2019

UZMANLIK TEZİ

Hilal YAĞAR



T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KEMİK METASTAZI OLAN MEME KANSERLİ HASTALARDA METASTATİK VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN İSKELET İLİŞKİLİ OLAYLARA VE İSKELET DIŞI OLAYLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORTOPEDİ VE TAVMATOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

Hilal YAĞAR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mahmut Nedim AYTEKİN

Ankara, 2019

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KEMİK METASTAZI OLAN MEME KANSERLİ HASTALARDA METASTATİK VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN İSKELET İLİŞKİLİ OLAYLARA VE İSKELET DIŞI OLAYLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Hilal YAĞAR

ORTOPEDİ VE TAVMATOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mahmut Nedim AYTEKİN

Ankara, 2019

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma ve eğitim alma fırsatı bulduğum, kliniğimizin idari ve eğitim sorumlusu olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nihat TOSUN'a ve Prof. Dr. Metin Doğan'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin yazılması boyunca benden bilgilerini, desteğini ve sabrını esirgemeyen, bana sahip çıkan, her daim tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Mahmut Nedim Aytekin'e teşekkürü bir borç bilir ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık hayatıma başladığım ilk günden bu yana hekimliği, bilgi birikimi ve insani yönleriyle bizlere örnek teşkil etmiş, bana bilgi birikimlerini ve tecrübelerini aktarmakla kalmamış aynı zamanda ağabeylik yapmış kişiler olan Prof. Dr. Mahmut UĞURLU'ya, Op. Dr. Temel OĞUZ'a, Prof. Dr. Şükrü Solak'a, Prof. Dr. Kasım KILIÇARSLAN'a, Prof. Dr. D. Ali ÖÇGÜDER'e, Doç. Dr. Osman TECİMEL'e, Doç. Dr. Ahmet FIRAT'a, Doç Dr. Ali Fuat KARATAŞ'a, Doç. Dr. M. E. Atıf AKSEKİLİ'e ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim ve çok değerli tecrübeler edindiğim Prof. Dr. Murat BOZKURT'a, Prof. Dr. M. Nadir YALÇIN'a, Doç. Dr. S. Bülent BEKTAŞER'e, tezin yazılma sürecinde bana ve bu çalışmaya kattığı emeklerinden ötürü Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. Didem ŞENER DEDE'ye ve Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık yıllarım boyunca isimlerini buraya yazmakla bitiremeyeceğim, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm hekim arkadaşlarıma, bana her zaman sevgi ve saygı göstermiş, yardımcı olmuş servis ve ameliyathanemizin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana koşulsuz ve şartsız ellerinden gelebileceğinin çok daha fazlasını sunan, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama sonsuz saygı ve sevgimle teşekkür ederim. Sizler olmadan hiçbir şey başaramazdım. Varlığıyla her zaman bana destek ve güç vermiş, en büyük güven kaynağım olmuş sevgili ablam Pakize Gözde GÖK'e, çok kıymetli eşi olan ve bana yıllardır abilik etmiş olan Onur GÖK'e, dünyalar güzeli kıymetli yeğenim Öykü'ye sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu tezin yazılma süresince bana büyük bir sabır göstermiş, sevgisini ve desteğini her zaman hissettirmiş olan biricik eşim Melike Yağar'a, gülüşü ve karşılıksız sevgisiyle bizlere mutluluk veren biricik oğlum Orhan Kerem'e en derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal YAĞAR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**
GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Meme Kanseri 3
2.1.1. Meme Kanseri Çeşitleri 3
2.1.2. Meme Kanserinde Evreleme 5
2.1.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri 7
2.1.4. Meme Kanserinde Prognostik Kriterler 8
2.1.5. Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri 9
2.2. Kemik Metastazı 10
2.2.1. Kemik Metastazı Patofizyolojisi 11
2.2.2. Kemik Metastazı Klinik Bulgular 13
2.3. Malign Kemik Tümörlerine Yaklaşım 14
2.3.1. Kırık Tehdidi Ve Patolojik Kırık 15
2.4. Kemik Metastazı Görüntüleme Yöntemleri 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM **28**
3.1. İstatiksel Analiz 29
4. BULGULAR **30**
5. TARTIŞMA **43**
KAYNAKÇA **49**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme kanseri kadın popülasyonunda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kötü huylu tümördür. Kemik metastazı meme kanserinde en sık görülen uzak metastaz olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik metastazı olan hastaların takibinde patolojik kırık, spinal kord kompresyonu, hiperkalsemi, kemik ağrısı, radyoterapi gerekliliği ve cerrahi gerekliliği iskelet ilişkili olaylar olarak tanımlanmaktadır. İskelet ilişkili olaylar hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Tanı ve tedavideki gelişmeler ile birlikte meme kanserinden, kanser gelişiminde sağ kalımı ve tedaviyi etkileyen prognostik ve prediktif faktörlere ilgi artmıştır. İskelet ilişkili olayların görülmesini engellemek ve riskli hastalarda daha agresif tedaviler uygulamak özellikle hastaların morbidite ve mortalitesini azaltacaktır. Buna karar vermede birçok prognostik ve prediktif değerler tanımlanmış olsa da daha etkin prognostik ve prediktif kriterlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı; metastatik volüm ölçümünün meme kanserli hastalarda iskelet ilişkili olaylara ve sağkalıma etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları A.B.D Medikal Onkoloji kliniğinde 2005 ve 2019 yılları arasında meme kanseri tanısı olan 957 hasta taranmış, dışlanma kriterlerini içermeyen 82 hasta dahil edilmiştir. Hastalar metastaz volümü açısından iki şekilde sınıflandırıldı. Metastatik kemik sayısına göre yapılan volüm ölçümünde metastatik volüm ikiye ayrıldı. Gruplar yüksek volüm ve düşük volüm olarak sınıflandırıldı. Metastatik kemik lokalizasyonuna göre yapılan volüm ölçümünde metastatik volüm için üç grup yapıldı. Hastalar ayrıca iskelet ilişkili olaylar, viseral ve beyin metastazı ve aldığı tedavilere göre de değerlendirildi.

Bulgular: Patolojik kırığı olan ve olmayanlarda, ağrı durumuna göre gruplar arasında fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların 23'ünde (% 28,7) ağrı olmadığı halde patolojik kırık olduğu görülmüştür. Hiperkalsemi epizodu olan ve olmayanlarda, yaş gruplarına göre gruplar arasında fark bulunmuştur ($p=0,037$) Hiperkalsemi epizodu olan hastaların tamamının, 8 (% 10,1) <60 yaş grubunda olduğu görülmüştür. Pelvis metastazı olan ve olmayan grupların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Pelvis metastazı bulunanlarda ortanca sağkalım 40,8 ay (min 21,6; maks 60), pelvis metastazı bulunmayanlarda ise ortanca sağkalım 66,2 ay (min 39,6; maks 92,8) olarak bulunmuştur (log rank:0,015).

Düşük ve yüksek metastaz völümlü hastalar sağkalım açısından değerlendirilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Düşük volüm için ortanca sağkalım 89,9 ay (min 31,1; maks 148,6), yüksek volüm için ortanca sağkalım 47,3 ay (min 24,1- maks 70,6) olarak tespit edilmiştir (log rank:0,017). Kemik metastazının lokalizasyonuna göre sağkalım analizi değerlendirildiğinde üç grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Birinci grubun ortanca sağkalımı 165,6 ay (min 26,6; maks 304,7), ikinci grubun ortanca sağkalımı 71,4 ay (min 24,7; maks 118,1) üçüncü grubun ortanca sağkalımı 38,3 ay (min 0; maks 97,5) olarak elde edilmiştir. (log rank:0,008). 60 yaşından büyük olan ve olmayan hastaların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. 60 yaşından küçük hastaların ortanca sağkalım süresi 76,8 ay (min 50,9-maks 102,6), 60 yaşından büyük hastaların ortanca sağkalım süresi 24,7 ay (min 5,4-maks 43,9) olarak tespit edilmiştir (log rank=0,026). Kemik metastazına kadar geçen süre ile hastaların ilk tanı anındaki yaşları arasında negatif yönde zayıf derecede korelasyon gösterilmiştir (p=0,002 r=-0,0336). Ayrıca hastanın ilk tanı anındaki yaşı ile toplam sağkalım arasında negatif yönde orta derecede korelasyon gösterilmiştir (p=0,001 r = -0,474). Bifosfonat tedavi süresi ile toplam sağkalım arasında pozitif yönde zayıf korelasyon gösterilmiştir (p=0,029 r=0,315). Meme kanseri tanısından kemik metastazına kadar geçen süre ile toplam sağkalım arasında pozitif yönde güçlü korelasyon gösterilmiştir (p<0,05 r=0,789). Meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastazı olan ve olmayan grupların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, tanı anında beyin veya viseral metastazı olmayan grubun ortanca sağkalımı 73,4 ay (min 34,7; maks 112,1), beyin veya viseral metastazı olan grubun ortanca sağkalımı 47,3 ay (min 18,4; maks 76,2) olarak elde edilmiştir (log rank:0.088). 3'den az iskelet ilişkili olay geçiren hastalar için ortanca sağkalım 54,1 ay (min 17,3-maks 90,9) iken 3 veya daha fazla iskelet ilişkili olay geçiren hastaların ortanca sağkalım süresi 49,4 ay (min 15,6-maks 83,2) olarak tespit edilmiştir. (log rank=0,671)

Sonuç: Meme kanserli hastalarda kemik metastazı anında iskelet ilişkili olay ve sağkalım açısından prediktif veya prognostik bir değer olarak metastatik volüm ölçümü kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: metastaz volümü, kemik metastazı, sağkalım, meme kanseri

KISALTMALAR

µm : Mikrometre

min : Minimum

maks : Maksimum

BIRADS : Breast Imaging-Reporting and Data System

TNM : Tümör Çapı, Nod, Metastaz

USG : Ultrasonografi

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT : Bilgisayarlı Tomografi

SPECT : Single Photon Emission Computerized Tomography

PET : Pozitron emisyon tomografisi

DCIS : Ductal Karsinoma in Situ

LCIS : Lobüler Karcinoma in Situ

AJCC : American Joint Comittee on Cancer

ER : Östrojen Receptor

PR : Progesteron Receptör

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

PDGF : Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PTHrP : Parathormon ilişkili protein

IL : İnterlökin

RANK-L : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

TGF-β : Transforming Growth Factor-β

TLSO : Torakolumbosakral Ortez

TEN : Titanyum Elastik Çivi

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Meme kanserinin distal femura metastazı nedeniyle geniş rezeksiyon yapılan hastanın intraoperatif görüntüleri..... 12

Şekil 2.2. Distal femurda kemik metastazı nedeniyle tümör rezeksiyon protezi uygulanan postoperatif görüntüsü. 12

Şekil 2.3. İntertrokanterik bölgede kırık tehdidi nedeniyle aynı seansta küretaj greftleme ve dinamik kalça çivisi ile profilaktik fiksasyonu yapılan hastanın grafileri 15

Şekil 2.4. Femur proksimalindeki tümör ve kırık tehdidi nedeniyle intramedüller çivi ile profilaktik çivileme yapılan hastanın grafileri..... 17

Şekil 2.5. Humerus proksimalinde patolojik kırık nedeniyle konservatif takip edilen hastanın kırık anındaki ve kaynama sağlandıktan sonraki radyografi görüntüleri. 18

Şekil 2.6. Enneking sınıflandırmasına göre pelvisin anatomik bölümleri. 19

Şekil 2.7. Farklı sınıf hastaların cerrahi veya konservatif takip algoritması. 21

Şekil 2.8. Kliniğimizde periasetabular bölgedeki soliter kötü huylu tümörler nedeniyle uygulanan geniş rezeksiyon sonrasında iliak kanatın kalan kısmına uygun şekilde yerleştirilen tümör rezeksiyon protezlerinin postoperatif görüntüleri. 22

Şekil 2.9. Humerusta kötü huylu tümör nedeniyle rezeksiyon artroplastisi uygulanan hastaların radyografik görüntüleri. 23

Şekil 2.10. Kötü huylu kemik tümörü nedeniyle interkalar protez uygulanan hastanın ameliyat öncesi ve sonrası radyografi görüntüleri..... 24

Şekil 2.11. Renal hücreli karsinom tanısıyla takipli hastanın yapılan kemik sintigrafisinde humerus diyafiz kesiminde artmış tutulum..... 25

Şekil 2.12. Direkt grafi ile tanı konulmuş proksimal humerusta kemik metastazına bağlı patolojik kırık. 26

Şekil 2.13. Femurda patolojik kırığı olan hastanın yapılan manyetik rezonans görüntülemesi. 27

Şekil 4.1. Pelvis metastazı olan hastaların sağkalım ilişkisi. 35

Şekil 4.2 Metastaz volümünün toplam sağkalım ile ilişkisi. 36

Şekil 4.3. Kemik metastazının lokalizasyonunun toplam sağkalım ile ilişkisi. 37

Şekil 4.4. Akciğer metastazının toplam sağkalım ile ilişkisi 38

Şekil 4.5. Meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastaz durumunun toplam sağkalım ile ilişkisi 39

Şekil 4.6. Tanı yaş gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi 40

Şekil 4.7. İskelet ilişkili olay gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi 41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Meme kanserinin histopatolojik tipleri. 4

Tablo 2.2. Meme kanseri TNM evreleme sistemi. 5

Tablo 2.3. Tümöral gen ekspresyonlarının reseptörler ile ilişkisi. 9

Tablo 2.4. BIRADS Sınıflandırma Sistemi. 10

Tablo 2.5. İskelet İlişkili olaylar. 13

Tablo 2.6. Harrington Kriterleri. 16

Tablo 2.7. Mirel Kriterleri. 16

Tablo 2.8. Pelvis ve uzun kemik metastazlarındaki farklı sınıf hastaların özellikleri 20

Tablo 2.9. Kemik metastazında kullanılan görüntüleme yöntemleri 24

Tablo 4.1. Demografik bulgular ve metastaz dağılımları (n=82). 30

Tablo 4.2. Histopatolojik tanıların dağılımı (n=82). 30

Tablo 4.3. Meme kanseri tanısı anında metastaz durumları (n=82). 31

Tablo 4.4. Tanı anında kemik metastazlarının dağılımı (n=82). 31

Tablo 4.5. Hastalık sürecinde izlenen viseral metastazların organlara göre dağılımı (n=82). 32

Tablo 4.6. İskelet ilişkili olaylar ve dağılımları (n=82). 32

Tablo 4.7. Patolojik kırık durumu ve dağılımı (n=82). 33

Tablo 4.8. Kemik metastazı için uygulanan tedaviler ve dağılımı (n=82). 33

Tablo 4.9. Ağrı durumunun patolojik kırık durumuna göre dağılımı. 34

Tablo 4.10. Tanı yaş gruplarının hiperkalsemi durumuna göre dağılımı. 34

Tablo 4.11. Sağkalım süreleri. 34

GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın popülasyonunda en sık görülen kötü huylu hastalık meme kanseridir. Kadın popülasyonunda görülen 4 kanserden 1'i meme kanseridir(1). Meme kanseri çok geniş bir yaş popülasyonunda görülmektedir. Bu hastaların çoğunluğu 50 yaş ve üzerinde olsa bile 15-49 yaş aralığında azımsanmayacak sayıda meme kanseri olgusu bulunmaktadır(2). Meme kanseri birçok klinik bulgusu olmasına rağmen erken evrede tanıyı koyduramamaktadır. Erken evrede tanı konulması için tarama yöntemleri kullanılması uygun olup ülkemizde şu anda etkin bir tarama programı bulunmamaktadır. Ülkemizde tanı konulan hastaların %8.4'nde uzak metastaz varlığı mevcuttur(3).

Meme kanserinin prognozunu belirlemede en önemli kriterlerden biri uzak metastaz varlığıdır. Meme kanseri en sık kemiklere metastaz yapmaktadır. Yapılan metastazların çoğunluğu aksiyel iskelette olmaktadır. Bu durum retrograd venöz yolak ve Batson pleksusu ve pelvik pleksus aracılığıyla olduğu, bu sebeple torakal vertebrada en sık görüldüğü düşünülmüştür(4). Uzun remisyon süreleri sonrasında bile meme kanseri kemik metastazı ile nüks yapabilmektedir.(5, 6)

Kemik metastazı olan hastalarda önemli bir durum da iskelet ilişkili olayların görülmesidir. Bunlar patolojik kırıklar, hiperkalsemi, spinal kord kompresiyonu ve metastatik kemik ağrısıdır(7). İskelet ilişkili olaylar görülmesi metastatik kemik hastalığı olan hastanın iyi olma halini ortadan kaldırmaktadır(8). Ayrıca iskelet ilişkili olayların yaşanması hastalığın prognozunu kötüleştirmektedir(9, 10). İskelet ilişkili olay görülmesi yüksek maliyetli tedavilere neden olmaktadır. Bu yüzden metastatik kemik hastalığı olan kişilerde isklelet ilişkili olayların görülmesini engellemek veya ertelemek büyük önem arzetmektedir. Bazı çalışmalarda iskelet ilişkili olay için multipl kemik metastaz varlığı risk faktörü olarak gösterilmesine rağmen kemik lokalizasyonlarına göre risk değişimleri ile ilgili bilgi yoktur(11, 12).

Kemik metastazlı hastalarda iskelet ilişkili olayların görülme sıklığı ve ortalama sağkalım tüm tedavi planlarını yönlendirmede önemli kriterlerdir. Kırık

tehdidi veya patolojik kırığı olan hastalarda cerrahi kararı vermede ve cerrahi çeşidinin düzenlenmesinde bu kriterler en önemli parçayı oluşturmaktadır(13). İskelet ilişkili olayların görülmesini engellemek ve riskli hastalarda daha agresif tedaviler uygulamak özellikle hastaların morbidite ve mortalitesini azaltacaktır. Buna karar vermede birçok prognostik ve prediktif değerler tanımlanmış olsa da daha etkin ve net prognostik ve prediktif kriterlere ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; metastatik volüm ölçümünün meme kanserli hastalarda iskelet ilişkili olaylara ve sağkalıma etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Kadınlarda en sık görülen kötü huylu tümör meme kanseridir. Meme kanseri sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Buna sebep olarak yaşam süresinin uzaması, tarama sistemlerinin artması, kanser bildirimlerinin artışı sebep olarak gösterilebilir. Dünya çapında 2018 yılında kadınlarda görülen kötü huylu kanserlerin yaklaşık dörtte birini meme kanseri oluşturmaktadır. 100'den fazla ülkede kadınlarda mortalitesi en yüksek kötü huylu kanser olduğu gösterilmiştir(1). Meme kanseri olgularının %81'i 50 yaş ve üzeri kadınlarda görülmektedir. Meme kanserine bağlı ölümlerin %89'unu bu yaştaki kadınlar oluşturmaktadır(2).

Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kötü huylu tümör meme kanseridir. Meme kanseri insidansı 2009 verilerine göre 40,6/100000 olarak görülmektedir. Ülkemizde meme kanserine yakalananların %42,5'i 15-49 arasındaki yaş grubunda görülmektedir. Ayrıca ülkemizde tanı konulan hastaların %8.4'ü uzak evrededir(3).

Meme kanseri sinsi bir hastalık olsa da hastalar birçok klinik bulguyla gelebilir. Bunlardan en sık görülen bulgu ele gelen immobil, sert kitledir. Bunların yanı sıra meme başında ve cildinde çekinti, memede akıntı, memede kızarıklık ödem ve memede ağrı olarak söylenebilir(14).

2.1.1. Meme Kanseri Çeşitleri

Meme; her memede 15-20 adet lobu birbirine bağlayan destek doku ve yağ dokusundan oluşur. Lobların içerisindeki küçük birimlere lobül adı verilmektedir. Lob ve lobülleri birleştiren küçük silindirik yapılara duktus denilmektedir. Lob veya lobüllerden oluşan invazif karsinomlara invzif lobüler karsinom, duktuslardan gelişen invazif karsinomlara invazif duktal karsinom denir. Histopatolojik olarak meme kanserlerini sınıflandırmak gerekirse bazal membranı geçmemiş tümörlere in situ kanser, bazal membranı geçmiş ve invaze etmiş kanserlere invazif kanserler denir(15) Meme kanserinin histopatolojik tipleri tablo-2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Meme kanserinin histopatolojik tipleri.

İNVAZİF KARSİNOMLAR	**İN SİTU KARSİNOMLAR**
İnvazif Duktal Karsinom	İn Situ Duktal Karsinomn (DCIS)
İnvazif Lobüler Karsinom	İn Situ Lobüler Karsinom (LCIS)
Mikst Tip (Lobüler+Duktal) Karsinom	
Müsinöz Karsinom	
İnflamatuar Karsinom	
Paget Karsinomu	
Komedo Tip Karsinom	
Tübüler Karsinom	
Papiller Karsinom	
Medüller Karsinom	
Diğer	

İn Situ Duktal Karsinom: Bazal membrana invazyonu yoktur. İnsidental olarak veya tarama programları ile farkedilmiş olabilir. Tedavi edilmemesi halinde uzun dönemde invazif dıktal karsinoma dönüşür.

İn Situ Lobüler Karsinom: Bazal membran invazyonu gelişmemiştir. Bilateral memede veya birden çok odakta olabileceği gözden kaçırılmamalıdır.

İnvazif Duktal Karsinom: Meme karsinomları içerisinde en sık görülendir. Genellikle unilateral memede görülür. Belirgin bir kısmında lenfatik invazyon görülmektedir.

İnvazif Lobüler Karsinom: Duktal karsinomdan sonra en sık görülen tiptir. Birden çok odakta ve bilateral olabileceği unutulmamalıdır.

İnflamatuar Karsinom: Memede ödem, kızarıklık ve hasssasiyet ile karakterizedir. Bu görüntünün sebebi dermal lenfatiklere invazyondur. Bu yüzden genellikle ileri evredir.

Paget Karsinomu: Kurutlu ve ekzamatoid bir görünüm vardır. İnvazyon derecesine göre prognozu değişmektedir.

2.1.2. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme en önemli prognostik ölçütlerden biri olduğu için büyük bir öneme sahiptir. Hastanın tedavisi ve sağkalımını değiştirebilmektedir. Meme kanseri hem hematojen hem de lenfojen yolla yayılabilmektedir. Günümüze kadar meme kanseri ile ilgili birçok evreleme olmuş olsa da günümüzde AJCC (The American Joint Commitee on Cancer)'ın TNM evrelemesi kullanılmaktadır: Bu evreleme sistemi en son 2010 yılında revize edilmiştir. TNM sınıflandırmasında T, tümör büyüklüğünü, N, lenf nodu tutulumunu, M, uzak organ metastazlarını ifade etmektedir. Meme kanseri TNM evreleme sistemi tablo-2.4'de verilmiştir.(16).

Tablo 2.2. Meme kanseri TNM evreleme sistemi.

Tablo-2.4. Meme kanseri TNM evreleme sistemi	
Primer Tümör (T)	
Tx	Değerlendirilememiş tümör
T0	Primer tümör bulunmamaktadır.
Tis	İn situ karsinom
Tis (DCIS)	İnsitu duktal karsinom
Tis (LCIS)	İn situ lobüler karsinom
Tis (Paget)	Paget in situ karsinomu
T1	Tümör çapı <2 cm
T1mic	0,1 cm'den küçük mikroinvazyon
T1a	Tümör çapı >0,1 ve <0,5 cm
T1b	Tümör çapı >0,5 ve <1 cm
T1c	Tümör çapı >1 ve <2 cm
T2	Tümör çapı >2 cm ve <5 cm
T3	Tümör çapı> 5 cm
T4	Göğüs duvarı veya cilde yayılım
T4a	Pektoralis kasını dışında gögüs duvarına yayılım
T4b	Ödem (portakal kabuğu görünüm dahil), cilt ülseri, aynı memede satellit cilt nodülleri,
T4c	T4a+T4b
T4d	Enflamatuar karsinom
Bölgesel Lenf Nodu(N)	Klinik Evreleme
Nx	Değerlendirilememiş lenf nodu

N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz
N3	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metaastazı + aksiler lenf nodu metastazı
N3b	Klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mamarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı
Bölgesel Lenf Nodları pN	Patolojik Evreleme
pNx	Değerlendirilememiş lenf nodu
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak negatif
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak pozitif, ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 2mm
pN(mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR negatif
pN(mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR pozitif
pN1mi	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0,2 mm ancak ≤ 2 mm
pN1	1-3 aksiler lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammrial lenf nodunda mikrometastaz
pN1a	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
pN1b	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarial lenf nodunda mikrometastaz

pN1c	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik ve/veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mamarial lenf nodunda mikrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulumu olmaksızın internal mammarial lenf nodlarında klinik ve radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a	4-9 aksiler lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2 mm
pN2b	Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarial lenf nodlarında klinik + radyolojik olarak belirgin tutulum
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı,en küçük tümör infiltrasyon alan > 2 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b	Klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı+en az 1 aksiller lenf nod metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı+3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Bilinmeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

2.1.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Meme kanseri oluşmasına yatkınlık yapan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

1-Demografik özellikler: Meme kanseri için en önemli risk faktörü cinsiyettir. Kadınlarda 100 kat meme kanseri riski artmıştır. Ayrıca ileri yaş meme kanseri için risk oluşturmaktadır. Mortalite ve görülme sıklığı 50 yaş ve üzerinde belirgin biçimde

artmıştır. Meme kanseri sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgelerde daha sık görülmektedir(17-19).

2- Genetik Özellikler: Meme kanserine predispozan birçok genetik mutasyon saptanmıştır. Bunlar içinde en çok bilineni BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonudur.Bu kişilerde meme kanseri görülme sıklığı artmış olup ayrıca meme kanseri varlığında daha agresif ve kötü prognozlu tümörler görülmektedir. Ayrıca birinci veya ikinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunması da meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu kişilerden biri 50 yaşından küçük ve meme kanseri bilateral ise risk %50'lere ulaşmaktadır(17, 20).

3-Reprodüktif Durum: Erken menarş ve geç menopoz olması meme kanseri açısından risk faktörü olmaktadır. Kişinin ayrıca hiç doğum yapmamış olması veya ilk doğumunu ileri yaşta yapması da meme kanseri açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Laktasyon ise meme kanseri riskini azaltmaktadır(17, 19).

4-Sosyoekonomik Özellikler: Bölgenin sosyoekonomik düzeyi arttıkça meme kanseri insidansı da artmaktadır. Ayrıca kişinin artmış vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, sedanter yaşam biçimi, yağlı besin tüketimi meme kanseri riskini arttırmaktadır. Diğer memede geçirilmiş meme kanseri öyküsü var ise meme kanseri riski artmıştır(17, 21).

2.1.4. Meme Kanserinde Prognostik Kriterler

Meme kanserinde birçok prognostik kriter tanımlanmıştır. Kişiye bağımlı olan değiştirilemez prognostik kriterlerden yaş ve cinsiyet ön plana çıkmaktadır. Tanısını 50 yaş üzerinde almış kişilerde meme kanseri prognozu daha kötü seyretmektedir. Ayrıca meme kanseri 35 yaşın altındaki kadınlarda da yüksek grade'li ve kötü prognozlu olduğu ve yaşlı popülasyonla eşdeğer prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Meme kanseri kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkeklerde daha ileri yaşta görülmekte, prognozu erkeklerde daha kötü olmaktadır(17).

Meme kanseri tedaviyi yönlendiren ve prognozu belirleyen en önemli durum hastalığın evresidir. Erken tanı, aksiller lenf nodu tutulumu olmaması, invazyon olmaması önemli prognozu önemli ölçüde arttırmaktadır. Lokal nüks halinde mortalite artmakta prognoz kötüleşmektedir. Tümörün büyüklüğü ile lenf nodu invazyonu

arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Lenf nodu invazyonu olmayan meme kanserlerinde nüks oranı tümörün boyuyla orantılı olarak artmaktadır(22).

Alınan biyopsi örneklerinden prognozu değerlendirebilecek mikroskopik veya immünohistokimyasal belirtece bakılabilmektedir. Mikroskopik olarak tümörün cerrahi sınırlarına, tümör grade'ine bakılabilmektedir. Ayrıca bu esnada nekroz varlığı, mikrodamar yoğunluğu, lenfovasküler invazyon, tümörün diferansiyasyonu prognoz açısından önemli kriterlerdir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) pozitifliği prognoz açısından önem arz etmektedir. Reseptör negatifliği hormon tedavisine yanıtsızlık ve kötü prognoz belirtecidir. Cerb B2 pozitifliği de genellikle ER ve PR negatifliği, lenf nodu invazyonu ve yüksek grade'li tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Lokal nüks oranları da yüksektir(23).

Aynı evredeki tümörlerin tedaviye farklı yanıtlar vermesinden ötürü tedaviye yön verebilecek yeni arayışlara girilmiştir. Bu amaçla tümöral gen ekspresyonlarındaki farklılıklar incelenmiştir. Buna dayanarak 5 farklı grup tanımlanmıştır(24, 25)Tümöral gen ekspresyonlarının reseptörler ile ilişkisi tablo-2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Tümöral gen ekspresyonlarının reseptörler ile ilişkisi.

	Luminal A	Luminal B	Bazal benzeri	HER 2
ER	+	+	-	-
PR	+	+	-	-
Her 2	-	-	-	+

Luminal A ve B tipi Ki-67 oranına göre ayrılır. Luminal tipteki karsinomların prognozu ve hormon tedavisine yanıtları daha iyidir. Luminal A tipinin prognozu en iyi olandır(25).

2.1.5. Meme Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Mamografi: Meme kanserinde mortaliteyi azaltmada en etkin yöntem erken tanıdır. Tarama ve tanı için şu an ulaşılabilir, kolay, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle mamografi kullanılmaktadır. Tarama amacıyla mamografinin 40-50 yaş arası popülasyonda iki yılda bir, 50 yaş üstü popülasyonda yılda bir yapılması önerilmektedir(26). Tanı amacıyla ise 30 yaşın üzerinde klinik şikâyet ve bulguları

olan hastalarda ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Mamaografi ile kitle elle hissedilebilir duruma gelmeden belirlenebilmektedir.Mamografide saptanan lezyonlar için BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) sınıflandırması kullanılmaktadır(27). BIRADS sınıflandırma sistemi Tablo-2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.4. BIRADS Sınıflandırma Sistemi.

Kategori 0	Ek görüntüleme gerekli
Kategori 1	Normal bulgular
Kategori 2	Benign bulgular
Kategori 3	Muhtemel benign bulgular
Kategori 4	Şüpheli bulgular
Kategori 5	Yüksek riskli kötü huylu bulgular
Kategori 6	Daha önce tanı konulmuş (biyopsi, cerrahi) kötü huylu bulgular

Ultrasonografi (USG): Meme ultrasonu erkeklerde ,30 yaş altında yoğun meme parankimi olan kadın hastalarda tarama ve tanısal amaçlı kullanılabilmektedir. Uygulaması kolay, ucuz ve ulaşılabilirdir. Sonuçları kişiye bağımlıdır. İleri tanı için girişimsel işlemlerde yardımcı olarak da kullanılmaktadır(28).

Manyetik Rezonans (MR): Fizik muayene USG ve mamografi meme kanserinde temel tanı araçları olarak kullanılsa da bunlarla tanı konulamayan olgularda kullanılbilir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyip ayrıca lenf nodu metastazı olan hastalarda tanısal amaçlı kullanılabilmektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az ulaşılabilir, pahalı, ve uzun sürede sonuç veren bir yöntemdir(21, 29).

2.2. Kemik Metastazı

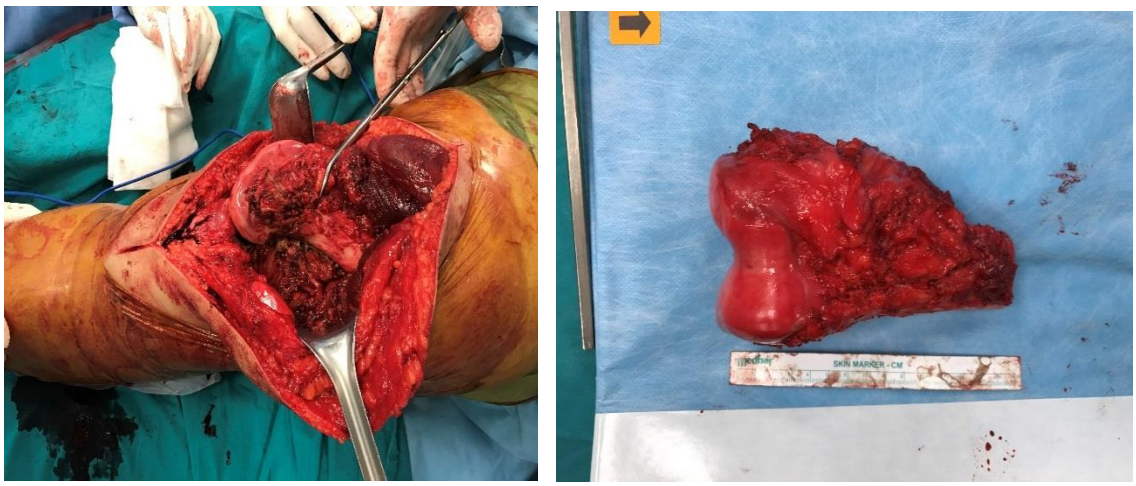
Kemikte en sık görülen kötü huylu tümörler metastazlardır. Meme, akciğer, prostat gibi sık görülen tümörlerde kemik metastazları sık görülmektedir(30). Kemik metastazlarının oluşması mortalite ve morbiditeyi arttırmakta, sağkalımı azaltmaktadır. Metastaz 3 şekilde oluşmaktadır. Bunlar direkt yayılım, lenfojen veya hematojen yolla olmaktadır. Kemik metastazları sıklıkla hematojen yolları kullanmaktadır. Kemiğe oluşan hematojen yayılım çoğunlukla venöz sistem üzerinden

olmaktadır. Retrograd venöz yolak vertebra metastazının sebebi de bu olabilir. Çünkü memenin venleri ile Batson pleksusu arasındaki bağlantı ile metastaz torasik vertebraya ulaşır. Bu nedenle meme kanserinin metastatik tutulumunun en sık torasik vertebralarda görüldüğü düşünülmektedir. Aynı durum prostat kanseri için geçerli olup pelvik pleksus ile bağlantılı olduğundan en sık lumbosakral bölgede metastaz oluşturmaktadır(4). Kemik metastazları genellikle aksiyel iskelette (vertebra, pelvis sternum,kostalar, kalvaryum) ve uzun kemiklerin proksimalinde görülürler(31). El ve ayaklarda metastaz çok nadir görülür ve sıklıkla metastazın primeri akciğerdedir(32)

2.2.1. Kemik Metastazı Patofizyolojisi

Uzak metastazlar 2 şekilde oluşmaktadır. Bunlar lenfojen veya hematojen yolla olmaktadır. Kemik metastazları sıklıkla hematojen yolları kullanmaktadır. Hematojen yolla yayılan kemik metastazları kemiğin kendine ait dolaşım sistemi olması, kan akımının yavaş olması ve yapım ve yıkım döngüsünün sürekli devam etmesini sağlayan büyüme faktörlerinden zengin olması nedeniyle metastatik hücreler için uygun bir bölge olmaktadır(31).

Kemik metastazları değişik şekillerde davranış göstermektedir. Bunlar osteolitik, osteoblastik veya mikst tipte olabilmektedir. Meme kanserlerinde çoğunlukla osteolitik lezyonlar olmakla birlikte prostat kanserinde genellikle osteoblastik olmaktadır. Bu ayrımı yapmak için görüntüleme yöntemleri ile osteolitik lezyonlar litik, osteoblastik lezyonlar sklerotik olarak görülmektedir(33). Meme kanserinin distal femura metastazı nedeniyle patolojik kırık gelişen hastanın intraoperatif görüntüleri Şekil-2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Meme kanserinin distal femura metastazı nedeniyle patolojik kırık gelişen hastanın intraoperatif görüntüleri.

Meme kanserinde kemik metastazı oluşabilmesi için öncelikle yüzey adezyon molekülü olan E-cadherin ekspresyon kaybı oluşur uzak metastaz için ilk aşama sağlanır(34). Tümör migrasyonu PDGF ile sağlanır. Tümör hücresi tarafından salgılanan paratiroid hormon related protein (PTHrP), IL-6, IL-8, RANK ligandı osteolizi uyaran sitokinlerdir. Osteoklastların kemik yıkımı sırasında salgıladığı TGF-β, tümör tarafından bu sitokinleri tekrar salgılamasına sebep olur. Bu kısır döngü sonrasında osteoliz oluşur(35). Osteoblastik kemik metastazlarının mekanizması tam olarak açıklanamasa da tümörden salgılanan endotelin-1'in osteoblastlardaki endotelin-A reseptörünü uyararak osteoblastaları aktive ettiği düşünülmektedir(36). Distal femurda kemik metastazı nedeniyle tümör rezeksiyon protezi uygulanan postoperatif görüntüsü Şekil-2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Aynı hastada distal femurda kemik metastazı nedeniyle tümör rezeksiyon protezi uygulanması sonrası postoperatif x-ray görüntüsü.

2.2.2. Kemik Metastazı Klinik Bulgular

Kemik metastazları multidisipliner olarak yönlendirilmesi gereken önemli bir olgudur. Hastaların palyatif veya küratif tedavilerinde birçok branşa iş düşmektedir. Kemik metastazlarında amaç ağrıyı azaltmak, patolojik kırık gelişmesini önlemek, mobilite ve fonksiyonu geliştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Kemik metastazı olgularında ağrı, hareket kısıtlılığı, derin ven trombozu, osteoporoz, kemik iliği yetmezliği, epidural kompresyon, patolojik kırık, hiperkalsemi gibi morbidite ve mortaliteyi etkileyen durumlar ortaya çıkabilmektedir(37). Metastatik kemik tümörlerinde kemik ilişkili olaylar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir(38). İskelet ilişkili olaylar tablo-2.5'de verilmiştir.

Tablo 2.5. İskelet İlişkili olaylar.

Patolojik kırık
Spinal kord kompresyonu
Hiperkalsemi
Radyoterapi gerekliliği
Cerrahi gerekliliği

Ağrı: Yüksek riskli ve kötü huylu kanser ile takipli hastalarda bel, omuz ve pelviste ağrı durumunda öncelikle metastaz düşünülmelidir. Metastaza bağlı ağrılar değişik şekillerde olabilir. Bunlar gece ağrısı, gündüz ağrısı ve radiküler ağrı şeklinde olabilir. Gece ağrılarının periosteal gerilmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Gün içinde aktivite ile rahatlamaktadır. Bu ağrılar antienflamatuar tedavi ve kortikosteroid tedavilerinden yanıt almaktadır. Gündüz ağrıları özellikle bel ve sırt bölgelerinde olmaktadır. Bu durumda instabilite olabileceği unutulmamalı, hastaya verilebilecek TLSO korseler veya yapılacak palyatif cerrahi girişimlerle hastaların ağrıları toparlayabilecektir. Radiküler ağrılar için epidural kompresyon veya patolojik kırık düşünülmeli ve erken tanı ve tedavi ile hastanın morbiditesi azaltılabilmektedir(39).

Hiperkalsemi: Hiperkalsemi birçok kötü huylu tümör ile beraber görülebilir. Mental durumda değişim, renal yetmezlik, koma ve ölümle sonuçlanabilen bir acil durumdur. Hiperkalsemi osteolitik tümörlerde sıklıkla görülür. Tümör hücrelerinden sistemik salgılanan PTHrP kemik rezorpsiyonunu arttırıp renal kalsiyum

retansiyonuna sebep olur. Tedavide hidrasyon, loop diüretikler ve bazı durumlarda diyaliz gerekebilmektedir(40).

Spinal kord kompresyonu: Spinal kord kompresyonu tıbbi bir acil olup erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmelidir. Vertebra metastazları sık olarak görülse de metastazlar genellikle ekstradural bölgeye yönlenmeye meyillidir. Tam tersi olan durumlarda spinal kord kompresyonu görülür. Spinal kord kompresyonunda ciddi bel veya sırt ağrısı, hipoestezi, anestezi, parapleji ve sfinkter disfonksiyonları görülebilir. Bulgular ilk başlarda seyrek olarak görülse de tedavi edilmediği takdirde tüm fonksiyonların kaybı görülecektir. Fonksiyon kayıpları genellikle geri dönüşümsüz olduğundan erken müdahalenin önemi ortadadır(41).

2.3. Malign Kemik Tümörlerine Yaklaşım

Hastaların anamnezinde yaş, kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü ve ağrı durumu ve niteliği ayrıntılı olarak öğrenilmelidir. Kötü huylu tümör öyküsü olsun olmasın ağrı şikâyeti olan hastalarda öykü ve fizik muayene sonrasında ilk istenecek tetkik 2 yönlü grafiler olmalıdır. İki yönlü grafi sonrası görülen kemik tümörü benign özellikte düşünülüyor ise 6-8 hafta sonra fizik muayene ve radyografi tekrarlanmalıdır. Hastada destrüktif tipte bir lezyon saptanırsa öncelikle metastaz akla gelmelidir. Bu aşamada öncelikle hastanın primerine yönelik araştırma yapmak ve kemik sintigrafisi ile metastazları ayrıntılı değerlendirmek gerekir. Kemiğe metastaz yapmış hastada primeri araştırılırken kemiğe en sık metastaz yapan beş kanser türü araştırılır. Bunlar sırasıyla akciğer, meme, prostat, böbrek ve tiroid kanserleridir. Primerine yönelik akciğer, batın, meme, tiroid gibi bölgeler primer tümör açısından görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleri ile araştırılır. Primeri bulunamayan kemik metastazları genellikle böbrek ve akciğer orijinlidir. Hastanın primer tümörüne yönelik tanı hala konulamıyorsa sintigrafideki tüm lezyonlar değerlendirilir. Hepsi ek olarak ayrı ayrı kırık tehdidi açısından incelenmelidir. Eğer profilaktik fiksasyon ihtiyacı olan lezyon var ise cerrahi ile aynı seansta biyopsi alınmalıdır. Aksi takdirde tüm lezyonlar değerlendirilip en uygun lezyondan biyopsi alınması önerilir(42, 43).

2.3.1. Kırık Tehdidi Ve Patolojik Kırık

Kırık tehdidi kemikte bulunan lezyona bağlı yüksek kırık riski olan patolojik duruma verilen isimdir. Başka bir deyişle önleyici bir işlem yapılmadığı takdirde kırığın neredeyse kesin olarak görüldüğü durum ifade eder. Kırık tehdidini belirlemek için günümüzde birçok kriterler belirlenmiştir. Kırık tehdidi olan kişileri belirlemek hastalar için önemlidir. Çünkü patoloji kırık oluşması sağkalımı azaltan bağımsız bir kriterdir(44). Subtrokanterik ve intertrokanterik bölgede kırık fiksasyonu birçok zorluk ve komplikasyon içerdiği için bunları önlemek için erken tanı ve profilaktik fiksasyon önemlidir. Profilaktik fiksasyon kırık riski yüksek olanlarda daha kısa ameliyat süresi, hızlı iyileşme süresi, mortalite ve morbiditenin azalması nedeniyle tercih edilmektedir(45). Özellikle bazı kanser metastazı tiplerinde (blastik zeminde) kırık görülmesi halinde kaynamanın mümkün olmaması; ayrıca patolojik kırık sonrası yüksek komplikasyon oranlarının olması profilaktik fiksasyonun önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle kemik metastazı olan hastalarda mutlaka tüm kemiklerdeki metastazlar ayrı ayrı profilaktik fiksasyon açısından değerlendirilmelidir. Böylece hastaların mortalite ve morbiditeleri azaltılacaktır. İntertrokanterik bölgede kırık tehdidi nedeniyle aynı seansta küretaj greftleme ve dinamik kalça çivisi ile profilaktik fiksasyon yapılan hastanın preoperatif ve postoperatif x-ray görüntüleri Şekil-2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3. İntertrokanterik bölgede kırık tehdidi nedeniyle aynı seansta küretaj greftleme ve dinamik kalça çivisi ile profilaktik fiksasyon yapılan hastanın preoperatif ve postoperatif x-ray görüntüleri.

Kırık riskini belirlemede çeşitli kriterler günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır. Harrington ve Mirel kriterleri kırık riskini belirlemek ve tedaviyi yönlendirmekte kullanılmaktadır. Mirel kriterlerinin 8 puanın üstünde olması yüksek kırık riskini belirtir ve profilaktik fiksasyon ihtiyacı mevcuttur.7 puan ve altında olması tedavide sadece radyoterapi kullanılması gerekliliğini gösterir.8 puan ise internal fiksasyonu dikkate almak gerekir. Mirel kriterleri yapılacak cerrahi ve hastanın sağkalım süresini incelememektedir(46, 47). Haringtон ve Mirel kriterleri tablo-2.7 ve tablo-2.6'de verilmiştir.

Tablo 2.6. Haringtон Kriterleri.

-%50'den fazla diyafizyel kortikal destrüksiyon
-%50-75'den fazla metafizyel destrüksiyon (>2,5cm)
-Subtrokanterik bölgede yaygın
-Radyoterapi sonrası kalıcı ağrı

Tablo 2.7. Mirel Kriterleri.

Skor	1	2	3
Bölge	Üst Ekstremite	Alt Ekstremite	Pertrokanterik
Ağrı	Hafif	Orta	Mekanik
Boyut	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Lezyon	Blastik	Mikst	Litik

Profilaktik fiksasyon yaşam beklentisi 6 haftadan uzun ise , hastanın genel durumu cerrahiye izin veriyor ise, tespit ile hastanın mobilizasyon beklentisi var ise, fiksasyon lezyonun tamamını içeriyorsa, radyoterapiye rağmen ağrı devam ediyorsa uygulanabilir(43).

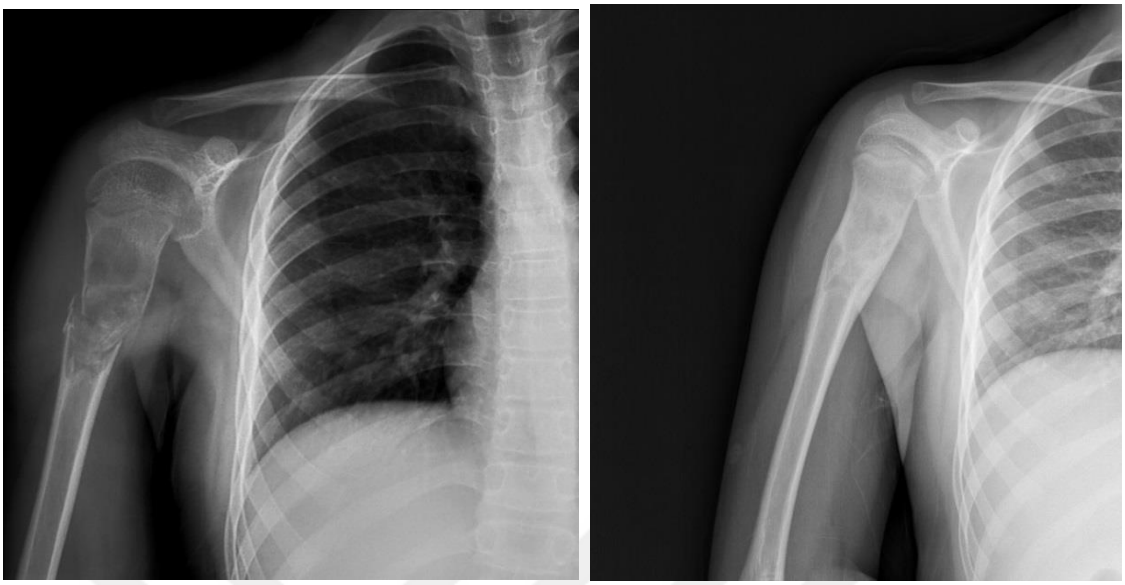
Profilaktik fiksasyon için intramedüller çiviler, TEN veya plaklar tercih edilebilir. En sık olarak profilaktik fiksasyona intramedüller çiviler tercih edilmektedir. Epifizyal bölgede ve fiksasyonun mümkün olmadığı durumlarda artroplasti gündeme gelebilmektedir. Femur proksimalindeki tümör ve kırık tehdidi nedeniyle intramedüller çivi ile profilaktik çivileme yapılan hastanın x-ray görüntüleri Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4. Femur proksimalindeki tümör ve kırık tehdidi nedeniyle intramedüller çivi ile profilaktik çivileme yapılan hastanın x-ray görüntüleri.

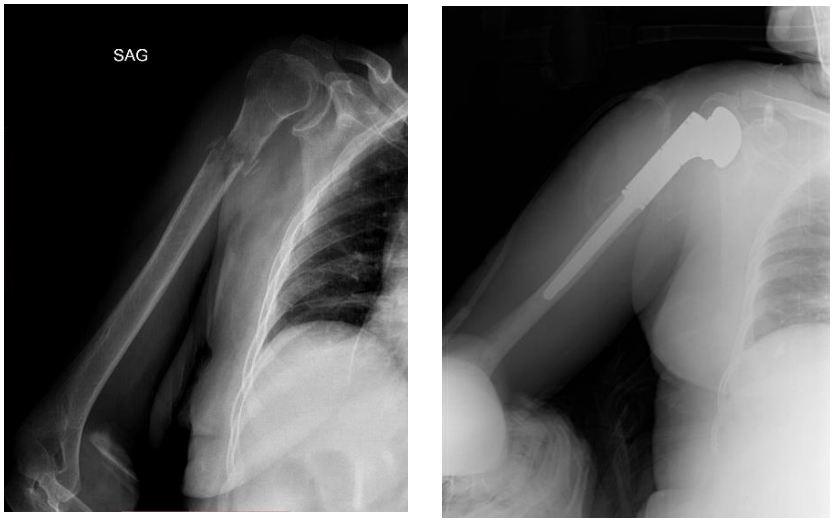
Lezyonların tümünü içine alacak şekilde çeşitli fiksasyon çeşitleri kullanılabilir. Pertrokanterik ve diyafizer femur lezyonları için intramedüller çivileme uygun olabilecekken, distal humerus lezyonlarında elastik çiviler veya plak uygulanabilir. Femur ve humerus baş boyun bölgelerinde hemiartroplasti hastanın durumu göz önüne alınarak tercih edilebilir(48)

Patolojik kırık görülmesi halinde tedavi şekilleri hastanın primer hastalığına göre değişebilmektedir. Kötü huylu tümörlerde ve metastazlarda genellikle tedavi cerrahi yönde olmaktadır. Humerus proksimalinde patolojik kırık nedeniyle konservatif takip edilen hastanın kırık anındaki ve kaynama sağlandıktan sonraki x-ray görüntüleri Şekil-2.5'te belirtilmiştir.



Şekil 2.5. Humerus proksimalinde patolojik kırık nedeniyle konservatif takip edilen hastanın kırık anındaki ve kaynama sağlandıktan sonraki x-ray görüntüleri.

Cerrahi kararı verebilmek için beklenen sağkalım süresinin alt ekstremite için en az 6 hafta, vertebra için 2-3 ay, üst ekstremite lezyonları için ise 3 aydan fazla olması gerekmektedir. Yapılacak cerrahi işlem reoperasyonlara izin vermeyecek şekilde yapılmalıdır. Özellikle 1 yıldan az sağkalım beklentisi olan hastalarda daha az invazif, rekonstrüktif işlemler gerekmekte olup, bu süre 1 yıldan fazla ise metastaz rezeksiyonu ve invazif, rekonstrüktif işlemler düşünülmelidir. Proksimal humerusta kötü huylu kemik metastazı nedeniyle geniş rezeksiyon ve tümör rezeksiyon protezi ile hemiartroplasti uygulanmış olan hastanın preoperatif ve postoperatif x-ray görüntüleri Şekil-2.6'da verilmiştir.

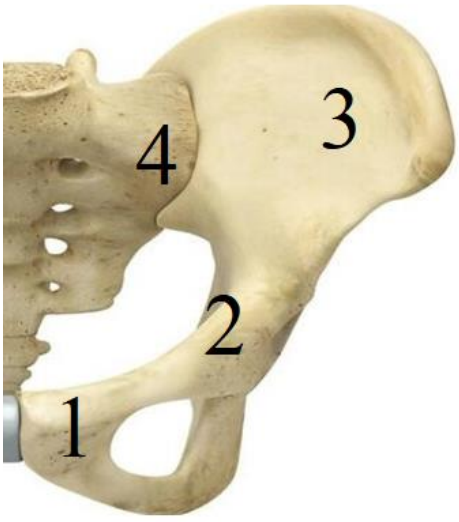


Şekil 2.6. Proksimal humerusta kötü huylu kemik metastazı nedeniyle geniş rezeksiyon ve tümör rezeksiyon protezi ile hemiartroplasti uygulanmış olan hastanın preoperatif ve postoperatif x-ray görüntüleri.

Metastatik patolojik kırık olan hastalarda görülebilecek komplikasyon oranları daha sıktır. Tedavide amaç hastanın ağrı palyasyonunu sağlamak ve hastanın fonksiyonel bağımsızlığını kazanmasını sağlamaktır. Bazı özel durumlarda seçilmiş vakalarda tümör rezeksiyonu da sağkalımı arttırabilmektedir(13, 45).

Patolojik kırıklarda tedaviyi planlarken hastanın primer tümörü, tümör lokalizasyonu dikkate alınmalıdır. Renal hücreli karsinom gibi tümörlerde kanama potansiyelinin yüksek olduğu unutulmamalıdır(49).

Pelvis ve Periasetabular bölge: Enneking pelvik bölgeyi 4 parçaya ayırmıştır. Enneking sınıflandırmasına göre pelvisin anatomik bölümleri Şekil-2.6'da verilmiştir.

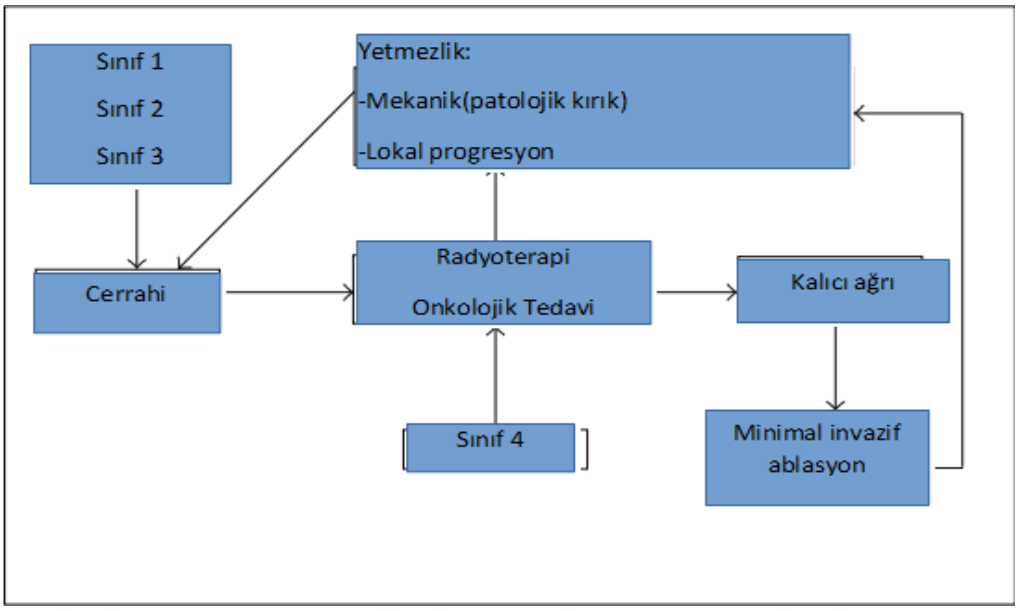


Şekil 2.6. Enneking sınıflandırmasına göre pelvisin anatomik bölümleri.

Bunlardan bölge 1 ve 3 yapısal olmayan (yük taşımayan) bölge olarak belirtilmiştir. Bu bölgeler osteolitik dahi olsalar diğer yük taşımayan kemikler gibi tedavi edilebilirler. Mekanik stabilite bozulmaz. Periasetabular alan bölge 2 olarak belirlenmiştir ve uzun kemiklerin yük taşıyan bölgeleri gibi tedavi edilmelidir. Mekanik stabilite bu hastalarda bozulmuştur(50). Capanna ve ark. uzun kemikler için uygun metastatik tedavi açısından hastaları 4 sınıfa bölmüştür(51). Müller ve ark. ise bu sınıflandırmaya metastatik pelvis lezyonlarını da eklemiştir(52). Pelvis ve uzun kemik metastazlarındaki farklı sınıf hastaların özellikleri tablo-2.8'de verilmiştir. Bu sınıflara göre de tedaviye hangi aşamada cerrahi hangi aşamada konservatif tedaviler yapılacağı belirlenmiştir. Hasta sınıflarına göre cerrahi veya konservatif takip algoritması Şekil-2.2'de gösterilmiştir

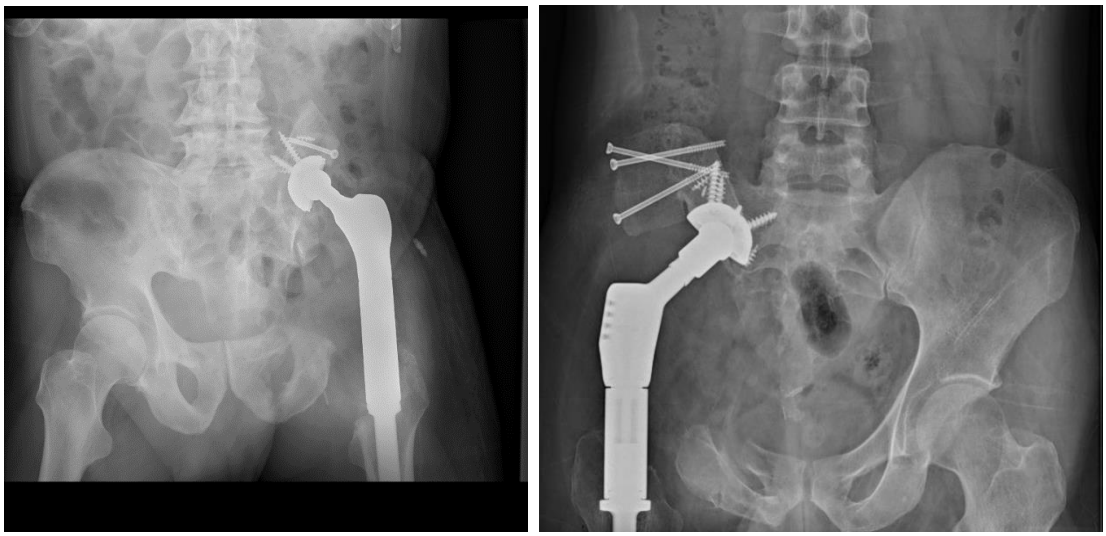
Tablo 2.8. Pelvis ve uzun kemik metastazlarındaki farklı sınıf hastaların özellikleri.

SINIF	Uzun Kemik	Pelvis
Sınıf 1	Soliter metastatik lezyon Prognozu iyi primer tümör (İyi diferansiye tiroid ca, adjuvan tedaviye yanıtlı meme ve prostat kanseri, clear cell renal ca, lenfoma,myelom) Primer tümörün tanısından sonra 3 yıl geçmişse	
Sınıf 2	Herhangi bir bölgede patolojik kırık	Periasetabuler bölgede patolojik kırık
Sınıf 3	Yük taşıyan kemikte kırık tehdidi	Supraasetabuler bölgede osteolitik lezyon
Sınıf 4	Tüm bölgelerde multipl osteoblastik lezyon Yapısal olmayan kemikte litik ya da mikst lezyon Kırık tehdidi olmayan yük taşıyan bölgedeki osteolitik lezyon	Tüm bölgelerde multipl osteoblastik lezyon İliak kanat veya anterior pelviste litik veya mikst lezyon Küçük periasetabuler litik lezyon



Şekil 2.7. Farklı sınıf hastaların cerrahi veya konservatif takip algoritması.

Sınıf 1 hastalar: Primer tümör gibi tedavi edilmelidirler. Bu hastalarda amaç mekanik ve onkolojik olarak uzun dönem kür sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda tek metastatik lezyonun geniş rezeksiyonu ile küretaj greftlemeden daha uzun sağkalım sağlanabilmektedir. Enneking bölge 1 ve 3 için mekanik stabiliteyi bozmadığı için rezeksiyon sonrası rekonstrüktif işlem gerekmemektedir. Yalnızca viseral herniasyon açısından sentetik mesh uygun şekilde konulmalıdır. Enneking bölge 2'de yapılacak geniş rezeksiyon sonrası custom-made veya modüler megaprotezler, saddle tipi protez, masif allogreft ile total kalça protezi uygulanabilmektedir. Saddle tipi protezler için rezeksiyon sonrası iliak kanatta uygun bir bölge oluştur. Bu bölge allogreftlerle desteklenir. Bu tip protezlerle birçok komplikasyon görülebilir. Uzun dönem sonuçları kötü olduğundan dolayı custom made veya modüler megaprotezler tercih edilmeli sadece seçilmiş vakalarda kurtarma operasyonu olarak uygulanmalıdır. Kliniğimizde periasetabular bölgedeki soliter kötü huylu tümörler nedeniyle uygulanan geniş rezeksiyon sonrasında iliak kanatın kalan kısmına uygun şekilde yerleştirilen tümör rezeksiyon protezlerinin postoperatif x-ray görüntüleri Şekil-2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Kliniğimizde periasetabular bölgedeki soliter kötü huylu tümörler nedeniyle uygulanan geniş rezeksiyon sonrasında iliak kanatın kalan kısmına uygun şekilde yerleştirilen tümör rezeksiyon protezlerinin postoperatif x-ray görüntüleri.

Sınıf 2 ve 3 hastalar: Bu hastalarda amaç patolojik kırık gelişimini önlemek veya mekanik fonksiyonel bütünlüğü sağlamaktır. Bu hastalar tümör vasküler ise preoperatif selektif embolizasyon önerilmektedir. Cerrahi kararını verirken periasetabuler bölgedeki kemik kaybını göz önüne almak gerekir. Bunun için Harrington sınıflandırması kullanılmaktadır. Harrington grup 1 hastalarda subkondral kemik doku intakttır. Uygun küretaj sonrası Çimentolu klasik total kalça protezi uygulanabilmektedir. Harrington grup 2 hastalarda medial duvar defekti olup süperior ve lateral duvar sağlamdır. Bu hastalarda reinforcement ring uygulanmalıdır. Harrington grup3 hastalarda osteoliz medial duvar, asetabulum çatısı ve lateral rimi etkilemiştir. Bu nedenle reinforcement ring veya konvansiyonel asetabuler komponent konulması uygun değildir. Rekonstrüksiyonda defekt çimento veya allogreft ile desteklenebilir. Bu tip defektler için Harrington steinman çivilerle asetabular kubbeyi güçlendirecek bir teknik kullanmaktadır. Harrington grup 4 hastalarda asetabulum çökmüştür. Bu nedenli sınıf 1 hastalar gibi tedavi edilmelidir(52, 53).

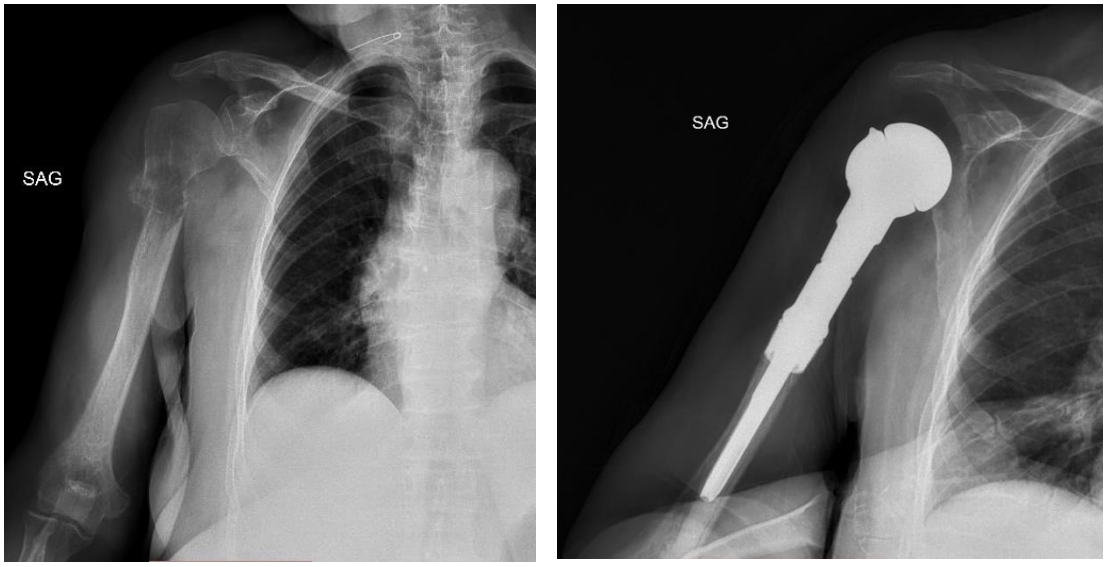
Sınıf 4 hastalar: Öncelikle hastanın tanısına göre radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi uygulanmalıdır. Radyoterapi sırasında iyatrojenik kırıkları engellemek için hastaya yük verdirilmemelidir(32).

Vertebra: Vertebra metastazı olan hastalarda cerrahiye karar vermede ön plana çıkan durum hastanın sağkalım beklentisidir. Buna yönelik birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En sık metastaz görülen bölge olmasına rağmen cerrahi endikasyonları

kısıtlıdır. Yaşam beklentisi uzun izole metastazı olan seçilmiş vakalarda agresif cerrahiler planlanabilir. Bunu yanı sıra kord disfonksiyonu ile epidural bası, instabilite, biyopsi, radyoterapi sonrası ağrı veya nüks durumunda cerrahi planlanabilir(39).

Diğer kemikler: Proksimal femur en sık mekanik yetmezlik görülen bölgedir. Preoperatif hastalarda asetabuler veya diyafizer bölgede başka bir tutulum olup olmadığını değerlendirmek için MR görüntülemesi önerilir. Femur ve diğer uzun kemikler de Capanna ve Campanacci tarafından yapılan sınıflandırmaya göre tedavi planına alınmalıdır. (Tablo 10) Tedavi planı da tekrar Tabol 11'e göre yapılmalıdır.

Aynı şekilde sınıf 1 hastalar primer tümör gibi tedavi edilmelidirler. Bu hastalarda amaç mekanik ve onkolojik olarak uzun dönem kür sağlamaktır. Bu hastalarda artiküler veya interkalar geniş marjinli rezeksiyon önerilmektedir. Yapısal olmayan (yük taşımayan) skapula, fibula,klavikula gibi kemikler fonksiyonel kayıp olmaksızın rezeke edilebilirler. Sınıf 2 ve 3 hastalar tümörün bulunduğu bölgeye göre değişik tedavi şekilleri vardır. Özellikle uzun kemiklerin metafizyel ve epifizyel bölgelerinde lezyon olması halinde humerus ve femur ciddi rotasyonel ve ağırlık taşıyan yüklerin altına girdiği için agresif tedaviler önerilmektedir. Humerusta kötü huylu tümör nedeniyle rezeksiyon artroplastisi uygulanan hastaların x-ray görüntüleri Şekil 2.9'da verilmiştir.



Şekil 2.9. Humerusta kötü huylu tümör nedeniyle rezeksiyon artroplastisi uygulanan hastaların x-ray görüntüleri.

Bunlar için de geniş rezeksiyon ve protez replasmanı önerilmektedir. Uzun kemiklerin diyafizer bölgesinde yapılacak cerrahi işlemler interkalar protezler ile basit osteosentez arasında değişmektedir. Karar verirken hastanın sağ kalım beklentisi en önemli kriterdir(51). Kötü huylu kemik tümörü nedeniyle interkalar protez uygulanan hastanın ameliyat öncesi ve sonrası x-ray görüntüleri Şekil-2.10'da verilmiştir.



Şekil 2.10. Kötü huylu kemik tümörü nedeniyle interkalar protez uygulanan hastanın ameliyat öncesi ve sonrası x-ray görüntüleri.

2.4. Kemik Metastazı Görüntüleme Yöntemleri

Metastatik kemik tümörlerinin yönetiminde görüntüleme en önemli parça olmasına rağmen optimal görüntüleme algoritması için yaygın bir görüş birliği yoktur. Kemik metastazının tanısında ve takibinde çeşitli görüntüleme modaliteleri kullanılmaktadır(54). Kemik metastazında kullanılan görüntüleme yöntemleri tablo-2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.9. Kemik metastazında kullanılan görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme Yöntemi	Gösterdiği Modalite
Direkt Grafi	Kemik görüntüsü
Bilgisayarlı Tomografi	Kemik ve tümör görüntüsü
Manyetik rezonans	Tümör görüntüsü
Kemik Sintigrafisi	Kemik Metabolizması
SPECT	Kemik Metabolizması
FDG/PET	Tümör Metabolizması

Kemik Sintigrafisi: En sık kemik metastazlarının saptanması amacıyla kullanılır. Kemik sintigrafisinin osteoblastik ve osteolitik lezyonları saptamada sensitivitesi yüksektir.Ancak neoplazm, travma, enflamasyon nedenli patolojileri de yansıttığından dolayı spesifitesi düşük yanlış pozitifliği yüksektir. Yanlış negatif sonuçlar genellikle osteolitik ve kemik turnover'ı yavaş ise görülmektedir. Tanısal amaçlı değil tarama amaçlı ve multifokal lezyonları belirlemede kullanılmalıdır. Şüpheli lezyonlar direkt grafi, MR veya BT ile kırık tehdidi açısından değerlendirilmelidir(54). Renal hücreli karsinom tanısıyla takipli hastanın yapılan kemik sintigrafisinde humerus diyafiz kesiminde artmış tutulum Şekil-2.11'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Renal hücreli karsinom tanısıyla takipli hastanın yapılan kemik sintigrafisinde humerus diyafiz kesiminde artmış tutulum.

Direkt Grafi: Dansitesi düşük veya kayıp olan kemik yapılar osteolitik ve artmış olanlar osteoblastik aktivitelerde görülür. Lomber vertebrada %30 ile %75 arasında kemik mineral kaybı omadan direkt grafilerde klinik bulgu görülmez. Özellikle trabeküler bölgedeki lezyonlar kortikal bölgede lezyonlarla karşılaştırıldığında daha zor tespit edilmektedir. Ucuz bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen bu sebeplerden dolayı tarama amaçlı kullanılmamalıdır. Özellikle kemik sintigrafideki şüpheli lezyonları değerlendirmede kullanılabilir(54-57). Direkt

grafi ile tanı konulmuş proksimal humerusta kemik metastazına bağlı patolojik kırıkların x-ray görüntüleri Şekil-2.12'de verilmiştir.

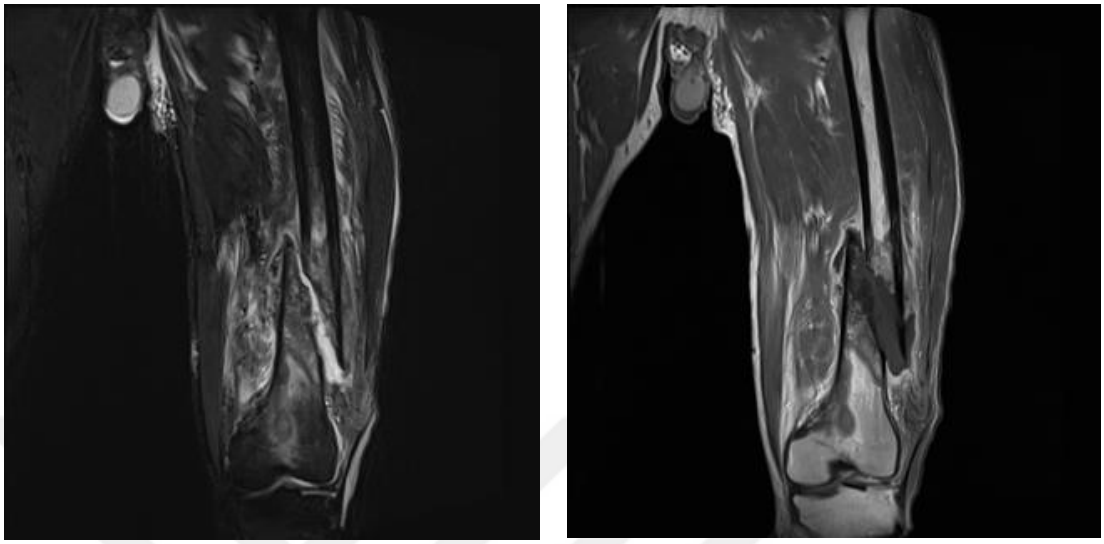


Şekil 2.12. Direkt grafi ile tanı konulmuş proksimal humerusta kemik metastazına bağlı patolojik kırıkların x-ray görüntüleri.

Bilgisayarlı Tomografi: Bilgisayarlı tomografi kemik metastazlarının erken dönemde tanısını koymakta en etkili görüntüleme yöntemlerindendir. Kemik penceresinde incelenirken tümör daha kemik iliğindeyken ve kemik destrüksiyonu belirgin hale gelmeden tanı koydurabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi vertebra, kalvaryum gibi kemiklerde tanı koymada direkt grafi ve kemik sintigrafisine göre daha üstündür. Ancak tomografinin dezavantajı olarak radyasyon ve sadece spesifik belirli alanlara yapılabiliyor oluşu sayılabilir. Litik komponentin sklerozu tedaviye yanıt olarak gündeme gelmektedir. Bilgisayarlı tomografi bu açıdan tümör yanıtını değerlendirmede ön plana çıkmaktadır(54-57).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kemik ve kemik iliği metastaz tanısı koymada yüksek sensitivite ve spesifitesi mevcuttur. Bilgisayarlı tomografide olduğu gibi kemik iliği metastazlarını yakalamada değerli bir görüntüleme şeklidir. Uzun çekim süresi ve maliyeti nedeniyle tarama amaçlı kullanılmaz. Radyasyon içermemesi en önemli artılarındandır. Kemik dokuları değerlendirmede bilgisayarlı tomografi daha iyi olsa da tümör dokusu ve yumuşak doku değerlendirmesinde çözünürlüğü tomografiye göre daha iyidir. Bu nedenle yumuşak dokuyu değerlendirmede, spinal kanalı değerlendirmede, vertebra kırıklarında iyi huylu ve kötü huylu tümör ayrımı yapılmasında öncelikle manyetik rezonans görüntüleme tercih edilmelidir. Gadolinum

eklenmesi ile tümörün görüntülenmesi ve nekrotik dokulardan ayrılması sağlanır(54-57). Femurda patolojik kırığı olan hastanın yapılan manyetik rezonans görüntülemesi Şekil-2.13'de gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Femurda patolojik kırığı olan hastanın yapılan manyetik rezonans görüntülemesi.

PET: Pozitron yayan radyofarmosötik ilaçların dokulardaki tutulumunu görüntüler. Tüm vücut taraması olarak kullanılabilir. Yumuşak ve kemik doku görüntülemesi yapabilmektedir. Meme kanserinin glukoz metabolizması diğer tümörlere göre hızlı olması nedeniyle meme kanserinde spesifite ve sensitivitesi daha yüksektir. Radyoaktif olması ve pahalı olması dezavantajlarıdır(56).

SPECT: Spesifite ve sensitivitesi yüksektir. Tarama olarak kullanılmakla birlikte kompleks bölgelerde kullanımı uygundur. Sintigrafi ile tanımlanamayan lezyonlarda iyi huylu ve kötü huylu ayrımı yapabilmektedir(56).

Kemik metastazı olan hastalarda yapılacak görüntülemede akılcı ve maliyet etkin karar vermek çok önemlidir. Hastalara gereksiz ve fazla görüntüleme yapılmasından kaçınılmalıdır. Son zamanlarda tarama amacıyla tüm vücut MR ve PET/MR kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Ancak bu görüntüleme sistemlere yüksek maliyetlere sebep olmaktadır. Hastalarda metastaz açısından kemik taraması yapılacağında sintigrafi, Pet/Ct, tüm vücut MR veya Pet/MR kullanımının beraber yapılması gereksizdir. Tarama sonrasında bulunan kemik lezyonları lokalizasyonuna göre direkt grafi, MR veya bilgisayarlı tomografi ile ayrıntılı olarak değerlendirilebilir(58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.05.2019 tarih ve 67 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmada Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları A.B.D Medikal Onkoloji kliniğinde 2005 ve 2019 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 957 dosya retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların takiplerine tamamen devam etmiş ve hastalık sürecinde kemik metastazı gelişmiş olanları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

-Primeri kesin kanıtlanmamış hastalar

-Takiplerine uygun şekilde gelmemiş hastalar

-Dosyasında görüntüleme ve biyopsi bilgilerine ulaşılamamış hastalar

Çalışmaya dışlanma kriterlerini sağlamayan 82 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları incelenirken hastanın doğum tarihi, ilk tanı tarihi, kemik metastaz tarihi, viseral metastaz tarihi, metastatik hastalık tanısı aldığı tarih, iskelet ilişkili olay görülme durumu, kemik metastazlarının hangi bölgelerde olduğu, metastatik hastalık tanısı aldığı tarih, viseral metastaz bölgeleri, metastatik kemik ağrısı durumu, radyoterapi ve bifosfonat tedavi alma durumu ve tedavi süresi, patolojik kırık oluşumu, tarihi ve hangi bölgelerde olduğunu içeren hasta takip formu oluşturuldu.

Meme kanseri tanısı anında metastaz durumu değerlendirilirken tanıdan itibaren 30 gün içerisinde yapılan tüm görüntüleme tetkikleri dahil edildi. Aynı şekilde metastatik meme kanseri tanısı sonrası 30 gün içerisinde yapılan tüm tetkikler birlikte değerlendirildi. Buna göre metastatik lezyonların bulunduğu lokalizasyonlar ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplandırma yapılırken hastalık sürecinde sonradan gelişen metastazlar gruplandırmaya dahil edilmedi. Metastatik volüm ölçümü metastaz sayısına ve lokalizasyonuna göre iki şekilde ölçümü planlandı.

Metastatik kemik sayısına göre yapılan volüm ölçümünde metastatik volüm ikiye ayrıldı. Gruplar yüksek volüm ve düşük volüm olarak sınıflandırıldı. Yüksek

volüm; dört veya daha fazla kemikte metastaz varlığı ve bunun en az bir tanesinin aksiyel iskelet dışı metastaz olması veya viseral metastaz bulunması olarak tanımlandı.

Metastatik kemik lokalizasyonuna göre yapılan volüm ölçümünde metastatik volüm üçe ayrıldı. Kemik lokalizasyonları birinci grup için vertebra, kostalar, sternum ve kalvaryal kemikler dahil edildi. İkinci grup için birinci gruptaki kemik metastazlarına bakılmaksızın skapula, klavikula, humerus proksimal ve femur proksimal bölgeleri dahil edildi. Üçüncü grup için diğer kemik metastazlarına bakılmaksızın femur ve humerus için diyafizer ve distal bölgeleri, diğer uzun kemiklerdeki metastaz bölgeleri dahil edildi. Metastatik meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastazı olan hastalar gruplandırmaya dahil edilmedi.

Sağkalım analizi için sadece ölen hastalar sağkalım analizine dahil edilmiştir.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software for Windows 23 (IBM SPSS Inc., Chicago USA) programı kullanıldı. Normal dağılım gösterenler ortalama ±SD; normal dağılmayanlarda ise ortanca, minimum-maksimum değerler olarak gösterilmiştir. Nominal veriler (%) oran olarak ifade edildi ve karşılaştırmalarında ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise student T testi kullanılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile belirlendi. Anlamlı korelasyon belirlenmesi durumunda korelasyon katsayısı 0,00-0,35 aralığında ise "zayıf derecede korelasyon",0,35-0,65 aralığında ise "orta derecede korelasyon", >0,65 ise "kuvvetli derecede korelasyon" şeklinde yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için meme kanseri tanısı olan 957 hasta taranmış, dışlanma kriterlerini içermeyen 82 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik bulgular ve metastaz dağılımları (n=82).

Yaş Ortanca (min-maks)	51,3 (23,2-87,0)
Yaş grupları n (%) ≥60 yaş <60 yaş	 29 (% 35,4) 53 (% 64,6)
Beyin veya viseral metastaz Var Yok	 62(% 75,6) 20(% 24,4)
Kemik metastaz Var Yok	 82(% 100) 0(% 0)

Hastaların demografik bulguları ve metastaz dağılımları Tablo 4.1.'de verilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 51,3 (minimum23,2-maksimum 87,0) olarak bulunmuştur. Bu hastaların 29'u (% 35,4) 60 yaş ve üzerinde bulunurken, hastaların 53'ünün (% 64,6) 60 yaşından küçük olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Histopatolojik tanıların dağılımı (n=82).

Histopatolojik tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Duktal karsinom	63	76,8
Lobüler karsinom	8	9,8
Mikst Karsinom	7	8,5
Diğer karsinomlar	4	4,9

Hastaların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir. Hastaların histopatolojik tanıları incelendiğinde 63'ü (% 76,8) duktal karsinom, 8'i (% 9,8) lobüler karsinom, 7'si(% 8.5) mikst tip karsinom, 4'ü (% 4,9) ise diğer grubu olarak sınıflandırılmıştır. Diğer grubunda 1 tübüler karsinom, 1 müsinöz karsinom, 1 nöroendokrin karsinom ve 1 adenokarsinom tanısı alan hasta mevcuttu.

Tablo 4.3. Meme kanseri tanısı anında metastaz durumları (n=82).

Meme kanseri tanısı anında metastaz durumu	Kemik metastazı	Beyin veya viseral metastaz
Metastaz yok	41(% 50)	45(% 54,9)
Metastaz var	41(% 50)	37(% 45,1)
Toplam	82(% 100)	82(% 100)

Hastaların meme kanseri tanısı anında metastaz durumları Tablo 4.3'te verilmiştir. Ancak bu hastaların meme kanseri tanısı aldıkları anda 41'inde (% 50) kemik metastazı mevcut olduğu, yine meme kanseri tanısı esnasında hastaların 37'sinde (% 45,1) beyin veya viseral metastaz olduğu, 25'inde (%30,4) ise takiplerinde beyin veya viseral metastaz geliştiği görülmüştür. Metastaz dağılımı başlangıçta bu şekilde iken takiplerinde ve çalışmaya alındıkları anda hastaların tamamında kemik metastazı görülmüştür.

Tablo 4.4. Tanı anında kemik metastazlarının dağılımı (n=82).

İlk Tanıda Kemik Metastaz Bölgeleri	n (%)
Kalvaryum	23 (% 28)
Vertebra	80 (% 97,6)
Kosta	52 (% 63,4)
Sternum	28 (% 34,1)
Skapula	16 (% 19,5)
Klavikula	8 (% 9,8)
Pelvis	55 (% 67,1)
Femur	35 (% 42,7)
Humerus	22 (% 26,8)
Diğer	3 (% 3,7)

Hastaların kemik metastazı tanısı anında kemik metastazlarının dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir. 80 hastada (% 97,6) kemik metastazlarının ilk kez aksiyel iskelette, vertebra metastazı olarak başladığı tespit edilmiştir. Sırasıyla hastaların 55 'inde (% 67,1) pelvis metastazı, 52'sinde(%63,4) kosta metastazı, 35'inde (%42,7)femur metastazı, 28'inde (%34,1) sternum metastazı, 23'ünde (% 28) kalvaryum metastazı, 22'sinde (%26,8) humerus metastazı,16'sında (%19,5) skapula metastazı, 8'inde (%9,8) klavikula metastazı ve 3 tanesinde (%3,7) diğer kemiklerde metastaz geliştiği görülmüştür. Diğer grubundaki kemiklerin 2 tanesinin tibiada, 1 tanesinin de fibulada metastazı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5. Hastalık sürecinde izlenen viseral metastazların organlara göre dağılımı (n=82).

Viseral metastaz bölgeleri	n (%)
Akciğer	37(% 45,1)
Karaciğer	39(% 47,6)
Beyin	13(% 15,9)
Diğer	6 (% 7,3)

Hastalık sürecinde izlenen viseral metastazların organlara göre dağılımı tablo 4.5'de verilmiştir. Hastalık süreci boyunca viseral metastazın en sık görüldüğü yerin 39 (% 47,6) hastada karaciğer olduğu tespit edilmiştir. Akciğer metastazı 37(% 45,1) hastada, beyin metastazı 13 (% 15,9) hastada ve diğer metastazlar 6 (% 7,3) hastada görülmüştür. Diğer metastazlar grubunda görülen metastazların 5 tanesi sürrenal bezlere, 1 tanesi cilde aittir.

Tablo 4.6. İskelet ilişkili olaylar ve dağılımları (n=82).

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İskelet İlişkili Olay	62	%75,6
Patolojik kırık	32	%39
Kord kompresyonu	5	%6,1
Radyoterapi ihtiyacı	46	%56,1
Kemik ağrısı	49	%59,8
Hiperkalsemi	8	%9,8
Cerrahi ihtiyacı	5	%6,1

İskelet ilişkili olaylar ve dağılımları Tablo 4.6'da verilmiştir. Kemik metastazı olan hastaların 62'sinde (% 75,6) iskelet ilişkili olay en az bir kez görülmüştür. Bu hastaların 30'unda (% 36,6) ise en az 3 adet iskelet ilişkili olay görülmüştür. Bu hastaların 49'unda (%59,8) kemik ağrısı en sık görülen iskelet ilişkili olay olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu 46 hasta ile (%56,1) radyoterapi gereksinimi takip etmektedir. Hastaların 32'sinde (%39) patolojik kırık, 8'inde (%9,8) hiperkalsemi, 5'inde (%6,1) kord kompresyonu, 5'inde (%6,1) cerrahi ihtiyacı oluşmuştur.

Tablo 4.7. Patolojik kırık durumu ve dağılımı (n=82).

Patolojik kırık	n (%)
Var	32 (% 39,0)
Yok	48 (% 58,5)
Patolojik kırık tanısı	
Semptomatik	7 (% 8,5)
İnsidental	25 (% 30,4)
Patolojik kırık Bölgesi	
Vertebra	19 (% 23,1)
Sternum veya kosta	13 (% 15,8)
Pelvis veya femur	4 (% 4,8)

Hastaların patolojik kırık durumu ve dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir. Kemik metastazı bulunan 82 hastanın 32'sinde (% 39,0) patolojik kırık gelişmiştir. Oluşan patolojik kırıkların 7'sine (% 8,5) ağrı veya düşme gibi semptom veya durumlar sonrasında yapılan görüntüleme ile tanı konulmuş iken 25'i (% 30,4) rutin kontroller ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi esnasında insidental olarak bulunmuştur. Patolojik kırıkların 19'unda (% 23,1) vertebra kırığı mevcutken, 13'ünde (% 15,8) sternum veya kostalarda, 4'ünde (% 4,8) femur veya pelviste patolojik kırık görülmüştür.

Tablo 4.8. Kemik metastazı için uygulanan tedaviler ve dağılımı (n=82).

Tedavi Şekli	n (%)
Cerrahi tedavi	5(% 6,1)
Radyoterapi	46(% 56,1)
Bifosfonat tedavisi	68(% 82,9)
Bifosfonat kullanım süresi	
Ortanca süre (min-maks)(ay)	10(0-53)

Hastalara kemik metastazı için uygulanan tedaviler ve dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir. Kemik metastazı ile takip edilen bu hastaların 68'ine (% 82,9) bifosfonat tedavisi uygulanmıştır. Bifosfonat tedavisi kullanma ortanca süresinin 10 ay(min 0-maks 53) olduğu görülmüştür. Hastaların 5'inde (% 6,1) iskelelet ilişkili olay nedeniyle cerrahi uygulanmıştır.

Tablo 4.9. Ağrı durumunun patolojik kırık durumuna göre dağılımı.

		Ağrı		Toplam
		Var	Yok	
Patolojik kırık	Yok	26(%32,5)	26(%32,5)	52(%65,0)
	Var	5(%6,3)	23(%28,7)	28(%35,0)

Ağrı durumunun patolojik kırık durumuna göre dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir. Patolojik kırığı olan ve olmayanlarda, ağrı durumuna göre gruplar arasında fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların 23'ünde (% 28,7), ağrı olmadığı halde patolojik kırık olduğu görülmüştür. Ayrıca patolojik kırık olan ve olmayanlarda hiperkalsemi görülme durumu açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. ($p=0,28$)

Tablo 4.10. Tanı yaş gruplarının hiperkalsemi durumuna göre dağılımı.

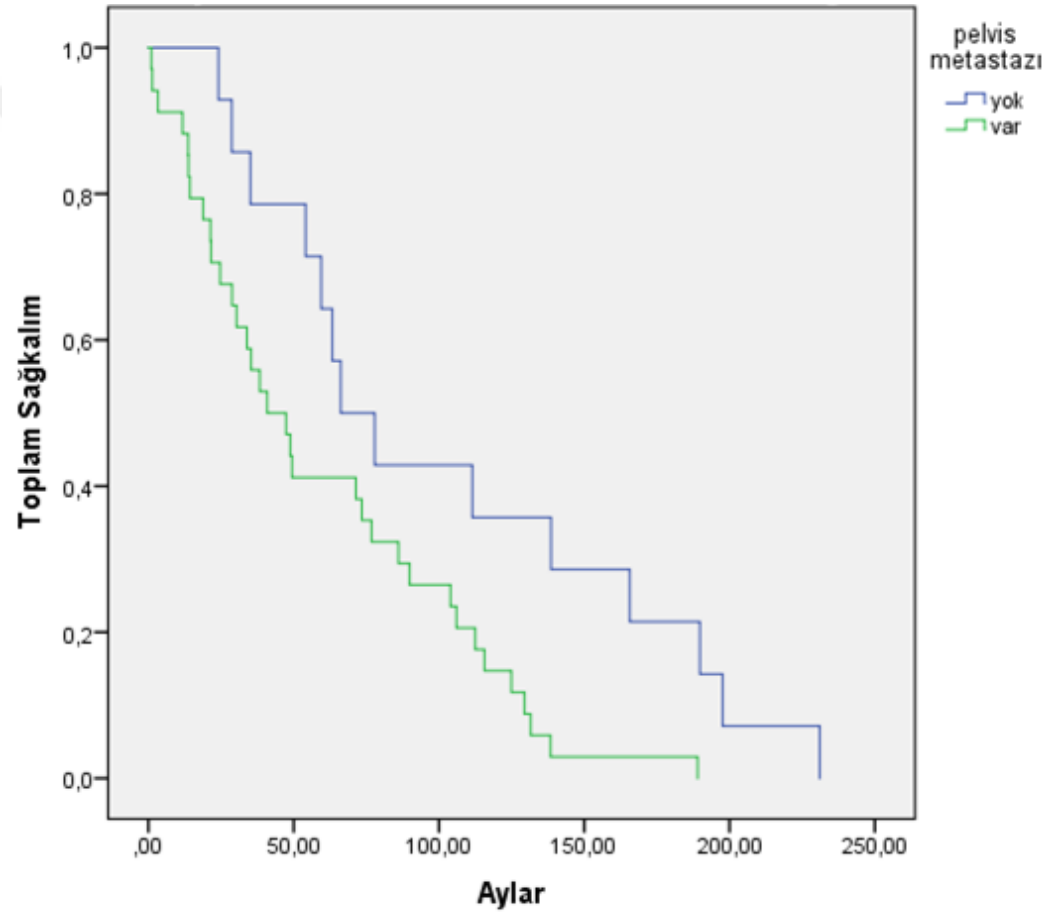
		Tanı yaş grubu		
		<60 Yaş	>60 Yaş	Toplam
Hiperkalsemi	Yok	45(% 57,0)	26(% 32,9)	71(% 89,9)
	Var	8(% 10,1)	0(% 0)	8(% 10,1)

Hastaların tanı yaş gruplarının hiperkalsemi durumuna göre dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir. Hiperkalsemi epizodu olan ve olmayanlarda, yaş gruplarına göre gruplar arasında fark bulunmuştur ($p=0,037$) Hiperkalsemi epizodu olan hastaların tamamının, 8 (% 10,1) <60 yaş grubunda olduğu görülmüştür.

Tablo 4.11. Sağkalım süreleri.

	Median(ay)	(min- maks)
Toplam Sağkalım	56,8	1- 231,1
Meme kanseri tanısından beyin veya viseral metastaza kadar geçen süre	21	0- 299
Metastaz sonrası ölüme kadar geçen süre	29,5	1- 159
Kemik metastazı sonrası ölüme kadar geçen süre	27,5	1- 159
Beyin veya viseral metastaz sonrası ölüme kadar geçen süre	16,9	1- 66,2

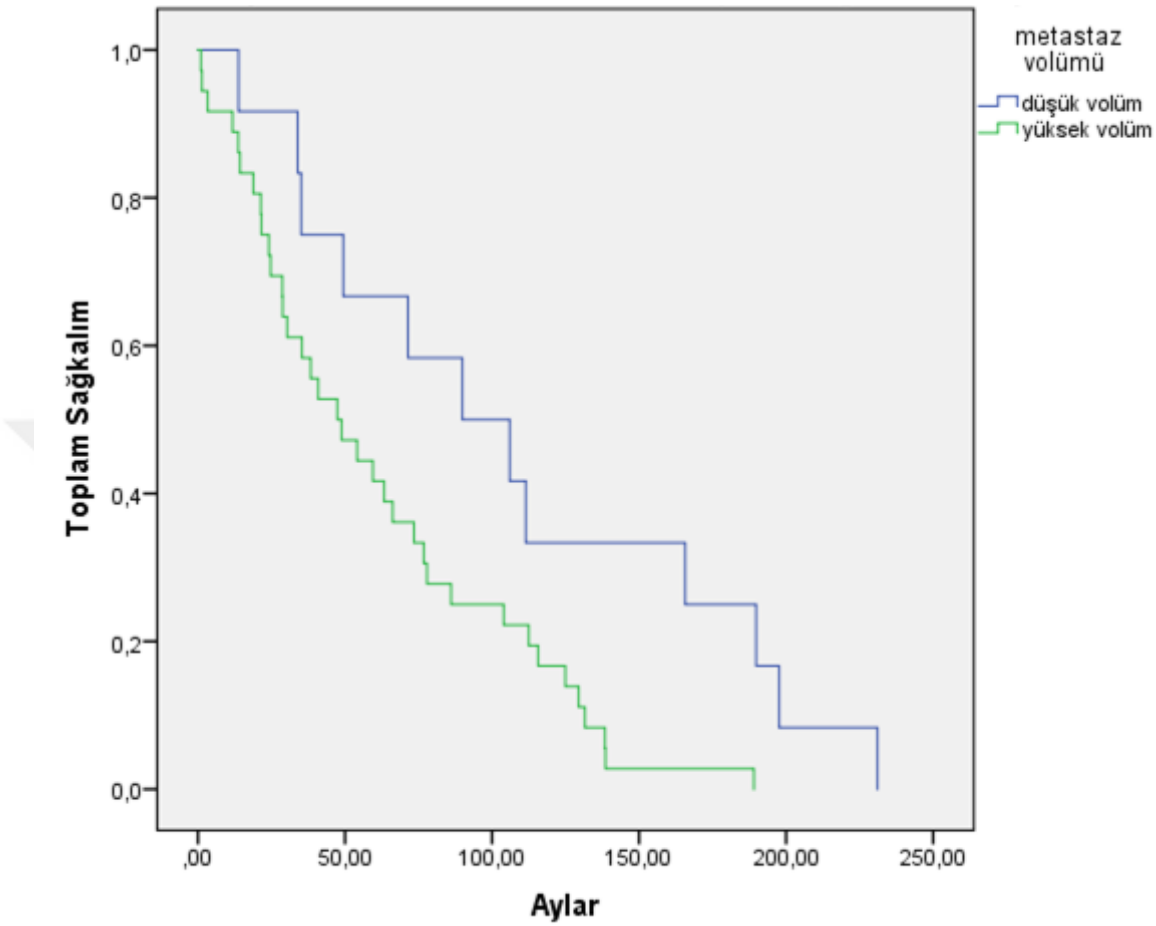
Hastaların sağkalım süreleri Tablo 4.11'de verilmiştir. Hastaların tanıdan itibaren ortanca sağkalımı 56,8(min 1-maks 231) olarak tespit edilmiştir. İlk tanıdan kemik,beyin veya viseral metastaza kadar geçen süre 0,6 ay(min 0-maks 180) olarak tespit edilmiştir. İlk tanıdan kemik metastazına kadar geçen ortanca süre 2 ay (min0-maks 180), ilk tanıdan viseral metastaza kadar geçen ortanca süre 21 ay (min0- maks 162), metastaz sonrası ölüme kadar geçen ortanca süre 29,5 ay (min1- maks 159), kemik metastazı sonrası ölüme kadar geçen ortanca süre 27,5 ay (min1- maks 159), viseral metastaz sonrası ölüme kadar geçen süre ortanca 16,9 ay (min 1-maks 66,2) olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. Meme kanseri tanısı anında pelvis metastazı olan hastaların sağkalım ilişkisi.

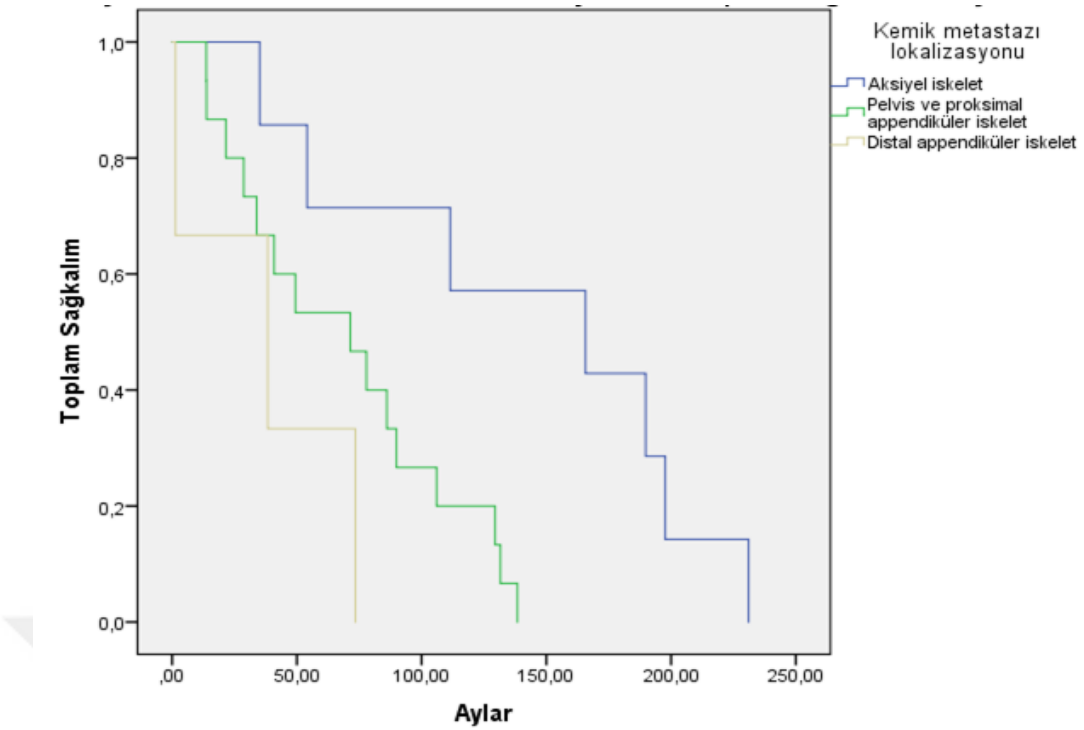
Meme kanseri tanısı anında pelvis metastazı olan hastaların sağkalım ilişkisi Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Pelvis metastazı olan ve olmayan grupların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark

bulunmuştur. Pelvis metastazı bulunanlarda ortanca sağkalım 40,8 ay (min 21,6; maks 60), pelvis metastazı bulunmayanlarda ise ortanca sağkalım 66,2 ay (min 39,6; maks 92,8) olarak bulunmuştur (log rank:0,015).



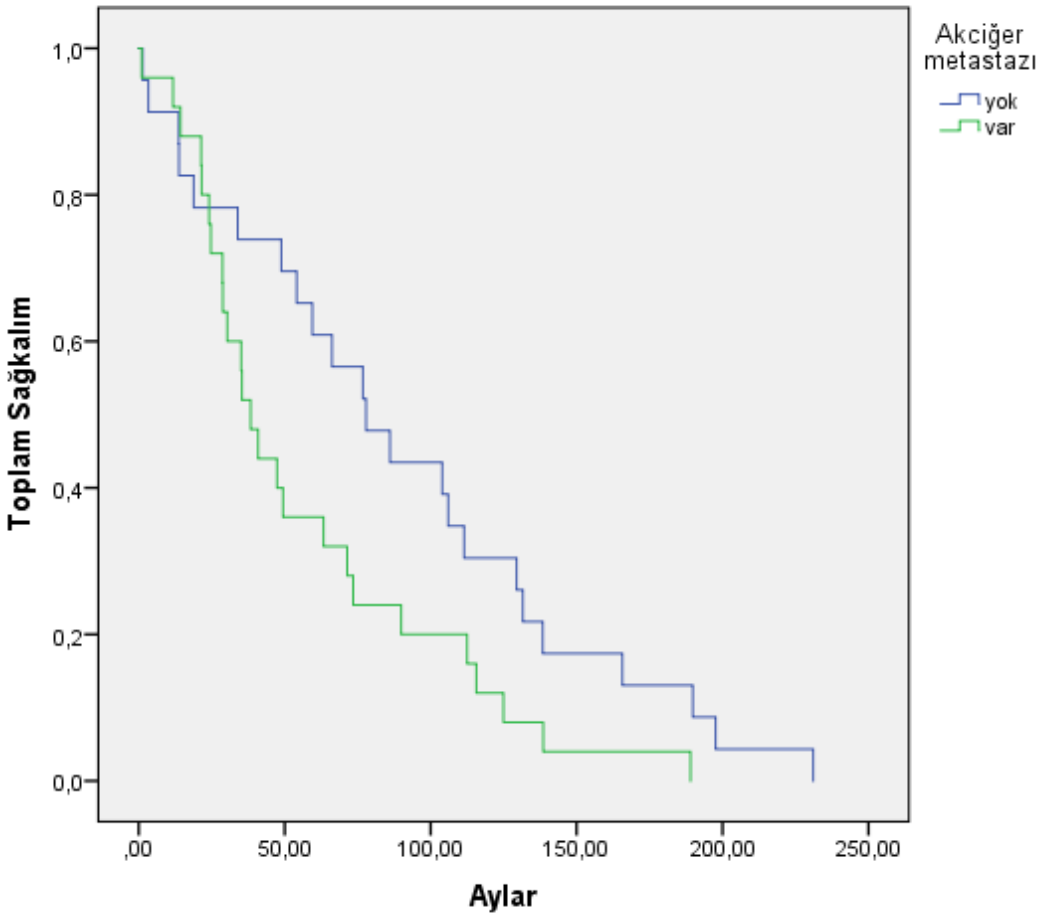
Şekil 4.2 Metastaz volümünün toplam sağkalım ile ilişkisi.

Metastaz volümünün toplam sağkalım ile ilişkisi şekil 4.2'de gösterilmiştir. Düşük ve yüksek metastaz völümlü hastalar sağkalım açısından değerlendirilmiştir. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Düşük volüm için ortanca sağkalım 89,9 ay (min 31,1; maks 148,6), yüksek volüm için ortanca sağkalım 47,3 ay (min 24,1- maks 70,6) olarak tespit edilmiştir (log rank:0,017)



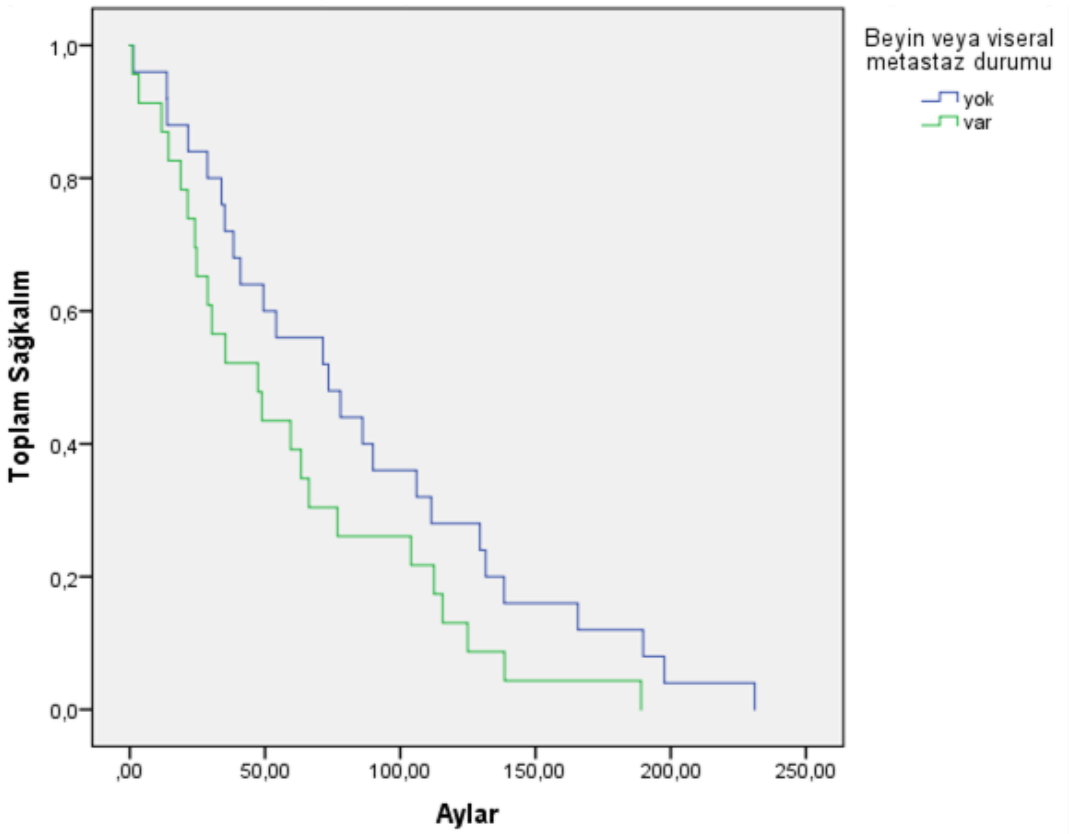
Şekil 4.3. Kemik metastazının lokalizasyonunun toplam sağkalım ile ilişkisi.

Kemik metastazının lokalizasyonunun toplam sağkalım ile ilişkisi Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Tanı anında kemik metastazlarının lokalizasyonuna göre gruplandırma yapılmış; sadece aksiyel iskelet metastazı bulunanlar birinci grup, aksiyel iskelet metastazına bakılmaksızın pelvis veya proksimal appendiküler iskelet metastazı olanlar ikinci grup ve diğer kemik metastazlarına bakılmaksızın distal appendiküler iskelet metastazı olanlar üçüncü grup olarak sınıflandırıldı. Sağkalım analizi değerlendirildiğinde bu üç grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Birinci grubun ortanca sağkalımı 165,6 ay (min 26,6; maks 304,7), ikinci grubun ortanca sağkalımı 71,4 ay (min 24,7; maks 118,1) üçüncü grubun ortanca sağkalımı 38,3 ay (min 0; maks 97,5) olarak elde edilmiştir. (log rank:0,008)



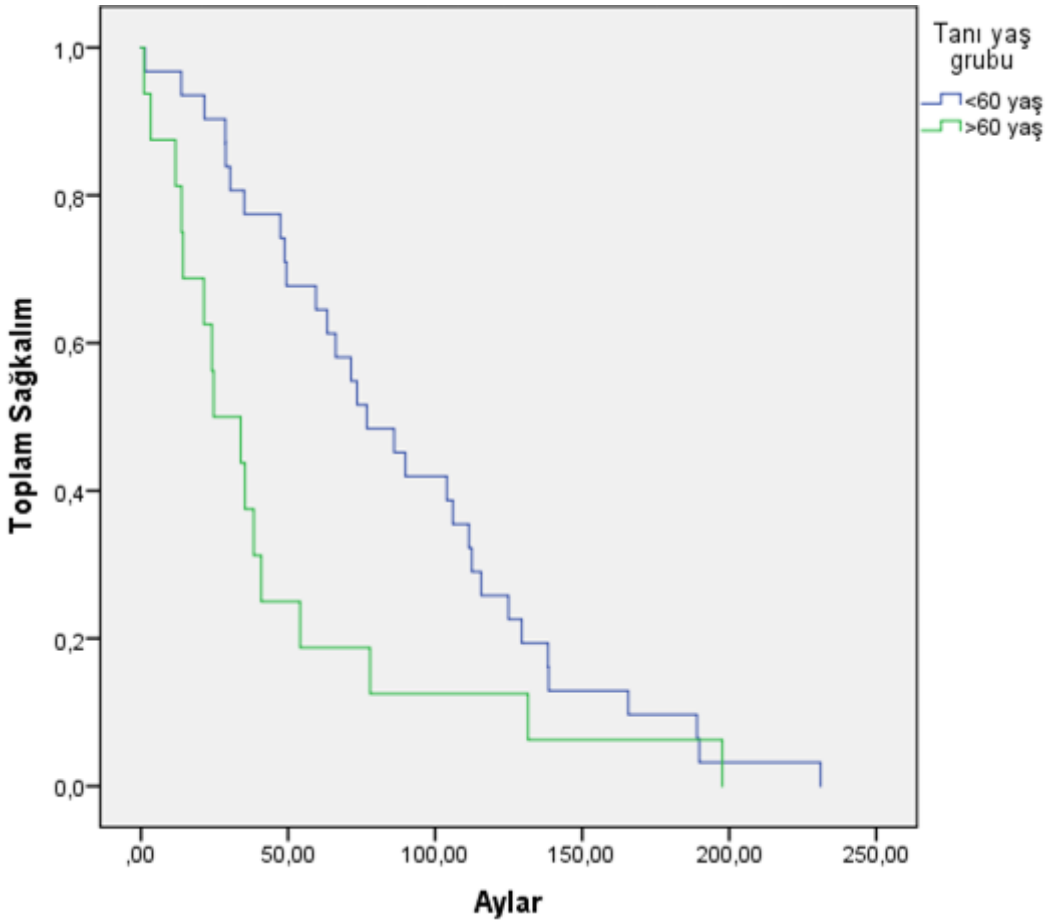
Şekil 4.4. Hastalık sürecinde görülen akciğer metastazının toplam sağkalım ile ilişkisi

Hastalık sürecinde görülen akciğer metastazının toplam sağkalım ile ilişkisi Şekil 4.4'te verilmiştir. Akciğer metastazı olan ve olmayan grupların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. Akciğer metastazı olmayan grupta ortanca sağkalım süresi 77,8 ay (min 46,8- maks 108,8), akciğer metastazı olan grupta ortanca sağkalım 38,3 ay (min 28,9- maks 47,7) olarak görülmüştür (log rank: 0,044)



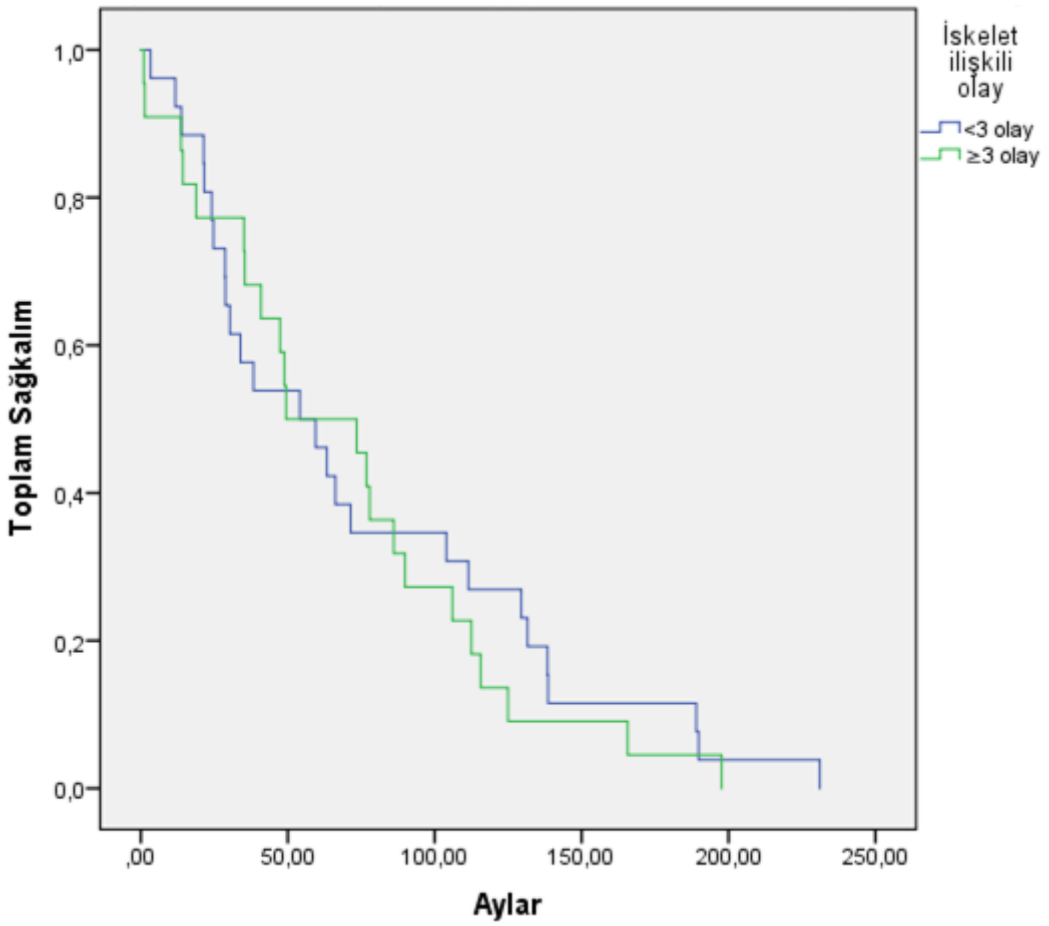
Şekil 4.5. Meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastaz durumunun toplam sağkalım ile ilişkisi

Meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastaz durumunun toplam sağkalım ile ilişkisi Şekil 4.5'te verilmiştir. Meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastazı olan ve olmayan grupların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde, tanı anında beyin veya viseral metastazı olmayan grubun ortanca sağkalımı 73,4 ay (min 34,7; maks 112,1), beyin veya viseral metastazı olan grubun ortanca sağkalımı 47,3 ay (min 18,4; maks 76,2) olarak elde edilmiştir (log rank:0.088).



Şekil 4.6. Tanı yaş gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi

Tanı yaş gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi Şekil 4.6'da gösterilmiştir. 60 yaşından büyük olan ve olmayan hastaların sağkalım süreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur. 60 yaşından küçük hastaların ortanca sağkalım süresi 76,8 ay (min 50,9-maks 102,6), 60 yaşından büyük hastaların ortanca sağkalım süresi 24,7 ay (min 5,4-maks 43,9) olarak tespit edilmiştir (log rank=0,026)



Şekil 4.7. İskelet ilişkili olay gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi.

İskelet ilişkili olay gruplarının toplam sağkalım ile ilişkisi Şekil 4.7'de gösterilmiştir. 3'den az iskelet ilişkili olay geçiren hastalar için ortanca sağkalım 54,1 ay (min 17,3-maks 90,9) iken 3 veya daha fazla iskelet ilişkili olay geçiren hastaların ortanca sağkalım süresi 49,4 ay (min 15,6-maks 83,2) olarak tespit edilmiştir. (log rank=0,671)

İskelet ilişkili olay görülüp görülmemesi ile lokalizasyona göre metastatik volüm gruplara göre istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,2). İskelet ilişkili olay görülüp görülmemesi metastatik kemik sayısı gruplarına göre istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,9).

Kemik metastazına kadar geçen süre ile hastaların ilk tanı anındaki yaşları arasında negatif yönde zayıf derecede korelasyon gösterilmiştir (p=0,002 r=-0,0336). Ayrıca hastanın ilk tanı anındaki yaşı ile toplam sağkalım arasında negatif yönde orta derecede korelasyon gösterilmiştir (p=0,001 r =-0,474). Bifosfonat tedavi süresi ile

toplam sağkalım arasında pozitif yönde zayıf korelasyon gösterilmiştir. (p=0,029 r=0,315). Meme kanseri tanısından kemik metastazına kadar geçen süre ile toplam sağkalım arasında pozitif yönde güçlü korelasyon gösterilmiştir (p<0,05 r=0,789).

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen metastatik hastalıktır. Bunun yanısıra meme kanserinde en sık görülen metastazlar da kemik metsatazlarıdır. Bu yüzden kemik metastazının patofizyolojisini ortaya koymak ve tedavisini yönlendirmek büyük önem taşımaktadır. Literatüre bakıldığında tanı konulmasında risk faktörleri ve tarama yöntemleri, tedaviyi yönlendirmede ise prognostik ve prediktif değerler sıklıkla araştırılmıştır. Bu araştırmalar klinik bulgular, biyokimyasal, moleküler biyoloji ve genetik çalışmaları içermektedir.

Literatür değerlendirildiğinde hastanın tanı yaşı gibi birçok demografik veri değerlendirilmiştir. Mcpherson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanseri oluşma riskinin menopoza kadar her 10 yılda iki katına çıktığını belirtmişlerdir. Buna ek olarak akciğer kanseriyle karşılaştırıldığında daha genç yaşlarda görüldüğünü söylemiştir (17). Maggard ve arkadaşları SEER database üzerinden 6 yıllık verilerde 24,935 meme kanseri hastasını değerlendirilmişler. Hastaları meme kanseri tanısı anındaki yaşlarına göre ≤35 ve 50-55 yaş olarak iki gruba ayırmışlar. Genç olan gruptaki 5 yıllık sağkalımın daha kötü olduğunu bulmuşlar. Ayrıca bu grupları kanser evrelerine göre de değerlendirmişler ve evre 4 hastalar dışında genç gruptaki sağkalımın daha kısa olduğunu göstermişler(63). Host ve arkadaşlarının yaptığı 31,594 hasta üzerinden yaptığı çalışmada en iyi sağkalımın 35-49 yaş aralığındaki hastalarda olduğunu göstermiştir. En kötü sağkalım ise 75 yaş üstü ve 35 yaş altı hastalarda olduğunu göstermişlerdir (64). Saghir ve arkadaşları da aynı şekilde en kötü sağkalımın 35 yaş ve altındaki hastalarda olduğunu 35-50 yaş aralığındaki hastalarda ise en iyi sağkalım olduğunu göstermişlerdir (65). Sant ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da buna benzer sonuçlar bulmuş ve 40-49 yaş aralığında en iyi sağkalım olduğunu belirtmişlerdir (66). Bizim çalışmamızda literatüre benzer bulgular bulunmakla beraber yaşlı grupla ve artan yaş ile sağkalımın daha az olduğu görülmüştür. Ancak bu kriterin kısıtlaması olarak çalışmamızda hastaların sağkalımı değerlendirilirken hastalığa bağlı olan ve olmayan ölümler ayrım yapılmadan çalışmaya dahil edilmiştir.

Meme kanseri tanısı ile metastaz arasındaki süreyle ilgili yapılmış bir çalışmada bu interavalin azalması ile ölüm riskinin artması arasında ilişki bulunmuştur

(67). Başka bir çalışmada ise hastalık intervalinin 3 yıldan uzun olmasının sağkalımı uzattığı gösterilmiştir(68). Çetin ve arkadaşları 2427 meme kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada kemik metastazsız intervali yıllara göre 1 yıldan az, 1-3 yıl 3-5 yıl ve >5 yıl olarak gruplandırmışlar. En yüksek sağkalımın 1 yıldan az olan grupta olduğu ancak diğer gruplarda interval arttıkça sağkalımın da arttığını göstermiştir (69). James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2 yıldan daha uzun kemik metastazsız intervalin daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir(70). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kemik metastazına kadar geçen süre arttıkça sağkalımın arttığını gösterdik. Ayrıca bizim çalışmamızda buna ek olarak hastaların yaşı azaldıkça kemik metastazsız intervalin arttığını tespit ettik.

Yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarda kemik metastazlarının lokalizasyonu ve sağkalıma etkisi incelenmiş. Soliter metastazların sıklıkla sternumda olduğu görülmüş. Sternumdaki soliter lezyonların diğer bölgelerdeki soliter lezyonlara göre daha az multipl metastaza dönüştüğü görülmüş. TNM evre 1-2 olan ve iyi prognozlu histolojiisi olan hastaların daha çok soliter kemik tümörleri şeklinde metastazı olduğu belirlenmiş. Ayrıca soliter kemik metastazlı hastaların sağkalımının multipl kemik metastazı olan hastalara göre daha uzun olduğu görülmüş (71). Buna benzer bir çalışmada ise manubrium ve sternumdaki soliter lezyonların lenfatik sistem aracılığı ile metastaz oluşturduğu hipotezi ön plana çıkarılmıştır(72). 160 meme kanserli hastada yapılan radyolojik çalışmada kemik metastaz lokalizasyonları değerlendirilmiş bu hastaların %97'sinde kosta veya vertebra metastazı olduğu tespit edilmiş(73). Clain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada x-ray bulgularına göre tüm kötü huylu tümörlerde kemik metatazları değerlendirilmiş ve en sık metastaz vertebrada ardından sırasıyla pelvis ve sakrum, femur, kostalar ve diğerleri olarak sıralanmıştır. Ayrıca patolojik kırık bölgelerini de değerlendirmişler vertebra bu sınıflandırmaya dahil edilmemiş ve en sık patolojik kırık bölgesi olarak femur ardından da kostalar gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada tanı amacıyla sadece x-ray kullanılması büyük bir kısıtlılık yaratmaktadır(74). Bizim çalışmamızda hastaların % 97'sinde vertebrada kemik metastazı ve tamamında vertebra veya kostalarda kemik metastazı bulunmakta olup, kemik metastazı patofizyolojisi düşünüldüğünde kemik metastazlarının vertebralardan başladığı söylenebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde kemik metastazının tanı esnasında bulunmasının sağkalımı azalttığını tespit ettik.

Yapılan bir çalışmada meme kanseri tanısı almış kişilerde kemik metastazı açısından riskli popülasyon belirlenmeye çalışılmış. Tanı anında uzak metastazı olmayan bu hastalar için kemik metastazı görülme oranı %8,2 olarak çıkmış ve aksiller lenf nodu pozitifliği kemik metastazı açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (75). Başka bir çalışmada yapılan meme kanserlerinde relapsların tümör büyüklüğü, lenf nodu pozitifliği, adjuvan kemoterapi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(76). Genetik bir çalışmada bazı genlerde oluşan hipermetilasyonun uzak metastaz görülme ihitmalı açısından anlamlı olduğu görülmüştür(77). Yapılan bir immünohistokimyasal çalışmada uzak metastaz bulgusu olmayan lenf nodu pozitifliği olan metastaz açısından yüksek riskli hastalar belirlenmiş. Bu hastalar kemoterapi öncesi ve sonrası kemik iliği aspirasyonu yapılmış. Kemik iliğinde kemoterapi sonra mikrometastaz bulgusunun olmasının sağkalımı azalttığı bulunmuş(78). 2494 hastanın yer aldığı bir meta analizde ise kemik iliğinde saptanan mikrometastazların hastalıksız dönem ve sağkalım için kötü prognostik bir kriter olduğu saptanmış(79). Bunlar gibi birçok çalışma olmasına rağmen hastada kemik metastazı görüldükten sonra sağkalımı etkileyen ve hastalığın seyrini inceleyen az miktarda çalışma vardır.

Prostat kanserli kemik metastazı hastalarda tedavi etkinliğini değerlendiren iki değişik çalışmada kemik metastazlarını minimal ve yaygın olarak iki gruba ayırmışlardır. Minimal hastalık olarak aksiyel iskelet, pelvis ve lenf nodu metastazlarını dahil etmişler. Yaygın hastalık için appendiküler iskelet metastazı veya viseral metastazları dahil etmişler. Bu alt gruplarda tedavi etkinliklerinin farklı olduklarını görmüşler(80). Prostat kanseri ile ilgili yapılmış başka bir çalışmada ise hastalar yüksek ve düşük volümlü olarak ayrılmışlar. Yüksek volümü bizim çalışmamızla benzer şekilde viseral metastaz varlığı veya en az bir tanesinin appendiküler kemikte olması şartıyla dört veya daha fazla kemikte metastaz olması durumunu belirlemişler. Yüksek volümlü metastatik hastalarda tedavi etkinliğinin değiştiği, yüksek volümlü hastalarda kombine tedavinin sağkalımda etkili olduğu görülmüş (81). Katagiri ve arkadaşları sağkalıma etki edebilecek faktörleri değerlendirecek bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skorlama sistemi viseral metastaz, multipl iskelet metastazı, laboratuar bulguları ve ECOG skoru, kanser çeşidi gibi prognostik faktörleri içermektedir(82). Ancak bu skorlama sisteminde kemik metastazı sayısı ve lokalizasyonu önem arz etmemektedir. Bizim çalışmamızda kemik metastazı lokalizasyonları ayrı ayrı değerlendirilerek üç gruba ayrılmıştır. Özellikle

uzun kemiklerin proksimal bölgesi haricinde kemik metatstazı olması durumunda sağkalım belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu durumun kemik metastazının ilerlemesinin öncelikle vertebra ve kostalardan başlaması hastalığın ilerleyip yaygın ve agresif metastatik kemik hastalığı haline gelmesi durumunda komşuluk yoluyla veya venöz yolak ile metastazın distal bölgelere taşındığını düşünmekteyiz. Hastalık aksiyel iskelet dışında da görülmeye başlaması hastalığın daha agresif seyrettiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda pelviste kemik metastazının olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görülmektedir. Aynı şekilde kemik metastazı tanısı anında yüksek volümlü olan hastalar çalışmamızda daha kısa sağkalıma sahip olduğu görüldü. Metastaz sayısının artmasının, aksiyel iskelet dışında kemik metastazı gelişmesinin veya kemik dışı uzak organ metastazı olması bize hastalığın daha disemine ve agresif olduğunu düşündürmektedir. Bu da ilk kemik metastazı esnasında hastalığın seyrini anlayarak daha yakın takip edilip veya daha agresif tedaviler başlanmasını sağlayabilecektir.

718 kemik metastazı ile yapılmış başka retrospektif bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında iskelet ilişkili olay görüldüğü saptanmış. Ayrıca bu hasta grubunun yarısında 1'den fazla %25'inde ise 3'ten fazla defa iskelet ilişkili olay görülmüş. Ayrıca iskelet ilişkili olaylar için tanı anında kemik metastazı olması, hastalıksız intervalin 3 yıldan az olması ve anormal ALP seviyeleri olması prediktif değer olarak bulunmuş(83). Oster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 621 kemik metastazı tanısı almış meme kanserli hastanın 139'unda(% 22,4) kemik metastazı tanısı anında iskelet ilişkili olay bulunuyormuş ve takipler sonucunda 389'unda(% 62,6) iskelet ilişkili olay görülmüş. Çalışmada ayrıca meme kanseri olan hastalarda daha sık iskelet ilişkili olay görüldüğü tespit edilmiş(84). Sathiakumar ve arkadaşları yaptığı 98,260 kişilik meme kanseri hastalı çalışmada kemik metastazı olan meme kanserli hastaların mortalitesi metastazı olmayan hastalardan daha fazla olduğunu, eğer metastaz iskelet ilişkili olay ile komplike olmuş ise mortalitenin daha fazla olduğunu göstermiştir(85). Solomayer ve arkadaşlarının yaptığı 648 hastalı çalışmada metastatik meme kanserinde en sık görülen iskelet ilişkili olay kemik ağrısı (%80) olmuştur(86). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer sıklıkta ve dağılımda iskelet ilişkili olay görülmüştür. Ancak 3 veya daha fazla iskelet ilişkili olay geçiren hastaların sağkalımı diğer grupla değerlendirildiğinde ortanca sağkalımın daha az

olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görülmüştür. Bu durumun sebebi çalışmanın gücünün yeterli olmamasına bağladık.

Plunkett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece kemik metastazı olan meme kanserli hastaların kemik ve viseral metastazı olan hastalara göre daha uzun sağkalımı olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece kemik metastazı olan hasta grubunda patolojik kırık daha sık görülmüştür. Uzun kemik kırığı görülmesine kadar geçen süre de bu iki grupta farklı çıkmamıştır(87). Vertabra ve sternum kırıkları metastaza bağlı en sık görülen patolojik kırıklardır. Epidural uzanım veya uzun kemiklerdeki kırıklar hayat kalitesini düşürmektedir(59). Bizim çalışmamızda da patolojik kırık bölgeleri dağılımında benzer bulgular bulunmuştur. Bunlara ek olarak çalışmamızda patolojik kırık tanılarının büyük çoğunluğunun insidental olarak rutin kontroller sırasında çıktığı saptanmıştır. Ağrı olmayan hastalarda daha sık patolojik kırık görülmesinin sebebi olarak retrospektif olarak dosyalardan alınan bilgilerinin yetersiz ve eksik olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple patolojik kırık olan hastalarda ağrı görüldüğünü düşünüyoruz

Bifosfonatlarla ilgili yapılan bir çalışmada uzak kemik metastazı olmayan hastalar ikiye ayrılmış. Rutin cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi takiben hastalar takip edilmiş. Bir grup 2 yıl boyunca klodronat tedavisi alırken diğer grup takip edilmiş. Klodronat alan grup sağkalım ve hastalıksız interval daha uzun bulunmuş(88). Bifosfonatların etkinliği açısından yapılan randomize kontrollü çalışmada zoledronik asitin pamidronata göre iskelet ilişkili olay görülme riskini litik lezyonlarda daha etkin olmak üzere azalttığı gösterilmiştir (89). İbandronatın oral formunun ise plaseboya göre etkin olduğu, intravenöz formu veya zoledronik asidin intravenöz formuna benzer etkinlikte olduğu da gösterilmiştir(90-92). Denosumabın zoledronik asitle karşılaştırıldığı randomize çift kör iki çalışmada da denosumabın kemik metastazına bağlı iskelet ilişkili olay gelişmesini geciktirmede daha etkin olduğu gösterilmiş(62, 93). Zoledronik asitle yapılan klinik bir çalışmada erken evre kemoterapi alan hastalara tedavisine ek olarak zoledronik asit verilmiş. Zoledronik asit kullanan grupta hastalığın ileri dönemlerinde oluşan patolojik kırık daha az görülmüştür(94). Van Holten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise lokal ileri evre veya kemik dışı metastazı olup kemik metastazı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. 300mg/gün dozunda pamidronat verilmiş ve kemik metastazı gelişimini önlemede veya

geciktirmede yararı bulunamamıştır(95). Bizim çalışmamızda bifosfonat tedavi süresi ile toplam sağkalım arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak gelmiştir. Ancak bifosfonat tedavisi alan hastalarda iskelet ilişkili olay görülmesi azalmamıştır. Bu durum çalışmanın gücünün zayıf olduğunu düşündürtmüştür. Ayrıca aynı şekilde metastaz volümü ölçümleri ile iskelet ilişkili olay arasında anlamlı ilişki bulunmamasının sebebi olarak hastaların iskelet ilişkili olay epizodu sayısının dosya kayıtları nedeniyle tam net olmayabileceğini düşündürtmüştür. Ayrıca kemik metastazından ölüme geçen kadar sürenin azalması da iskelet ilişkili olay görülme miktarını azaltabilecektir. Bu nedenle birim zamanda görülen iskelet ilişkili olay sayısı ile metastaz volümünün değerlendirilmesi de gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca çarpıcı olarak hiperkalseminin >60 yaş olan grupta daha az görüldüğünü saptadık. Literatürde bunu değerlendiren kısıtlı çalışma mevcuttur. Truong ve arkadaşlarının 76 hastada yaptığı prospektif çalışmada kötü huylu tümöre bağlı hiperkalsemisi olan hastaların 30'u yaşından büyük, 46'sı 65 yaşından küçük hastalarda tespit edilmiştir(96). Yapılan bu çalışmada hiperkalsemi tüm kötü huylu tümörler üzerinden değerlendirilmiştir. Meme kanseri primeri olan kemik metastazlarında yaş faktörünün iskelet ilişkili olay olan hiperkalsemi için risk faktörü olabileceğini düşünüyoruz. Bunun için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarda metastatik relapsların kemikte görülmesi, viseral organlarda görülmesine göre daha uzun sağkalıma sahip olarak bulunmuş. Ayrıca hem viseral metastaz hem kemik metastazı olan hastaların sadece viseral metastazı olan hastalarla benzer sağkalıma sahip olduğu tespit edilmiş(86). Bizim çalışmamızda tanı anında beyin veya viseral metastaz olmasının sağkalıma etkisi gösterilememiştir; ancak sağkalım ortanca değerlerinde farklılık yarattığı görülmüştür. Bunun sebebi olarak meme kanseri tanısı anında beyin veya viseral metastazı olan hasta sayısının yetersiz olması olduğunu düşündük. Literatürle uyumlu olarak akciğer metastazı olan hastaların sağkalımının daha kısa olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; meme kanserli hastalarda kemik metastazı anında iskelet ilişkili olay ve sağkalım açısından prediktif veya prognostik bir değer olarak metastatik volüm ölçümü veya kemik metastazı lokalizasyonlarının kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla kemik metastazını değerlendiren daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
2. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):439-48.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
4. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Annals of surgery. 1940;112(1):138.
5. Karrison TG, Ferguson DJ, Meier P. Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(1):80-5.
6. Brackstone M, Townson JL, Chambers AF. Tumour dormancy in breast cancer: an update. Breast Cancer Research. 2007;9(3):208.
7. LoRusso P, editor Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy. Seminars in oncology; 2001: Elsevier.
8. Weinfurt K, Li Y, Castel L, Saad F, Timbie J, Glendenning G, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Annals of Oncology. 2005;16(4):579-84.
9. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). The Journal of urology. 2010;184(1):162-7.
10. Yong M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Fryzek JP, Sørensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). Breast cancer research and treatment. 2011;129(2):495-503.
11. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. Lung cancer. 2009;65(2):219-22.
12. Ulas A, Bilici A, Durnali A, Tokluoglu S, Akinci S, Silay K, et al. Risk factors for skeletal-related events (SREs) and factors affecting SRE-free survival for nonsmall cell lung cancer patients with bone metastases. Tumor Biology. 2016;37(1):1131-40.

13. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Casadei R, Errani C, Angelini A, Calabrò T, et al. Protocol of surgical treatment of long bone pathological fractures. Injury. 2010;41(11):1161-7.
14. Ünal H, Ünal G. Meme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001.
15. World Health Organization G, Switzerland. Histological typing of breast tumors. Tumori Journal. 1982;68(3):181-98.
16. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. Journal of clinical oncology. 2002;20(17):3628-36.
17. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ: British Medical Journal. 2000;321(7261):624.
18. Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidemiologic reviews. 1979;1:74-109.
19. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. New England Journal of Medicine. 1985;312(3):146-51.
20. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. Breast cancer research and treatment. 2003;78(1):7-15.
21. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. Oncology. 2005;19(2):159-69.
22. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124(7):966-78.
23. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. CW Elston & IO Ellis. Histopathology 1991; 19; 403–410: AUTHOR COMMENTARY. Histopathology. 2002;41(3a):151-.
24. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(19):10869-74.
25. Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. The journal of breast health. 2015;11(2):59.
26. Seçginli S. Meme Kanseri Taraması: Son Yenilikler Neler? TAF Preventive Medicine Bulletin. 2011;10(2).
27. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. European journal of radiology. 2007;61(2):192-4.
28. Kopans DB. Breast-cancer screening with ultrasonography. The Lancet. 1999;354(9196):2096-7.

29. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Journal of clinical oncology. 2005;23(33):8469-76.

30. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthopedic Clinics of North America. 2000;31(4):515-28.

31. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997;80(S8):1546-56.

32. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ. Metastatic tumours of bones of the hand and foot. Skeletal radiology. 1987;16(5):387-92.

33. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. New England journal of medicine. 2004;350(16):1655-64.

34. Yoneda T, Sasaki A, Mundy GR. Osteolytic bone metastasis in breast cancer. Breast cancer research and treatment. 1994;32(1):73-84.

35. Guise TA. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;88(S12):2892-8.

36. Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, et al. A causal role for endothelin-1 in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(19):10954-9.

37. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clinical cancer research. 2006;12(20):6243s-9s.

38. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose–response study. Cancer. 2001;91(7):1191-200.

39. Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala N, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. Health technology assessment (Winchester, England). 2013;17(42):1.

40. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. New England Journal of Medicine. 2005;352(4):373-9.

41. Bach F, Larsen B, Rohde K, Børgesen S, Gjerris F, Bøge-Rasmussen T, et al. Metastatic spinal cord compression. Acta neurochirurgica. 1990;107(1-2):37-43.

42. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco F. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. European journal of cancer. 2003;39(14):1990-2005.

43. Erler K. Metastatik Tümörlere Ortopedik Yaklaşım.

44. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. The Journal of urology. 2002;168(3):1005-7.

45. Balta O, Eren MB, Aytekin K, Zengin EÇ, Kurnaz R, Aşçı M, et al. Ekstremitede Metastatik Hastalıkların Güncel Tanı ve Tedavisi: Literatürün Gözden Geçirilmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. (4):201-31.

46. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clinical orthopaedics and related research. 1989(249):256-64.

47. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. Clinical orthopaedics and related research. 1982(169):53-61.

48. Impending Fracture & Prophylactic Fixation [Available from: https://www.orthobullets.com/pathology/8002/impending-fracture-and-prophylactic-fixation.

49. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997;80(6):1103-9.

50. Enneking W. A system for the classification of skeletal resections. Chir Org Mov. 1990;75(1):217-40.

51. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2001;83(4):471-81.

52. Müller DA, Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases. Advances in orthopedics. 2015;2015.

53. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clinical orthopaedics and related research. 1995(312):136-47.

54. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14):2942-53.

55. Rybak L, Rosenthal D. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. QJ Nucl Med. 2001;45(1):53-64.

56. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu T-K, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. The lancet oncology. 2009;10(6):606-14.

57. Kattapuram SV, Khurana JS, Scott JA, El-Khoury GY. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. Skeletal radiology. 1990;19(2):113-6.

58. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Takenaka D, Seki S, Yui M, et al. Three-way comparison of whole-body MR, coregistered whole-body FDG PET/MR, and integrated whole-body FDG PET/CT imaging: TNM and stage assessment capability for non–small cell lung cancer patients. Radiology. 2015;275(3):849-61.

59. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer treatment reviews. 2001;27(3):165-76.

60. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. The lancet oncology. 2005;6(6):392-400.

61. ARSLAN ÜY, ÖNDER FO, ALKIŞ N. Bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. TURKISH JOURNAL OF ONCOLOGY. 2011;26(1).

62. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, De Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(35):5132-9.

63. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes? Journal of Surgical Research. 2003;113(1):109-13.

64. Høst H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. Cancer. 1986;57(11):2217-21.

65. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. BMC cancer. 2006;6(1):194.

66. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Estève J, Gatta G, Micheli A, et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. International journal of cancer. 1998;77(5):679-83.

67. Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2008;19(12):2012-9.

68. Coleman R, Smith P, Rubens R. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. British journal of cancer. 1998;77(2):336.

69. Cetin K, Christiansen CF, Sværke C, Jacobsen JB, Sørensen HT. Survival in patients with breast cancer with bone metastasis: a Danish population-based cohort study on the prognostic impact of initial stage of disease at breast cancer diagnosis and length of the bone metastasis-free interval. BMJ open. 2015;5(4):e007702.

70. James J, Evans A, Pinder S, Gutteridge E, Cheung K, Chan S, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological–radiological correlations and prognostic features. British journal of cancer. 2003;89(4):660.

71. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. Annals of oncology. 2003;14(8):1234-40.

72. Kwai AH, Stomper PC, Kaplan WD. Clinical significance of isolated scintigraphic sternal lesions in patients with breast cancer. J Nucl Med. 1988;29(3):324-8.

73. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. Journal of nuclear medicine. 1989;30(8):1318-20.

74. Clain A. Secondary malignant disease of bone. British journal of cancer. 1965;19(1):15.

75. Colleoni M, O'neill A, Goldhirsch A, Gelber RD, Bonetti M, Thürlimann B, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(23):3925-35.

76. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with

metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast cancer research and treatment. 1999;56(1):67-78.

77. Mehrotra J, Vali M, McVeigh M, Kominsky SL, Fackler MJ, Lahti-Domenici J, et al. Very high frequency of hypermethylated genes in breast cancer metastasis to the bone, brain, and lung. Clinical Cancer Research. 2004;10(9):3104-9.

78. Braun S, Kentenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F, et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. Journal of clinical oncology. 2000;18(1):80-.

79. Funke I, Schraut W. Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. Journal of clinical oncology. 1998;16(2):557-66.

80. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. New England Journal of Medicine. 1998;339(15):1036-42.

81. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373(8):737-46.

82. Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. Cancer medicine. 2014;3(5):1359-67.

83. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;89(2):363-8.

84. Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. Supportive Care in Cancer. 2013;21(12):3279-86.

85. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. Breast cancer research and treatment. 2012;131(1):231-8.

86. Solomayer E-F, Diel I, Meyberg G, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast cancer research and treatment. 2000;59(3):271-8.

87. Plunkett T, Smith P, Rubens R. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. European journal of cancer. 2000;36(4):476-82.

88. Diel I, Jaschke A, Solomayer E, Gollan C, Bastert G, Sohn C, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow—a long-term follow-up. Annals of Oncology. 2008;19(12):2007-11.

89. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in

breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2004;100(1):36-43.

90. Body J-J, Lichinitser M, Tjulandin S, Garnero P, Bergström B. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. Annals of oncology. 2007;18(7):1165-71.
91. Body J-J. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. Clinical cancer research. 2006;12(20):6258s-63s.
92. Body J-J, Diel I, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. British journal of cancer. 2004;90(6):1133.
93. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet. 2011;377(9768):813-22.
94. Wilson C, Bell R, Hinsley S, Marshall H, Brown J, Cameron D, et al. Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study. European Journal of Cancer. 2018;94:70-8.
95. van Holten-Verzantvoort A, Hermans J, Beex L, Blijham G, Cleton F, van Eck-Smit B, et al. Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestation of bone metastases in breast cancer patients? European Journal of Cancer. 1996;32(3):450-4.
96. Truong NU, deB Edwardes MD, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R. Parathyroid hormone–related peptide and survival of patients with cancer and hypercalcemia. The American journal of medicine. 2003;115(2):115-21.