

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığına paralel olarak dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada görülen kanserlerin %12.8'ini ve kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturmaktadır (2). Opere edilebilen akciğer kanserinde sağkalım için en önemli faktörler evre ve performans durumu olmakla birlikte tümör tanısı konulduğu zaman gizli tümör hücrelerinin sistemik olarak yayılıp yayılmadığı da önemli rol oynar (3).

Akciğer kanserli hastaların 1/3'ünde uzak metastazlara bağlı semptomlar görülür. Beyin, sürrenal bezler, kemikler, kemik iliği, karşı akciğer ve böbrekler en sık metastaz görülen bölgeler olmakla birlikte vücudun her yerine metastaz görülebilmektedir (4). Kemik metastazı sıklığı klinik çalışmalarda %23,8 olarak bildirilirken, otopsi serilerinde bu oran %36-40'dır. Kemik metastazının görülmesi ileri evre akciğer kanserine işaret etmektedir ve metastaz bölgesinde harap edici kemik değişikliklerine yol açarak morbiditede artışa neden olmaktadır (5). Bunun yanında kemik metastazları, akciğer kanserli hastaların tedavisiyle ilişkili maliyeti de arttırmaktadır (6,7).

İskelet sistemi komplikasyonlarının çoğu ya multipl miyelomda olduğu gibi primerdir ya da metastaza bağlıdır. Multipl miyelom, meme ve prostat kanserinde kemik metastazı görülme sıklığı yüksektir (8). Tiroid, mesane, akciğer ve böbrek kanserleri ile malign melanomda da kemik metastazı görülmektedir. Şiddetli kemik ağrıları, hareket kısıtlılığı, malign hiperkalsemi, patolojik kırıklar, omurilik ve sinir kökü basısı ve kemik iliği infiltrasyonu yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen iskelet sistemi komplikasyonlarıdır (6,7). Bu komplikasyonların erken tanısı ve agresif tedavi yaklaşımı, hastanın yaşam kalitesinin ve performansının artırılmasında önemli rol oynamaktadır (7).

Metastatik üç tip kemik lezyonu vardır; osteolitik, osteoblastik (osteosklerotik) veya mikst tip (8). Multipl myelomla ilgili kemik lezyonları sıklıkla osteolitiklidir. Akciğer kanseri ve meme kanseri metastazının neden olduğu kemik lezyonları sıklıkla osteolitiklidir ancak mikst tipte lezyonlar da görülebilir. Prostat kanserinde ise tipik olarak osteoblastik (osteosklerotik) kemik lezyonları oluşmaktadır (9).

Kemik metastazlarından kuşkulandığında çeşitli görüntüleme yöntemleri ve bazı laboratuvar testleri bize yardımcıdır. Kemik lezyonlarının görüntülenmesinde en sık direkt radyografi ve teknesyum 99m ile yapılan kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (10). Direkt grafilere kemik metastazı ancak kemik mineral içeriğinin %50'si kaybedildikten sonra ortaya konabilmektedir. Kemik metastazlarının saptanmasında direkt radyografinin duyarlılığı

düşüktür. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Çünkü kemik sintigrafisinde tanımlanan anormal bir odak, artrit, travma ya da enfeksiyona sekonder olabilir ve yalancı pozitif sonuca neden olabilir.(11). Osteolitik kemik lezyonları genellikle direkt grafide düşük dansiteli alanlar; kemik sintigrafisinde ise aktivitesi artmış alanlar olarak görülür (10). Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi (F-18 FDG-PET), kemik sintigrafisi ile saptanamayan erken, küçük kemik lezyonlarının saptanmasında kullanılabilecek diğer yöntemlerdir (12,13). Kesin tanı koymak için kemik biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (14). Kemik metastazlarının saptanmasında sıklıkla ilk tanı yöntemi olarak kullanılan kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi radyolojik görüntüleme ve nükleer tıp tekniklerinin de yüksek maliyetli olması nedeniyle kemik metabolik belirleyicilerinin tanı ve izlemdeki etkinliklerine yönelik çalışmalara ivme kazandırılmıştır (15).

Kemik metabolik belirleyicileri, yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kemikte osteolitik lezyonlarla giden kanserlerde kemik yıkım belirleyicileri ve osteoblastik lezyonlara yol açan kanserlerde ise kemik yapım belirleyicileri artış göstermektedir (15,16,17,18,19). Kemik yapım belirleyicileri, özellikle prostat kanseri gibi metastazları yeni kemik oluşumu ile giden kanserlerde artmaktadır. Oysa mikst kemik lezyonları görülebilen meme ve akciğer kanserli hastalarda hem yapım hem de yıkım belirleyicileri yükselmektedir (5,20). Kemik metabolik belirleyicilerinin metastatik kemik hastalığında başlıca tanı amaçlı, prognoz tahmininde ve tedavi izleminde kullanımı tartışılmaktadır. Kemik metabolik belirleyicilerinin, kemik kaybı hızını, hastalığın ilerleme riskini ve litik kemik lezyonu olanlarda fraktür riskini öngörmeye değerli olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Son yıllarda bifosfonat tedavisine yanıt değerlendirmesinde de yararlı bulunmuştur (7, 21).

Akciğer kanserinde kemik metastazları en sık skuamöz hücreli tipte görülür. İleri evre hastalıkta görülebilen kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Kemik metastazlarının %80'inden fazlası aksiyal iskelettendir. Vertebralar, kostalar, pelvis ve femur en sık tutulan kemiklerdir (22, 23). Kemik metabolik ürünlerinin kemik metastazı olan meme, prostat ve tiroid kanseri gibi diğer kanserlerde kullanımına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (24). Ayrıca akciğer kanserli hastalarda da kemik

metastazlarının saptanmasında, bahsedilen parametrelere ilişkin birbirleri ile çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (25-34). Bu çalışmalarda kemik yapım belirleyicisi olarak ALP (alkalen fosfataz), BALP (kemik spesifik alkalen fosfataz), OC (osteokalsin) ve kemik yıkım belirleyicileri olarak ise NTX (N-terminal telopeptid), CTX (C-terminal telopeptid), ICTP (Tip 1 kollajen karboksiterminal propeptid), PYD (piridinolin) ve D-PYD (deoksipiridinolin) parametreleri serum ve idrar örneklerinde ölçülmüştür.

Akciğer kanserli hastaların kemik metastazlarının belirlenmesinde biyokimyasal belirteçlerin değerini araştırmak üzere planlanan çalışmamızda kemik yapım belirleyicilerinden BALP ve OC ile kemik yıkım belirleyicilerinden NTX ve CTX parametreleri değerlendirildi. Bu çalışmada standart radyolojik teknikler ve nükleer tıp yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak akciğer kanserinin kemik metastazlarının saptanmasında kemik metabolik belirleyicilerinin klinik kullanımdaki tanısal değerinin değerlendirmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek ancak önlenabilir bir hastalıktır. Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara maruziyetinde dahi risk faktörü %3,5'dur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (35).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen sigara dışındaki yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (35).

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır (1). Ülkemizde en sık skuamöz hücreli kanser (~ %45) görülmektedir. Küçük hücreli kanser ve adenokarsinom ise ~ %20 oranındadır. Büyük hücreli kanser ise %2 oranıyla en az görülen tipidir (36).

2.1. KEMİK DÖNGÜSÜ

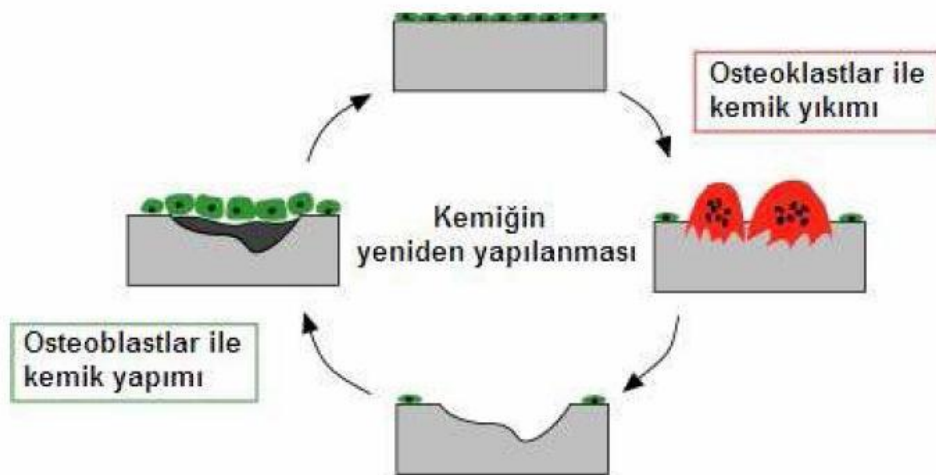
Kemik, fiziksel ve biyolojik farklılık gösteren iki tip dokudan oluşur; kompakt veya kortikal kemik ve spongiyöz veya trabeküler kemik. Kortikal kemik esas olarak uzun kemiklerde bulunur ve toplam kemik kitlesinin %85'ini oluşturur. Trabeküler kemik ise

toplam kemik kitlesinin %15'ini oluşturur ve çoğu vertebralarda ve pelviste bulunur (37). Ancak trabeküler kemiğin yüzey alanı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır. Kemikteki metabolik olaylar yüzey bağımlıdır; bu nedenle de kemik döngüsü en fazla trabeküler kemikte gerçekleşir (38).

Kemik kompleks bir organdır. Yapı iskelesi görevi gören organik bir matriks içerir. Kalsiyum; yapıyı oluşturan bir şekilde dağılım gösterir ve vücut için bir iyon deposu olarak görev yapar. Bu kompleks doku içinde osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar gibi özelleşmiş kemik hücreleri bulunur. Monositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi osteoblastların ve osteoklastların aktivitesini düzenleyen diğer hücreler; kemiğin iç veya endosteal yüzeyinde bulunur (39). Kemiğin organik matriksi; esas olarak tip I kollajenden oluşmuştur. (40).

Kemik dinamik bir organdır ve hayat boyunca kendini yeniler. Bu süreç; kemik yüzeyinden kemiğin atılması veya rezorbsiyonu ve ardından burada yeni kemik depozisyonundan ibarettir (Şekil 1). Bu iki spesifik faaliyet; rezorbsiyon ve formasyon (remodelling), özelleşmiş kemik hücreleri tarafından yapılır. Remodellingi yapan özelleşmiş hücreler; osteoblastlar ve osteoklastlardır (41).

Şekil 1: Kemik döngüsü (41).



Osteoblastlar; kemiği oluşturan hücrelerdir. Kollajen ve diğer kemik proteinlerinin yapılmasından sorumludur. Organik matriksi sentezlerler ve mineralizasyonda rol oynarlar. Osteoblastların sentezlediği organik matriks; tip I kollajenin yanı sıra başka proteinler de içerir. Organik yapıda kollajen olmayan proteinler de bulunmakta olup, bunlardan biri osteokalsindir (OC). Kemik-gla proteini (BGP) olarak da bilinir. Osteokalsin; γ -karboksiglutamik asit içerir ve K-vitaminine bağımlı bir proteindir. Diğer kollajen olmayan proteinler; osteonektin, trombospondin ve diğer siyalize ve fosforile proteinlerdir. Bu proteinler muhtemelen hücre göçü ve hücre yapışmasında önemli rollere sahiptir. Bunların sentezi; parathormon (PTH) ve 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)₂D) gibi hormonlar ile kontrol edilir (42).

Osteoklastlar, kemik rezorbsiyonundan sorumludur. Yapısal olarak iki kutuplu, çok çekirdekli, büyük hücrelerdir. Osteoklastlar, kemik yüzeyine yapışarak asit ve lizozomal enzimler salgırlar ve mineralize kemiği degrade ederler. Erişkin iskeletinde kemik döngüsü sürekli olmasına rağmen kemik kaybı görülmez; çünkü kemik yapımı ve yıkımı arasında bir denge vardır. Kemik döngüsünde amaç eski kemik dokusunun yerine; yeni ve mekanik olarak daha dayanıklı dokunun yapılmasıdır. Normalde trabeküler kemik dokusunun %20'si yeniden yapılanma süreci içindedir.

Kemik döngüsü bir takım basamakları içerir (43).

1- Aktivasyon: Osteoklastların kemik yüzeyine yerleşmesini belirtir. Sağlıklı bir kemik dokusunda her 10 saniyede bir aktivasyon başlar. Parathormon ve tiroid hormonları ile D vitamini, aktivasyonun sıklığını arttırlar. Gonadal steroidler ve kalsitonin aktivasyonu inhibe ederler.

2- Rezorpsiyon: Bu fazda osteoklastlar trabeküler kemik yüzeyinde derinliği 40-60 mikrometreyi bulan erozyon kavileri oluştururlar. Bu kavite genellikle 4-12 günde oluşur. Daha sonra multinükleer hücreler kaybolur ve yerini mononükleer hücreler alır; bir miktar daha rezorpsiyon yapılır ve kavite düzleştirilir. Daha sonraki 7-10 gün boyunca kollajenden fakir; proteoglikan, glikoprotein ve asit fosfatazdan zengin sement maddesi kaviteyi doldurur. Bu faza ‘‘reversal faz’’ veya ‘‘geri dönüşüm fazı’’ adı verilmektedir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun bitmesi ile kemik formasyonu arasındaki süreyi belirtir.

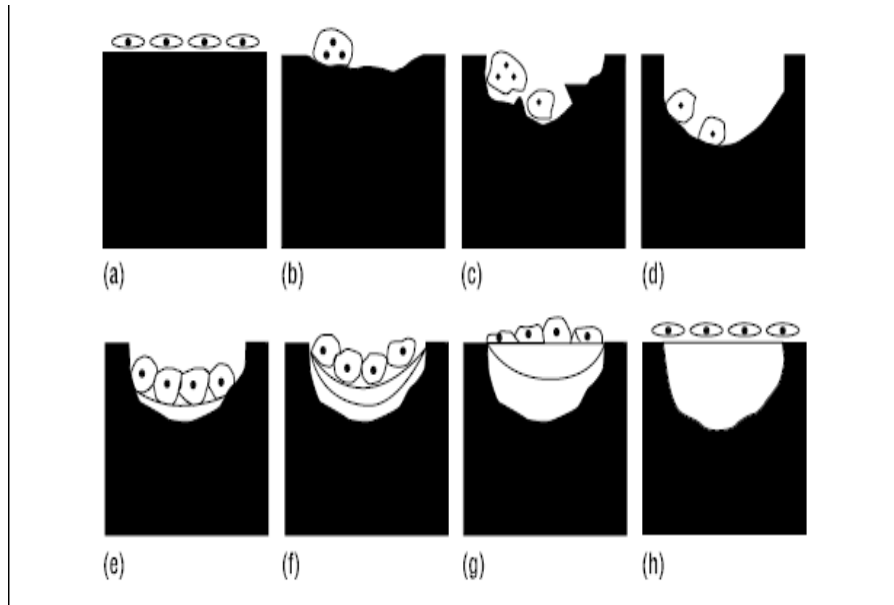
3- Eşleşme (Coupling): Rezorpsiyon ve geri dönüşüm fazı geçtikten sonra osteoblastlar erode olan yüzeye gelerek osteoid matriksi sentezlerler. Bu faz için başlangıç sinyali bilinmemektedir. Geri dönüşüm hücreleri, sement maddesi, kollajen parçaları ve transforme

edici büyüme faktörü (TGF) gibi kemotaktik proteinler aracılığı ile başlatıldığı düşünülmektedir.

4- Mineralizasyon: Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteoid matriks, yapıldıktan birkaç gün sonra mineralizasyona uğrar. Kalsifikasyon ilk önce alkalen fosfataz enziminden zengin olan membrana bağlı veziküllerin içinde veya çevresinde başlamaktadır. Osteoblastın, matriks sentezi tamamlandıktan sonra mineralizasyonda, morfolojisi değişir. Mineralizasyon bittikten sonra dinlenme durumundaki osteoblastlar yassılaşıp ve remodelling sona erer.

Kemik döngüsündeki bu olayların geliştiği birime ‘kemik yapısal ünitesi’ denir. Bu ünitedeki rezorpsiyon olayı günler içinde tamamlandığı halde mineralizasyon aylarca devam eder. Kemik döngüsünün remodelling safhaları şekil 2’de gösterilmiştir (44).

Şekil 2: Trabeküler kemikte remodelling safhaları (44).



- a) Dinlenme fazındaki kemik yüzeyi.
- b) Osteoklastların fokal çekimi ile kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu.
- c) Osteoklastlar tarafından rezorpsiyon kavitesinin oluşturulması.
- d) Mononükleer hücrelerin erozyon kavitesini düzgün hale getirmesi (geri dönüşüm).
- e) Erozyon kavitesi içinde osteoblastların farklılaşması (coupling).
- f) Matriks sentezi ve mineralizasyonun başlaması.
- g) Matriks sentezinin tamamlanması.
- h) Kemik yüzeyinin yeniden astar hücreleri ile kaplandığı ve ‘remodelling’ in tamamlandığı dönem.

2.1.1. Kemik döngüsünde hormon ve benzeri faktörlerin rolü

Sistemik hormonlar ve lokal faktörler, osteoklast ve osteoblastların çoğalmasını, gelişmesini ve fonksiyonunu düzenler. Hormonlar, direkt veya indirekt olarak lokal aktif faktörlerin sentezini, aktivasyonunu ve reseptör bağlanmalarını değiştirerek ya da bu faktörlerin etkilerini düzenleyen spesifik bağlanma proteinlerinin aktivitelerini düzenleyerek hücre üzerine etki ederler. Lokal üretilen faktörler; büyüme faktörleri, sitokinler, prostaglandinler ve lökotrienlerdir (45).

Parathormon (PTH), kemik hücresi fonksiyonuna önemli etkisi olan sistemik hormonlardan biridir. Osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorbsiyonunu stimüle eder; ancak bu hücrelerde PTH reseptörleri gösterilememiştir. Osteoblast soyunda veya stromal hücrelerde spesifik PTH reseptörleri belirlenmiştir (46).

Osteoklastik formasyonu pek çok hormon ve sitokin aktive etmesine rağmen özellikle iki madde; nükleer faktör- κ B (Kappa B)'nin reseptör aktivatörü (RANK) ve ligandı (RANKL) ile osteoprotegerin en etkilisidir. Bunlar tümör nekroz faktör ailesindendir ve osteoblastik serinin hücreleri tarafından üretilir. Nükleer faktör- κ B reseptör aktivatörü (RANK) ve ligandı (RANKL) üretimi, PTH tarafından uyarılır. RANKL, osteoblastik gelişimi artıran transkripsiyon faktörleriyle etkileşir; başka bir çözünür faktör olan osteoprotegerin (OPG) tarafından inhibe edilir. RANKL, osteoklastik diferansiyasyon faktör olarak bilinir ve reseptörü olan RANK'a bağlanarak hematopoetik osteoklastik öncü hücrelerden matür osteoklast oluşumunu sağlar. Bu arada ortamda makrofaj koloni stimüle edici faktörün de bulunması gereklidir. (37,47-48).

PTH osteoblastlara direkt etki ederek kollajen sentezini inhibe eder. Ancak matriks sentezini artırıcı paradoksik bir etkisi olan insulin benzeri büyüme faktörü- 1 (IGF-I)'in lokal üretimini de stimüle etmektedir (49). Hormona sürekli maruziyet sonrasında kollajen matriksi sentezi üzerine inhibitör etki gözlenmiştir, ama aralıklı maruziyet yeni matriks sentezinin stimülasyonuna yol açar. PTH'nun bu zıt etkileri farklı regülatuar (G) proteinlere bağlanan tek bir reseptör aracılığıyla olur (50).

Kalsitonin, kemik hücrelerinde spesifik etkilere sahip başka bir önemli hormondur. Osteoklastlar üzerindeki yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla direkt osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. (51).

Normal rezorbe olmuş kavitenin (Howship's lacunae) tamiri birçok büyüme faktörünün ekspresyonuna bağlıdır. Bunlar arasında; trombosit aktive edici faktör (PDGF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF β) ve kemik morfogenetik protein vardır.

Erişkin iskeletindeki remodelling süreci dinamik bir süreçtir ve hayat boyunca daha büyük veya daha küçük derecede devam eder. Kemik kuvvetini sürdürmek için gereklidir ve periosteal, Haversian, kortikal ve endosteal yüzeyler de dahil olmak üzere tüm kemik yüzeylerinde oluşur (52).

Tümöre bağlı iskelet komplikasyonlarında artmış bir kemik döngüsü vardır. Artmış kemik döngüsü; kemikte rezorpsiyon ile formasyon arasındaki dengenin bozulmasına, net bir kemik kaybına, genç ve tam mineralize olmamış, strese dayanıksız kemik dokusuna neden olur.

2.2. İSKELET SİSTEMİ METASTAZLARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Kemik metastazları primer kemik tümörlerine oranla yaklaşık 25 kat daha fazla görülmektedir. Solid tümörlerin karaciğer ve akciğerden sonra en sık metastaz yaptığı üçüncü organ kemiktir (37). Kemige en sık metastaz yapan üç kanser; akciğer, prostat ve meme kanseridir (53).

Normal kemik döngüsünde osteoblastlar ve osteoklastlar arasında bir denge ve devamlı bir devridaim olayı vardır. Normal şartlar altında kemik yeniden şekillenmesi birçok hormon ve sitokin etkileşimi ile oluşmaktadır. Kanser patogeneğinde ise malign hücrelerden salgılanan maddeler ile osteoklast ve osteoblastlar arasındaki denge bozularak ayrılma (uncoupling) olayı gerçekleşir (7).

Kemikte tümör invazyonunun olduğu bölgelerde normal kemik döngüsü bozulur. Üç tip metastatik kemik lezyonu oluşur; osteolitik, osteoplastik ve mikst tip. En sık osteolitik kemik metastazı görülür. Osteolitik lezyonlarda, kemik yıkımında çok kuvvetli bir artış vardır. Osteoliz özellikle tümör hücrelerinin osteoklast sayısını ve aktivitesini artırması ile oluşur. Osteoplastik lezyonlarda ise kemik yapımında aşırı artış söz konusudur. Meme kanseri litik lezyonlar ile, prostat kanseri de blastik lezyonlarla karakterize olmasına rağmen her ikisinde de mikst lezyonlar görülebilir. Multipl myelomda solid tümörlerdeki gibi kemige metastaz görülme de yalnızca litik kemik lezyonları görülmektedir (53).

Metastatik hücrelerin iskelet sistemine ulaşmasında en sık izlenen yol hematogen yayılımdır. İskelet sistemindeki hematopoetik dokular damardan zengin yapıdadır. Bu nedenle

kanser hastalarının 1/3'ünde kemik metastazı gelişmektedir. Kemik iliği kapillerlerindeki zengin sinüzoidal yataklar ve endotelial hücreler arasındaki geniş boşluklar, tümör hücreleri için oldukça uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu nedenle metastatik lezyonlar kemikte sık olmasına karşın kemiği çevreleyen kas, tendon, ligaman ve yağ gibi yumuşak dokularda daha az görülmektedir.

Paget'in "tohum toprak" hipotezinde önerildiği gibi, kemik mikroçevresinde tümör hücrelerinin büyümesi için uygun bir ortam vardır (53).

Kemik metastazları diğer organlarda meydana gelen metastaz basamaklarına uygun olarak gelişir. Tümörden kopan hücreler ekstrasellüler matrikse göç ederek bazal membrana penetre olurlar. Sistemik kan dolaşımı ile uzak organlara taşınırlar. Dolaşımda konakçı immun yanıtı ve fiziksel güçler ile yaşamlarını sürdürürler. Metastatik hücreler hedef organda perivasküler alana girerler ve kapiller yatakta depo edilirler. Bu olaylar kısmen adezyon molekülleri, kısmen de kemotaktik maddeler aracılığı ile oluşur. Birçok hücre perivasküler alana girmesine rağmen sadece birkaç hücre mikrometastatik proliferasyon oluşturma yeteneğine sahiptir. Bir kısmı ise dormant (uyuyan) halde kalır ve ileride proliferasyon için kullanılır (37).

Kemik metastazının erken safhalarından itibaren kemikte hasar oluşmaya başlar. Bu hasarda tümör hücrelerinden daha çok; onların çeşitli parakrin veya otokrin salgıları ile stimüle ettiği osteoklastlar sorumludur.

Litik metastazın mekanizmasının kanıtlarının çoğu meme kanserinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Malign hastalıklarda kemik yıkımında ve osteoklastların farklılaşması ve olgunlaşmasında rol alan maddeler; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), parathormon benzeri peptit (PTHrP), nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α 'dır (54).

Kemikte tümörün yerleşmesi, büyümesi ve yayılması için gereken ana uyarıcı, tümör hücrelerinden salgılanan parathormon benzeri peptiddir (PTHrP). PTHrP salgılanması ile nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL) üretimi uyarılır, osteoblast ve stromal hücrelerden osteoprotegerin (OPG) salınımı baskılanır. Sonuçta osteoklastogenezde artış meydana gelir. Böylece mineralize kemik matriksinde yıkım oluşur. Ayrıca kemik matriksinden salınan tümör büyüme faktörü β (TGF β) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF s) ile metastatik lezyonun proliferasyonu hızlanarak kemik yapısı bozulur. Bu durum "kısır döngü" (vicious cycle) olarak adlandırılır (53).

Osteoblastik metastaza yol açan tümörlerde kemik yapımı ve osteoblastik aktivite uyarılmasında esas olarak çeşitli büyüme faktörleri rol alır. Bunlar; trombosit ile ilişkili büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF s), adrenomedullin, tümör büyüme faktörü β (TGF β), fibroblast büyüme faktörü (FGFs), kemik morfogenetik protein (BMPs), endotelin-1 (ET-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF).

2.3. İSKELET SİSTEMİ METASTAZLARININ KOMPLİKASYONLARI

Tümör hücreleri özellikle iskelet sisteminin iyi kanlanan kısımlarına metastaz yapmaktadır. Bu bölgeler özellikle aksiyal iskeletteki kırmızı kemik iliği, uzun kemiklerin proksimal uçları, pelvis, kostalar ve vertebral kolondur. İskelet metastazları, ağrı, patolojik kırık, hiperkalsemi, spinal kord basısı gibi morbidite ile ilişkili önemli komplikasyonlara yol açar. Bunlara iskelet ile ilişkili olaylar (SREs) adı verilmektedir (7).

Kemik metastazı saptanan hastaların çoğunda primer tümör bilinmekle beraber bazen kemik metastazı malignitenin ilk ortaya çıkış şekli olabilir. Klinik bulgu olarak hiperkalsemi ve hipertrofik pulmoner osteoartropati gibi paraneoplastik sendromlar ile karşımıza çıkabilir. Hipertrofik pulmoner osteoartropatide, parmaklarda çomaklaşma, uzun kemiklerin (tibia, fibula, radius, ulna) distal uçlarında ağrı, şişlik ve periost reaksiyonu görülür. En sık küçük hücreli dışı akciğer kanserinde görülür (55).

Erişkinlerde iskelet sistemi metastazlarının %80'den fazlasında primer malignite meme, prostat, akciğer, böbrek ve tiroid yerleşimlidir (14). İskelet sistemi metastazlarının yarısından fazlasından erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda meme kanseri sorumludur.

Tablo 1: Postmortem çalışmalarda bazı kanserlerde kemik metastazı sıklığı (56).

Primer tümör	Kemik metastazı sıklığı %
Meme	73
Prostat	68
Tiroid	42
Böbrek	35
Akciğer	36
Gastrointestinal sistem	5

Kemik metastazının tipi her ne olursa olsun klinikte en sık lokalize kemik ağrısı ile karşımıza çıkar. Kemik invazyonu ile ağrı arasındaki ilişki belirsizdir. Birden fazla kemik lezyonu olmasına rağmen ağrı bulunmayabilir. Aksine radyolojik yöntemlerle kemik metastazı saptanmayan olgularda ciddi ağrı bulunabilir (57). Ağrının özelliği başlangıçta;

hareketle ilişkisi olmayan, gelip geçici olmakla birlikte bazen kronik, düzelmeyen ve gittikçe kötüleşen özelliktedir. Metastatik kemik tümörleri ile primer kemik tümörlerindeki ağrı paterni çoğunlukla birbirine benzer. Kemik metastazlarındaki ağrı, biyolojik ve mekanik olmak üzere iki nedene bağlı olabilir.

Biyolojik ağrı oluşmasında; tümör hücreleri tarafından salınan lokal sitokinler ile substans-P, prostaglandin ve bradikinin gibi kimyasal mediatörler ile tümör hücrelerinin normal kemik dokusu ile yer değiştirerek periostta gerilmeye neden olması rol oynar.

Mekanik ağrı ise metastaz nedeniyle kemiğin normal yapısının bozulması sonucu fiziksel egzersize bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak bazı metastatik kemik lezyonlarında ağrı görülmeyebilir (58,59).

Patolojik kırıklar osteolitik kemik lezyonu olan hastalarda sıktır. Özellikle vücut ağırlığını taşıyan kemiklerde; vertebralarda ve uzun kemiklerin proksimal ucunda görülür. Patolojik kırık riski metastatik tutulumun süresi ile ilişkili olarak artmaktadır (7). Ayrıca kemik korteksinin %50'den fazla kaybı söz konusu olduğunda patolojik kırık riski %60-70 olmaktadır. Metastatik kemik lezyonu olanların %5-10'unda patolojik kırık gelişmektedir.

Hiperkalsemi özellikle osteolitik kemik metastazlarında sıktır. En sık meme kanserinde görülür. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi, tümör hücrelerinin ürettiği bir takım sistemik faktörlere bağlı olarak ya osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artmasına ya da böbreklerden tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunun artmasına bağlıdır (37). Hiperkalsemik hastaların yaklaşık %80'inde PTHrP plazma konstrasyonları artmış olarak saptanmakta olup kemik metastazı oluşumunda kritik rol oynamaktadır (54). Malignite ile ilişkili hiperkalsemi, kemik metastazlarının %5-10'unda görülmektedir ve çoğunlukla skuamöz hücreli kanser ile ilişkilidir (7).

Spinal kord basısı ya tümörün direkt omurgaya invazyonu ile veya vertebralardaki osteolitik lezyonlara bağlı çökme kırıkları sonucu oluşur. Sinir basıları ise özellikle osteoblastik lezyonların sinirlerin çıkış delik ve kanallarını daraltması ile oluşur (60). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardaki kemik metastazları sıklıkla vertebral kolonda oluşur. Sinir sıkışması ve spinal kanal basısı gibi nörolojik anormallikler gelişebilir. Spinal kanal basısı onkolojik acillerden olup acil tıbbi değerlendirme ve akut tedavi gerektirir. Tedavide kortikosteroidlerle birlikte ya radyoterapi veya cerrahi dekompresyon gerektirir (7).

Akciğer kanserleri ile ilişkili iskelet sistemi komplikasyonlarındaki sağlık bakımı harcamalarının maliyeti yüksektir. İngilterede, akciğer kanseri olan hastaların iskelet ile

ilişkili olaylar (SREs) nedeni ile %35,6'sının hastaneye yatırılarak tedavisinin gerektiği bildirilmiştir (7).

2.4. KEMİK METASTAZLARININ SAPTANMASINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.4.1. Direkt radyografi

Kemik metastazlarının saptanmasında direkt radyografinin duyarlılığı düşüktür. Direkt grafilerde kemik metastazının saptanabilmesi için kemik mineral yoğunluğunun %50 ve daha fazlasının kaybı söz konusu olmalıdır (10). Tümör hücreleri eğer kortekste değil de kemik iliğinde büyüme gösterirse radyografinin değeri azalmaktadır. Direkt grafi kemik sintigrafisiyle karşılaştırıldığında geç bulgu vermekte ve tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok direkt grafi almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Kemik metastazları kemik sintigrafisinde direkt grafiye göre ortalama 6 ay öncesinden saptanabilmektedir (61). Kemik metastazlarında radyografik dansite paterninin değişmesi hastalık progresyonuna, tedaviye bağlı iyileşmeye ya da radyasyon osteonekrozuna sekonder olarak olabilir (11).

2.4.2. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi, kemik metastazlarının saptanmasında tanıya yardımcı yöntemlerden biridir. Kortikal harabiyeti erken dönemde gösterebilmesine karşın medüller patolojileri göstermede sınırlı değere sahiptir. Ayrıca BT ile tüm vücudu aralıksız kesitlerle tek seansta görüntülemek uzun süre radyasyona maruz kalınması, spiral olmayan cihazlarda incelemenin uzun sürmesi ve sadece aksiyel düzlemde görüntüleme nedeniyle anatomik oryantasyonun zaman zaman güç olması gibi sebepler klinik kullanımını kısıtlayan dezavantajlardır.

Bilgisayarlı tomografinin, kemik dışındaki anatomik yapıların da tanımlanmasına olanak sağlaması, metastatik lezyonun radyal yayılımı hakkında daha iyi bilgi vermesi ve spiral BT'deki son gelişmeler ile elde edilen reformat görüntüler sayesinde anatomik yapıların multiplanar değerlendirme olanağı sağlaması da avantajlarını oluşturmaktadır. Bilgisayarlı tomografi çoğunlukla kemik sintigrafisinde şüpheli lezyonlar saptanıp direkt grafi ile korele

edilemediğinde bu lezyonların tanımlanması açısından önemlidir. Ayrıca sakrum, vertebra, kraniovertebral bileşke gibi radyografide değerlendirilmesi zor alanlarda da BT tercih edilebilir. Bilgisayarlı tomografide osteoblastik metastazlar hiperdens, osteolitik metastazlar ise hipodens olarak görülür (62).

2.4.3. Manyetik rezonans görüntüleme

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan bir lezyonun konfirme edilmesinde konvansiyonel radyografi ve BT ile sonuç alınamamışsa MRG yapılır. MRG multiplanar (çok yönlü) görüntü imkanı vermesi ve yüksek rezolüsyonu nedeniyle lezyonların değerlendirilmesinde direkt grafi ve BT'ye göre daha üstündür. Bu özelliklerinden dolayı palyatif cerrahi tedavi ve radyoterapi öncesi metastatik lezyonun sınırlarını daha iyi değerlendirme imkanı sağlaması bakımından MRG tetkiki yararlıdır. Kortikal invazyonun saptanmasında BT daha iyi bir yöntem iken kemik iliği tutulumunu göstermede MRG daha üstündür. Yumuşak dokuyu daha iyi göstermesinden dolayı spinal kord basısı gibi bazı klinik bulgulara MRG tercih edilmelidir. Metastatik kemik lezyonları genellikle baskılanmış T1 imajlarda hipointens, T2 imajlarda ise hiperintens olarak görülür (63,64).

2.4.4. Kemik sintigrafisi

Kemik sintigrafisinin metastatik tutulumu göstermede duyarlılığı yüksek (%90) ancak özgüllüğü düşüktür (%60). Kemik sintigrafisi radyoaktif izotopların kemiğe olan afinitesinin gösterilmesinden bu yana kullanılan, planar ve/veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok duyarlı bir yöntemdir. Aynı anda tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde taranmasına olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Radyofarmasötik olarak sıklıkla Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikler (Tc99m Metilendifosfonat (MDP), Tc99m Hidroksimetilendifosfonat (HMDP) gibi) kullanılır. Bu radyofarmasötikler kemorezorpsiyon yoluyla kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları tarafından tutulurlar. Kemiklerdeki artmış aktivite tutulumu öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve artmış kan akımına veya ikisine birlikte bağlıdır (63). Kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'e ulaşınca ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar direkt grafi ile görüntülenemezler. Oysa kemik sintigrafisi ile %1 oranından az kemik kaybının bile görüntülenmesi mümkündür.

Bundan dolayı sintigrafinin radyografiye diğer bir üstünlüğü de metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebilmesidir (65).

Kemik sintigrafisi kemikteki anormal lokalizasyonları göstermede son derece duyarlıdır, ancak spesifitesi düşüktür. Malign hastalıklarda kemik sintigrafisi ile saptanan soliter kemik lezyonlarının yaklaşık üçte biri benign olaylardan veya kemiğin normal varyasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kemik sintigrafisinde aktivite artışına yol açan benign lezyonlar; kırıkta dokunun benign tümörleri, osteoid osteoma, Paget hastalığı, fibröz displazi, fraktür, travma, osteoartrit, osteomyelit, yumuşak doku enflamasyonu ve daha önce geçirilmiş cerrahi müdahaledir. Artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları ise kafa tabanı, kalsifiye tiroid kırıkta, kostokondral eklemler, paranasal sinüsler, sternum ve sakroiliak eklemlerdir. Buna karşılık daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, daha indifferansiye hücreli tümörlerde veya çok çabuk büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon vermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Olgularda kemik sintigrafisindeki yanlış pozitif/negatif sonuçları azaltmak için detaylı bir anamnez alınması, laboratuvar ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir (65).

2.4.5. Pozitron emisyon tomografi (PET)

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (66). Kemik metastazlarının saptanmasında PET-BT'nin duyarlılığı kemik sintigrafisinin duyarlılığı ile eşit düzeyde olup özgüllüğü daha yüksektir (67). PET-BT görüntüleme kemik sintigrafisine bir alternatif olmayıp tamamlayıcı özellik göstermektedir. PET-BT özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları saptamada duyarlı iken, kemik sintigrafisi ise osteoblastik yapıdaki metastatik kemik lezyonlarını saptamakta daha duyarlıdır (68). PET-BT ile kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı, osteodejeneratif eklem-disk hastalıkları ve iyileşmekte olan akut kırıklar artmış florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu gösterebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir.

PET diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup yapısal detaylardan ziyade fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasetiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. PET sistemlerinde, temel yapıtaşlarındaki (şeker, aminoasit, metabolik prekürsör, hormon...) Karbon (C), Flor (F), Ozon (O) ve Azot (N) elementlerinin pozitron yayan izotopları ile yer değiştirerek elde edilen kısa yarı ömürlü radyofarmasötikler kullanılmaktadır. En sık 18Flor (18F) ile işaretli 2-deoksi-D-Glukoz kullanılmaktadır. Florodeoksiglukoz (FDG) bir glukoz analogudur. Neoplastik ve inflamatuvar hücrelerde artmış glikolitik metabolizmanın ve artmış glukoz kullanımının olması nedeni ile bu tip hücrelerde artmış FDG tutulumu vardır. 18F-FDG PET tek bir seansta tüm vücudun değerlendirilmesine olanak veren bir tetkikdir (69).

2.5. KEMİK DÖNGÜSÜ BELİRLEYİCİLERİ

İleri evre kanserli hastalarda, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen iskelet sistemi komplikasyonları ile seyreden kemik metastazları ortaya çıkar.

Kemik metastazlarının saptanmasında, biyokimyasal kemik metabolik belirleyicileri, güvenilebilir, noninvaziv ve göreceli ucuz olarak değerlendirilmektedir. Bu belirleyicilerin çoğu orijinal olarak metabolik kemik hastalığının saptanmasında geliştirilmiştir. Geçen son on yıl içinde de onkolojide metastatik kemik hastalığında kullanımına dair potansiyel yararlarının farkına varılmıştır (53).

Kemik metabolik belirleyicileri; yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak iki gruba ayrılmaktadır ve tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Kemik metabolik belirleyicileri (70).

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

Kemik yapımı belirleyicileri; osteoblast gelişiminin farklı fazları boyunca üretilirler ve aktif osteoblastların indirekt ya da direkt ürünleridir. Kemik yapımının arttığı kemik metastazlarında serumda yükselirler. Kemik yapımına ait tüm belirteçler serum veya plazmada ölçülürler.

Kemik yıkımına ait biyokimyasal belirleyicilerin çoğu kemik kollajeninin yıkım ürünleridir, ancak siyaloprotein veya tartarata dirençli asit fosfataz gibi kollajen dışı proteinler de osteolitik kemik metastazlarının saptanmasında araştırılmaktadırlar (7).

Biyokimyasal belirleyicilerin dolaşımdaki düzeylerinin kemik döngüsünden başka biyolojik değişkenliklerden etkilenmesi ve teknik kısıtlanmalar en önemli dezavantajlarıdır.

Kemik döngüsüne ait biyokimyasal belirteçlerin klinik olarak yorumlanmasında bu belirteçlerin preanalitik değişkenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar 2 gruba ayrılır:

1- Kontrol edilemeyen faktörler: Yaş ve renal fonksiyon, cinsiyet, menopozal durum, etnik özellikler, yeni geçirilmiş kemik kırığı veya hastalığı, gebelik ve emzirme, ilaçlar (hormon tedavileri, bifosfonatlar, kortikosteroid, antikonvülzanlar, GnRH), karaciğer ve böbrek hastalıklarıdır. Kemik belirteçlerinin yorumlanmasında bu faktörler göz önünde bulundurularak değerler uygun referans aralıklarına veya bireysel özelliklere göre ayarlanmalıdır.

2- Kontrol edilebilen faktörler: Sirkadien ritim, menstrüel siklus, mevsimsel değişiklik, egzersize bağlı etkiler, diyet ve referans aralıklarıdır. Bu faktörler örnek alımı sırasında zaman ve durum açısından standardize edilebilen ve etkileri en aza indirilebilen faktörlerdir.

2.5.1. Kemik yapım belirleyicileri

1-Total alkalen fosfataz ve Kemik spesifik alkalen fosfataz

Total alkalen fosfataz (TALP) metastatik kemik hastalığının tespitinde sıklıkla kullanılan geleneksel bir belirleyicidir fakat spesifik değildir. Hem kemik hem de karaciğer metastazlarında yükselebilir. Total alkalen fosfatazın karaciğer, kemik, ince barsak, böbrek ve plasentadan salınan izoformları vardır (70). Total alkalen fosfatazın yarısını kemik izoformu diğer yarısını da karaciğer izoformu oluşturmaktadır (53). Kemik spesifik izoformuna karşı geliştirilen monoklonal antikolar ile bu belirleyicilerin osteoblast aktivitesini gösterme spesifisitesi artmıştır. Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP), membrana bağlı bir osteoblast enzimidir ve osteoblastların spesifik ürünüdür. Kemik oluşumu ve kemik matriksinin mineralizasyonunda aktif rol almaktadır (53). Alkalen fosfatazın diğer izoformları ile aralarında hafif fark olmasına rağmen geliştirilen monoklonal antikolar sayesinde spesifisitesi artmış ve çapraz reaksiyon oranı %12-15 civarına inmiştir.

2-Osteokalsin

Kemik gla-proteini olarak da bilinir. Kemikteki kollajen olmayan matriks proteinlerinin çoğunu oluşturur (53). γ -karboksiglutamik asitten zengin küçük bir proteindir (70). Kemik dokusu ve dentin için spesifiktir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ama hidroksiapatit kristallerine yüksek afinitesi vardır (70). Osteokalsin osteoblastlarda üretilir ve kemik ekstrasellüler matriksine yerleşir. Osteokalsinin bir kısmı dolaşıma karışır ve radyoimmünassay yöntemi ile ölçülebilir. Serumdaki miktarın üçte biri intakt moleküldür ve

49 aminoasid içerir, diğer üçte biri birkaç küçük parçasıdır; kalan üçte biri de N-terminal midmolecule (N-mid) denilen büyük parçacığdır ve 43 aminoasid içerir (53). Küçük osteokalsin parçaları kemik matriks yapımının bozulmasında idrarda izole edilebilmektedir.

3- Prokollajen 1 ekstansiyon peptidleri (PICP, PINP)

Tip 1 kollajenin ekstrasellüler işlenmesi sırasında, kemik matriksinde fibril oluşumundan önce aminoterminal ve karboksiterminal propeptidleri ayrılır (53). Bu peptidler prokollajen 1 aminoterminal propeptid (PINP), prokollajen 1 karboksi terminal propeptid (PICP) olarak adlandırılırlar ve dolaşıma katılırlar (53). Kemik yapım belirleyicileri olarak ölçülebilirler. Her ne kadar PICP ve PINP tip 1 kollajenin yapım belirleyicileri olsa da tam olarak kemiğe spesifik değildirler. PINP, PICP'ye göre daha spesifiktir ki bu durum temizlenme mekanizmalarındaki farklılıklardan dolayıdır. PINP, çöpçü hücreler tarafından temizlenir. PICP ise karaciğerdeki endotel hücrelerinde mannoz reseptörleri tarafından temizlenir (53).

2.5.2. Kemik yıkım belirleyicileri

1-Kollajen pridinyum çapraz bağları

Pridinolin (PYD) ve deoksipridinolin (DPD), matür kollajende bulunan ve degrade edilemeyen pridinyum çapraz bağlarıdır. Kollajen yıkımının en spesifik ve en duyarlı göstergesi olan Pridinolin ve Deoksipridinolin matür kollajen yıkımı ile açığa çıkmakta ve yeni sentezlenen kollajenden kaynaklanmamakta ve başka ürünlere metabolize olmamaktadır. Ayrıca diyetin bu bileşikler üzerine etkisi yoktur. Bu fragmanlar karaciğer ve böbrekte daha ileri düzeyde metabolize olarak, idrar yolu ile atılırlar. Pridinolin özellikle Tip 1 kollajen (kemik) ve Tip 2 kollajende (bağ dokusu) bulunur. Deoksipridinolin de kemik matriks için spesifik olmamakla beraber özellikle büyük bir kısmı kemiğin Tip 1 kollajeninde bulunur. Deoksipridinolin, pridinoline göre kemik için daha spesifiktir (53). İdrarda %40'ı serbest ve %60'ı peptid bağlı olarak atılır. Hem idrarda hem de serumda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülürler.

2- İdrarda kalsiyum ve hidroksipirolin

24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımı ve sabah ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı kemik rezorpsiyonunun en önemli biyokimyasal belirleyicilerindendir. Bu belirleyicilerin spesifisitesi için idrar toplamadan önce birkaç gün ve toplandığı süre boyunca kalsiyumdan

fakir diyet verilmelidir. Kullanılan en eski ve en ucuz metodlardan biridir. Sensitivitesi ve spesifisitesi düşüktür.

Hidroksiprolin başlıca kollajende bulunur ve molekülün aminoasit içeriğinin %13'ünü gösterir. Hidroksiprolin, peptid zinciri içinde meydana gelen post-translasyonel hidroksilasyonla prolinden meydana gelir. Kollajen degradasyonu esnasında salınan serbest hidroksiprolin tekrar kullanılmaz ve çeşitli biyolojik sıvılarda bulunur. İnsanda kollajenin yarıya yakını kemikte bulunduğu için, idrarda artmış hidroksiprolin ekskresyonu dolaylı olarak artmış kemik yıkımını gösterir.

Kemikte kollajen yıkımı sırasında ortaya çıkan hidroksiprolinin %90'ı plazmada serbest olarak dolaşır, böbrekler tarafından süzülür ve reabsorbe edilir. %10'u ise peptidler ile bağlanır ve idrarla değişmeden atılır. Bu nedenle idrarda tespit edilen hidroksiprolin kollajen metabolizmasının ancak %10'unu gösterir. Bu nedenle kemik yıkımını gösteren zayıf bir belirteçtir (71).

3- Tip 1 Kollajen Çapraz Bağlı Telopektid: Tip 1 kollajen karboksiterminal çapraz bağlı telopektid (ICTP), tip 1 kollajende yani büyük miktarı kemikte yer alır, ancak yeni sentezlenen kollajenden de orijin alabilir. Tip I kollajen degradasyonunu ölçer. Hafif böbrek yetmezliğinde yüksek bulunabilir, osteoporoz için hassas bir belirleyici değildir (53).

4- C-Terminal telopektid (CTX)

Kemiğin osteoklastik bozulması sürecinde, Tip I kollajenin C telopektidinden dağılan bir çeşit ürün dolaşıma salınır ve idrarla atılır. Bu dağılan ürünün bir fraksiyonu CrossLaps ELISA ile ölçülür. Test, tip I kollajenin C telopektidinin α -1 zincirinin modifiye bir (β -izomer) peptid dizisi ile reaksiyon gösteren antikorlar kullanılması esasına dayanır. Bu epitopu içeren C-telopektitten bozulan sayısız parçanın Cross Laps ELISA ile belirlendiği gösterilmiştir. CTX'in α ve β formu bulunmaktadır. Her iki form da idrarda bulunmakta iken β formu sadece serumda ölçülür. Serum CrossLaps, C-terminal telopektid bölgesinden kaynaklanan kollajen tip I fragmanını ölçer. İdrar CrossLaps assay bu epitopu içeren hem çapraz bağlı hem de çapraz bağlı olmayan fragmanı ölçer. CrossLaps'ın; hormon replasman tedavisi (HRT) , kalsitonin, bisfosfonat tedavileri gibi antirezorptif rejimlerin izlenmesinde değerli ve özgün bir test olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, CrossLaps'da elde edilen yüksek değerlerin, kalça kırıkları riskinin önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir Test günlük değişimlerden az etkilenir. Ancak antirezorptif tedaviden önemli bir etkilenme gösterir (72).

5- N-Terminal Telo-peptid (NTX-1)

Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N-telo-peptidi (NTX-1), osteoklastlarca kemik kollajenin proteolitik yıkımı esnasında ortaya çıkar (73). Tip 1 kollajenin amino terminal çapraz bağlı telo-peptidi (INTP) ve NTX-1 büyük oranda kemikte bulunurlar. Aminoterminal telo-peptid testleri N-telo-peptid olarak bilinir ve Tip 1 kollajen fibrillerin $\alpha 2$ zincirine karşı üretilen antikorlar kullanılır. NTX-1 monoklonal antikorları piridinyum çapraz bağları bağlı iken tanımaz. N-telo-peptid testi Osteomark olarak bilinmektedir ve hem serum hem idrarda kemik kollajen yıkım ürünlerinin spesifik belirleyicilerini tanımak amaçlı kullanılmaktadır. NTX-1, Paget hastalığı, osteoporoz ve primer hiperparatiroidi gibi metabolik hastalıklarda ve kemik metastazlı prostat kanseri ve meme kanserinde de yükselmektedir (32).

6- Kemik Siyaloprotein (BSP)

Kemik ekstrasellüler matriksinin kollajen olmayan bir proteinidir. Osteoblastlar tarafından üretilir ve kemik yıkımı boyunca salınır. Kemik döngüsünün hızlandığı osteoporoz, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı ve multipl myelomda artar. Ayrıca kemik metastazı olan meme, prostat ve tiroid kanserlerinde de arttığı gösterilmiştir (53). Bifosfonat tedavisi sonrasında ise serum seviyesi düşmektedir. Kemik yıkımını yansıtan kemik siyaloproteini ayrıca tümör hücrelerinin kemiğe metastaz kapasitesinden de sorumlu tutulmaktadır (74).

7 - İdrar hidroksilizin glikozidler

Hidroksiprolin gibi, hidroksilizinin de idrarla atılmasında artış olması kollajen ve kemik yıkımının potansiyel bir belirleyicisidir. Tip 1 kollajenden postranslasyonel glikozilasyonla türeyen hidroksilizin glikozidler olan glikozil-galaktozil hidroksilizin (GGHL) ve galaktozil hidroksilizin (GHL) doku tiplerine göre farklılık gösterdiğinden kollajen yıkımı için hidroksiprolinden daha iyi belirteç oldukları kabul edilmektedir. Laboratuvar şartlarında GHL ve GGHL tayinleri yapılabilir. Ancak teknik olarak zordur ve yaygın kullanımda değildir. (75). İlki kemik rezorpsiyonu için, ikincisi ise deri kollajen rezorpsiyonu için daha zgndr (66).

8- Plazma tartarat-rezistant asid fosfataz

Osteoklastik aktivite esnasında salınır ve kemik rezorpsiyon belirleyicisi olarak kullanılır (53). Asit fosfatazın enzimatik özellikleri alkalen fosfataza benzer, sadece pH optimum şartları alkali olma yerine asidiktir. Asit fosfataz aktivitesi; kemik, prostat, dalak, eritrosit ve trombosit gibi bir çok dokuda ve hücrede bulunur. Kemik izoenzimi sadece osteoklastlar tarafından üretilir. Bu bakımdan, kemik yıkımının iyi bir göstergesidir. Paget

hastalığı, osteomalazi, kemik metastazları, hipertroidizm gibi durumlarda kemik asid fosfataz düzeyi belirgin artar.

9- Katepsinler

Katepsin K bir sistein proteazdır ve osteoklastlardan salınır. Kemik yıkımında artmaktadır (76). Son yıllarda kemik döngüsündeki rolleri konusunda yeni araştırılan moleküllerdir. İlk değerlendirmelerde kemik kırığı olan kadınlarda ve postmenopozal osteoporozda serum seviyeleri yüksek olarak saptandı (77).

10- Matriks metalloproteinazları

Matriks metalloproteinazları (MMPs) osteoklast fonksiyonları için elzemdir (78). Kemik döngüsündeki yerleri yeni araştırılan maddelerdir. Kemik yıkım belirleyicisi olarak nitelendirilirler. Hem tümör hücrelerinden salınır ve hem de tümör invazyonu ve metastazına katkıda bulunurlar. Tümör aktivitesinin ölçümünde de yararlı olabilir. Meme kanserinin kemik metastazında ICTP ve TRACP-5b ile birlikte MMPs'ının başlıca belirleyici olduğu saptanmıştır (79).

2.6. KEMİK METABOLİK BELİRLEYİCİLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Kanser metastazı, sistemik, ilerleyici ve genel olarak da tedavi edilemez tümör hastalığını gösterir. İskelet metastazları birçok malignitede görülebilsede en sık olarak meme, prostat, tiroid, böbrek, safra kesesi ve akciğer kanserlerinde görülür (80). Her ne kadar metastazlar kendi başına öldürücü klinik antiteye sahip olmasa da metastaza bağlı meydana gelen komplikasyonlar klinik gidişe yön vermektedir. Kemik metastazları genellikle inatçı kemik ağrısı, hiperkalsemi, kırıklar ve nörolojik semptomlar ile seyreder. Bunlar da yaşam kalitesinin azalmasına ve morbiditenin artmasına yol açmaktadırlar (80).

Metastatik kemik hastalığına temel tanısal yaklaşım, lezyon lokalizasyonunu ve karakterini belirlemeye yarayan direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), teknesyum 99m ile kemiğin sintigrafik taraması ve pozitron emisyon tomografi (PET)'ye dayalıdır (70). Tüm bu yöntemler bilinen kemik yayılımı olan hastalarda kıymetlidir. Oysa metastatik kemik hastalığının erken evrelerinin tespit edilmesinde bu yöntemlerin tanısal katkısı kısıtlıdır. Aynı zamanda tüm bu görüntüleme yöntemleri, hastalığın ilerleme sürecini ve/veya tedaviye yanıtı değerlendirmede çok kullanışlı değildir. Tüm bu sebeplerden dolayı kemik metabolik belirleyicilerinin metastatik

kemik hastalığındaki kullanımına ilişkin araştırmalar gündeme gelmiştir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin noninvaziv, nispeten ucuz ve kullanım kolaylığı olması, bu parametreleri araştırmaya değerli kılan özelliklerdir. Uygun zamanda ve uygun koşullarda kullanıldıklarında metastatik kemik hastalığının kemikte meydana getirdiği değişiklikleri saptamada elverişli olabilirler (70).

Tablo 3: Kemik döngüsü belirteçlerinin kaynak aldığı dokular, çalışılan biyokimyasal örnek ve kullanılan yöntem ile biyokimyasal örnek çeşidi ve örnek çalışma metodlarının dağılımı (70).

Kemik döngüsü belirteçleri	Kaynak doku	Örnek	Yöntem
YAPIM BELİRTEÇLERİ			
Tip 1 kollajen karboksi-terminal propeptid (PICP)	Kemik, deri, yumuşak doku	Serum	RIA, ELISA
Tip 1 kollajen amino-terminal propeptid (PINP)	Kemik, deri, yumuşak doku	Serum	RIA, ELISA
Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP)	Kemik	Serum	Elektroforez, presipitasyon, IRMA, EIA
Osteokalsin (OC)	Kemik, trombosit	Serum	RIA, IRMA, ELISA
YIKIM BELİRTEÇLERİ			
Kollajen yapıda olanlar			
Hidroksiprolin (Hyp)	Kemik, kırıkta, yumuşak doku, deri	İdrar	Kolorimetri, HPLC
Hidroksilizin- glikozidler	Kemik, yumuşak doku, deri, serum bileşenleri	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Pridinolin (PYD)	Kemik, kırıkta, tendon, damarlar	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Deoksipridinolin (DPD)	Kemik, dentin	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Tip1 kollajen karboksiterminal çapraz bağlı telopeptid (ICTP)	Kemik, deri	Serum	RIA

YIKIM BELİRTEÇLERİ	Kaynak doku	Örnek	Yöntem
Kollajen yapıda olanlar			
Hidroksiprolin (Hyp)	Kemik, kıkırdak, yumuşak doku, deri	İdrar	Kolorimetri, HPLC
Hidroksilizin- glikozidler	Kemik, yumuşak doku, deri, serum bileşenleri	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Pridinolin (PYD)	Kemik, kıkırdak, tendon, damarlar	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Deoksiipridinolin (DPD)	Kemik, dentin	İdrar, serum	HPLC, ELISA
Tip1 kollajen karboksiterminal çapraz bağlı telopeptid (ICTP)	Kemik, deri	Serum	RIA
Tip1 kollajen C terminal telopeptid (CTX-1)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar (α ve β) serum(β)	ELISA, RIA
Tip1 kollajen N terminal telopeptid (NTX-1)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar, serum	ELISA, CLIA, RIA
Kollajen 1 α 1 helikal peptid	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar	ELISA
Kollajen dışı proteinler			
Kemik siyaloprotein (BSP)	Kemik, dentin, hipertrofik kıkırdak	Serum	RIA, ELISA
Osteokalsin yıkım ürünleri	Kemik	İdrar	ELISA
Osteoklast enzimleri			
Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAcP)	Kemik, kan	Plazma, serum	Kolorimetri, RIA, ELISA
Katepsinler			
Katepsin K	Osteoklastlar	Plazma, serum	ELISA
Katepsin L	Makrofajlar	Plazma, serum	ELISA

CLIA: kemilüminesent assay; EIA: enzim- bağlı immün assay; ELISA: enzim- bağlı immunosorbent assay; HPLC: yüksek performans likit kromatografi; IRMA: immunoradyometrik assay; RIA: radyoimmünassay

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin klinik kullanımı 3 aşamada değerlendirilmektedir. Bunlar tanı, prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirmesidir.

2.6.1. Kemik metabolik belirleyicilerinin metastatik kemik hastalığında tanısal kullanımı

Tanı kategorisinde, birçok çalışmada bir veya daha fazla kemik belirteci kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, biyokimyasal belirteçler, kemik metastazı olan ve olmayan hastalarda çalışılmıştır. Diğer teknikler ile kemik metastazı saptanmayan grupta, kemik metabolik belirleyicilerinin ölçülen değerlerinin de metastaz lehine saptanmaması durumu kemik metabolik belirleyicilerini değerli kılmaktadır (70). Gerçekten kemik metastazı olup olmadığını saptamada kullanılan diğer tekniklerin de bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle erken dönem kemik hastalığında çoğu zaman yanılgılar olabilmektedir. Ayrıca tümör yükü tahminlerinde de başarısızlıklar söz konusudur. Kemik metabolik belirleyicilerinin kullanılması ile diğer tekniklerin kısıtlı olduğu hallerde doğru bilgiye ulaşma imkanı sağlanabilir.

Kemik metastazlarının saptanmasında genelde kullanılan ilk tanı yöntemi kemik sintigrafisidir. Yakın geçmişe kadar serum ALP değeri kemik sintigrafisine yardımcı olarak kullanılmıştır. Ancak, kemik dışı dokulardan da orijin alan ALP'nin kemik metastazı tanısındaki özgüllüğü (spesifisite) düşüktür. Kemiğe spesifik alkalin fosfataz (BALP) ise, ALP'dan daha spesifiktir (64).

Serum osteokalsin seviyeleri osteoblastik aktivite ile iyi bir korelasyon gösterir (81). Ancak ilerlemiş ve tedavi edilmemiş kemik metastazlı hastalarda serum BALP düzeyi yüksek ise serum osteokalsin düzeyi düşük saptanabilmektedir (70). Bu iki kemik yapım belirteci arasındaki uyumsuzluğun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, osteokalsinin proteolitik yıkımı, gen ekspresyonundaki değişiklikler veya osteoid olgunlaşmasındaki bozukluklar nedenleriyle olabilmektedir (70). Multipl myelomlu hastalarda birçok çalışmada serumda osteokalsin düzeyleri düşük ve buna karşın serumda kemik yıkım belirteçleri ise yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Bu hastalarda serum osteokalsin seviyelerinin düşük olması, yetersiz ve bozulmuş osteoblastik aktiviteyi göstererek kısa yaşam süresine işaret etmektedir (70,82).

Tip 1 kollajen karboksi terminal propeptid (PICP) ve tip 1 kollajen amino terminal propeptid (PINP)'in serum konsantrasyonları, kemik metastazı olan meme, prostat ve akciğer kanserlerinde artmaktadır(83,84,85).

Pridinyum çapraz bağlantıları olan pridinolin (PYD) ve deoksipridinolin (DPD) ve tip 1 kollajenin ilişkili telopeptidleri, şu anda kemik yıkımının en duyarlı ve en özgül parametreleri olarak kabul edilmektedirler (82). İdrarda ölçülen hidroksiprolin ve pridinolinin diyetten etkilenmesi ise kemik metastazı tayinindeki özgüllüklerini azaltmaktadır. Deoksipridinolin (DPD) ise sadece kemikte bulunması ve diyetten etkilenmeden ve vücut içinde metabolize edilmeden idrar yolu ile atılması nedeniyle daha spesifik bir belirteçtir (32). Kemik metastazı olan meme, prostat, akciğer ve oral kavite kanseri olan hastalarda idrar DPD seviyesi belirgin artmış olarak saptanmaktadır (33,86,87,88). Ayrıca multipl myelomda, postmenopozal osteoporozda ve önemi bilinmeyen monoklonal gamopatide de idrar DPD seviyeleri artış göstermektedir.

N terminal telopeptid-1 (NTX), kemik metastazı olan prostat ve meme ve akciğer kanserli hastalarda yüksek saptanmaktadır Ayrıca Paget hastalığı, osteoporoz, primer hiperparatiroidi gibi metabolik hastalıklarda da yükselmektedir. (89).

Akciğer kanserli 151 hastanın dahil edildiği bir çalışmada idrarda NTX ile DPD'nin ve serumda ALP seviyelerinin kemik metastazı olanlarda, kemik metastazı olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak, idrarda ölçülen NTX'in, tanısal anlamda diğerlerine göre daha iyi ve daha güvenilir bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (32). Demers ve ark.'nın çalışmasında, kemik metastazı olan 94 kanserli hastada araştırılan 7 kemik metabolik parametresinden en iyi sonuçlar idrarda ölçülen NTX'de saptanmıştır (15).

C terminal telopeptid-1 (CTX-1)'in mevcut iki izoformunun ayrı ayrı ölçümü ve α -CTX/ β -CTX oranının benign ve malign kemik lezyonlarının ayrımında kullanılabileceği ortaya konulmuştur (90).

Kemik siyaloprotein (BSP), metastatik kemik hastalığında kullanılabilecek yeni bir parametre olarak öne çıkmaktadır (91). Metabolik ya da malign kemik hastalıklarına bağlı kemik yıkımında, diğer kemik döngüsü belirleyicileri ile korelasyon göstermiş olup kemik metastazı yapmış tümörlerde yüksek saptanmıştır (92).

Akciğer kanserli hastalarda kemik metastazının saptanmasında, kemik sintigrafisi ile 9 kemik metabolik belirtecininin karşılaştırıldığı bir çalışmada sintigrafinin tanısal üstünlüğü izlenmiştir (93). Bu nedenle kemik yapım-yıkım parametrelerinin, bir görüntüleme yöntemi

ile ya da kemik ve/veya kemik iliği biyopsisinin patolojik sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçlara ulaşılmasının mümkün olduğu sonucuna varılmıştır (70).

Metastatik kemik hastalığının tanısında kemik döngüsü belirleyicilerinin yerini araştıran birçok çalışmanın sonuçlarında çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bu belirleyicilerin bir çoğunun spesifitesinin %90 ve üzerinde ancak sensitivitelerinin %50'inin altında olduğu göze çarpmaktadır (53). Kemik döngüsünün bir çok belirteci, genel olarak da kemik yıkımı ile ilgili olanları, kanıtlanmış kemik metastazı olanlarda daha yüksek saptanmaktadır. Ancak şu anda erken teşhiste bu belirteçlerin kullanılabilirliği kanıtlanmış değildir.

2.6.2. Kemik metabolik belirleyicilerinin metastatik kemik hastalığında prognoz

tahmininde kullanımı

Kemik döngüsü belirleyicilerinin, kemik metastazı olan hastalarda oluşabilecek iskelet sistemi komplikasyonlarının ve hastaların yaşam sürelerinin belirlenmesinde kullanılabileceği görülmektedir.

Brown ve arkadaşları tarafından, metastatik kemik hastalığı olan 203 prostat kanserli ve 238 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgusunda, serum BALP düzeyi ve idrar NTX düzeyi ile, iskelet ile ilişkili olaylar arasında korelasyon saptanmıştır (94). İdrarda ölçülen NTX ve serumda ölçülen BALP seviyelerinin yüksek saptandığı tüm olgularda, ilk iskelet ilişkili olay oluşma zamanında, hastalığın ilerlemesinde ve mortalitede öngörü sağlanmıştır. Ek olarak prostat kanserli olanlarda iskelet ile ilişkili olay gelişme sıklığı da öngörülmüştür. İdrarda ölçülen NTX değerlerinin, serumda ölçülen BALP değerlerine göre, prognoz belirlemede daha etkin olduğu bulunmuştur (92). Coleman ve arkadaşları tarafından taranan kemik metastazı olan 1824 hastadan oluşturulan bir seride de idrar örneklerinde bakılan NTX parametresinin prognostik tahminde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (95).

Prostat kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, idrarda ölçülen DPD'inin, serumda ölçülen ICTP ve BSP'in iskelet ile ilişkili olayları tahmin etmede yararlı biyobelirteçler olabileceği saptanmıştır (96,97,98).

Yapılan bir çok çalışmada idrarda ölçülen NTX biyobelirteci ile ilgili olarak, kemik metastazlarını ve surviyi öngörmedeki etkinliği konusunda umut vaat edici sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle kanser hastalarında, idrarda bakılan NTX seviyesinin artmış olarak

saptanması halinde, morbiditeyi arttıran kemik olaylarına karşın hastaların daha agresif bir şekilde tedavi edilmeleri teşvik edilmektedir.

2.6.3. Kemik metabolik belirleyicilerinin metastatik kemik hastalığında tedavi izleminde kullanımı

İskelet sistemi metastazlarının tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı içerir. Tıbbi tedavi, radyoterapi ve cerrahi tedavi esas tedavi seçeneklerini oluşturur. Bu tedaviler semptomları hafifletmeye yönelik olarak palyatiftir. Palyatif tedavinin hedefi, morbidite ve ağrıyı en aza indirmek ve mobilite ve yaşam kalitesini düzeltmektir. Lokalize hastalık tipik olarak radyoterapi veya cerrahi yöntem ile tedavi edilir. Yaygın hastalıkta ise, kemoterapi, hormon tedavisi ve bifosfonatlar gibi sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur (7).

Kemik metastazı olan hastalarda, iskelet ile ilişkili olayları önlemede kullanılan standart tedavi bifosfonatlardır. Osteoklastik aktiviteyi baskılamalarının yanı sıra antitümör etkileri nedeniyle tümör büyümesini indirekt olarak azaltabilme özellikleri de mevcuttur (99). Tedavi maliyeti yüksek olan bu ilaçların, klinik sonuçları iyileştirmesi yanı sıra, bu ilaçlarla yapılan tedavinin etkinliğini değerlendirecek, maliyeti düşük olan, tekrarlanabilir özellikte ve noninvaziv testlere ihtiyaç duyulmaktadır (70). Böylece kemik döngüsü belirleyicileri, bu alanda da değerlendirmeye alınmıştır.

Genel olarak bifosfonat tedavisine cevaben, kemik metabolik belirleyicileri idrar ve kanda hızla düşmektedirler. Yıkım belirleyicilerinde çoğunlukla günler içinde, oysa yapım belirleyicilerinde ise haftalar sonra yanıt gözlenmektedir. Bu durum beklenmedik bir sonuç değildir. Çünkü osteoklastlar bifosfonatların primer hedefidir. Bifosfonat tedavisi ile azaltılmış osteoklastik aktiviteyi dengelemek için, tedavinin sonraki dönemlerinde osteoblastik aktivite de azalmaktadır (70).

Kemik metastazı olan ve buna yönelik olarak bifosfonat ile tedavi edilenlerde ölçülen idrar NTX seviyelerinde tedavi öncesine göre belirgin azalma saptanmaktadır. Tedaviye yanıt takibindeki en başarılı sonuçlar üriner NTX’de izlenmektedir (97,100,101,102,103).

Kemik yapım ve yıkım belirleyicileri, ilaç gelişimine katkıda bulunacak iyi araçlar gibi görünse de, henüz bu belirteçlerin kanser hastalarında faydalı olacağını gösteren net deliller mevcut değildir.

2.7. BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar kemik mineraline selektif bağlanan ve kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlarca alınan pirofosfatların analogudur . Hücre içine alındıktan sonra bifosfonatlar difosfat sentazı (kolesterol yolunun bir enzimi) inhibe ederek osteoklast deaktivasyonu ve apoptozuna neden olurlar. Sonuç olarak kemik döngüsü baskılanmakta ve her bir remodelling ünitesinin ömrü uzamaktadır. Bu ünitelerde her bir rezorpsiyon çukurcuğunun daha fazla sekonder mineralizasyonu tamamlamasına ve kemik kütlesinin artmasına neden olur (104).

Artmış kemik yıkımına yol açan hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bunlar, osteoporoz, kemiğin Paget hastalığı, multipl myelom, malign hiperkalsemi ve kemik metastazlarıdır. Metastatik kemik hastalığında iskelet ile ilişkili olayların sayısını ve oluşum hızını azaltırlar. Osteoklastik aktiviteyi baskılayarak etki eden bu ilaçların, antitümör etkileri nedeniyle tümör büyümesini de azaltabilme özellikleri vardır (97). Metastatik kemik hastalığında, özellikle de erken evrede kullanımları ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (105).

Bifosfanatlar genel olarak üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar; 1.kuşak bifosfanatlar (etidronate, clodronate, tilutronate), 2.kuşak bifosfanatlar (alendronate, ibandronate, pamidronate), 3.kuşak bifosfanatlardır (risedronate, zoledronik asit). Bifosfonatlar, 2 fosfonat grubunun tek karbon atomuna bağlanmasıyla P-C-P yapısını oluştururlar. Her yeni geliştirilen molekülde potansiyel etki artmaktadır. Örneğin, 3.kuşak bifosfonatlardan olan zoledronik asit, 1.kuşak etidronata göre 10.000 kez daha aktiftir (106).

Tüm bifosfonatların fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri aynıdır. Zayıf lipofilik özellikte olup, gastrointestinal sistemden emilimleri de zayıftır. Dolaşımdaki bifosfonat hızla plazmadan temizlenir. Yarıları kemikte tutulur ve geri kalanı da değişmeden idrar yolu ile vücuttan atılır. Karaciğerde metabolize olma özelliği mevcut değildir.

Bifosfonatlar yüksek kemik döngüsü olan kemiğe öncelikle bağlanarak, rezorpsiyon bölgesindeki hidroksiapatit kristallerinde tutularak, rezorpsiyon başlayınca salınmaktadırlar.

Bifosfonatların yan etkileri nadir, hafif ve geçicidir. En sık yan etkiler hafif ateş ve asemptomatik hipokalsemidir. Grip benzeri belirtiler, geçici eklem ve kas ağrıları, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, konstipasyon, dispepsi, insomni, parestezi, lökopeni, trombositopeni, hipotansiyon, hematüri, proteinüri, akut böbrek yetmezliği, konjonktivit, üveit, sklerit gibi nadir yan etkiler de görülebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada, Adnan Menderes Üniversite Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen 65 akciğer kanserli olgu yer almıştır. Olgulara ait veriler, direkt kendilerinden, hasta yakınlarından ve dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Olgulara ait hazırlanan takip formlarına aşağıdaki bilgiler kaydedilmiştir.

- 1- Hastaya ait özellikler (demografik bilgiler, sigara öyküsü, performans durumu vb.)
- 2- Hastalığa ait özellikler (tanısı, tipi, evresi, yaygınlığı, aldığı tedaviler)
- 3- Hastaya ait laboratuvar parametreleri (serumda kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albümin, total protein)
- 4- Hastada kemik metastazı varlığı, yaygınlığı, tespit edilme şekli ve klinik bulgular ile korelasyonu (lokalize kemik ağrısı, patolojik kırık vb.)
- 5- Hastaya ait kemik döngüsü belirleyicileri
- 6- Hasta onam formları

Araştırmaya dahil edilen 65 olgu, demografik özellikleri ile değerlendirildikten sonra 2 ana grup oluşturulmuştur. Bu gruplar kemik metastazı olan ve kemik metastazı olmayan akciğer kanserli olgulardır. Olgulardan elde edilen sonuçlar, grupların kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırılarak irdelenmiştir.

Olgulardan sabah aç karnına alınan kan örnekleri +C°De 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri porsiyonlar halinde ayrılarak analize kadar -70°C’de saklandı. Serumda kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BALP) ölçümü Ostease BALP Immunoenzymetric Assay (Immunodiagnostic Systems Limited, Boldon, UK.) kiti kullanılarak ve kitin önerilen kullanım yöntemine göre yapıldı. Standartların ve örneklerin absorbans değerleri ELISA microplate okuyucada okutuldu ve standart eğrisi otomatik olarak çizdirilerek örneklerin konsantrasyonları bu standart eğriye göre otomatik olarak hesaplatıldı. Bu kitin referans aralığı erkeklerde 12,3’dür. Serumda N-Terminal Telopectid (NTX) ölçümü, Osteomark NTX Serum ELISA kiti (Wampole Laboratories, Princeton, USA) kullanılarak ve kitin önerilen kullanım yöntemine göre yapıldı. Standartların ve örneklerin absorbans değerleri ELISA microplate okuyucada okutuldu ve standart eğrisi otomatik olarak çizdirilerek örneklerin konsantrasyonları bu standart eğriye göre otomatik olarak hesaplatıldı. Bu kitin referans aralığı erkeklerde; 5,4-24,2 (31-80 yaş) dir. Sonuçlar nmol BCE(=nmoles Bone Collagen Equivalents per liter) olarak verildi. Serum Osteokalsin Ölçümü, Osteokalsin ELISA kiti (Biosource Immunoassay kit, California, USA) kullanılarak ve kitin önerilen

kullanım yöntemine göre yapıldı. Standartların ve örneklerin absorbands değerleri ELISA microplate okuyucada okutuldu ve standart eğrisi otomatik olarak çizdirilerek örneklerin konsantrasyonları bu standart eğriye göre otomatik olarak hesaplatıldı. Serum C-Terminal Telopeptit (CTX) ölçümü, Roche firmasına ait Elecsys-2010 cihazında, Roche firmasına ait olan ve electrokemilüminesent yöntem esasına dayalı CTX kiti kullanılarak yapıldı. Bu kitin referans aralığı; 0,015-5,94 'dır.

Gönüllüler için Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 1- Hastanın 40-80 yaş aralığında olması
- 2- Primer akciğer/plevra kanseri tanısı olması
- 3- Primer akciğer/plevra malignitesine bağlı kemik metastazı

Gönüllüler için Araştırmadan Dışlama Kriterleri :

- 1- Hastanın 40-80 yaş aralığı dışında olması
- 2- Kadın olması
- 3- Akut/kronik karaciğer hastalığı bulunması
- 4- Hormon tedavisi almakta olması

Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 10.0 programında kemik metastazı olan ve olmayan gruplarda kemik metabolik ürünlerinin değerleri karşılaştırılarak incelenmiştir. Tüm parametreler için her iki grubun ayrı ayrı ortalama±standart sapma değerleri belirtilmiştir. Nominal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları, normal dağılıma sahip örnekler için Student t testi; normal dağılımı olmayan örneklerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorize edilerek gruplanmış veriler arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapıldı. Ek olarak bu parametrelerin kemik metastazlarında tanısal değerini saptamaya yönelik duyarlık, özgüllük, olumlu öngörü ve olumsuz öngörü değeri ROC analizi kullanılarak hesaplanmıştır. ROC analizi Medcalc istatistiksel programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm parametrelerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 2007-2008 yılları arasında akciğer kanseri tanısı ile izlenen 65 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olguların erkek olduğu çalışma grubunda ortalama yaş $64,07 \pm 8,7$ (43-80) yıl olarak saptanmıştır.

Çalışma grubunda 1 (%1,5) kişi hiç sigara içmemişti ve diğer 64 kişinin sigara öyküsü mevcuttu. İçilen ortalama sigara miktarı $55 \pm 29,84$ (0-180) paket/yıldı. Hastaların sigara yükü ve dağılım özellikleri Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4: Olguların sosyodemografik özellikleri

	Olgu sayısı (n)	%
Yaş (ort$\pm$SD)	64,07 $\pm$ 8,70 (43-80)	
Sigara (paket-yılı)	64	98.5
20-40	n=11	17,2
40-60	n=32	50
60-180	n=21	32,8

Fiziksel egzersiz kapasiteleri ECOG performans skalasına göre belirlenmiş olan olguların gruplara göre dağılımı tablo 5’de gösterilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu ECOG 0-1 grubunda yer almıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Olgularda ECOG* sınıflaması

ECOG	Olgu sayısı (n)	%
0	11	16,9
1	41	63,1
2	8	12,3
3	3	4,6
4	2	3,1

*ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): Doğu onkoloji grubu işbirliği

Tablo 6: Patolojik doku tanılarına göre olguların dağılımı

Tanı	Olgu sayısı n=65	Olgu sayısı %
KHDAK	50	76,9
KHAK	13	20.1
Malign plevral mezotelyoma	1	1,5
Patolojik tanısı olmayan	1	1,5
Toplam	65	100

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu

Tablo 6’da olguların patolojik doku tanılarına göre dağılımı verilmiştir. Olguların büyük bir kısmını küçük hücreli dışı akciğer kanser vakaları oluşturmuştur. Bunların hücre alt tiplerine göre dağılımı tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olguların hücre alt tipleri

KHDAK alt tip	Olgu sayısı n=50	%
Skvamöz	18	36
Adenokarsinom	8	16
Büyük hücreli	1	2
Tipi belirlenemeyen	21	42
Nöroendokrin tümör	2	4
Toplam	50	100

Olguların kanser evrelerine göre dağılımında küçük hücreli akciğer kanseri saptanan olguların 2’sinin sınırlı evre (%15,4), 11’inin ise yaygın hastalık (%84,6) olduğu saptanmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı vakaların evrelere göre dağılımı ise Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8 : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının evrelere göre dağılımı

KHDAK evresi	Olgu sayısı n=50	%
Evre 1a	1	2
Evre 1b	3	6
Evre 3a	6	12
Evre 3b	9	18
Evre 4	31	63

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olguların 3'ü (% 5,8) T1, 24'ü (% 46,2) T2, 3'ü (% 5,8) T3 ve 22'si (% 42,3) T4 idi. Lenf nodu tutulumuna göre, 15'i (%28,8) N0, 3'ü (%5,8) N1, 30'u (57,7) N2 ve 4'ü (%7,7) N3 idi. Hastaların 31'inde (%63) metastaz saptanmış olup metastazların organlara göre dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: Metastaz görülen organların dağılımı

Metastazın yeri	Olgu sayısı (n)	%
Kemik	23	35,4
Karaciğer	12	18,5
Sürrenal bez	6	9,2
Beyin	3	4,6
Karşı akciğer	10	15,4

Olgu grubumuzda kemik en sık metastaz yeri olarak saptanmıştır ve kemik metastazı görülen 23 olgunun 3'ünde (%13,04) tek kemik metastazı; 20'sinde ise (%86,96) birden fazla lokalizasyonda kemik metastazı vardı. Tek ve multipl bölgeye metastazlarda bakılan biyokimyasal parametreler ve kemik biyobelirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda kemik metastazı varlığı, esas olarak Tc-99m ile tüm vücut kemik sintigrafisi (% 80) ile değerlendirilmiştir. Bazı olgularda ise evreleme amaçlı olarak yapılan tüm vücut PET/CT kullanılmıştır. Olgu grubumuzda kemik metastazı varlığını değerlendirme yöntemleri ve dağılımı tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10: Olgularda kemik metastazı varlığını saptamada kullanılan yöntemler

Yöntem	Olgu sayısı (n)	%
Tüm vücut kemik sintigrafisi	52	80
Tüm vücut PET/CT	12	18,5
Direkt radyografi	1	1,5

Tutulan bölgelere göre kemik metastazları değerlendirildiğinde çoğunlukla birden fazla bölgeye metastaz saptandı (% 87). Kemik metastazı görülen olguların %78,26'sında vertebral kemiklere olan metastaz en sık metastaz bölgesi olup ikinci sıklıkta ise pelvik kemikler olarak saptandı. Birden fazla metastaz bölgesi olarak vertebra ve kostalara aynı zamanda metastaz en sık birlikteliği gösteriyordu. Tablo 11'de kemik metastazlarının lokalizasyonu gösterilmiştir.

Tablo 11: Kemik metastazlarının lokalizasyonu

Kemik metastazı yeri	Tüm kemik metastazlı olgulara göre dağılım (n)	%
Vertebra	18	78,26
Kosta	12	52,17
Femur	10	43,47
Pelvis	13	56,52
Kol-omuz	6	26
Kraniyal	2	8,67

* Gruplar, bölge sıklığına göre oluşturulmuştur. Her bir grupta diğer bölge metastazları da bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ında (%61,5) kemik ağrısı bir semptom olarak bildirilmiştir. Tüm olgulardan alınan serum örneklerinde çalışılan biyokimyasal parametreler Tablo 12'de ortalama±standart sapma, alt ve üst sınır değerleri olarak belirtilmiştir.

Tablo 12: Akciğer ve plevra kanserli olgularda çalışılan biyokimyasal parametreler

Laboratuvar parametresi	Ortalama değer ± SD	Minimum-maksimum değer
AST (U/L)	28,79±26,25	9-151
ALT (U/L)	27,63±29,06	6-216
GGT (U/L)	94,71±240,76	13-1932
LDH (U/L)	290,04±319,04	125-1830
ALP (U/L)	104,72±79,95	7-582
Kalsiyum (mg/dl)	8,89±0,69	6,5-11
Albümin (gr/dl)	4±0,51	2,3-4,9
Total protein (gr/dl)	6,66±0,65	5,2-8,8
Kemik spesifik ALP (µg/L)	22,96±12,74	7,78-72,64
Osteokalsin (ng/mL)	5,03±4	0-15,07
β-CTX (ng/ml)	0,25±0,24	0,01-1,46
NTX (nmol BCE)	20,09±7,46	5,6-43,3

AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GGT: Gama karboksi glutaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz, NTX: N-Terminal telopeptid, β-CTX: C-terminal telopeptid β formu

Biyokimyasal parametreler ve kemik metabolik belirleyicileri ile kemik metastazı varlığı arasında saptanan ilişkiler tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13: Kemik metastazı olan ve olmayan hastaların çeşitli biyokimyasal ölçümler açısından karşılaştırılması

Biyokimyasal değişkenler	KEMİK METASTAZI YOK (n=42) Ort.± SD	KEMİK METASTAZI VAR (n=23) Ort.± SD	p değeri
AST (U/L)	23,76±23,47	37,96±29,02	0,007*
ALT (U/L)	25,30±33,31	31,87±19	0,011*
GGT (U/L)	50±41,85	176,35±393,17	0,012*
LDH (U/L)	206,07±68,02	443,39±499,43	0,088
ALP (U/L)	85,38±32,84	140,04±120,70	0,016*
Kalsiyum (mg/dl)	8,93±0,57	8,83±0,89	0,501
Albümin (gr/dl)	4,09±0,5	3,85±0,52	0,074
Total protein (gr/dl)	6,78±0,66	6,43±0,57	0,038*
Kemik spesifik ALP (µg/L)	19,94±8,98	28,48±16,52	0,029*
Osteokalsin (ng/mL)	5,49±3,86	4,19±4,22	0,212
β-CTX (ng/ml)	0,22±0,17	0,31±0,34	0,380
NTX (nmol BCE)	18,67±6,85	22,69±7,98	0,033*

AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, GGT: Gama karboksi glutaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz, NTX: N-Terminal telopeptid, β-CTX: C-terminal telopeptid β formu.

Kemik metastazı olan olgularda, metastaz olmayan olgulara göre serum AST, ALT, GGT, total ALP, kemik spesifik ALP ve NTX değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (Tablo 13). Total protein düzeyi kemik metastazı olan grupta anlamlı oranda düşük saptanmıştır (p=0,038). Kemik metastazı ile total protein düzeyi birbirleri ile ters orantılı bulundu. Karaciğer metastazı olan olgularda sözkonusu biyokimyasal parametreler, karaciğer metastazı olmayan gruptan farklı bulunmadı. Bu nedenle, AST, GGT, LDH ve total ALP seviyelerinin yüksek olmasının kemik metastazı varlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Kemik metastazı varlığı ile histolojik alt tipler arasındaki ilişki tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14: Akciğer karsinomlu hastalarda hücre tipine göre kemik metastazı dağılımı

Hücre tipi	Kemik metastazı yok		Kemik metastazı var		Toplam
	n	%	n	%	
KHAK	6	(46,2)	7	(53,8)	13
KHDAK alt tip	38		14		
Skuamöz	16	(30,7)	2	(3,8)	18
Adenokarsinom	6	(11,5)	2	(3,8)	8
Büyük hücreli	0		1	(1,9)	1
Tipi belirlenemeyen	13	(25)	8	(15,3)	21
Nöroendokrin tümör	2	(3,8)			
Radyolojik tanı	0		1	(1,9)	1
Malign mezotelyoma	1	(1,9)			
Toplam					65

Küçük hücreli akciğer kanseri saptanan vakaların %53,8'inde; küçük hücreli dışı olanların %26,9'unda kemik metastazı varlığı tespit edildi. Kemik metastazı varlığı ile hücre tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

İçilen paket/yıl sigara miktarı ile kemik metastazı görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,53$). Doku tanısı ve evrelere göre dağılımda, olguların sigara içme miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Küçük hücreli akciğer kanseri olanlarda sınırlı ve yaygın hastalıkta sigara içme oranları gruplar arasında farklı bulunmadı ($p=0,2$); benzer şekilde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de sigara içme oranları evreler arasında farklı bulunmadı ($p=0,7$).

Kemik metastazının tek ve birden fazla olmasına göre biyokimyasal parametreler tablo 15'de gösterilmiştir. Birden fazla kemik metastazı görülen grupta GGT, total ALP, osteokalsin, CTX ve NTX'in laboratuvar değerleri, tek kemik metastazı görülen gruba göre yüksek saptanmış ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 15: Kemik metastazlarının yaygınlığı ile araştırılan laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

Parametre	Tek kemik metastazı ort±SD n=3	Multipl kemik metastazı ort±SD n=20	p değeri
AST (U/L)	40±50,23	37,63±27,36	0,356
ALT (U/L)	32±34,07	31,74±17,67	0,586
GGT (U/L)	142±139,46	188,10±430,84	0,787
LDH (U/L)	528±625,40	445,26±505,52	0,787
ALP (U/L)	17,08±11,47	30,19±16,69	0,857
Kalsiyum (mg/dl)	9,03±0,15	8,80±0,97	0,857
Albümin (gr/dl)	4±0,36	3,83±0,56	0,610
Total protein (gr/dl)	6,67±0,23	6,69±0,32	0,460
Kemik spesifik ALP (µg/L)	17,08±11,47	16,69±16,52	0,139
Osteokalsin (ng/mL)	2,25±2,71	4,28±4,22	0,406
β-CTX (ng/ml)	0,19±0,16	0,32±0,36	0,635
NTX (nmol BCE)	18,67±6,85	22,69±7,98	0,616

Tablo 16: Kemik metastazı olmayıp kemik ağrısı semptomu olan olgularda kemik metabolik belirleyicileri ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Parametre	Kemik ağrısı yok (n=25) Ortalama±SD	Kemik ağrısı var (n=40) Ortalama±SD	p değeri
NTX (nmol BCE)	16,83±6,32	20,95±7,09	0,007*
β CTX (ng/ml)	0,23±0,18	0,26±0,29	0,955
Osteokalsin (ng/ml)	5,53±3,80	5,43±4,05	0,426
Kemik spesifik ALP (μg/L)	19,32±10,10	20,85±7,20	0,042*
Total protein (gr/dl)	6,83±0,72	6,72±0,57	0,103
Total ALP (U/L)	86,28±3,39	84,05±3,21	0,101
Kalsiyum (gr/dl)	8,86±0,43	9,02±0,73	0,181
Albümin (gr/dl)	4,15±0,47	4,01±0,55	0,083
GGT (U/L)	47,68±4,56	53,41±3,67	0,020
LDH (U/L)	24,44±2,71	22,76±1,75	0,245
AST (U/L)	29,12±4,29	19,29±1,09	0,168
ALT (U/L)	29,12±4,29	19,29±1,09	0,185

Kemik metastazı olmayan ama kemik ağrısı şikayeti olan olgular ile biyokimyasal parametreler arasındaki karşılaştırmada NTX ve kemik spesifik alkalen fosfataz değişkenleri dışındakilerde anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 16). Ancak NTX ve kemik spesifik alkalen fosfataz kemik ağrısı yakınması olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda sintigrafik olarak henüz tespit edilemeyen ve kliniğe kemik ağrısı yakınması ile yansıyan erken metastazların tanısında kemik metabolik belirleyicilerinin katkı sağlayabilmesi mümkün olabilir.

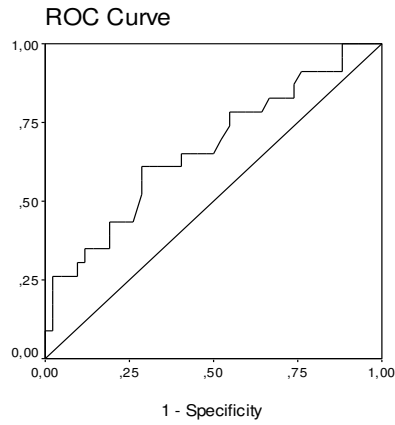
Tablo 17’de kemik metastazı saptanan olgularda ek olarak görülen diğer sistem metastazları gösterilmiştir.

Tablo 17: Kemik metastazı olan olgularda diğer organ metastazlarının dağılımı

Diğer metastaz bölgeleri	Kemik metastazı olan grup	
	n	%
Karaciğer	5	21,7
Sürrenal	3	13
Beyin	0	
Karşı akciğer	2	8,7

Kemik metastazı saptanan olgulardaki BALP değerlerinin ROC-curve analizi şekil 3’de grafik ile gösterilmiştir.

Şekil 3: Kemik metastazı ile BALP ilişkisi



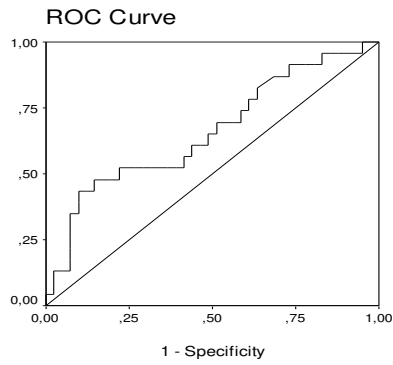
Kemik spesifik alkalen fosfatazın alınan eşik değerlere göre sensitivite ve spesifisite değerleri tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Kemik spesifik alkalen fosfatazın sensitivite ve spesifisitesi

BALP (µg/L) Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite	(+) prediktif değeri	(-) prediktif değeri
>22,38	60,87	69,05	51,9	76,3
>26,23	43,48	80,95	55,6	72,3
>28,54	34,78	85,71	57,1	70,6
>30,85	30,43	90,48	63,6	70,4

Kemik metastazı saptanan olgulardaki NTX değerlerinin ROC-curve analizi şekil 4’de grafik ile gösterilmiştir.

Şekil 4: Kemik metastazı ile NTX ilişkisi



N terminal telopeptidin alınan eşik değerlere göre sensitivite ve spesifisite değerleri tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: N terminal telopeptidin sensitivite ve spesifisitesi

NTX (nmol BCE) Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite	(+) prediktif değeri	(-) prediktif değeri
>24,93	47,83	82,93	61,1	73,9
>25,39	43,48	85,37	62,5	72,9
>25,69	43,48	90,24	71,4	74,0
>26,02	39,13	90,24	69,2	72,5

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri mortalitesi yüksek ancak önlenabilir bir hastalık olup genellikle ileri evrede saptanmaktadır. İleri evre kanser hastalarında kemik metastazları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda yapılmış otopsi serilerinde kemik metastazı sıklığı %36-40 olarak bulunmuştur (5). Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir ve bazı serilerde %20 oranında başlangıç prezentasyonu olarak bildirilmektedir (32). Akciğer kanseri genellikle destrüktif tipte kemik metastazlarına yol açmaktadır ve solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucunda oluşan kırıkların %10'undan sorumludur (107). Morbiditesi yüksek olan kemik metastazlarının erken tespit edilmesi, doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, prognoz tahmini ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu nedenle kemik metastazlarının saptanmasına yönelik araştırmalar son on yıl içinde artış göstermiştir.

Akciğer kanserli hastaların kemik metastazlarının saptanmasında kemik metabolik belirleyicilerinin kullanımının değerlendirildiği bu çalışmada, kemik metastazı olan grupta, metastazın bulunmadığı gruba göre osteokalsin (OC) ve C-terminal telopeptidin β formu (β CTX) dışındaki parametrelerde anlamlı farklılık saptandı. Kemik metastazı saptanan grupta, total alkalin fosfataz (ALP), kemik spesifik alkalin fosfataz (BALP) ve N terminal telopeptid (NTX) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından matriks mineralizasyonunda üretilir. Üretilen OC ya yeni sentezlenen kemik matriks proteinlerine ve kalsiyuma bağlanmakta ya da kan dolaşımında serbest olarak dolaşmaktadır. Çalışmamızda kemik metastazı olan grupta, olmayan gruba göre osteokalsin serum düzeyleri rölatif olarak daha düşük saptandı. Osteokalsinin serum düzeyinde görülen bu azalmanın, osteoblastik komponenti de olan kemik metastaz alanlarında OC'in tutulması nedeniyle olabileceği bildirilmektedir (5,33,107). Yapılan bazı çalışmalarda yukarıdaki açıklamaya tezat olarak OC'in kemik yıkımı boyunca seviyesinin arttığına ilişkin görüşler de vardır (108,109). Bu durum, OC'in diğer kemik yıkım belirleyicileri ile arasında serumda saptama metodunu etkileyebilecek çapraz reaksiyonlar bulunabilme ihtimalini de düşündürmektedir. Osteoblastik aktivite ile iyi bir korelasyon gösteren serum osteokalsin seviyesinin, farklı tümör tipini içeren kanser grupları ile yapılan bir çalışmada, ilerlemiş ve tedavi edilmemiş kemik metastazlı hastalarda serum BALP düzeyi yüksek ise, düşük saptanabileceği bildirilmektedir (70). Bu iki kemik yapım belirteci arasındaki uyumsuzluğun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, osteokalsinin proteolitik

yıkımı, gen ekspresyonundaki değişiklikler veya osteoid olgunlaşmasındaki bozukluklar nedenleriyle olabilmektedir (68,110).

Alataş ve ark.,nın yaptıkları çalışmada kemik metastazı olan grupta bizim çalışmamızdan farklı bir yöntemle serumda bakılan OC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ek olarak diğer kemik yapım belirteçlerinden BALP da yüksek bulunmuş ancak kemik yıkım belirteçlerine göre istatistiksel anlamlılık düzeyinin daha düşük olduğu vurgulanmıştır (33). Çalışmamızda diğer bir yapım belirtecinin kemik metastazı olan grupta yüksek bulunması, osteokalsinin bakılmasında kullanılan yöntemle ilgili sorun olabileceğini de düşündürmüştür. Bu durum OC'in henüz tam olarak aydınlatılamamış fizyopatolojik özellikleri nedeniyle de olabilir.

Dane ve ark., yöntemler farklı olmakla birlikte bizim sonuçlarımıza benzer şekilde plazma ortalama OC değeri için kemik metastazı olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (25). Aruga ve ark. da kemik metastazı olan ve olmayan gruplarda serum osteokalsin düzeylerinde farklılık saptamamışlardır (111). Takeuchi ve ark., da benzer şekilde osteokalsin düzeylerini kemik metastazı olan ve olmayan olgularda farklı bulmamışlar ve kemik metastazlarını öngörmeye osteokalsinin değeri olmadığını ancak tedavi izleminde yararlı bir parametre olabileceğini savunmuşlardır (112). Bizim çalışmamızda da kemik metastazı olan grupta kemik metastazı olmayan gruba göre osteokalsin düzeyleri bir miktar daha düşüktü ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek olarak hasta grubumuzun heterojen ve olgu sayımızın az olması, OC düzeylerinde görülen bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına yol açmış olabilir.

Kong ve ark., 96 KHDAK ve 30 kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmalarında, akciğer kanserli hasta grubunda BALP değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır ($p=0,014$). Kemik metastazı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, BALP ve OC sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptamamışlardır (sırasıyla p değeri 0,18 ve 0,662). Ek olarak kontrol grup, metastaz olan grup ve metastaz saptanmayan gruplar arasında osteokalsin düzeylerinde farklılık ortaya koymamışlardır ($p=0,18$). Bunun nedeni olarak akciğer kanserinin kemiğe metastazı sürecinde erken dönemde anormal kemik yapımının ortaya çıktığını ve osteokalsinin kemik yapımında kullanılması nedeniyle serum düzeyinin düşük bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Aruga ve ark.,nın 47'sinde kemik metastazı olan 91 akciğer kanseri olgusunda bakılan kemik metabolik belirleyicilerinden kemik metastazı olanlarda, olmayanlara göre BALP için istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,001$) (111). Ebert ve ark., kemik metastazı olan 49 ve kemik metastazı olmayan 89 akciğer kanser hastasında; ayrıca kanser dışı akciğer hastalığı olan 12 hasta ve 18 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda, BALP değerini metastaz olanlarda olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır ($p < 0,01$). ROC-curve analizinde BALP'nin sensitivitesi %22 ve spesifisitesi %100 olarak bulunmuştur (113). Ebert ve ark.nın bu çalışmasında 1'den 4'e kadar metastazı olanlarda bakılan biyobelirteçlerin çoğunda metastaz sayıları ile uyumlu bir şekilde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Akciğer kanserli olanlarda özellikle TALP, BALP, PYD, DPYD ve ICTP için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kemik metastazlarının sayısı ve biyokimyasal belirteçler arasında lineer ilişki saptanmıştır (113).

Kong ve ark., kemik metabolik belirleyicilerinin duyarlılık ve özgüllüğünü BALP için sırasıyla %36,1- %88,6; OC için %6,6- %100 olarak bildirmişlerdir. Alataş ve ark., BALP için özgüllük ve duyarlılığı sırasıyla %89 ve %44; OC için %52 ve %88 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda saptanan ortalama BALP eşik değeri 28,5 olarak alındığında, ROC-curve analizi ile duyarlılık (spesifisite) ve özgüllüğü (sensitivite) sırasıyla %86 ve %35 olarak bulduk.

Bizim çalışmamızda kemik metastazı olan hasta grubunda, kemik metastazı olmayanlara göre BALP değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Kemik spesifik alkalen fosfataz sonuçları, Alataş ve ark.nın çalışmasında da metastaz olan grupta bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yüksek bulunmuştur (33). Kemik spesifik alkalen fosfataz, bazı çalışmalarda metastaz olan ve olmayan gruplar arasında farklı bulunmamış ancak kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Leeming ve ark.nın meme, prostat ve akciğer kanserli olgulardan oluşan 161 hastayı içeren çalışmasında kemik metastazı olan meme ve prostat kanserli hastalarda BALP, kemik metastazı olan akciğer kanserli hastalara göre daha güçlü istatistiksel anlamlılık düzeyinde bulunmuştur (meme ve prostatta $p < 0,001$ ve akciğerde $p < 0,05$). Akciğer kanseri grubundan elde edilen BALP değeri, metastaz olan grupta yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (114). Bu durum, BALP'nin akciğer kanserinde kemik metastazı bulunmayan dönemde yükselmeye başladığını ve metastaz ortaya çıktıktan sonra bir miktar daha yükseldiği için metastatik kemik hastalığı için belirgin bir yükselme ortaya koymadığını düşündürmüştür (5). Aygencel

ve ark.,nın çalışmasında da kemik metastazı olanlar ile olmayanlar arasında BALP açısından farklı sonuçlar saptanmamış olması bu görüşleri destekler niteliktedir. Alkalen fosfataz'ın bir izoenzimi olan BALP için her ne kadar kemiğe spesifik olarak tanımlansa da çalışılan yöntemle göre %15-20'lere varan çapraz reaksiyon riskinin bu çalışmadaki BALP sonuçlarının gruplar arasında farklı bulunmamasına yol açmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ek olarak çalışma grubunun küçük ve heterojen olması ve kullanılan agaroz jel yönteminin semikantitatif ve özgüllüğü düşük bir yöntem olmasının da sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (115).

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz, akciğer kanserinde kemik metastazı olan ve olmayan olguları tam olarak ayırt edememiş; ancak meme kanserli hastaların kemik metastazlarını ve özellikle de prostat kanserli hastaların kemik metastazlarını öngörmeye anlamlı bulunmuştur (116).

Kemik yapım parametrelerinden en eskisi olan total alkalen fosfatazın, Alataş ve ark.,nın çalışmasındaki ortalama değeri kemik metastazı olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (33). Bu bulgu başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir (34,32). Yokoyama ve ark., ile Dane ve ark., kemik metastazı olan grupta olmayan gruba göre serum total ALP düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (25,117). Bu durum total ALP'ın, karaciğer, ince barsak ve plasenta gibi kemik dışı dokulardan da kaynak alması nedeni ile özgüllüğünün düşmesi ile ilgili olabilir (32). Bizim çalışmamızda total ALP değeri, Alataş ve ark., Kong ve ark., ve Chung ve ark.,nın çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde metastaz olan grupta, olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,007$). Bunun bizim çalışma grubumuzun ALP salınımına yol açabilecek diğer organ patolojilerini içermemesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Nakamura ve ark.,nın 35'inde kemik metastazı olan 147 akciğer kanserli vaka ile yaptıkları çalışmada kemik yıkım belirleyicilerinden olan N terminal telopeptid (NTX) parametresinin idrarda ölçülen değerleri, kemik metastazı olan grupta, metastaz olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olarak saptanmış ($p<0,0001$). NTX eşik değeri 63 nM BCE / mMCr iken OR 46,5 bulunmuştur ($p<0,0001$). NTX'in eşik değeri 80 olarak alındığında ise OR 66,3 olarak hesaplanmıştır ($p<0,0001$) (118). Biz serum örneklerinde çalıştığımız NTX parametresi ile ilgili olarak ROC analizinde saptadığımız 25,69 eşik değeri sınır aldığımızda, kemik metastazlı grupta OR değerini 5,69 (CI:1,6-19,8)

olarak saptadık. Yani bu değerin üzerinde saptanan NTX değerlerinin, kemik metastazına bağlı olma ihtimali 5,69 kat daha yüksektir.

Chung ve ark., 151 akciğer kanserli hastada yaptıkları çalışmada idrarda bakılan ortalama NTX seviyesini kemik metastazı olanlarda, olmayan gruba göre daha yüksek saptamışlardır ($p=0,015$). ROC-curve analizi ile spesifisite ve sensitivite değerini NTX için % 84 ve %73 olarak belirtmişlerdir. Ayrıca kemik metastazı olmayan ve NTX değerleri belirtilen referans aralıktan daha yüksek saptananlarda, sintigrafik olarak saptanmamış subklinik metastazı ya da yaygın kemik tutulumu varlığını öngörebileceğini ve bu parametre ile sintigrafiden önce kemik metastazı varlığının tespit edilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu yöntemle akciğer kanserinde kemik metastazlarını erken dönemde tanımak ve tedavi stratejisi geliştirmek mümkün olabileceği görüşüyle kansere bağlı morbiditede önemli değişiklikler oluşturabileceği sonucuna varmışlardır (32).

Izumi ve ark.nın 20'sinde kemik metastazı bulunan 100 akciğer kanserli olguda yaptıkları çalışmada, kemik yıkım belirleyicisi olarak idrarda ölçülen NTX düzeyleri, diğer çalışmalarda olduğu gibi kemik metastazı olan grupta yüksek bulunmuştur. ROC- curve analizi ile NTX'in eşik değeri 62,5 pmol BCE / μ mol kreatin olarak alındığında sensitivitesi % 80, spesifisitesi %73,7 ve doğruluk oranı %75 olarak saptanmıştır (31).

Bizim NTX değerlendirmesinde kullandığımız yöntemle aynı yöntemin kullanıldığı Leeming ve ark.nın çalışmasında, NTX değerleri kemik metastazı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada meme ve prostat kanserli grupta da NTX değerleri yüksek bulundu ve kemik metastazı olan akciğer kanserli gruba göre daha güçlü istatistiksel anlamlılık düzeyinde sonuçlar elde edilmiştir (meme ve prostatta $p<0,001$ ve akciğerde $p<0,05$) (114).

Aygençel ve ark.nın çalışmasında bizim yöntemimizden farklı bir yöntemle bakılan serum NTX parametresinde, kemik metastazı olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Bu sonuç için, Tip 1 kollajenin her ne kadar kemiğe spesifik olmasına rağmen başka dokulardan da kaynaklanabileceği ve tip 1 kollajen yıkım ürünü olan N terminal telopeptidin de başka organ metastazlarında da artabileceği şeklinde yorum yapılmıştır (115). Bu çalışmada NTX düzeylerini arttıracak metastaz dışı patolojileri olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi de bu sonuca yol açmış olabilir. Çünkü N terminal telopeptidin, Paget hastalığı, primer hiperparatiroidi ve osteoporoz gibi metabolik hastalıklarda da yükseldiği bildirilmektedir (32).

NTX parametresinin serum düzeylerinin değerlendirildiği çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, kemik metastazı olan grupta anlamlı olarak yüksek serum NTX düzeyleri ortaya koymuştur ($p = 0,037$). ROC-curve analizine göre 25,69 eşik değeri alındığında özgüllük % 43,48 ve duyarlılık ise % 90,24 olarak saptandı. Çalışmamızda multipl kemik metastazı olanlarda tek metastaza göre daha yüksek serum NTX düzeyleri saptanmakla birlikte olasılıkla vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,667$).

Kong ve ark., bir kemik yıkım belirleyicisi olarak serum β -CTX düzeyini değerlendirdiklerinde, akciğer kanserli olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler saptamışlardır ($p < 0,001$). Ayrıca kemik metastazı olan grupta da, metastazı olmayanlara göre β -CTX düzeyini anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır ($p < 0,05$). ROC-curve analizine göre β -CTX'in sensitivite ve spesifisitesi, sırasıyla % 65,6 - %74,3'dür. β -CTX, katepsin K aktivitesi tarafından üretilmekte olup, kemikten salınma hızı osteoklast aktivitesini yansıtmaktadır. Bu çalışmada β -CTX değeri yüksek olan ve kemik metastazı saptanmamış olan akciğer kanserli olguların bir kısmında (19'da 10'unda), 2 aylık takiplerinde kemik görüntüleme yöntemleri ile kemik metastazı saptanmış. Bu durum, β -CTX'in, kemik sintigrafisi ve diğer kemik görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan erken kemik metastazlarında artabileceğini düşündürmüştür (5).

Leeming ve ark.nın çalışmasında CTX parametresinin α ve β formunun her ikisine ayrı ayrı bakılmıştır. Kemik metastazı olanlarda α -CTX istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ancak β -CTX anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada β -CTX'in henüz güvenilir bir indikatör olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca α -CTX'in kemik metastazı olan meme ve prostat kanserli hastalarda, kemik metastazı olan akciğer kanserli hastalara göre daha güçlü istatistiksel anlamlılık düzeyinde olduğu saptanmıştır (meme ve prostatta $p < 0,001$ ve akciğerde $p < 0,05$) (114). Ebert ve ark.nın çalışmasında da β -CTX için kemik metastazı olan grupta yüksek sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, metastaz olmayan grup ile karşılaştırıldığında Leeming ve ark.nın çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Ebert ve ark., β -CTX'i, kemik metastazı olanlarda kanser dışı akciğer hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır ($p < 0,01-0,05$) (113). Bizim çalışmamızda da serumda bakılan β -CTX parametresinde, Leeming ve Ebert ve ark.nın çalışmalarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Ancak kemik metastazı olan grupta daha yüksek sonuçlar saptanması, bu belirtecin spesifik bir hasta grubu için kemik

metastazlarının varlığını öngörmedeki değerinin daha geniş çaplı olgu serileriyle değerlendirilmesi gereğini ortaya koymaktadır.

Sunulan literatürlerin bazılarının birbirleri ile uyumlu, bazılarının ise birbirleri ile uyumsuz sonuçları, akciğer kanserinin kemik metastazlarının tanısında kemik metabolik belirleyicilerinin kullanımı hakkındaki verilerin yetersiz olduğunu düşündürdü. Söz konusu biyobelirteçlerin saptanmasında daha duyarlı değerlendirme yöntemlerinin ve standartlarının geliştirilmesi, karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmeyi sağlayacaktır. İdeal, ucuz ve kullanımı kolay olabilecek biyolojik belirtecin tespit edilmesi için prospektif ve geniş hasta serileriyle yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Kemiğe sık metastaz yapan kanserlerde, kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili metabolik belirleyicilerin tanı ve tedavi yanıtının izlemindeki yeri ile ilgili araştırmalar son yıllarda artış göstermiştir. Bu yöndeki araştırmalar ilk olarak meme ve prostat kanserleri ile başlamakla beraber, son on yıl içinde akciğer kanserlerinde de çalışılmaktadır. Radyolojik ve nükleer tıp tekniklerine alternatif olabileceklerine yönelik olarak araştırılan bu metabolik parametrelerin kemik metastazlarının tanısındaki kullanımları için olumlu yönde gelişmeler mevcuttur. Yapılan araştırmalarda iskelet metastazlarının erken tanısında biyobelirteçlerin tek tek kullanımının henüz yeterli duyarlık ve özgüllüğe sahip olmadığı ancak birden fazla markırın birlikte kullanılması ile kemik sintigrafisine tanısal anlamda destek olabilecekleri ortaya konulmuştur. Ayrıca, bu belirteçlerin metastatik kemik hastalığının bifosfonatlar ile tedavisine yanıt izleminde ve kanser hastalığının prognoz tahmininde kullanımında da yararlı olabileceğine dair sonuçlar da elde edilmektedir. Kollajen tip 1'in farklı parçalanma ürünleri ve özellikle de NTX, bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, kemik metastazlarının varlığının daha özgül bir belirteci gibi görünmektedir. Bir yapım markırı olan kemiğe spesifik alkalen fosfataz prostat kanserli hastalarda kemik metastazının tanısında yararlı bir biyobelirteç olarak bildirilmektedir. Prostat kanserleri için BALP bir biyobelirteç olarak tanımlanmasına rağmen, akciğer kanserinin kemik metastazlarının mixt tipte olması nedeniyle henüz böyle bir biyobelirteç net olarak ortaya konamamaktadır.

N terminal telopeptid ve BALP ile yapılan önceki çalışmalarda biyobelirteçlerin iskelet ile ilişkili olayları, hastalık progresyonunu ve ölümü öngörebildiği düşünülmele birlikte bağımsız gruplar tarafından farklı çalışmalar ve farklı belirteçler ile bunların konfirme edilmesine gereksinim vardır. Tek başına biyobelirteçler kanser hastalarının klinik değerlendirmesinde tamamen görüntüleme tekniklerinin yerine kullanılamamalarına rağmen hali hazırdaki veriler kanser hastalarında belli aralarla, söz konusu kemik turnover belirteçlerinin monitörize edilmesinin, kemik metastazlarının erken döneminde yakalama başarısının arttırılabileceğini ortaya koymaktadır. Akciğer kanserlerinin kemik metastazlarının saptanmasına yönelik olarak, kemik sintigrafisine alternatif olan spesifik bir metabolik belirteç henüz mevcut değildir. Umut vaat edici sonuçlar yanı sıra bu yönde henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, gelecekte, biyobelirteçlerin tek tek ya da kombinasyonlarının değerlendirmesinin erken evrede kemiğe yayılımın güvenilir bir indikatörü olup olamayacağı,

ayrıca hastayı daha ileri görüntüleme teknikleri ile inceleme gereksiniminin öngörücüsü olup olamayacağı ve hangi biyomarkır kombinasyonları ile en yüksek sensitivite ve spesifisite sağlanacağına yönelik sorulara cevaplar bulunması amaçlanmaktadır. İskelet metastazlarının değerlendirilmesinde ve iskelet ilişkili olayların tahmininde daha geniş hasta serileri ile yapılan kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

Adnan Menderes Üniversite Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından 2007-2008 yılları arasında takip edilen 65 akciğer kanserli olgunun yer aldığı bu araştırmada akciğer kanserinin kemik metastazlarının saptanmasında kemik metabolik belirleyicilerinin klinik kullanımdaki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Tüm olgular erkekti ve yaş ortalaması $64,07 \pm 8,7$ (43-80) yıl idi. Çalışmamızda kemik metastazı varlığı, esas olarak Tc-99m ile tüm vücut kemik sintigrafisi (%80) ile değerlendirilmiş olsa da bazı olgularda evreleme amaçlı olarak yapılan tüm vücut PET/CT kullanılmıştır. Olguların %76,9'u ile büyük bir kısmını küçük hücreli dışı akciğer kanser vakaları oluşturmakta iken, %20'si küçük hücreli akciğer karsinomu idi. Olgu grubumuzda kemik en sık metastaz yeri olarak saptanmıştı ve kemik metastazı görülen 23 olgunun 3'ünde (%13,04) tek kemik metastazı; 20'sinde ise (%86,96) birden fazla lokalizasyonda kemik metastazı vardı. Kemik metastazı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılan çalışmamızda kemik yapım belirleyicisi olarak kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP) ve osteokalsin (OC) ile kemik yıkım belirleyicisi olarak N terminal telopeptid (NTX) ve C terminal telopeptidin β formu (β -CTX) parametrelerine serum örneklerinde bakıldı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 10.0 programında değerlendirildi. Kemik metastazı olan olgularda, metastaz olmayan olgulara göre serumda bakılan, total alkalen fosfataz, kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve N terminal telopeptid değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p < 0,05$). Osteokalsin ve C terminal telopeptidin β formu için ise sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan ROC-curve analizine göre kemik spesifik alkalen fosfatazın $22,38 \mu\text{g/L}$ eşik değeri için duyarlılık %60,87, özgüllük %69,05 olarak bulundu. N terminal telopeptidin $25,69 \text{ nmol BCE}$ eşik değeri için duyarlılık % 90,24, özgüllük % 43,4 idi.

Kemik metabolik belirleyicileri, non invaziv, kullanımı kolay ve maliyet etkinliği ucuz olarak değerlendirilmektedir. Metastatik kemik hastalığının tanısında kullanılabilirliklerine ilişkin daha çok prospektif araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Sixty five lung and pleural cancer patients who have been followed at Adnan Menderes University Chest Department between 2007 and 2008 were included into this trial. The aim of the study was to evaluate the role of bone metabolic markers in managing bone metastasis of lung cancer. All patients were male and mean age was 64 ± 8.7 (43-80). The presence of bone metastasis was investigated by whole body bone scintigraphy via Tc 99m mostly, but in some cases, pozitron emission tomography and computerized tomography were used.

Non small cell lung cancer patients were 76,9% of the whole group and 20% of the cases were small cell lung cancer. The great majority of the distant metastasis were to bones. There were 23 cases who had bone metastasis. Single bone metastasis was detected in three of the patients and 20 of the cases had multiple bone metastasis. All cases were divided into two groups according to presence or absence of bone metastasis. Bone specific alkaline phosphatase and osteocalcin were measured in serum as production markers of bone. N terminal telopeptide (NTX) and β -C terminal telopeptide were studied as bone destruction markers. The statistical analyses were performed with SPSS 10.0 program. Serum levels of total alkaline phosphatase, bone specific alkaline phosphatase and NTX were significantly higher in the group with bone metastasis ($p<0,05$). But serum osteocalcin and β -C terminal telopeptide levels were not significantly different between two groups. At the threshold value of 22,38 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity of bone specific ALP was 60,87% and the specificity of this marker was 69,05%. Similarly, at the threshold value of 25,69 nmol BCE, the sensitivity of NTX was 90,24% and the specificity was 43,4%.

Bone metabolic markers are noninvasive, usable and cost effective tools for evaluation of bone metastasis in lung cancer. But, more studies are needed to use them in daily practice for bone metastasis.

Key Words: Lung cancer, bone marker, bone metastasis.

9. KAYNAKLAR

- 1- Spiro SG, Porter JC: Lung cancer- Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;1166-96.
- 2- Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
- 3- Minna JD, Pass H, Glatstein E, et al. Cancer of the lung. In: devita VTY, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1989; 591-705.
- 4- Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:137-46.
- 5- Kong Q.Q. et al. CTX and ICTP act as indicators of skeletal metastasis status in male patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* 2007;22:214-20.
- 6- Kanis JA. Bone and cancer: pathophysiology and treatment of metastases. *Bone* 1995; 17:101-105.
- 7- Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer *Current Opinion in Oncology* 2008, 20:155–161
- 8- Paterson AHG. Bone metastases in breast cancer, prostate cancer and myeloma. *Bone* 1987;8 (suppl 1):17-22.
- 9- Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalance and distribution of bone metastases. *Bone* 1991; 12 (suppl):9-10.
10. Ryan PJ, et al. The bone scan; where are we now? *Semin Nucl Med* 1995;25:76-91.
- 11- Sartoris DJ. *Muskuloskeletal Imaging The Reguisites*.1st ed.St.Louis: Mosby 1996;274-286.
- 12- Dehdashti F, et al. Benign versus malignant intraosseus lesions; discrimination by means of PET with 2-deoxy-2-(F18) fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;200:243-47.
- 13- Hanna SL, et al. Magnetic resonance imaging of disseminated bone marrow disease in patients terated for malignancy. *Skeletal Radiol* 1991;20:79-84.
- 14- Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225-30.
- 15- Demers LN, et al. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;1489-94.

- 16- Tahtela R, et al. Serum concentration of type 1 of collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type 1 procollagen carboxy and aminoterminal propeptides (PICP nad PINP) as a markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16:2289-94.
- 17- Delmes PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.
- 18- Clemens JD, et al. Evidence that serum NTX (collagen type 1 N telopeptide) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem* 1997;43:2058-63.
- 19- Withold W, et al. Method for determination of bone alkaline phosphatase activity; analytical performance and clinical usefulness in patients with metabolic and malignant bone disease. *Clin Chem* 1996;42:210-7.
- 20- Maeda H, et al. Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. *J Urol* 1997;157:539-543.
21. Berruti A, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240-47.
- 22- Kosteva J, Langer CJ. Incidence and distribution of skeletal metastases in KHDAK in the era of PET. *Lung Cancer* 2004;46 (Suppl 1):45.
- 23- Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukooka M. Skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57:229–232.
- 24- Schoenberger J, et al. Evaluation of the clinical value of bone metabolic parameters for the screening of osseous metastases compared to bone scintigraphy *BMC Nuclear Medicine* 2004;4:3.
- 25- Dane F, et al. Markers of bone turnover in patients with lung cancer. *J Natl Med Assoc.* 2008 Apr;100(4):425-8.
- 26- Yokoyama T, et al. Clinical usefulness of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen for diagnosis of bone metastases in patients with primary lung cancer. *Respirology.* 2005 Jun;10(3):300-4.
- 27- Nakamura H, et al. Comparative study of bone resorption markers for the diagnosis of bone metastasis in lung cancer *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2002 May;40(5):355-9.
- 28- Yokoyama T, et al. Clinical usefulness of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) for diagnosis of bone metastasis in patients with primary lung cancer *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2003 Dec;41(12):857-60.

- 29- Kong QQ, et al. Beta-CTX and ICTP act as indicators of skeletal metastasis status in male patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*. 2007 Jul-Sep;22(3):214-20.
- 30- Horiguchi T, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a marker of bone metastasis from lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Apr;30(4):174-9.
- 31- Izumi M, et al. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8):1487-93.
- 32- Chung JH, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer. *Yonsei Med J*. 2005 Jun 30;46(3):388-93.
- 33- Alataş F, Alataş O, Metintaş M, Colak O, Erginel S, Harmanci E. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem*. 2002 Jun;35(4):293-296.
- 34- Kong QQ, et al. Bone turnover markers in the detection of bone metastases in primary lung cancer. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005 May;36(3):397-9.
- 35- Akkoçlu A, Savaş İ. *Akciğer Kanseri tanı ve Tedavi Rehberi*, cilt 7, ek 2, Ankara: Miki matbaacılık, 2006;1
- 36- Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
- 37- G A Clines and T A. Guise Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 549–583.
- 38- Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987; 82 (1B): 68-72.
- 39- Rodan GA. Introduction bone biology. *Bone* 1992;13:3–6.
- 40- Bork P. The modular architecture of vertebrate collagens. *FEBS Lett* 1992;307(1):49–54.
- 41- Seibel MJ. Bone metabolism. Springer Heidelberg 2003;457–65.
- 42- Garnero P, Delmas PD. Measurement of biochemical markers: Methods and limitations. *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996;1277–91.

- 43- Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone. *Endocr Rev.* 1986;7:379-408.
- 44- Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data. In Recker R(ed). *Bone Histomorphometry, Techniques and Interpretation.* CRC Press, Boca Raton 1983;pp.143-223.
- 45- Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 1991;42:17–24.
- 46- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic.* Fourth Edition. 2006;49:1912–20.
- 47- Carda C, Silvestrini G, Gomez de Ferraris ME, Peydro A, Bonucci E. Osteoprotegerin(OPG) and RANKL expression and distribution in developing human craniomandibular joint. *Tissue and Cell.* 2005;37(3):247–255.
- 48- Hofbauer LC. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner res* 2000;15:2-9.
- 49- Linkhart TA, Mohan S. Parathyroid hormone stimulates release of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II from neonatal mouse calvaria in organ culture. *Endocrinology.* 1989; 125(3): 1484–91.
- 50- Bowler WB, Gallagher JA, Bilbe G. G-protein coupled receptors in bone. *Front Biosci.* 1998;1(3):769–80.
- 51- Shen Y, Li M, Wronski TJ. Calcitonin provides complete protection against cancellous bone loss in the femoral neck of ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(5):457–61.
- 52- Simon LS. Osteoporosis. *Clin Geriatr Med.* 2005;21(3):603–629.
- 53- Rosemary A. Hannon and Richard Eastell. Bone markers and current laboratory assays. *cancer treatment reviews* 2006; 32:7-14.
- 54- Sone S. Yano S. Molecular pathogenesis and its therapeutic modalities of lung cancer metastasis to bone *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:685–689.
- 55-Çildağ O, Zamani A, Çelik P, Yağız D, Oymak S, Yakıt C. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım.* Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:192-201.
- 56- Robert E. Coleman Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity *ClinCancer Res* 2006;12(6243s 20 Suppl).

- 57- Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. TTD Okulu Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Kitapları, Ankara: Sentez Matbaacılık; 2008:40.
- 58- Brown HK, Healey J. Metastatic cancer of bone. In: DeVita T, Hellman S, Rosenberg A (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th. ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2713-2729.
- 59- Paterson AHG. The potential role of biphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastase. Cancer. 2000;88(suppl 12):3038-3046.
- 60- Mundy GR. Mechanisms of bone metastases. Cancer 1997;80(suppl):1546-56.
- 61- Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. Semin Nuc Med 1997;27:142-145.
- 62- Totty WG, McEnery KW, Renner JB et al. Musculoskeletal CT. In: Lee JKT, Stanley RJ, Sagel SS, Heiken JP. Computed body tomography with MRI Correlation. 3rd ed. Volume 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;1343-1448.
- 63- Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson & Teper (eds). Clinical Radiation Oncology (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313.
- 64- Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Hiraoka M. The use of permanent magnetic resonance imaging system for radioteraphy treatment planning of bone metastases. Int J Oncol Biol Phys. 2001;49(suppl 2):605-6.
- 65- Shaiova L. Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, Boston Massachusetts, Refresher course No.309.
- 66- Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004:1-14.
- 67- Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, et al. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. Radiographic 2002;22:5-17.
- 68- Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, et al: Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. Radiology 1999;210:807-814.
- 69- McDonough MD, De Peri ER, Mincey BA. The role of PET imaging in breast cancer. Curr Oncol Rep 2004;6:62-8.

- 70- Seibel J M. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease
Nature Clinical Practice Oncology 2005;2:10.
- 71- Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27(2):303-23.
- 72- Rosen HN, Moses AC, et al: Serum CTX. Calcif Tissue Int 2000;66:100-103.
- 73- Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTX can act as immunochemical marker of bone resorption. Clin Chem. 1997;43(11):2058-63.
- 74- Zhang JH, Wang J, Tang J, et al. Bone sialoprotein promotes bone metastasis of a non-bone-seeking done of human breast cancer cells. Anticancer Res 2004;24:1361-8.
- 75- Al-Dehaimi AW, Blumsohn A, Eastell R: Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption. Clin Chem 1999;45(5):676-81. .,
- 76- Saftig P, Hunziker E, Everts V, et al. Functions of cathepsin K in bone resorption: lessons from cathepsin K deficient mice. Adv Exp Med Biol 2000;477:293-303.
- 77- G . Holzer , H . Noske , T . Lang , L . Holzer , U . Willinger. Soluble cathepsin K: a novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? J Lab Clin Med 2005;146:13-7.
- 78- Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Btavier L. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. Microsc Res Tech 2003;61:504-13.
- 79- Voor-zanger-Roussetot N, Juittet F, Zimmermann J, et at. Association of 13 serum biochemical markers with bone metastases in women with breast cancer. J Bone Miner 2005;20.
- 80- Rubens RD. Clinical aspects of bone metastases. In Tumor Bone Diseases and Osteoporosis in Cancer Patients, (Ed Body J-J) New York: Marcel Dekker. 2000; 85–96.
- 81- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:83–113.
- 82- Berenson JR, R Vescio, Rosen SL, VonTeichert MJ, Woo M, Swift R, Savage A, Givant E, Hupkes M, Harvey H, Lipton A. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. Clin Cancer Res 2001;7:478–485.
- 83- Jukkola A, Tahtela R, Tholix E et al. Aggressive breast cancer leads to discrepant serum levels of the type I procollagen propeptides PINP and PICP. Cancer Res 1997;57:5517–5520.

- 84- Ylisirniö S, Sassi ML, Risteli J, Hujanen T, Jukkola A. Serum type I collagen degradation markers, ICTP and CrossLaps, are factors for poor survival in lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:5577–5581.
- 85- Koizumi M Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003;23:4095–4099.
- 86- Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Schilling T, Baumgartner G, Ludwig H, Seibel MJ. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:97–103.
- 87- Behrens P, Bruns J, Ullrich KP, Acil Y, Gille J. Pyridinoline cross-links as markers for primary and secondary bone tumors. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:37–44.
- 88- Springer ING, Terheyden H, Suhr MAA, et al. Follow-up of collagen crosslink excretion in patients with oral squamous cell carcinoma and analysis of tissue samples. *Br J Cancer* 2003;89:1722–1728.
- 89- Tahtela R, Tholix E. Serum concentration of type 1 of collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type 1 procollagen carboxy and aminoterminal propeptides (PICP nad PINP) as a markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16:2289-93.
- 90- Cloos PA, Lyubimova N, Solberg H et al. An immunoassay for measuring fragments of newly synthesized collagen type I produced during metastatic invasion of bone. *Clin Lab* 2004;50:279–289.
- 91- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:83–113.
- 92- Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M. Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3289–3294.
- 93- Ebert W, Mutey R, Herb KP, Schmidt-Gayk H. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res* 2004;24:3193-201.
- 94- Brown JE, Cook R J, Major P, et at. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Nail Cancer Inst* 2005;97:59-69.

- 95- Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Clin Oncol* 2005;23:4925--35.
- 96- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164:1248-53.
- 97- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Guercio S, Torta M, Tampellini M, Dovio A, Poggio M, Scarpa RM, Angeli A. Metabolic effects of singledose pamidronate administration in prostate cancer patients with bone metastases. *Int J Biol Markers* 2002;17:244–252.
- 98- De Pinieux G, Flam T, Zerbib M, et al. Bone sialoprotein, bone morphogenetic protein 6 and thymidine phosphorylase expression in localized human prostatic adenocarcinoma as predictors of clinical outcome: a clinicopathological and immunohistochemical study of 43 cases. *J Urol* 2001;166:1924–1930.
- 99- Ctezardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer induced bone disease: beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res* 2005;65:4971-4.
- 100- Pectasides D, Nikotaou M, Farmakis D, et al. Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res* 2005 ;25:1457-63.
- 101- Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a doubleblind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997;8:1243–1250.
- 102- Lipton A, Demers L, Curley C, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998;34:2021–2026.
- 103- Brown JE, Cook R J, Major P, et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89:2031–2037.
- 104- Delaney MF. Strategies for prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194:12-23.
- 105- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469–472.
- 106- Fleisch HA: Bisphosphonates: Preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55–62.

- 107- Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:57-76.
- 108-Christenson RH. Biochemical Markers of Bone Metabolism: an overview. Clin Biochem. 1997;30:573-593.
- 109- Bataille R, Delmas P, Sany J. Serum bone gla-protein in multiple myeloma. Cancer. 1987;59:329-334.
- 110- Wada S, Katayama Y, Yasutomo Y, Kugai N, Nagata N. Changes of bone metabolic markers in patients with bone metastases: Clinical significance in assessing bone response to chemotherapy. Int Med 1993;32:611–618.
- 111- Aruga A, Koizumi M, Hotta R, Takahashi S, Ogata E. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. Br J Cancer 1997;76:760–4.
- 112- Takeuchi S, Arai K, Saitoh H, et al. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. J Urol 1996;156:1691-1695.
- 113- Ebert W, Muley T, Herb KP, Schmidt-Gayk H. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. Anticancer Res 2004;24:3193–201.
- 114- Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, Li B, Qvist P, Tankó LB. The Relative Use of Eight Collagenous and Noncollagenous Markers for Diagnosis of Skeletal Metastases in Breast, Prostate, or Lung Cancer Patients Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(1).
- 115- Ş.Gülbin Aygencel, Öztürk C, Paşaoğlu H. Kemik Metabolik Belirleyicilerinin Kemik Metastazlı Akciğer Kanseri Olgularındaki Klinik Önemi Toraks Dergisi, 2003;4(3):242-247.
- 116- Tankó LB, Karsdal MA, Christiansen C, Leeming DJ. Biochemical approach to the detection and monitoring of metastatic bone disease: What do we know and what questions need answers? Cancer Metastasis Rev 2006; 25:659–668.
- 117- Yokoyama T, Yamamoto M, Shima K, Suzuki K, Sako C, Ito G, Kume M, Maeda M. Clinical usefulness of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen for diagnosis of bone metastases in patients with primary lung cancer; Respiriology 2005;10:300–304.

118- Nakamura H, Oishi S, Yagyu H, Morisako T, Kishi K, Tsuchida F, Adachi H, Sarashina G, Sudoh A, Hashimoto T, Matsuoka T. Comparative study of bone resorption markers for the diagnosis of bone metastasis in lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002;40(5):355-9.