Kemik	Serum	Kolorimetrik, elektroforetik, presipitasyon, IRMA, EIA	Osteoblastların özgül ürünüdür, karaciğer izoenzimi ile %20'ye varan çapraz reaksiyon görülebilir
Osteokalsin (OC)	Kemik, plateletler	Serum	RIA, ELISA, CLIA	Osteoblastların özgül ürünüdür, kanda çeşitli immunreaktif formları bulunur, bazıları kemik yıkımı ile ilgili olabilir.
Prokollajen tip 1 karboksi-terminal propeptid (PICP)	Kemik, yumuşak doku, deri	Serum	RIA, ELISA	Osteoblastların ve fibroblastların özgül ürünüdür,
Prokollajen tip 1 amino-terminal propeptid (PINP)	Kemik, yumuşak doku, deri	Serum	RIA, ELISA	Osteoblastların ve fibroblastların özgül ürünüdür,

2.7.2. Kemik Yıkım Belirleyicileri (Tablo III)

2.7.2.1. Hidroksiprolin:

Hidroksiprolin başlıca kollajende bulunur ve molekülün aminoasit içeriğinin %13'ünü gösterir. Kollajenin parçalanması sırasında salınan serbest hidroksiprolin tekrar kullanılmaz ve idrarla atılır. İdrar hidroksiprolin düzeyi; kemik, kırık, yumuşak doku ve derideki tüm kollajen metabolizmasının yalnızca %10'nunu gösterir. Bu açıdan kemik yıkımı için özgül bir gösterge değildir (68).

2.7.2.2. Kollajen hidroksi-piridinyum çapraz bağları:

Kemik organik matriksinin %90'nını oluşturan kollajenin dayanıklılığı ve bütünlüğü bitişik kollajen lifleri arasındaki çapraz bağlarla sağlanmaktadır. Kollajen liflerindeki çapraz bağlanma lizil oksidaz enzimi ile ekstrasellüler olarak gerçekleşir. Lizil oksidaz, kollajen molekülünün her iki ucunda bulunan telopeptid bölgelerindeki, lizin ve hidroksilizin bağlarına etki eder. Oluşan aldehidler, komşu kollajen moleküllerindeki hidroksilizin bağları ile reaksiyona girerek 'bifonksiyonel çapraz bağlar oluşturur. Sonuç olarak meydana gelen çapraz bağlar piridinolin (*Pyridinoline*, PYD) ve deokspiridinolin (*Deoxypyridinoline*, DPD)dir. PYD'nin doku dağılımı DPD'den daha fazladır. Kemik, kırık, tendon ve diğer bağ dokularında bulunurlar. Deride çok az miktarda PYD bulunurken DPD ise bulunmamaktadır.

Kollajen yıkımının en özgül ve duyarlı göstergesi olan PYD ve DPD, yeni sentezlenen değil de olgun kollajen yıkımı ile açığa çıkmakta ve başka ürünlere metabolize olmamaktadır. Ayrıca diyetin bu bileşikler üzerine etkisi yoktur. Bu ürünler karaciğer ve böbrekte daha ileri düzeyde metabolize olarak idrar yolu ile atılır. Deokspiridinolinin tamamen kemikteki tip I kollajende bulunuyor olması ve idrardaki PYD ve DPD oranlarının kemikteki çok benzemesi, kemik yıkımının belirlenmesinde kullanılan diğer belirleyicilere üstün olduklarını düşündürmektedir (67).

2.7.2.3. Hidroksilizin glikozidler:

Tip I kollajen yıkımı ile açığa çıkan hidroksilizin glikozidleri glikozil-galaktozil hidroksilizin(GGHL) ve galaktozil hidroksilizin(GHL)'dir. Kollajen yıkımı için hidroksiprolinden daha iyi birer gösterge oldukları kabul edilmektedir. Kemik yıkımı için GHL daha özgüldür (69).

2.7.2.4. Kemik siyaloproteini (BSP):

Kemik sialoprotein, kemiğin organik matriksinin %5 - %10'unu oluşturan bir glikoproteindir. Osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından sentezlenir. Kemik dışında kıkırdak doku, plasenta ve desiduada da bulunmaktadır. Bu nedenle tam özgül sayılmasa da kemik metabolizmasının hassas bir ürünüdür. Düzeylerinin artışı başlıca kemik yıkımının arttığını gösterir (70).

2.7.2.5. Plazma tartarat-rezistant asid fosfataz (TRAP):

Osteoklastik aktivite esnasında salınır ve yıkım belirleyicisi olarak kullanılır. Enzimatik özellikleri ALP'a benzer. Kemik, prostat, dalak, eritrosit ve trombosit gibi birçok dokuda ve hücrede bulunur. Kemik izoenzimi sadece osteoklastlar tarafından üretildiğinden kemik yıkımının iyi bir göstergesidir. Paget hastalığı, osteomalazi, kemik metastazları, hipertroidizm gibi durumlarda TRAP düzeyi belirgin artar.

2.7.2.6. Kollajen Çapraz Bağlı Telopeptidler:

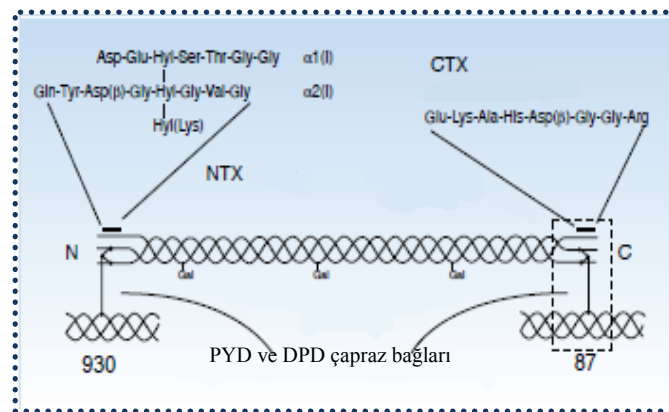
Kollajenin α zincirleri özel moleküler bölgelerdeki çapraz bağlarla birleşirler. Bu moleküler bölgeler, aminoterminal ve karboksiterminal telopeptid bölgeleridir.

C-Telopeptit (CTx):

C-telopeptid parçası, tip I kollajenin karboksiterminal telopeptid bölgesindeki α_1 zinciri ile diğer kollajen molekülünün α_1 veya α_2 zinciri arasındadır (Şekil VI). Kemik yıkımı sırasında açığa çıkan bu parça, diğer dokulardaki tip I kollajende bulunmadığı için kemik dokuya özgüdür. Serum düzeyleri, PTH ve osteokalsin artışı ile uyumluluk gösterir. Kemik metastazı, kronik böbrek yetmezliği ve hiperparatiroidizm gibi kemik metabolizmasının artmış olduğu hastalıklarda serum CTx düzeyinde artış görülür (71-74).

N-Telopeptit (NTx):

N-telopeptid çapraz bağları, tip I kollajenin aminoterminal telopeptid bölgesindeki α_1 zinciri ile diğer kollajen molekülünün α_1 veya α_2 zinciri arasındadır (Şekil VI). Olgun kemik kollajenin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan idrarla atılır. Deri gibi diğer tip I kollajen içeren dokulardaki kollajen yıkımı esnasında NTx çapraz bağları ortaya çıkmaz. Bu nedenle NTx kemik yıkımı ölçümünde özgül bir gösterge olarak kullanılabilir. Son yıllarda kemik yıkımı belirleyicisi olarak NTX ile yapılan çalışmalar yoğunluktadır. Bifosfonat tedavisine yanıtın izlenmesinde de sık kullanılır (75-77).



Şekil VI. Tip I kollajen yapısı: N ve C-telopeptid

TABLO III: Kemik Yıkım Belirleyicileri (67)				
Belirleyici (kısaltma)	Köken aldığı doku	Örnek	Yöntem	Özgüllük
Hidroksiprolin (HYP)	Kemik, kırık, yumuşak doku, deri	İdrar	Kolorimetrik, HPLC	Clq ve elastin içeren tüm fibrillöz kollajenlerde, matür ve yeni sentezlenmiş kollajende bulunur, nonspesifik
Pyridinoline (PYD)	Kemik, kırık, tendon, kan damarları	İdrar	HPLC, ELISA, RIA	Kollajenler, en yüksek konsantrasyonu kırık ve kemikte, sadece matür kollajende bulunur, deride bulunmaz
Deoksiyridinoline (DPD)	Kemik, dentin	İdrar	HPLC, ELISA, RIA	Kollajenler, en yüksek konsantrasyonu kemikte, sadece matür kollajende bulunur, kırık ve deride bulunmaz
Tip 1 kollajenin karboks terminal telopeptidi (CTX-MMP / ICTP)	Kemik, deri	Serum	RIA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik, yeni sentezlenen kollajende bulunabilir
Tip 1 kollajenin karboks terminal telopeptidi (α-CTX- I, β-CTX-I)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar (α / β), serum (sadece β)	ELISA, RIA (sadece α -CTX-I), ECLA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik
Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX- I)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar, serum	ELISA, RIA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik
Kemik sialoprotein (BSP)	Kemik, dentin, kırık	Serum	RIA, ELISA	Aktive osteoklastlardan salınır, osteoklast aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir
Tartarat rezistant asit fosfataz (TRAP)	Kemik, kan	Plazma, serum	Kolorimetrik, RIA, ELISA	Osteoklastlar, plateletler, eritrositler, diğer kaynaklar

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Prospektif, randomize bir çalışma olarak tasarlanmış, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.04.2009 tarih ve 150-4664 karar no'lu izin alınmıştır. Kliniğimizin takibinde olan, akciğer kanseri tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır (n:82).

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

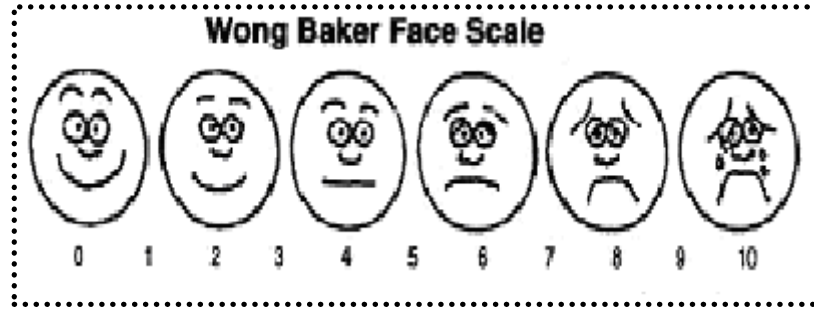
- Kliniğimizde herhangi bir tanı yöntemi ile akciğer kanseri tanısı alan hastalar
- Erkek hastalar

3.2.Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Kadın hastalar
- Osteoporoz öyküsü olan hastalar
- Kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olanlar

3.3.Çalışma protokolu:

Tüm hastalarda, akciğer kanseri tanısı sitolojik ve/veya histolojik incelemeler ile kondu. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış bilgilendirilmiş onam formu alındı. Akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra, aynı hekim tarafından olmak üzere, metastaza bağlı belirti ve bulgular sorgulandı, fizik muayene yapıldı, performans durumları ECOG kriterleri temel alınarak belirlendi (78). Yakınmaları olsun ya da olmasın tüm hastaların ağrı hissi ile ilgili durumları *Wong-Baker* ağırlı yüz ifadesi skorlaması (*Wong-Baker FACES Pain Rating Scale*) kullanılarak değerlendirildi (79), (Şekil VII).



Şekil VII. Wong-Baker Ağrılı Yüz İfadesi Skorlaması

Tablo IV’de tanımlanan şekilde organ sistemlerine özgü bulgular sorgulandı. Bu veriler hastalar için hazırlanan dosyalara kayıt edildi. Hemen sonrasında daha önce çekilmemiş ise kontrastlı toraks BT, organa özgü bulgular mevcutsa uzak metastaz taramaları için kemik sintigrafisi, kranial BT ya da MR, abdominal USG ya da abdomen-pelvik BT çekildi. Hastaların bir kısmına da yapılabiliyor ise yalnızca PET-BT çekildi. Hastalığın evresi; bu görüntüleme yöntemlerinin biri/birkaçı ve fiberoptik bronkoskopi ile uluslararası TNM (tümör, lenf nodu, uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılarak belirlendi (80).

Tablo IV: Organ sistemlerine özgü belirti ve bulgular

Organ Sistemi	Belirti ve Bulgular
Santral Sinir Sistemi	Baş ağrısı, baş dönmesi, denge kaybı, kişilik değişikliği
Gastrointestinal Sistem	Karın ağrısı veya hassasiyeti, hepatomegali, Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme
Kemik	Kemik ağrısı, hassasiyeti, patolojik kırık, serum ALP (>126 U/L) ve Ca yüksekliği (> 10.2 mg/dl)

Hastaların rutin takipleri sırasında bakılan albumin, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) düzeylerini içeren biyokimyasal değerleri kaydedildi. Serum albumin düzeyi normalin altında olan (< 3.5 gr/dl) hastalarda düzeltilmiş Ca değerleri hesaplandı.

Serum NTx düzeyleri; çapraz bağlanma kısmında bir epitop bölgesini tanıyan, peroksidaz işaretli monoklonal antikolar kullanan, bir ELISA yöntemi ile çalışıldı (Osteomark™, Ostex®, Inc, Seattle, WA, USA). Bu yöntem ile serum NTx düzeyleri kantitatif olarak saptanabilir. İşaretli monoklonal antikolarla oluşan kolorimetrik reaksiyon bir peroksit substratı ile ölçülebilir. Ölçüm spektrofotometrik olarak yapılır ve NTx düzeyi; birim litreye düşen Kemik Kollajen Eşdeğerinin nanomolü (nM BCE: *nanomoles Bone Collagen Equivalents*) cinsinden ifade edilir. Çok merkezli kesitsel bir çalışmanın sonuçları temel alınarak, erkek hastalar için serum NTx düzeyi normal dağılım aralığı 8.1-24.8 nM BCE olarak belirlenmiştir (81). Ancak her laboratuvar kendine ait dağılım aralığını belirlemelidir.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Hastaların tüm özellikleri *SPSS 16.0 for Windows* hazır programına kaydedildi. Gruplar arasında yüzde karşılaştırırken *Ki-kare* testi kullanıldı. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken; grup sayısı iki olduğunda ve dağılımı normal olmadığında *Man Whitney U* testi, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ve dağılımı normal olmadığında *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. İki sürekli veri arasında ilişki bakılırken *Spearman* bağıntı katsayısı hesaplandı. Özgüllük ve duyarlılık saptamalarında, değişkenlerin ROC (*Receiver Operating Curve*) eğrisine göre ayırıcı özellik taşıyıp taşımadıklarına bakıldı, p değerinin 0.05'in altında olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 82 hasta alındı. Kadın hastaların tümü postmenopozal dönemde olduğundan, osteoporoz olasılığını dışlamak amacıyla, yalnızca erkek hastalar alındı. Yaş ortalaması, erkeklerde senil osteoporoz için üst sınır olarak kabul gören 75 yaş altında idi (82). Hastalara ait genel özellikler Tablo V’de görülebilir.

Tablo V. Hastaların genel özellikleri

Yaş	61.7±10.2	
	N	%
Doku tanısı		
KHDAK	20	24.4
Yassı Hücreli Akciğer Ca	25	30.5
AdenoCA	20	24.4
KHAK	17	20.7
Evre		
KHDAK	65	79.2
II	4	4.8
III	2	2.4
IV	59	72
KHAK	17	20.8
Toraksa sınırlı hastalık	8	9.8
Yaygın hastalık	9	11
ECOG		
≤2	50	61
>2	32	59
Başvuruda ağrı	33	40.2

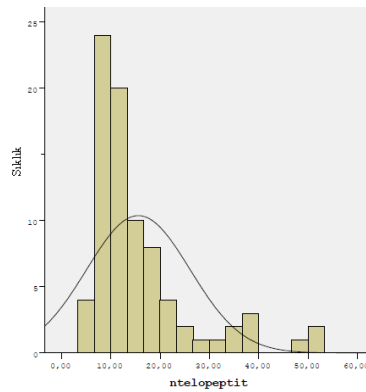
Wong-Baker ağırlı yüz ifade skorlaması ile hesaplanan ağrı skoru ortalama değeri tüm hastalar için 4.97 ± 3.11 idi. Serum Ca, ALP, P ve Mg değerleri Tablo VI'da görülebilir.

Tablo VI. Serum Ca, Mg, P ve ALP düzeyleri

	Ca (mg/dl)	P(mg/dl)	Mg(mEq/L)	ALP(U/L)
Minimum	7.2	1.9	1.6	55
Maksimum	10	4.8	2.59	868
Ortalama	8.8	3.36	2.02	183.7
SD	0.56	0.68	0.16	143.6

82 hastanın 42'sinde uzak organ metastazı saptandı. Kemik sintigrafisi yöntemi ile toplam 25 (%37.3) hastada kemik metastazı olduğu görüldü. 17 hastada kemik metastazı ile beraber en az bir bölgede daha metastaz vardı ve bunlar toraks BT ile saptandı. Tüm vücutta kemik metastaz sayısı ortalaması 4 ± 1.3 idi.

Serum NTx düzeyi tüm hastalarda ortalama 15.5 ± 10.5 nM BCE saptandı.(Şekil VIII.) Bu ortalama normal dağılıma uymadığından hesaplanan çeyrekler arası dağılım (IQR) 11.98 nM BCE bulundu.



Şekil VIII. NTx dağılım aralığı

Serum NTx düzeyi 57 hastada, üretici firmanın belirlediği normal aralıktaydı. Normalin üst sınırından (24.8 nM BCE) yüksek saptanan hastalarda test pozitif kabul edildi. Test sonucu pozitif bulunan 14 hastada serum NTx düzeyi 25-51.4 nM BCE arasında değişmekle birlikte ortalama 35.2 ± 10.3 nM BCE idi. Bu 14 hastanın 5'inde kemik metastazı varken 9'unda yoktu. Doku tanılarına göre dağılımı bakıldığında KHDAK grubunda en yüksek düzeyde olduğu görüldü (Tablo VII). Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.432). Serum NTx düzeyinin tümörün patolojik tanısından etkilenmediği görüldü.

Tablo VII. Patolojik tanıya göre serum NTx dağılımı

Doku Tanısı	Ortalama nM BCE	n	SD	Minimum	Maximum	Dağılım
KHDAK	42,2000	2	12,58650	33,30	51,10	17,80
Yassı Hücreli CA	37,6750	4	10,99860	24,80	51,40	26,60
AdenoCA	31,9400	5	11,09450	21,40	49,80	28,40
KHAK	32,8333	3	9,63656	21,80	39,60	17,80
Toplam		14				

Yaş ile birlikte kemikte yıkım artışının NTx düzeyinde artışla seyredeceği beklenirken, çalışmamızda serum NTx düzeyinin yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.586).

Ağrı yakınması, hastalığın evresi ve ECOG performans durumu değişikliklerinde serum NTx düzeylerinin etkilenmediği görüldü (Tablo VIII). Serum ALP, Ca, Mg ve P düzeyleri ile de NTx arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo IX).

Beklenenin aksine, kemik sintigrafisinde metastaz varlığı ile serum NTx düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p:0.674). Kemik metastazı olan grupta bu değer ortalama 15.3 ± 10.8 nM BCE iken olmayan grupta 16.5 ± 11.2 nM BCE idi. Sintigrafideki metastaz sayısı ile de NTx düzeylerinin değişmediği görüldü (p:0.529).

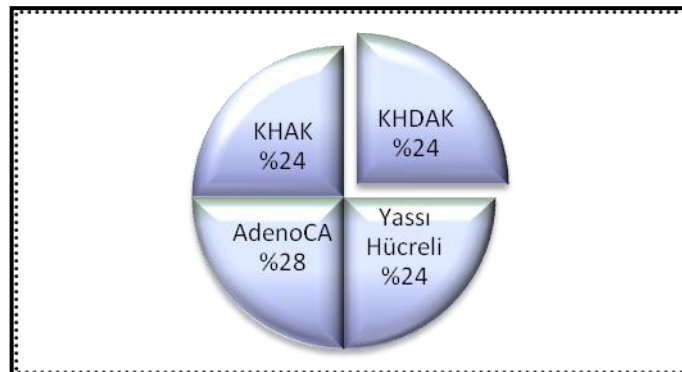
Tablo VIII ve IX. Serum NTx ile klinik takip parametreleri ilişkisi

	NTx ile ilişkisi p	p	r	
TNM				
T	0.861	Yaş	0.586	-0.061
N	0.881	Ca	0.601	-0.059
M	0.228	P	0.769	.033
ECOG	0.621	Mg	0.436	-0.087
Başvuruda ağrı	0.212	ALP	0.425	-0.089

r: Spearman bağıntı katsayısı

N-telopeptid dışındaki diğer takip parametrelerinin de kemik metastazı varlığı ile ilişkisi sorgulandı:

✓ Tümörün patolojik tanısı ile kemik metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0.743). Kemik metastazı olan grupta patolojik tanı dağılımı neredeyse eşit saptandı. Şekil IX'da kemik metastazı olan hasta grubunda patolojik dağılım görülmektedir.



Şekil IX. Kemik metastazı olan hasta grubunda patolojik tanı dağılımı

✓ Hastaların ECOG performans durumları ile kemik metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki yoktu (p:0.62).

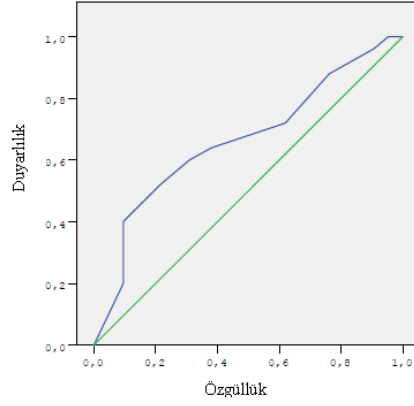
✓ Ağrı yakınması, fizik muayenede hassasiyet gibi kemik metastazı düşündürülen klinik bulguların olmadığı olguların %18.3'ünde (49 olgunun 9'unda) kemik metastazı saptandı.

✓ Başvuruda ağrı yakınması olan 33 hastanın 16'sında sintigrafide kemik metastazı saptandı. Ağrı yakınması ile başvuranlarda kemik sintigrafisinde metastaz saptama olasılığının yüksek olduğu görüldü (p:0.008).

✓ Ağrı skorunun kemik sintigrafisinde metastaz varlığı için ayırıcı özellik taşıyıp taşımadığına ROC eğrisi ile bakıldı, her bir değer için hesaplanan duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu noktada *youden indekse* göre *cut off* değerini 7 olduğu belirlendi. Ağrı skoru ≥ 7 olan hasta grubunda kemik metastazı saptama olasılığı istatistiksel olarak yüksekti (p:0.025).

✓ Ağrı skorunun kemik metastazı saptamada, duyarlılığı %52, özgüllüğü %78 bulundu. Negatif prediktif değerinin (NPD) %73, pozitif prediktif değerinin (PPD) de % 59.1 olduğu saptandı.

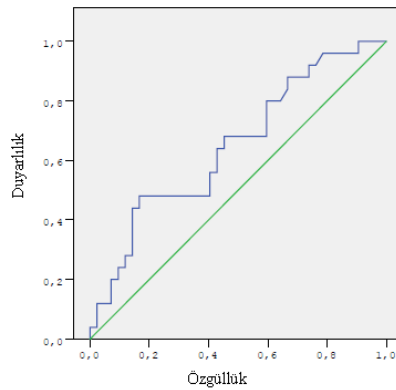
Ağrı skoru ve kemik metastazi ilişkisi için ROC eğrisi



şekil X. Ağrı skoru için ROC eğrisi

- ✓ Serum Ca, Mg ve P düzeyleri ile de kemik metastazi varlığı arasında ilişki yoktu (p değerleri sırasıyla 0.452, 0.917, 0.492).
- ✓ Serum ALP düzeyinin, sintigrafide kemik metastazi varlığında, istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (ortalama 255 ± 225.4 U/L, p: 0.043). ROC eğrisi ve *youden indekse* göre *cut off* değerleri 219 U/L olduğu saptandı. Serum ALP düzeyi yüksekliğinin kemik metastazi saptamada duyarlılığı %48, özgüllüğü %83, NPD'i % 72.9, PPD'i %63.1 olarak hesaplandı.

ALP kemik metastazi ilişkisi için ROC eğrisi



şekil XI. ALP için ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri, diğer birçok solid tümörde olduğu gibi genellikle geç tanı alan bir kanser türüdür. Bu hastalarda, cerrahi tedavi ve cerrahi tedavi ile birlikte uygulanacak diğer tedavi seçenekleri yaşam süresini uzatır (83,84). Uzak metastaz varlığını saptamak, tedavi seçenekleri ve prognozun evre ile değişmesi nedeniyle, çok önemlidir. Akciğer kanseri tanısı konan olgular, potansiyel mediastinal ve ekstratorasik metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Beş yıllık sağ kalım oranları; evre I olgularda %42, evre II olgularda %23, evre IIIa olgularda %11, evre IIIb olgularda %5 ve evre IV olgularda %1'dir (85). Kemik metastazı varlığı yaşam kalitesi üzerine olduğu kadar prognoz üzerine de etkili, önemli bir faktördür.

Tanı aşamasındaki bir hastada, evreleme için bir test seçilirken, iki konu dikkate alınmalıdır. Birincisi metastatik hastalığı değerlendirecek olan testin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmalıdır. İkincisi test sonuçları, herbir hasta için, kesin olarak yorumlanabilmelidir. Metastaz şüphesi olan ileri evre bir hastada, tanıyı doğrulamak için duyarlılığı yüksek bir test gereklidir. Erken evre hastalık düşünülen bir hastada ise, ileri evre hastalığı dışlamak için özgüllüğü yüksek bir test gereklidir. Bunu yapabilen en hızlı ve maliyeti etkin yöntemin belirlenmesi, birçok araştırmanın konusu olmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesi TNM sistemi ile yapılmaktadır (80). T evrelemesi, kontrastlı BT ve bronkoskopi ile kolaylıkla yapılabilir. Mediasten evrelemesi ve ekstratorasik metastazların saptanması ise üzerinde daha çok tartışılan konulardır. Ekstratorasik metastazlar akciğer kanserinde sık görülür ve tanı anında olguların yaklaşık %40'ında saptanır (86,87). Beyin, karaciğer, adrenal bezler, iskelet sistemi akciğer kanserinde en sık metastaz görülen organ sistemleridir (80, 39). Günümüzde tüm hastalara, karaciğer ve adrenal bezleri içeren toraks BT tetkiki yapılması önerilmektedir (89). Bu yaklaşım, karaciğer, adrenal bezler ve göğüs için uygun görüntüleme sağlar ve gereğinden fazla maliyeti ve zaman kaybını önler. Bu çalışmada, 82 hastanın 42'sinde (%56.8) metastatik hastalık saptandı, 25 hastada (% 37.3) sadece kemikte metastaz mevcutken, 17 hastada kemik metastazı ile birlikte en az bir bölgede daha metastaz vardı. Bu metastazların tümü toraks BT ile saptandı.

Öykü, fizik muayene, basit laboratuvar testlerinde anormallik saptanan olguların yaklaşık %50'sinde, tanı anında, görüntüleme yöntemleri ile metastatik hastalık saptanır ve gereksiz cerrahi girişimler önlenmiş olur (38). Bu bulguların negatif olduğu olgularda ise, metastatik hastalık görülme olasılığı çok daha düşüktür (39). Bu ikinci gruptaki hastalarda, ekstratorasik metastaz taramasına devam edip etmemek konusunda klinisyenlerin farklı görüşleri vardır.

“*American College of Chest Physicians (ACCP)*, 2003 yılında yayınladığı KHDAK evrelemesi rehberinde” akciğer kanseri şüphesi ya da tanısı olan olgularda tam klinik değerlendirmenin yapılması, klinik değerlendirmenin anormal olduğu olgularda veya evre 3A ve evre 3B olan olgularda, toraks dışı metastaz taramasının yapılması önerilmektedir (80). Klinik değerlendirme negatif olmasına rağmen çeşitli görüntüleme yöntemleri ile toraks dışı bölgeleri taramak gereksiz testlere, operasyonda gecikmeye neden olabilir ve maliyet etkin değildir. Öte yandan, bu yaklaşım, klinik olarak sessiz metastazları saptayabilir ve gereksiz torakotomileri önleyebilir.

Kemik metastazını düşündüren klinik faktörler; kemik ağrı ya da hassasiyeti, artmış serum ALP ve Ca düzeyini içerir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 53 hasta ile yapılan bir çalışmada, en az bir adet kemik metastazı düşündüren klinik faktörü olan 33 hastanın 7'sinde (%21.2) kemik metastazı saptanmıştır (89). Bu çalışmada ise, ağrı yakınması ile başvuran 33 hastanın 16'sında kemik metastazı saptanmış, ağrı yakınması ile başvuranlarda kemik metastazı saptanma olasılığı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Hasta ağrı yakınması ile başvurmasa bile skorlama yöntemleri ile ağrının sorgulanması da kemik metastazı araştırmak açısından yol gösterici olabilir. Nitekim bu çalışmada skorlama yöntemlerinin kemik metastazı saptama özgüllüğünü %78, NPD'ni %73 saptadık. Benzer şekilde çalışmamızda serum ALP yüksekliği ile kemik metastazı bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğunu gördük, özgüllüğünün %83, NPD'nin %72.9 olduğunu saptadık. Bu bulgularla, oldukça basit ve ucuz yöntemler olan ağrı skorlama yöntemlerinin; kemik metastazı için ileri tektik yapma konusunda neredeyse serum ALP düzeyi kadar yol gösterici oldukları sonucuna varabiliriz.

Kemik metastazlarında, iskelete bağılı olaylar tümör hücrelerinin indüklediğı kemik yıkımı ile ortaya çıkar. Ancak kemik metastazı olan hastaların tümü iskelete bağılı olaylarla karşımıza çıkmaz. İskelete bağılı olaylarla gelse bile özgülüğünün düşük olduğı bilinen mevcut görüntüleme yöntemleri ile her zaman kemik metastazı saptanamayabilir. Bu da ‘akciğer kanseri olan hastalarda gözden kaçan kemik metastazları olabilir mi?’ sorusunu akla getirir. Bir meta-analizde, asemptomatik hastalarda kemik metastazı insidansı %3 olarak bildirilmiştir (39). Benzer olarak, Salvatierra ve arkadaşları %3.4 (116 hastanın 4’ünde), Ramsdell ve arkadaşları %2.5 oranında asemptomatik kemik metastazı saptamışlardır (25,90). Bilgin ve arkadaşları ise, kemik metastazı düşündüren klinik faktörü olmayan hastalarında %9.8 oranında kemik metastazı saptamıştır (91). Quinn ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 20 klinik olarak negatif hastanın 3’ünde (%15) kemik metastazı saptanmıştır (89). Bu araştırmada ise, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin olmadığı olguların %18.3’ünde (49 olgunun 9’unda) kemik metastazı saptandı.

Akciğer kanserinin histolojik tipinin, sistemik metastaz oluşumunda rolü olabilir. Salvatierra ve arkadaşları, büyük hücreli karsinomların %20’sinde, adenokarsinomların %16’sında, yassı hücreli karsinomların %10’unda kemik metastazı saptamışlardır (25). Erturan ve arkadaşları adenokarsinomlu hastaların %39’unda, yassı hücreli karsinomlu hastaların %11.8’inde kemik metastazı saptamışlardır (92). Metintaş ve arkadaşları adenokarsinomların %25.7’sinde, yassı hücreli karsinomların %11.7’sinde kemik metastazı saptamışlardır (93). Bu çalışmada kemik metastazı olan hastalarda histopatolojik tanı dağılımı neredeyse eşitti, doku tanısı ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p: 0.743), bunun nedeninin gruptaki olgu sayısının az olması olduğı düşünüldü.

Günümüzde tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik metastazlarının saptanmasında en sık kullanılan teknik olmasına rağmen, rutin kullanımı tartışmalıdır. Salvatierra ve arkadaşları 146 hastanın 33’ünde (%22.6) TVKS’ni anormal bulmuşlar ve 19 olguda (%57.6) sonucu gerçek pozitif olarak değerlendirmişlerdir (25). Quinn ve arkadaşları 53 hastanın 32’sinde TVKS’ni anormal bulmuşlar ve 13 hastada (%41) anormal TVKS sonucunu yanlış pozitif olarak değerlendirmişlerdir (89).

Erturan ve arkadaşları kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin olmadığı 6 hastada TVKS sonucunu anormal bulmuşlar ve bu sonuçlardan 4'ünü yanlış pozitif olarak değerlendirmişlerdir (92). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, TVKS kemik metastazı tanısı koymak için tek başına yeterli bir yöntem değildir. Klinik bulgular ve diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Kemik metastazı varlığının yalnızca kemik sintigrafisi yöntemi ile konması bu çalışmanın kısıtlayıcı özelliklerinden biridir. Klinik pratikte TVKS çekilen her hastaya tüm vücudu tarayacak şekilde, direk grafi, PET, MR çektirmek ya da biyopsi yapmak, maliyet ve uygulanabilirlik açısından mümkün olmadığından değerlendirmeler sintigrafi bulguları ile yapılmıştır.

Son zamanlarda, kemik metastazlarını saptama ve tedavi yanıtının takibinde kullanılmak üzere bir takım yeni biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri üzerinde durulmaktadır. N-telopeptit, yalnızca kemikteki tip I kollajen yapısında bulunduğundan kemik yıkımı için özgül bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Paget hastalığı, osteoporoz, primer hiperparatiroidizm gibi çeşitli metabolik kemik hastalıklarında NTx düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, prostat kansinomu ve meme kansinomundan kaynaklanan kemik metastazlarının takibinde, bu belirleyicilerin, yararlı oldukları düşünülmektedir (94-97). Ancak, akciğer kanserli hastalarda, bu yeni belirleyicilerin klinik kullanımını gösteren az sayıda çalışma vardır (98-105).

Chung ve arkadaşları 151 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada, idrar NTx, DPD ve serum ALP düzeylerini, kemik metastazı olan grupta daha yüksek bulmuşlar ve bu belirleyiciler arasında en güvenilir olanın idrar NTX olduğunu savunmuşlardır (102). Coleman ve arkadaşları, bifosfonat tedavisi alan 1824 kanser hastasında yaptıkları çalışmada; idrar NTx düzeyi yüksekliğinin osteoliz ve iskelet ilişkili olaylar için duyarlı bir belirteç olduğunu saptamışlar, hatta bifosfonat tedavisine yanıt takibinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (106). Hirsh ve arkadaşlarının KHDAK tanısı olan 382 kemik metastazlı hastada yaptığı benzer bir çalışmada yüksek idrar NTx düzeyi ile iskelet ilişkili olaylar arası ilişki zayıf bulunmuş (p:0.068) ancak bu grubun bifosfonat tedavisine daha iyi yanıt verdiği ileri sürülmüştür (107).

Koizumi ve arkadaşlarının 75 kemik metastazlı kanser hastasında yaptıkları çalışmada; NTx düzeyi serumda çalışılmış ve yalnızca yaygın kemik metastazı olanlarda yüksek bulunurken sintigrafide az sayıda metastazı olanlarda serum NTx düzeyinin güvenilir bir belirleyici olmadığı ileri sürülmüştür (108). Bizim çalışmamızda da serum NTx düzeyi ile sintigrafide metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun nedeni yaygın kemik metastazı olan hasta sayısının az olması olabilir. Aygencel ve arkadaşlarının 70 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada da, serum NTx düzeyi ölçülmüş ve serum NTx düzeyi ile kemik metastazı varlığı arasında bir bağlantı kurulamamıştır (109). Bu son iki çalışma ve bizim çalışmamız, serum NTx düzeyinin metastazla ilişkili bulunduğu ve coğrafi olarak farklı diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; ırk, genetik ve iklim farklılıklarının da bu sonuçları etkileyebileceği akla gelmektedir.

Daha önce akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda idrar NTx düzeyi kullanılmasına karşın bu çalışmada serum NTx düzeyi kullanılmıştır. N-telopeptit osteoklastlardan salındıktan sonra değişikliğe uğramadan idrarla atıldığına göre bu durumun çalışmamıza herhangi bir kısıtlama getirmediğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma sonuçlarına göre serum NTx düzeylerinin ölçümü kemik metastazı saptamada güvenilir bir yöntem değildir. Metastatik hastalıkta tedavi kararları uzak metastazların tanınmasına dayandığına göre kemik metastazlarını saptayacak güvenilir yöntemlere ihtiyaç vardır. Kemik metabolizması ürünleri, metastazları erken aşamada saptamada ve tedavi protokollerini belirleyerek malign hastalıkla mücadelede iyi birer silah olabilirler. Ancak iklim, ırk, genetik farklılıkları ele alan daha homojen ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Kolay uygulanabilen, maliyeti düşük, özgüllüğü yüksek yöntemler bulunana kadar araştırmalar devam edecektir.

6.SONUÇ

Bu çalışmada; kemik metabolizması ürünlerinden NTx'in serum düzeylerinin, akciğer kanserinde kemik metastazı varlığını saptamada önemi araştırıldı. Klinik takipte kullanılan ağrı skorlama, serum Ca, ALP ile birlikte kemik sintigrafisi ile ilişkisi değerlendirildi.

1. Sintigrafide metastaz varlığı ile serum NTx düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.674). Kemik sintigrafisinde metastaz olan ve olmayan hastalar arasında serum NTx düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.
2. Doku tanısı, TNM durumları, ECOG performans durumu, başvuruda ağrı yakınmasının olması, serum ALP, Ca, Mg ve P düzeyleri ile de NTx arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.
3. Ağrı yakınması ile başvuran hastalarda kemik metastazı saptanma olasılığının yüksek olduğu görüldü. Başvuruda ağrı yakınması ile kemik metastazı olasılığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p:0.008).
4. Ağrı skorunun ≥ 7 olması ile kemik sintigrafisinde metastaz bulunması arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p:0.025). Ağrı skoru duyarlılığı %52, özgüllüğü %78, NPD %73 saptandı. Uygulaması kolay ve ucuz bir yöntem olarak kemik metastazı taramalarında kullanımının faydalı olacağı görüşüne varıldı.
5. Kemik metastazı varlığında serum ALP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p:0.043). Kemik metastazı saptamada duyarlılığı %48, özgüllüğü %83 bulundu.

Bu bulgularla, tek başına serum NTx düzeyi yüksekliğinin kemik metastazı varlığı için güvenilir bir ölçüm yöntemi olmadığı sonucuna varıldı.

7.ÖZET

KEMİK METASTAZLI AKCİĞER KANSERİ OLGULARINDA SERUM KEMİK METABOLİZMASI ÜRÜNLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Yalçın A., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi,
Ankara, 2009

Metastatik hastalıkta tedaviye yanıt değerlendirmesinde, primer tümör boyutlarından bağımsız olarak değerlendirilen tek bölge kemik dokudur. Görüntüleme yöntemlerinin metastaz saptamada özgüllüklerinin düşük olması, kanser hastasının görüntüleme yapılacak yere taşınmasını gerektirmesi, radyasyon içermeleri ve pahalı olmaları yeni tanı yöntemlerine gereksinim sebebi olmuştur. Son yıllarda, osteoporoz tanı ve tedavi takibinde sık kullanılan kemik metabolizması ürünleri metastatik malignitelerde de önem kazanmıştır. Kemik dokuda en bol bulunan protein olan tip I kollajenin yıkım ürünü NTx'in, osteolitik kemik metastazlarını saptamada özgüllüğü yüksek bir test olacağına dair beklentiler yüksektir.

Akciğer kanseri olgularında serum NTx düzeyinin kemik metastazı tanısında kullanılabilirliği, duyarlılık ve özgüllükleri, klinik takip parametreleri (serum Ca, ALP düzeyleri, ağrı yakınması ve ağrı skorlama yöntemleri) ile ilişkilerini saptamayı amaçlayan bu çalışmada; kliniğimizin takibinde olan 82 akciğer kanseri hastasından toplanan serum örneklerinde NTx düzeyi ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sintigrafide metastaz varlığı ile serum NTx düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.674). Doku tanısı, TNM evrelemesi, ECOG performans durumu, başvuruda ağrı yakınmasının olması, serum ALP, Ca, Mg ve P düzeyleri ile de NTx arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Öte yandan ağrı yakınması ile başvuru, ağrı skorunun ≥ 7 olması ve serum ALP düzeyinin 291 U/l üzerinde olması durumlarında sintigrafide kemik metastazı saptama olasılığının yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p: 0.008, 0.025, 0.043).

Bu çalışma sonuçlarına göre serum NTx düzeyleri kemik metastazı varlığı için güvenilir bir ölçüm yöntemi değildir. Öte yandan, ucuz ve kullanımı kolay

incelemeler olan ağrı skorlamaları ve yüksek serum ALP düzeylerinin değeri göz ardı edilmeyecek kadar fazladır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, kemik metastazı, N-telopeptid

8.SUMMARY

CLINICAL IMPORTANCE OF BONE METABOLISM MARKERS OF BONE METASTASIS IN LUNG CANCER

Yalcin A., Ankara University, Faculty of Medicine, Thesis in Chest Diseases, Ankara 2009

Bone is the only side that can be assessed independently from the primary tumor, in the evaluation of response to treatment in malignant diseases. The low specificity, requirement of mobilization, radiation hazard and relative cost are the handicaps of imaging techniques that are available today for the routine detection of bone metastasis. Recently, new bone metabolism markers, that are useful for diagnosis and follow up for osteoporosis, have been important to detect metastatic disease. Expectations for N-telopeptide, a resorbtion marker of type I collagen that is the most common protein of bone tissue, have been rising.

This study is designed to assess the usefulness of serum NTx levels of detecting bone metastasis and relative correlation with clinical follow up parameters (serum Ca, ALP, complaint of pain and pain rating scales) in lung cancer patients. Serum NTx levels were measured via ELISA technique, from 82 patients on follow up. There was no statistical correlation between serum NTx levels and bone metastasis, detected via scintigraphy (p: 0.647). Pathological subtype, TNM status, ECOG performance status, complaint of pain on admission and levels of serum Ca, Mg, ALP were not correlated with NTx either. On the other hand it was showed that, complaint of pain on admission, pain rating scales higher than 7 and serum ALP higher than 219U/L were confirmed as strong messengers of bone metastasis (p values were respectively; 0.08, 0.025, 0.043).

With this study we conclude that serum NTx assesment is not a reliable method of detecting bone metastasis in lung cancer patients. On the other hand, serum ALP and pain rating scales should be mentioned frequently in doubt of metastases to bone.

Key words: Lung cancer, bone metastasis, N-telopeptide

9.KAYNAKLAR:

1. Urtiega O, Pack GT. The antiquity of melanoma. *Cancer* 1966; 19: 607-10
2. Brothwell D. The evidence for neoplasms. In: Brothwell D.Sandison AT(eds). *Diseases in antiquity*. CC Thomas: Springfield, IL. 1967:320-45
3. Coleman RE, Rubens RD. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Clinical oncology*. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2004. p. 1091–128.
4. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Timbie JW, Glendenning A, Schulman KA. The impact of skeletal-related events on health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer [abstract]. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5):180.
5. Pelger RC, Soerdjbalie-Maikoe V, Hamdy NA. Strategies for management of prostate cancer-related bone pain. *Drugs Aging* 2001;18: 899 –911.
6. Coleman RE. Metastatic bon disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment Rev* 2001; 27:165-176
7. Bioom and Fawcett. (1986) *A Textbook of Histology, 11 th. Ed.* Saunders Company, Philadelphia.
8. Kanis JA, McCloskey EV. Bone turnover and biochemical markers in malignancy.*Cancer* 1997;80(suppl):1538-1545.
9. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *EndocrRev* 1998;19(1):18-54.
10. Richards M A. Magnetic Resonance Imaging. In: Rubens R D, Fogelman I, Eds. *Bone Metastases Diagnoses and Treatment*, London: Springer-Verlag Limited, 1991: 83-97.
11. Springfield D S. Mechanisms of metastases. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 1982; 169: 14-19.

- 12.** Suzanne A. Eccles. General Mechanisms of Metastasis. Textbook of bone metastases, Claude Jasmin, Lawrence R. Coia, Rodolfo Capanna, Gerard Saillant, John Wiley and Sons, 2005
- 13.** Coleman R. Incidence and distribution of bone metastases. In: Diel I J, Kaufmann M, Bastert G, Eds. Metastatic Bone Disease, Berlin: Springer-Verlag Limited, 1994: 20-31.
- 14.** Schocker J D., Brady L W. Radiation therapy for bone metastases. Clinical Orthopedics and Related Research, 1982; 169: 38-43.
- 15.** Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. Surg Oncol Clin N Am 2001; 10(2):243–55.
- 16.** Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol 1992; 3(2):65–71.
- 17.** Weiss L. Metastatic inefficiency. Adv Cancer Res 1990; 54: 159–211.
- 18.** Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 1998; 153(3):865–873.
- 19.** Cameron MD, Schmidt EE, Kerkvliet N, Nadkarni KV, Morris VL, Groom AC, et al. Temporal progression of metastasis in lung: cell survival, dormancy, and location dependence of metastatic inefficiency. Cancer Res 2000; 60(9):2541–2546.
- 20.** Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman I. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nature Med 1995; 1: 149-53.

21. Eccles SA. Dormancy in experimental solid tumour systems. In Stewart T, Wheelock F. (eds), Cellular Immune Mechanisms and Tumor Dormancy. CRC Press: Boca Raton, FL, 1992: 27-51.
22. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer*. 1997;80: 1546-1556. 2. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp Pract*. 1999;34:81-94.
23. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer*. 1997; 80:1581-1587.
24. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. Lung Cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003.
25. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
26. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000; 121-37.
27. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85.
28. Anderson EE. Nonfunctioning tumors of the adrenal gland. *Urol Clin North Am* 1977;4: 263-71.
29. Matthews MJ. Problems of morphology and behaviour of bronchopulmonary malignant disease. In: Israel L, Chahinian P, eds. Lung cancer: Natural History, Prognosis and Therapy. New York: Academic Press; 1976: 23-62.
30. Sider L, Horejs D. Frequency of extrathoracic metastases from bronchogenic carcinoma in patients with normal sized hilar and mediastinal lymph nodes on CT. *AJR* 1988; 151: 893-5.

- 31.** Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT;eds. Lung cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;333.
- 32.** Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT; eds. Lung cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;307.
- 33.** Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 1990;8:1042-49.
- 34.** Urban T, Chastang C, Vaylet F, et al. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: a study from four consecutive clinical trials, including 1,370 patients. ‘Petites Cellules’ Group. *Chest* 1998;114:1538-41.
- 35.** Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991;9:1639-49.
- 36.** Levitan N, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of the bone scan and bone marrow biopsy staging small cell lung cancer. *Cancer* 1985;56:652-54.
- 37.** Levenson RM Jr, Sauerbrunn BJ, Ihde DC, et al. Small cell lung cancer: radionuclide bone scans for assesment of tumor extent and response. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:31-5.
- 38.** Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225-30.
- 39.** Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-9.

- 40.** The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:425-33.
- 41.** Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al: Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002;7:57-61.
- 42.** Erdinç S. Kanser ağrısı kontrolünde genel yaklaşımlar. In Edirne S, Eds. *Kanserde Palyatif Bakım*. İstanbul: Erkim İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, 1993: 31-39.
- 43.** Daut R L, Cleeland C S. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982; 50: 1913-1918.
- 44.** Ventafridda V. Guest editorial; continuing care: a major issue in cancer pain management. *Pain*, 1989; 36: 137-143.
- 45.** Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000; 57-76.
- 46.** Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991; 100: 826-37.
- 47.** Martin M M., Thomas D F. Treatment of metastatic cancer of bone. In: DeVita V T, Helman S, Rosenberg S A, Eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993: 2225-2246.
- 48.** Özbarlas S, Ege A, Demirtaş M, Sağlık Y. Metastatik kemik tümörleri. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 1993; 3 (1):22-26.
- 49.** Sim F H., Pritchard D J. Metastatic disease in the upper extremity. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 1982; 169: 82-93.

- 50.** Galasko C S B. The role of the orthopedic surgeon in the treatment of skeletal metastases. In: Rubens R D, Fogelman I, Eds. *Bone Metastases Diagnoses and Treatment*, London: Springer-Verlag Limited, 1991: 207-222.
- 51.** Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-related cancer* 2005;12:549-83.
- 52.** Namer M . Clinical consequences of osteolytic bone metastases. *Bone* 1991; 12 (1):7-8.
- 53.** Garmatis C J , Chu F C H .The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology*, 1978; 126: 235-237.
- 54.** Galasko C S B . Skeletal metastases. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 1986; 210: 18-30.
- 55.** Rankin S. Radiology. In: Rubens R D, Fogelman I, Eds. *Bone Metastases Diagnoses and Treatment*, London: Springer-Verlag Limited, 1991: 63-82.
- 56.** Chisholm G D, Rana A, Howard G C W. Management options for painful carcinoma of the prostate. *Seminars in Oncology*, 1993; 20:34-37.
- 57.** Citrin D L, Hougen C, Zweibe W. The use of serial bone scans in assessing response of bone metastases to systemic treatment. *Cancer*,1981; 47: 680-685.
- 58.** Richards M A. Magnetic Resonance Imaging. In: Rubens R D, Fogelman I, Eds. *Bone Metastases Diagnoses and Treatment*, London: Springer-Verlag Limited, 1991: 83-97.
- 59.** Gilbert H A , Kagan A R , Nussbaum H , Rao A R. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: Pain relief and quality of life. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 1095-1096.

- 60.** Eustache SJ, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turboSTIRMR imaging and planar ^{99m}Tc-methylenediphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997; 169:1655-61
- 61.** Eustache SJ, Walker R, Blake M, et al. Whole-body MR imaging. *MRI Clin North Am* 1999; 7:209-36.
- 62.** Morris DE, Socinski MA, Detterbeck FC. Limited stage small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 24, 2001. pp 341-59. Philadelphia: W.B.Saunders Company.
- 63.** Love C, Din AS, Tomas MB, et al. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-57
- 64.** Galasko CSB. The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57:353-59.
- 65.** McAfee JG, Reba RC, Majd M. The musculoskeletal system. In: Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, eds. *Principles of nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1995;986-1012.
- 66.** Bhardwaj S, Holland J F. Chemotherapy of metastatic cancer in bone. *Clinical orthopedics and related research*, 1982; 169: 28-37.
- 67.** Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: Biochemical, analytical, technical aspects. *Osteoporos Int* 2000; 6(suppl):18-29.
- 68.** Garnero P, Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1998;27:2.
- 69.** Al-Dehaimi AW, Blumsohn A, Eastell R: Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption. *Clin Chem*.45(5):676-81 ,1999.

- 70.** Bianco P, Fisher LW. et al Expression of BSP in developing human tissues. *Calcif Tissue Int*49(6):421-6,1991.
- 71.** Delmas P.D. Eastell R, Garnero P., Seibel M.J., Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int Suppl* 2000;6:52-17.
- 72.** Garnero P, Borel O, Delmas P.D. Evaluation of a fully automated serum assay for C-Terminel cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clinical Chemistry* 2001; 47:694-702
- 73.** Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the elecys beta-Crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collgen C-Telopeptides. *Clinical Chemistry* 2001; 47:1410-1414.
- 74.** Rosen H.N, Moses A.C, Garber J, Iloputaife I.D, Ross D.S, Lee S.L, Greenspan S.L. Serum CTX: A new marker of bone resorbtion that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calsif Tissue Int* 2000;66:100-103
- 75.** Apone S, Lee M.Y. et al. Osteoclasts generate cross-linked collagen N-telopeptides (NTX) but not free pyridinolines when cultered on human bone. *Bone* 21, 129-136,1997.
- 76.** Chailurkit L., Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in clinical laboratory. *Clinical Chemistry* 2001, 47:1083-1088.
- 77.** Charles H, Chesnut I., et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predict response of bone mineral density. *Am J Med.*102, 29-37,1997.
- 78.** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am. J. Clin. Oncol.* 5 (6): 649–55.

- 79.** Wong, DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein ML, Schwartz P: Wong's Essentials of Pediatric Nursing, ed. 6, St. Louis, 2001, p.1301.
- 80.** Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003;123:147S-56S.
- 81.** Orwoll E.S. et al. Collagen N-telopeptide excretion in men: The effects of age and intra-subject variability. J Clin Endo and Met. 83:3930-3935.1998
- 82.** Eryavuz M. Osteoporoz tanımı ve sınıflaması. *Prospect* 2(3); 1998: 101-103.
- 83.** Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:523-9.
- 84.** Phister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004;22:330-53.
- 85.** Bilfinger TV. Surgical viewpoints for the definitive treatment of lung cancer. Respir Care Clin N Am 2003;9:141-62.
- 86.** Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics,1992. CA Cancer J Clin 1992;42:19-38.
- 87.** Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics,2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
- 88.** British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001;56:89-108.
- 89.** Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, et al. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. Chest 1986;89:270-75.

- 90.** Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, et al. Multiorgan scans for staging lung cancer: correlation with clinical evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:653-9.
- 91.** Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al: Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002;7:57-61.
- 92.** Erturan S, Yaman M, Aydın G, et al. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:449-54
- 93.** Metintas M, Ak G, Akcayir İA, et al. Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary? *Lung Can* 2007;10:1016/j.lungcan.2007.05.001.
- 94.** Demers LM, Costa L, Chinchilli VM, et al. Biochemical markers of bone turn over in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;41:1489-94.
- 95.** Koga H, Naito S, Koto S, et al. Use of bone turn over marker, pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of Type I collagen (ICTP), in the assesment and monitoring of bone metastasis in prostate cancer. *Prostate* 1999;39:1-7.
- 96.** Tahtela R, Tholix E. Serum concentrations of Type I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and Type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anti-cancer Res* 1996;16:2289-94.
- 97.** Miura H, Yamamoto I, Takada M, et al. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocrine J* 1997;44:751-7.
- 98.** Aruga A, Kouzimi M, Hotta R, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer* 1997;76:760-4.

- 99.** Kobayashi T, Gabazza EC, Taguchi O, et al. Type I collagen metabolites as tumor markers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999;85:1951-7.
- 100.** Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem* 2002;35:293-6.
- 101.** Horiguchi T, Tachikawa S, Kondo R, et al. Usefulness of serum Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a marker of bone metastasis from lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000,30(4):174-9.
- 102.** Chung JH, Park MS, Kim YS, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer. *Yonsei Med J* 2005;46:388-93.
- 103.** Izumi M, Nakanishi Y, Takayama K, et al. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001;91:1487-93.
- 104.** Leeming DI, Kouzumi M, Byrjalsen I, et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:32-8.
- 105.** Ebert W, Muley T, Herb KP, et al. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res* 2004;24:3193-201.
- 106.** Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925-4935
- 107.** Hirsh, V., Major P., Lipton A., et al. Zoledronic Acid and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and Elevated Markers of Osteoclast Activity. *Journal of Thoracic Oncology*. 3(3):228-236, March 2008.

108. Koizumi M., Takahashi S., Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Research* 2003;23:4095-4100

109. Aygencel GŞ, Öztürk C, Paşaoğlu H. Kemik metabolik belirleyicilerinin kemik metastazlı akciğer kanseri olgularındaki klinik önemi. *Toraks Der* 2003;3:242-7