



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİNDE PROGNOZ VE
SURVEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

MEHMET CEMİL GÜN

UZMANLIK TEZİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. FEVZİ SAĞLAM

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİNDE PROGNOZ VE
SURVEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

MEHMET CEMİL GÜN

UZMANLIK TEZİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. FEVZİ SAĞLAM

2025-SAKARYA

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19/09/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

../../....

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmama ve mesleki eğitimime katkısı olan herkese verdiği destek için teşekkür ederim. Öncelikle tez danışman hocam olan; hem mesleki hem insani desteğini gereken her an veren Doç. Dr. Fevzi Sağlam'a ayrıca; asistanlığım süresince gerçek anlamda abiliğini hissettiğim ve bana mesleki anlamda özgüveni öğreten Doç. Dr. Ali Koç'a teşekkürlerimi sunuyorum. Mesleki birikiminden her zaman istifade edeceğim Prof. Dr. Mustafa Erkan İnanmaz'a, gösterdiği vizyoner yaklaşım ve bütün sorularıma ihtiyaç duyduğum anlarda cevap veren Prof. Dr. Bekir Murat Çınar'a teşekkür ederim. Bizlere olan güveninden ve yakınlığından dolayı Doç. Dr. Alper Kurtoglu'na, sabrı ve farklı bir alanla tanıştırmamasından ötürü Öğr. Gör. Dr. Kutay Yılmaz'a teşekkür ederim. Eğitimimin her aşamasında katkısı olan uzman abilerim Dr. Aytaç Cebesoy'a, Dr. Tolga Kaplan'a ve Dr. Abdullah Kırbız'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Geldikleri günden itibaren beni kendileri ile bir gören, bilgisini ve yardımını sakınmayan hocalarım Doç. Dr. Erhan Şükür ile Doç Dr. Özgür Çiçekli'ye ve uzman abilerim Dr. Abdullah Erten, Dr. Oğuzhan Korkmaz'a ve kliniğimizden ayrılmış olan Dr. Yunus Emre Bulum'a teşekkür ederim.

Mesleki tecrübelerini bana aktarmaktan çekinmeyen bazen abi bazen dostum olan bu yolda uzman olarak hedefimi belirlememde katkısı olan kıdemlilerime, bana desteklerini esirgemeyen bazen birlikte zorluk çektiğimiz bazen de kahrımı çeken çalışma arkadaşlarım ve ardımdan gelen kardeşlerime, eğitimimim sürecinde desteğini esirgemeyen cerrahi müdahale, ameliyathane ekibine ve medikal destek ekibine teşekkür ederim.

Bütün eğitim hayatımda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen saygıdeğer babam Bilâl Gün'e ve sevgili ve fedakâr annem Nezahat Gün'e, her zaman gurur kaynağım olan ve istediğim her an yanımda olan kardeşlerim Necib Fazıl Gün'e ve ayrıca emek veren Y. H. Emrecaan Gün'e en candan teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimi yaptığım süreçte tanıştığım, hayatımda mesleki ve insani anlamda bıraktığı izleri her daim hissedeceğime inandığım ve emeklerini esirgemeyen İnt. Dr. Birnaz Yazıcı'ya teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mehmet Cemil Gün

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kemik Tümörleri	2
2.2. Metastatik Kemik Tümörleri	2
2.3. Metastaz Etiyopatogeezi	2
2.4. Moleküler Mekanizmalar	3
2.5. Metastazın Biyolojik Seçiciliği	3
2.6. Metastazın Aşamaları	4
2.7. Metastatik Kemik Tümörlerinin Sıklığı	5
2.8. Metastatik Kemik Tümörlerinin Klinik Özellikleri	5
2.9. Metastatik Kemik Tümörlerinin Biyolojik Özellikleri	6
2.10. Metastatik Kemik Tümörlerinde Prognoz ve Surveye Etki Eden Faktörler	7
2.11. Metastatik Kemik Tümörlerinin Tanı ve Tedavisi	7
2.11.1. Anamnez	7
2.11.2. Fizik muayene	7
2.11.3. Laboratuvar	8
2.11.4. Görüntüleme Yöntemleri	8
2.11.4.1. Düz Radyografiler	8
2.11.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	11
2.11.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
2.11.4.4. Radyonüklit incelemeler	12
2.11.4.5. Pozitron Emisyon Tomografi	12

2.11.4.6. Anjiografi	13
2.11.5. Biyopsi.....	13
2.11.5.1 Biyopsi ve Histopatoloji	13
2.11.5.2. Biyopsi Endikasyonları	14
2.11.5.3. Biyopsi Yerleşimi ve Temel Prensipler	14
2.11.5.4. Biyopsi Tipleri	14
2.12. Metastatik Kemik Tümörlerinde Tedavi Yöntemleri.....	16
2.12.1. Medikal Tedavi	16
2.12.2 Cerrahi Tedavi	16
2.12.3. Radyoterapi.....	17
2.12.4. Palyatif Tedavi.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hasta Seçimi.....	18
3.2. Tedavi ve Takipte Yöntem Seçimi.....	18
3.3. Cerrahi Tedavi.....	19
3.4. Medikal Tedavi.....	25
3.5. Hasta Takibi.....	25
3.6. İstatiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. İstatiksel Analiz.....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
6. KAYNAKLAR.....	43
7. EKLER.....	48
7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	49

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

BMP: Bone morphogenetic protiens
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CXCR4: Chemokine Receptor Type 4
EMT: Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm
EMT: Epithelial-mesenchymal transition
FDG: Fluorodeoxyglucose
GİS: Gastrointestinal Sistem
HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HIF-1 α : Hipoxi induced factor – 1alfa
IGF: Insulin-like growth factor
LDH: Laktat dehidrogenaz
miR-145: Micro ribonucleic acid
MMP: Matrix Metalloproteinazlar
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSTS: Musculoskeletal Tumor Society Score
NF- κ B: Nuclear Factor Kappa Beta
OPG: Osteoprotegerin
PSA: Prostate specific antigen
PTHrP: Paratiroid Hormon Benzeri Protein
RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B
RANKL: RANK Ligand
Runx2: Runt-related transcription factor 2
SDF-1: Stromal Cell Derived factor 1
TGF- β : Tumor Growth Factor Beta
TSH: thyroid stimulating hormone
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

RESİM LİSTESİ

- Resim 2.1.** Femur ve radius kemiklerindeki kortikal erozyon gösterilmektedir.....9
- Resim 2.2.** Humerus shaft ve tibia proksimal bölgelerideki periost reaksiyonu gösterilmektedir.....10
- Resim 2.3.** Bilateral femur proksimalde kitle lezyonu olan örnek MR kesiti gösterilmektedir.....11
- Resim 2.4.** Tibia proksimalde ve humerus proksimal bölgesinde kitle olan örnek MR kesitleri gösterilmektedir.....11
- Resim 3.1.** Primeri akciğer adenokanseri olan distal humerus yerleşimli metastatik kitleye distal humeral total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.....20
- Resim 3.2.** Primeri akciğer adenokanseri olan distal humerus yerleşimli metastatik kitleye yapılan cerrahide perioperatif yaklaşım gösterilmektedir.....21
- Resim 3.3.** Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal femur yerleşimli metastatik kitleye proksimal femur total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir...22
- Resim 3.4.** Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal femur yerleşimli metastatik kitleye yapılan cerrahi yaklaşım ve proksimal femur total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.....22
- Resim 3.5.** Primeri meme karsinomu olan bilateral femoral diafiz yerleşimli metastatik kitleye distal humeral total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.....23
- Resim 3.6.** Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal tibia yerleşimli metastatik kitlenin preoperatif röntgenografileri gösterilmektedir.....24
- Resim 3.7.** Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal tibia yerleşimli metastatik kitleye küretaj, semantasyon ve plak vida ile fiksasyon uygulaması gösterilmektedir.....24

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Alt ekstremitede MSTS skorlaması.....	19
Tablo 3.2. Üst ekstremitede MSTS skorlaması.....	19
Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	27
Tablo 4.2. Gruplara Göre Demografik Verilerin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.3. Gruplara Göre Maligniteye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.4. Gruplara Göre Tedaviye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4.5. Kemik Metastazı İle Tanı Konulmasına Göre Takibe İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.6. Takip Süresine Göre Değerlendirmeler.....	33
Tablo 4.7. MSTS Skoru Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesinde Lineer Regresyon Analizi.....	34
Tablo 4.8. Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Univariate ve Multivariate Değerlendirmeleri.....	35

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Metastatik kemik tümörlerinde prognoz ve sağ kalıma etki eden faktörlerin tamamını incelemek, özellikle başvuru esnasında metastatik tümörün primer köken aldığı malignitenin bilinip bilinmemesinin prognoz ve sağ kalımdaki etkisini değerlendirmek.

YÖNTEM: 2021-2025 yılları arasında merkezimize başvuran, metastatik kemik tümörü tanısı alan ve kliniğimizce takip edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Tarama neticesinde metastatik kemik tümörü tanısı alan toplam 42 hasta kaydedildi. Bu hastaların 63 kemiğinde metastaz olmasından kaynaklı 63 olgu çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri şunlardı: (1) patoloji tanısı ile metastatik kemik tümörü olduğu kesinleşmiş olması, (2) en az 3 ay takip süresi olması, (3) ilk başvurunun nüks ile olmaması. Dışlanma kriterleri: (1) 3 aydan kısa takip süresi, (2) tümörün patolojik değerlendirme sonrası primer kemik tümörü olması, (3) vakanın pediatrik yaş grubunda olması.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar sağ kalımı etkileyebilecek faktörler açısından istatistiksel olarak incelendi. Ayrıca sonrasında primer kaynağı bilinen ve bilinmeyen vakalar aynı şekilde prognoz ve survey açısından değerlendirildi. Tüm olgular değerlendirildiğinde elde edilen verilerin literatürle uyumlu olduğu görüldü. Primer karsinomun bilindiği ve bilinmediği şeklinde olgular iki ayrı grup halinde incelendiğindeyse sağ kalım ve prognoz adına istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Fonksiyonellik açısından MSTS skora sistemine kullanıldığı bu çalışmada yaşam süresi ile skorlama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre metastatik kemik tümörü olan vakalarda primer karsinom tanısının başvuru esnasında bilinmemesi prognoz ve survey açısından olumsuz bir faktör olarak değerlendirilemez. Çalışmada bunun dışında elde edilen prognoz ve surveye etki eden faktörler literatür ile uyumlu olacak şekildedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik, metastaz, MSTS, prognoz, tümör

ABSTRACT

Factors affecting prognosis and surveillance in metastatic bone tumors

INTRODUCTION AND AIM: The aim of study is evaluating all factors affecting prognosis and survival in metastatic bone tumors, with particular focusing whether knowing the primary origin of the metastatic tumor at time of presentation has an impact on prognosis and survival.

METHODS: Patients present at our center between 2021 and 2025 were diagnosed with metastatic bone tumors, were followed up in our clinic were retrospectively reviewed. Total of 42 patients diagnosed with metastatic bone tumors were identified. Due to metastases involving 63 bones among these patients, 63 cases were included in the study. Inclusion criteria were: (1) a confirmed diagnosis of metastatic bone tumor through pathology, (2) a minimum follow-up period of 3 months, and (3) no recurrence at initial presentation. Exclusion criteria were: (1) follow-up period shorter than 3 months, and (2) diagnosis of primary bone tumor after pathological evaluation.

RESULTS: The entire study population was statistically analyzed for factors that could affect survival. Additionally, cases with known and unknown primary tumors at presentation were separately evaluated in terms of prognosis and survival. Data obtained from all cases were found to be consistent with the literature. When the cases were grouped based on whether the primary carcinoma was known or unknown at the time of diagnosis, no statistically significant difference in survival or prognosis was observed. In this study, functional outcomes were assessed using the MSTS scoring system, and a statistically significant relationship was found between the MSTS score and survival duration.

CONCLUSION: According to our study, the absence of a known primary carcinoma at the time of presentation in patients with metastatic bone tumors cannot be considered a negative prognostic factor for prognosis and survival. Other factors found to affect prognosis and survival in the study were consistent with literature.

Keywords: Bone, metastasis, MSTS, prognosis, tumor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Metastatik kemik tümörleri kemiğin en sık görülen malignitesidir. Her malignitede olduğu gibi metastatik kemik tümörlerinde de erken teşhis ve tedavi oldukça önemlidir. Bundan dolayı bu olgularda prognoz ve surveye etki eden veya edebilecek faktörlere hâkim olmak bu alanda çalışan hekimler için oldukça büyük öneme sahiptir. Literatür incelendiğinde tanı aşamasından tedaviye kadar oldukça fazla etken olduğunu görüyoruz (Roodman, 2004).

Başlıcalarına değinmek gerekirse; yaş, sigara kullanımı, ek hastalıklar, uygulanmış tedaviler, geçirilmiş cerrahiler, primer malignitenin cinsi gibi birçok faktör sayılabilir (Katagiri ve ark., 2005).

Biz bu çalışmada bu faktörlerden hangisi daha önemli buna değinmek ve prognoz açısından şimdiye kadar tanımlanmış faktörler arasında en iyi belirteç hangisi olabilir değerlendirmeyi amaçlandı.

Bunlara ek olarak yeni sağ kalım ve hastalığın seyri üzerinde öngörü edinmemizi sağlayabilecek yeni veya farklı bir faktör olabilir mi sorusuna cevap vermek istendi. Bu nedenle özellikle metastatik kemik tümörü vakalarında primer malignitenin tanı anında belli olup olmamasının yol gösterici bir faktör olarak literatürde yeri olabilir mi sorusuna cevap aramak adına bu çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Tümörleri

Kemik tümörleri, kemik dokusunda gelişen anormal hücresel büyümelere dir. Bu tümörler benign ve malign olarak ikiye ayrılır. Kemik tümörlerinin semptomları, tümörün yerleşimi, büyüklüğü ve malignite durumuna bağlı değişir. Sık görülen belirtiler ağrı, şişlik ve zaman zaman kırıklar olarak sıralanabilir (Weber, 2010).

Metastatik kemik tümörleri; kemiğin en sık görülen ve sekonder tümörleridir. Başlıca primer kemik tümörleri şunlardır:

Benign tümörler: Osteoblastom, enkondrom, dev hücreli tümör, osteoid osteom, fibröz displazi, nonossifiye fibrom, basit kemik kisti, anevrizmal kemik kisti vb. (Weber, 2010).

Malign tümörler: Osteosarkom, Ewing sarkom, kondrosarkom, fibröz histiositom, kordoma, adamantinoma, multiple myelom, metastatik kemik tümörleri vb. (Weber K, 2010).

2.2. Metastatik Kemik Tümörleri

Metastatik kemik tümörleri, primer kanserlerin kemiklere yayılmasıyla görülen malign tümörlerdir. Bir kanser, primer olarak bir dokuda başlar ve daha sonra başka organlara yayılırsa, bu duruma "metastaz" denir. Kemik, sık metastaza uğrayan organlardandır. Metastatik kemik tümörleri genelde akciğer, meme, prostat, böbrek ve tiroid kanserlerinden kaynaklanır ve genellikle kanserin ileri evresinde görülürler (Roodman, 2004).

2.3. Metastaz Etyopatogenezi

Metastaz etyopatogenezi, kanser hücrelerinin uzak organlara neden yayılma eğiliminde olduğunu açıklayan biyolojik ve moleküler mekanizmaları içerir. Metastazın oluşumunda etkili faktörler şunlardır:

Kanser hücrelerinin biyolojik ve genetik özellikleri: Kanser hücreleri, metastaz yapabilme kapasitesine sahip genetik mutasyonlar ve biyolojik özellikler geliştirebilir.

Hedef organların uygunluğu: Bazı organlar, kanser hücreleri için daha uygun olabilir. Örneğin, meme kanseri hücreleri sıklıkla kemiklere metastaz yapar (Fidler, 2003).

Vasküler yapılar ve lenfatik drenaj: Kanser hücrelerinin vücutta yayılabilmesi için uygun damarlar ve lenfatik sistem gereklidir (Fidler, 2003).

2.4. Moleküler Mekanizmalar

Metastazın oluşumunda rol oynayan önemli moleküler mekanizmalar şunlardır:

Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm (EMT): Kanser hücrelerinin, epitel hücre özelliklerini yitirip daha hareketli ve invaziv özelliklere sahip mezenkimal hücrelere dönüşmesi sürecidir (Kessenbrock ve ark., 2010).

Kemokinler ve Sitokinler: Kanser hücreleri, çevre dokulardan sinyaller (kemokinler ve sitokinler) alarak hedef organlara yönelim gösterir (Kessenbrock ve ark., 2010).

Matrix Metalloproteinazlar (MMP'ler): Kanser hücreleri, çevre dokuya infiltrasyon sağlayan enzimler üretir. Bu yolla, hücreler arası matriksi parçalanır (Kessenbrock ve ark., 2010).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF): Malign hücreler, angiogenezi stimüle eden faktörler salgılar. Yeni damarlar, kanser hücrelerinin yayılması ve beslenmesi için gereken molekülleri sağlar (Kessenbrock ve ark., 2010).

2.5. Metastazın Biyolojik Seçiciliği

Metastaz, sadece tümör hücrelerinin biyolojik özelliklerine bağlı değildir. Metastatik çevreyi oluşturan etkenler de önemlidir. Metastatik hücreler, hedef organların mikroçevresinde; immün sistem hücreleri, fibroblastlar ve vasküler yapılar gibi yapılardan destek alır. Örneğin, kemik mikroçevresi, kanser hücrelerinin kemikte yerleşmesini kolaylaştıran bir dizi moleküler sinyal içerir. Bu sinyaller, kemik mikroçevresi üstünden osteoklast ve osteoblast aktivitesini etkileyen sinyal yollarını tetikler (Weilbaecher ve ark., 2011).

RANK, RANKL ve OPG, osteoklast aktivitesini düzenleyen moleküllerdir. Metastatik hücreler, özellikle PTHrP salgılayarak RANKL ekspresyonunu artırarak

osteoklastların aktivasyonuna ve kemik yıkımına yol açar. OPG, bu sistemde bir “decoy” reseptör davranışı göstererek RANKL’nin RANK ile etkileşimini engeller ve osteoklast aktivitesini inhibe eder (Coleman, 2006; (Weilbaecher ve ark., 2011).

Wnt yolakları, prostat kanseri gibi osteoblastik etki gösteren metastazlarda etkilidir. Wnt yolunun aktiflenmesi, osteoblastik metastazlara yol açar (Zhang & Dai, 2021).

TGF- β , Runx2, GLI2 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek hem osteoklastogenezi artırır hem de tümör hücrelerinde metastatik potansiyeli yükseltir (Lu & Kang, 2010; (Kingsley ve ark., 2007).

Kemik iliğindeki hipoksiye yanıt olarak aktive olan HIF-1 α , kanser hücrelerinde CXCR4, VEGF gibi metastazla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır (Lu & Kang, 2010)

Notch sinyal yolunun aktifleşmesi, özellikle Jagged1 ligandı aracılığıyla kemikte osteoklast farklılaşmasını artırarak osteolitik lezyonlara neden olur (Kingsley ve ark., 2007).

2.6. Metastazın Aşamaları

Metastaz süreci, çeşitli aşamalardan oluşur:

İnvazyon: Kanser hücreleri, çevre dokuya yayılır. Bu aşamada, kanser hücreleri interselüler bağları yok eder ve dokulara invaze olur. Metastatik kemik tümörlerinde invazyon çok aşamalı bir olaydır. Bu süreçte EMT, MMP’ler ve kemik mikroçevresi ile etkileşim gibi mekanizmalar rol oynar. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 gibi enzimler, tümörün kemik dokusuna invazyonunu kolaylaştırır (Kessenbrock ve ark., 2010).

Kemik mikroçevresi metastatik hücreler için elverişli bir ortam sağlar. Osteoklast aktivitesinin artması, kemik matriksinden TGF- β gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar ve tümör proliferasyonuna katkı sağlar (Mundy, 2002; (Taichman ve ark., 2002).

Hematojen ve lenfatik yayılma: Kanser hücreleri, hematojen veya lenfatik sistem aracılığıyla vücudun başka bir bölgesine geçebilir. Metastatik kemik tümörlerinde

yayılım, başlıca hematojen ve lenfatik yollarla gerçekleşir. Hematojen yayılım, tümör hücrelerinin primer tümörden kan dolaşımına geçmesi ve kemik dokuya yerleşme sürecidir (Fidler, 2003).

Özellikle akciğer, meme ve prostat kanserlerinde kemik metastazları çoğunlukla hematojen yolla oluşur (Coleman, 2006).

Lenfatik yayılım ise özellikle lenfatik sistemin yoğun olduğu yerlerde metastazın ilerlemesini sağlar. Kemik metastazlarında lenfatik yayılımın rolü hematojen yola kıyasla sınırlıdır (Valastyan & Weinberg, 2011).

Organlarda yerleşme: Metastatik hücreler, hedef organlarda (kemik, karaciğer, akciğer, vb.) çoğalır. Bazı organlar, kanser hücreleri için daha uygundur. Kemik, bunlardan biridir (Valastyan & Weinberg, 2011).

Yeni tümörün oluşumu: Metastatik kemik tümörlerinde yeni tümör oluşumu, primer tümör hücrelerinin kemik mikroçevresine tutunması, burada çoğalması ve yeni tümör kitleleri oluşturması sürecidir (Valastyan & Weinberg, 2011).

2.7. Metastatik Kemik Tümörlerinin Sıklığı

Kemik metastazı sıklıkla meme, prostat, akciğer, böbrek, tiroid ve gastrointestinal sistem kanserlerinde daha yaygın görülür. Kemik metastazları, genellikle uzun kemiklerde (femur, tibia gibi) ve aksiyel iskelette (omurga, pelvis gibi) yerleşir. Meme kanserinin en yaygın metastatik hedefi kemiklerdir. Özellikle pelvis, omurga ve femur gibi bölgelere sık metastaz yapar. Prostat kanseri de kemiklere en sık metastaz yapan kanserlerdendir. Özellikle "osteoblastik" lezyonlar oluşturur. Akciğer kanserinde kemik metastazları genellikle aksiyel iskelet ve femur gibi bölgelerde görülür ve genelde "litik" (kemik erozyonu) özellik gösterir. Böbrek kanseri de kemiklere sık metastaz yapar (Costa ve ark., 2008).

2.8. Metastatik Kemik Tümörlerinin Klinik Özellikleri

Metastatik kemik tümörleri genellikle aşağıdaki gibi klinik semptomlarla kendini gösterir:

Ağrı: Genelde yük taşıyan kemiklerde (örneğin femur veya vertebra) ağrı görülür.

Kırıklar: Kemiklerin erode olması nedeniyle patolojik kırıklar görülebilir. Metastatik kemik tümörlerinde patolojik kırıklar, hastalığın ileri evrelerinde karşılaşılan komplikasyonlardandır. Kemik metastazlı hastaların yaklaşık %10-30'unda patolojik kırık bildirilmektedir. En çok etkilenen kemikler; femur, humerus ve vertebra gibi yük taşıyan uzun kemikler ve omurgadır (Coleman, 2006; (Kuchuk ve ark., 2013).

Nörolojik bulgular: Omurga metastazları, medulla spinalis kompresyonuna ve nörolojik defisitlere yol açabilir. Sonuçta, sinir köklerine bası yapar ve güç kaybı, parestezi, ağrı ve motor kayıplar görülebilir. Metastatik kemik tümörlerinin en sık tuttuğu bölgelerden biri omurgadır. Kemik metastazlarının yaklaşık %70'i omurgada gelişir ve bundan dolayı vertebra, iskelet sisteminde en sık metastaz alan bölgedir (Coleman, 2001).

Vertebral metastazların yaklaşık %60-70'i torakal bölgede, %20-30'u lomber bölgede ve %10'u servikal bölgede yer alır. Venöz pleksus sistemi (Batson pleksusu) nedeniyle omurga tümör hücrelerinin yerleşimine elverişlidir (Coleman, 2001).

Hiperkalsemi: Metastatik kemik tümörleri, kemiklerden kalsiyum salınımını arttırabilir ve kan kalsiyum seviyelerini yükselir, sonuçta hiperkalsemi ve buna bağlı semptomlar gelişir (Loblaw ve Laperriere, 2005).

2.9. Metastatik Kemik Tümörlerinin Biyolojik Özellikleri

Metastatik kemik tümörleri, kemikteki hücrelerle etkileşime girerek normal kemik metabolizmasını bozabilir. İki ana tip etkileşim ve her ikisini birlikte görüldüğü miks tip etkileşim söz konusudur:

Kemik rezorpsiyonu: Kemik metastazları, osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını(osteolizis) artırır. Bu, kemikte kırıklara yol açabilir.

Osteogenez (kemik üretimi): Bazı tümörler, yeni kemik üretimini tetikleyebilir. Bu tip değişiklikler, "ivory" veya "blastik" lezyonlar olarak adlandırılır ve prostat kanseri gibi bazı malignitelerde görülür (Coleman, 2006).

Miks etkileşim: Meme kanseri ve bazı GİS malignitelerinin kemik metastazlarında hem osteoblastik hem osteoklastik etki görülebilir (Coleman, 2006).

2.10. Metastatik Kemik Tümörlerinde Prognoz ve Surveye Etki Eden Faktörler

Metastatik kemik tümörlerinde prognoz, bazı faktörlere göre değişir. Bu faktörlerden en önemli olanlar:

Primer kanserin tipi ve evresi: Primer kanserin evresi ve tipi, metastatik kemik tümörlerinin prognozunda önemli yere sahiptir (Roodman, 2004).

Metastazın lokalizasyonu: Kemikteki metastazın yeri prognozda önemli bir etkiye sahiptir. Omurga metastazlarının, sinir basısı gibi komplikasyonlardan dolayı sağ kalımı etkisi olumsuzdur (Roodman, 2004).

Hastanın yaşı ve genel durumu: Yaş, genel medikal durumu ve komorbidite faktörleri, tedaviye yanıtı ve hastanın sağ kalım süresini etkiler (Katagiri ve ark., 2005).

Tedaviye yanıt: Metastatik kemik tümörlerinde tedaviye hastanın verdiği yanıt prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir (Katagiri ve ark., 2005).

2.11. Metastatik Kemik Tümörlerinin Tanı ve Tedavisi

2.11.1. Anamnez

İlk başvuru şikayeti çoğunlukla şişlik ve ağrıdır. Metastatik kemik tümörlerinde lokalize kemik ağrısı hastaların en sık başvuru şikayetlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrının karakteri çoğunlukla sürekli, derin ve zamanla artan özellikte olup, gece ve istirahatle daha belirginleşir (Coleman, 2006) .

Ek olarak patolojik kırıklar, hareket kısıtlılığı ve nadiren sinir sıkışması belirtileri de görülebilir (Roodman, 2004).

Bazen hareket kısıtlılığı, ekstremitedeki atrofi, deformite başvuru nedeni olabilir. Bir hastada bir kitle lezyonu tespit edildiyse; bunun süresi, büyüme hızı, travma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Özgeçmiş ve soy geçmiş sorgulanmalı, kilo kaybı, sigara öyküsü, sistemik problemlerin değerlendirilmelidir (Coleman, 2006) .

Hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi bazı tipik özelliği olan tümörleri düşündürülebilir. Anamnez, patolojik kırığı olan hastalarda oldukça önemlidir. Bilinen kanser öyküsü olan hastalar özellikle metastaz yönünden araştırılmalıdır.

2.11.2. Fizik muayene

Hastaların çoğunda tümör olan lokalizasyon dışında normal muayene bulguları

görülür. Patolojik kırığı olanlarda tiroit, meme palpasyonu, rektal tuşe gibi genel vücut muayenesi yapılması oldukça mühimdir. Sonrasında kitle olan bölge muayene edilmelidir. Kitlenin cesameti, kıvamı, mobilitesi, hassasiyeti, komşu dokulardaki bulgular değerlendirilmelidir (Greenspan, 2014).

2.11.3. Laboratuvar

Malignitelerde anemi, sedimantasyon yüksekliği gibi nonspesifik bulgular dışında önem taşıyan bazı laboratuvar bulguları mevcuttur. Örneğin; plazmositomda yükselen monoklonal kan proteinleri, Nöroblastom ve metastazlarında artan katekolamin metabolitleri, Brown tümörlerinde kalsiyum ve serum parathormon yüksekliği bu bulgulardandır. Osteosarkom gibi osteogenez ve osteolizis döngüsünün yüksek olduğu hastalarda ALP, Ewing sarkomu gibi hastalarda LDH düzeyleri yüksek tespit edilebilir. Kemiğe metastaz yapan tümörlerde, özellikle prostat, meme ve akciğer kanserlerinde belirli laboratuvar markerları tanı ve takipte yardımcıdır. Prostat kanserinde PSA seviyeleri yükselirken, meme kanserinde ALP ve hidroksiprolin artışı sıkça gözlenir (Coleman, 2006).

Ayrıca, kemik rezorpsiyonunun artması ile serum kalsiyum düzeylerinde yükselme ve nötrofil-lenfosit oranında değişiklikler de metastatik süreçte izlenebilir. Tiroid kökenli metastazlarda ise T3, T4 ve TSH değerlendirilmesi önerilir (Lipton, 2006).

2.11.4. Görüntüleme yöntemleri

Konvansiyonel radyografinin yan sıra BT, MRG, anjiyografi, radyonüklid izotop incelemeleri gibi teknikler günümüzde uygulanan görüntüleme teknikleridir (Müller ve ark., 2013).

2.11.4.1. Düz radyografiler:

Direkt radyografi, metastatik kemik tümörlerinin tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Kemikteki lüzel, sklerotik ya da miks lezyonların tespiti açısından kolay ulaşılabilir ve zaman almayan bir yöntemdir (Bickels ve ark., 2009).

Ancak, radyografide kemik mineral kaybının %30-50'si gerçekleşmeden lezyonlar görünmeyebilir, bundan dolayı erken dönemde tümör varlığını saptamada duyarlılığı

sınırlıdır (Müller ve ark., 2013).

Genelde direkt tanıya götürmez ancak, lezyonun agresifliği, büyüme hızı, lokalizasyonu gibi bulguları gösterir.

a) Kemik destrüksiyon paterni: Spongiyöz kemik yerleşimli küçük destrüksiyon alanlarının tanınmasında çok sensitif değildir. Kortikal kemikte destrüksiyon alanlar daha rahat tespit edilebilir. Lodwick'e göre destrüksiyon, tümörün biyolojik niteliklerine göre üç ana tipe ayrılır: Coğrafik, güve yemiği, permeatif. Direkt radyografide kemik lezyonlarının destrüksiyonu, Lodwick sınıflaması kullanılarak derecelendirilebilir. Lodwick sınıflaması, tümör invazyonunun derecesini ve klinik seyri değerlendirmede yol göstericidir (Schajowicz ve Malghem, 1999).

b) Boy, şekil ve sınırlar: Primer malign kemik tümörleri, genelde benign tümörlerden büyüktür ve ilk tanı anında boyu >6 cm'dir. Yavaş ilerleyen lezyonlar genelde sklerotik olup sınırları belirgindir (Schajowicz ve Malghem, 1999).

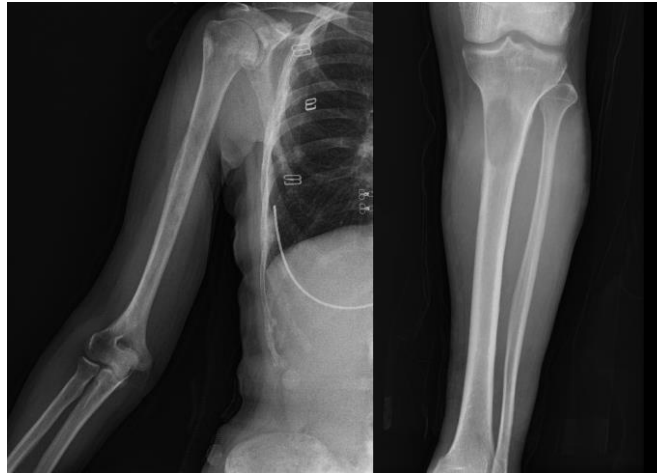
c) Görünür tümör matriksinin varlığı ve özellikleri: Bazı tümörler kalsifikasyon veya ossifikasyon içeren tümör matriksi sentezlerler. Ossifiye tümör matriksi ise; osteosarkom, parosteal osteosarkom, osteom, osteoblastom ve ossifiye fibroma gibi primer tümörlere özgüdür. Oluşan radyodens birikimler, lezyonun hepsini veya bir kısmını işgal edebilir (Schajowicz ve Malghem, 1999).

d) Kortikal erozyon, penetrasyon, ekspansion: Bazı tümörler korteksi penetre eder. Özellikle agresif lezyonlar, periosteal membranı yükseltir ve yeni kemik oluşumu yaparlar (Schajowicz ve Malghem, 1999).



Resim 2.1. Femur ve radius kemiklerindeki kortikal erozyon gösterilmektedir.

e) Periost reaksiyonu: Tümöral kitlenin periostu korteksten eleve ederek uzaklaştırması ve bu boşlukta yeni kemik oluşturmaya olayı periost reaksiyonu olarak adlandırılır ve tümör, enfeksiyon, travma, enflamasyon, toksik, iskemik olaylar ve metabolizma bozukluklarda da görülebilir (Coleman, 2001).



Resim 2.2. Humerus shaft ve tibia proksimal bölgelerindeki periost reaksiyonu gösterilmektedir.

2.11.4.2. Bilgisayarlı tomografi:

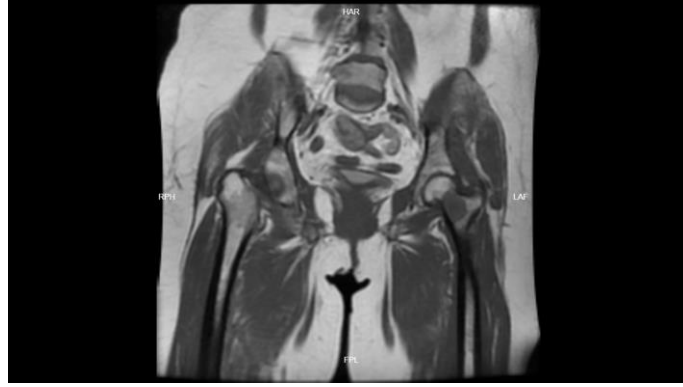
Kesit incelenmesini sağlar, doku rezolüsyonunu kesmen ayırt etmesi ve kemik lezyonlarını daha iyi görüntülemesi bu tetkikin üstünlüklerinin birkaçıdır. Kas-iskelet tümörlerinde, BT kullanımının katkısı şöyle sıralanabilir:

- 1) Tümörün kemikteki lokalizasyonunun belirlenmesinde, yayılımını göstermede değerlendirmede kullanılır (Kransdorf ve Murphey, 2006).
- 2) BT, tümörün medulladaki yayılımını iyi gösterir. Kemiğin, matür ve immatür yapılarını değerlendirir, komşuluklar belirlenir (Kransdorf ve Murphey, 2006).
- 3) Operasyon öncesi, skip metastazlar, eklem destrüksiyonu hakkında fikir verir (Kransdorf ve Murphey, 2006).
- 4) Kesitler sayesinde, kortikal kısındaki lezyonlar değerlendirilebilir (Kransdorf ve Murphey, 2006).

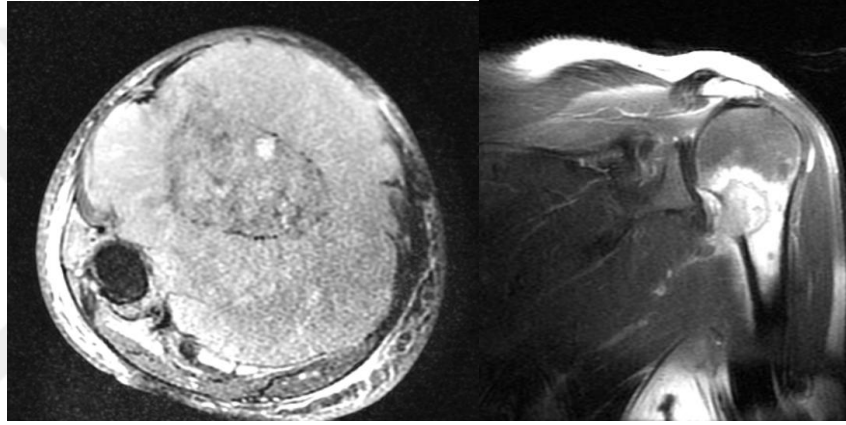
2.11.4.3. Manyetik rezonans görüntüleme:

BT'ye göre bazı üstünlükler taşımaktadır:

- 1) Kronik periosteal reaksiyonlar, T1 ve T2 sekanslarında düşük sinyal intensitesi ile karakterizedir. Agresif tipteki periost reaksiyonları ise T2'de yüksek sinyal özellikleri gösterir (Gielen ve ark., 2004).
- 2) Tümörün kemik içindeki uzanımlarını, yumuşak doku yayılımı, yumuşak doku tümörlerinin sınırları ve karakterleri ile ilgili bilgi verir (Gielen ve ark., 2004).
- 3) Yüksek kontrast çözünürlüğü ile yağ dokusu, kas, kemik ayrımı daha net görüntülenir ve özellikle eklemdeki intramedüller yayılım yüksek oranda saptanabilir (Gielen ve ark., 2004).
- 4) Özellikle sagittal ve koronal kesitler uzun kemiklerdeki tümör yayılımını detaylı şekilde ortaya koyar (Gielen ve ark., 2004).
- 5) Kemik içi yayılım, yumuşak doku ve damar- sinir paketiyle ilişki ve tedaviye cevaben sinir değişiklikleri ve nekrozu belirlemedeki üstünlükleri ile ekstremiteler kurtarıcı cerrahi için hasta tespitinde ve takibinde önemlidir (Gielen ve ark., 2004).



Resim 2.3. Bilateral femur proksimalde kitle lezyonu olan örnek MR kesiti gösterilmektedir.



Resim 2.4. Tibia proksimalde ve humerus proksimal bölgesinde kitle olan örnek MR kesitleri gösterilmektedir.

2.11.4.4.Radyonüklit incelemeler:

İskelet sisteminde radyonüklid yöntemlerden en sık kullanılan görüntüleme tekniği TC-99m ile işaretli difosfonatlarla yapılan kemik sintigrafileridir. Osteogenezisi ve vaskülarite artışını göstermesi duyarlılığı artıran önemli faktörlerdendir.

İskelet sistemi tümörlerinde kemik sintigrafisinin kullanım sebepleri: (1) Erken tanı çoklu lezyonların araştırılması, (2) İskelet sistemi metastazlarının araştırılması, (3) Skip metastazın belirlenmesi, (4) operasyon sonrası nükslerin saptanması, (5) Kemoterapiye yanıtın belirlenmesi (Even-Sapir, 2005).

2.11.4.5.Pozitron emisyon tomografi

Pozitron Emisyon Tomografisi ile Bilgisayarlı Tomografi'nin birleştirilmesiyle elde

edilir. Özellikle metastatik kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde, PET/CT; metabolik aktiviteyi gösteren fonksiyonel görüntüleme ile bir araya getirerek tanısal doğruluğu artırmaktadır. (Even-Sapir, 2005).

PET/CT, özellikle 18F-FDG ile yapılan taramalarda, kemik metastazlarının yüksek glukoz metabolizması nedeniyle yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. Konvansiyonel yöntemlere göre hem daha erken dönemde saptama imkânı sağlar (Taira ve ark., 2010).

Tüm bunlar sayesinde, tanı koyma, evreleme ve tedavi sonrası takip süreçlerinde PET/CT, metastatik kemik tümörlerinin yönetiminde önemlidir.

Sonuç olarak, PET/CT; metastatik kemik hastalıklarının tanısında, yayılımın belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yüksek tanısal değer sunan bir yöntemdir (Taira ve ark., 2010).

2.11.4.6. Anjiyografi:

Arteriyografi, tümörün üç boyutlu görüntülenmesini sağlayan ve önemli damar yapıları ile ilişkisini gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, cerrahi planlamada, örneğin sakrifiye edilebilecek arterin belirlenmesinde ve arter rezeksiyonu sonrası damar rekonstrüksiyon için by-pass planlamasında, pediküllü kemik veya miyokutanöz fleplerin planlamasında ve terapötik amaçla çok kanlanan tümörlerin selektif embolizasyonu için kullanılabilir (Matsumoto ve ark., 1986).

Arteriografik görüntülerde malignite kriterleri şöyle sıralanabilir:

1. Ektazik, variköz, kavernöz damarlar
2. Yoğun hipervaskülarite
3. Tümör bölgesinde kontrast maddeye bağlı bulut benzeri bir tutulum izlenmesi
4. Arteriyovenöz şantlar

2.11.5. Biyopsi

2.11.5.1. Biyopsi ve histopatoloji:

Biyopsi birçok hasta ve doktor tarafından basit ve az riskli bir işlem olarak görülür. Kas iskelet sistemi tümörlerinde uygun olmayan şekilde gerçekleştirilmiş biyopsiler

sıklıkla hastanın prognozunu etkiler ve tedaviyi yönlendirir. Yanlış uygulanan biyopsi insizyonları cerrahiyi zorlaştırıp ekstremitenin gereksiz amputasyonuna sebep olabilir (Mankin ve ark., 1982).

2.11.5.2. Biyopsi endikasyonları

Çoğu kemik ve yumuşak doku lezyonu için biyopsi şart değildir. Semptomatik olmayan ve kemiğin mekanik bütünlüğüne zarar vermeyen radyolojik olarak benign görünümlü lezyonlar takip edilebilir. Eğer lezyon fasya altına yerleşmiş, ağrılı ve büyüyen özellikte ise biyopsi yapmak elzemdir (Kransdorf ve Murphey, 2006).

2.11.5.3. Biyopsi yerleşimi ve temel prensipler

Kemik ve yumuşak doku sarkomlar insizyon yeri boyunca yayıldıkları için biyopsi uygulanması sırasında insizyon yerleşimi hayati önem taşır. Biyopsi insizyonu, mutlaka uygulanacak nihai ekstremita koruyucu cerrahi veya amputasyon sırasında tümörle en blok çıkarılabilecek konumda olmalıdır. Biyopsi lokalizasyonunun seçimi tüm alternatif cerrahi tedavi planları gözden önünde bulundurularak yapılmalıdır. En sık longitudinal insizyonlar kullanılır. Transvers insizyonlar ve zig zag insizyonu ekstremitelerde kontrendikedir. Transvers insizyonlar interkostal bölgelerde, sırtta ve iliak kanat gibi lokalizasyondaki kitlelerin biyopsilerinde kullanılır. Codman üçgeninden veya kırık sahasından biyopsi alınmamalıdır. Bu radyolojik işaret, özellikle hızlı büyüyen veya invaziv tümörlerde gözlenir (Greenspan, 2007).

Tanının kesinleştirilmesinde altın standart metod biyopsi olmakla birlikte, biyopsi yeri çok önemlidir. Kırık sahasından biyopsi yapılması önerilmez, çünkü örnekleme hatasına neden olabilir ve yanlış tanı riski yüksektir (Mankin ve ark., 1996).

Bu bölgeye yapılan bir girişimsel işlem, lokal tümör yayılımını artırabilir. Biyopsi, ortopedik onkoloji deneyimi ve cerrahi planlamaya uygun merkezlerde yapılmalıdır.

2.11.5.4. Biyopsi tipleri:

Biyopsiler genel olarak açık ve kapalı biyopsi olarak iki ana sınıfa ayrılır.

A) Kapalı biyopsi

Kapalı biyopsi; ince iğne aspirasyonu, tru-cut veya trokar biyopsisi olarak

uygulanabilir. Rejyonel anestezi ile de uygulanabilir olması yine önemli bir artıdır. Yumuşak doku kontaminasyonu, riski minimaldir. (Bickels ve ark., 1999).

Trokar biyopsisinin en önemli dezavantajı küçük boyutta örnekleme yapılmasıdır. İğne biyopsisinin tanısal kesinliği %85 kadardır. Malign lezyonlar sırasında uygulanacak tümör rezeksiyonu sırasında iğne yolu eksizyonu yapıp yapılmaması tartışmalı bir konudur. İğnenin geçtiği doku traktından lokal nüks bildirilmiştir.

İnce iğne aspirasyonu kas iskelet sistemi tümörleri konusunda tecrübeli bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir (Bickels ve ark., 1999).

B) Açık biyopsi

Klasik açık biyopsinin avantajı daha büyük miktarda doku örneği almasıdır. Kapalı biyopsi tekniklerine göre artmış tanısal kesinlik bulunmaktadır ve büyük merkezlerde tanısal kesinlik oranı yaklaşık %96'ya ulaşmaktadır. Uygunsuz yerleşimli biyopsi insizyonu, gereksiz ve uygunsuz diseksiyon ile yumuşak doku kontaminasyonu sonucu ekstremitte koruyucu cerrahi ve minimal amputasyon şansının kaybedilmesiyle sonuçlanır (Bickels ve ark., 1999).

Açık biyopsi teknikleri lezyonun eksizyon miktarına göre isimlendirilir.

a) İnsizyonel biyopsi: İnsizyonel biyopsi lezyonun tamamını eksize etmeden tümörün bir kısmı çıkarılarak örneklendiği açık biyopsi tekniğidir. 3-4 cm'den büyük lezyonlar için düşünülmelidir (Bickels ve ark., 1999).

Kemik dokuda ise radyografi, BT ve MRG gibi yöntemler kullanılarak az differansiye görülen veya en az mineralize görülen kemik alanından biyopsi alınmalıdır. Bu tekniğin kullanılabileceği özellikle yüksek riskli bölgeler aksilla, antekübital veya popliteal fossa, karpal tünel, el ve ayaktır.

b) Eksizyonel biyopsi: Eksizyonel biyopsi tüm lezyonun biyopsi esnasında tamamen çıkarılmasıdır. Bu tekniğinin avantajı geniş örnek alınması ile tanısal kesinlik oranının artırılmasıdır (Bickels ve ark., 1999).

Ancak yetersiz planlanan ve dikkatsiz uygulanan eksizyonel açık biyopside kontamine olma olasılığı artar.

2.12. Metastatik Kemik Tümörlerinde Tedavi Yöntemleri

Metastatik kemik tümörlerinde tedavi, primer tümöre, yayılım şiddetine (soliter-oligo-multi metastaz), hastanın genel medikal durumuna ve semptomların şiddetine bağlı olarak değişiklikler gösterir.

2.12.1. Medikal tedavi

Medikal tedavi, metastatik kemik tümörlerinin yönetiminde temel yaklaşımlardan biridir (Smith ve ark., 2012).

a. Kemoterapi

Sistemik bir tedavi olan kemoterapi, metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde kullanılır. Örneğin, meme kanseri, akciğer kanseri ve prostat kanseri metastazlarında kemoterapi, tümör yükünü azaltmak için kullanılabilir (Smith ve ark., 2012).

b. Hormon tedavisi

Hormon tedavisi, hormonlara duyarlı tümörlerin tedavisinde kullanılabilir. Özellikle meme kanseri ve prostat kanseri gibi malignitelerde hormon tedavisi kemik metastazlarının tedavisinde faydalı olabilir (Smith ve ark., 2012).

c. Biyolojik tedavi ve hedefe yönelik tedavi

Bu tedavi, kanser hücrelerini hedef alarak normal hücrelere zarar vermeyi önler. Örneğin, HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda transtuzumab gibi biyolojik ajanlar kullanılır (Smith ve ark., 2012).

d. Kemik koruyucu ilaçlar

Kemik metastazlarında kemik yıkımı hızlanabilir. Bisfosfonatlar (zoledronik asit, ibandronat) ve denosumab gibi ilaçlar, kemik yıkımını engeller ve kemiklere yayılan metastazların neden olduğu komplikasyonları azaltabilir (Weinstein, 2008).

2.12.2. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde tercih edilebilen bir yöntemdir. Cerrahide amaç, ağrıyı yönetmek, kırıkları onarmak, fonksiyonel kayıpları minimize etmek ve yaşam kalitesini artırmaktır (Harrington, 1986).

Radikal cerrahiler uzun yaşam beklentisi olan ve sınırlı metastatik yayılımı olan

hastalarda tercih edilir (Weinstein, 2008).

Cerrahi tedavi aşağıdaki durumlarda önerilebilir:

a. Kemik fraktürlerinin tedavisi

Metastatik kemik tümörleri patolojik kırıklara neden olur. Fraktürlerin cerrahi olarak onarılması, hastanın ağrısını azaltıp fonksiyonel kaybı azaltabilir. Bu amaçla, plaklar, intramedüller çiviler ve protezler kullanılabilir (Fourney ve ark., 2003).

b. Omurga metastazlarının cerrahi tedavisi

Metastatik kemik tümörlerinin en sık yerleştiği alanlardan biridir. Metastatik vertebra tümörlerinde cerrahi tedavi, özellikle spinal instabilite, refrakter ağrı ve spinal kord basısı gibi durumlarda gerekir (Patchell ve ark., 2005).

Vertebra tümörlerinde sık kullanılan cerrahi yöntemler arasında dekompresyon, vertebrektomi ve spinal stabilizasyon yer alır (Fourney ve ark., 2003).

Minimal invaziv teknikler (örneğin perkütan vertebroplasti veya kifoplasti), ağrı kontrolü ve omurga stabilitesinin sağlanmasında etkilidir (Schuster ve ark., 2010).

2.12.3. Radyoterapi

Radyoterapi, metastatik kemik tümörlerinde ağrıyı yönetmek ve tümör büyümesini kontrol edip tümör hacmini küçültmek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak için uygulanır. Konformal radyoterapi, hedef bölgeye daha yüksek dozda ışın gönderirken çevre dokulara minimum zarar vermeyi hedefler. Stereotaktik radyocerrahi ise, tek doz yüksek enerjili radyasyonla, daha hassas bir şekilde tümörün hedeflenmesini sağlar (Chow ve ark., 2007).

2.12.4. Palyatif tedavi

Metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde, terminal evredeki hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik palyatif tedavi oldukça önemlidir. Metastatik kemik tümörlerinde palyatif tedavinin temel amacı, hastalığı küratif olarak tedavi etmekten ziyade temel hedef ağrıyı azaltmak, fonksiyonların sürdürülebilirliğini sağlamak, komplikasyon riskini azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (Coleman, 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Etik kurul onayı alındıktan sonra Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda 2021-2025 yılları arasında metastatik kemik tümörü tanısı alan ve kliniğimizce takip edilen hastalar retrospektif olarak tarandı.

Tarama neticesinde metastatik kemik tümörü tanısı alan toplam 42 hasta kaydedildi. Bu hastaların 63 kemiğinde metastaz olmasından kaynaklı 63 olgu çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme kriterleri şunlardı: (1) patoloji tanısı ile metastatik kemik tümörü olduğu kesinleşmiş olması, (2) en az 3 aylık takip süresi olması, (3) ilk başvurunun tekrarlayan kemik metastazı (rekürrens) ile olmaması. Dışlanma kriterleri: (1) 3 aydan kısa takip süresi, (2) tümörün patolojik değerlendirme sonrası primer kemik tümörü olması.

3.2 Tedavi ve Takipte Yöntem Seçimi

Kliniğimize başvuran çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve takiplerinde izlenecek algoritmanın belirlenmesinde hastaların primer lezyonu ile alakalı süreçleri öncelikle göz önünde bulunduruldu. Vakanın primer tanısının belli olup olmaması en önemli kriterlerden biri idi. Primer tümörün surveyi tedavi ve sonrası takipte oldukça büyük öneme sahipti.

Ayrıca medikal tedavi, cerrahi ya da inoperabl kararı verilirken de primer tümörün patolojik tanısının da önem arz ettiği görüldü. Primeri belli olmayan vakalarda ise patolojik kırık varlığı göze çarpan önemli faktörlerden birisi oldu. Bunun dışında hastaların yaşı, ek hastalıkları, primeri belliyse daha önce geçirdikleri cerrahi, alınmış olan kemoterapi ya da radyoterapi; metastatik kemik sayısı gibi parametreler değerlendirilerek takip ve tedavi planlaması yapıldı.

Metastatik kemik tümörlerinde hastanın fonksiyonel durumunu değerlendirmek için MSTS skarlama sistemini kullanıldı.

Tablo 3.1. Alt ekstremitede MSTS skorlaması

Poi nts	Pain	Function	Emotion al	Support	Walking Ability	Gait
5	None	No restriction	Enthuase d	None	Unlimited	Normal
4	Intermediate	Intermediate	Intermed iate	Interme diate	Intermediate	Intermediate
3	Modest, None disabling	Recreational restriction	Satisfied	Brace	Limited(sign ificantly less)	Minor cosmetic alteration
2	Intermediate	Intermediate	Intermed iate	Interme diate(C rutch)	Intermediate	Intermediate
1	Moderate, Inter mittantly disabling	Partial occupational restriction	Accept	One cane or crutch	Inside only	Major cosmetic, minor functional deficit
0	Severe, Continio usly disabling	Total occupational restriction	Dislikes	Too cane or crutch	Not independent	Major handicap

Tablo 3.2. Üst ekstremitede MSTS skorlaması

Poi nts	Pain	Function	Emotional	Hand positioning	Manual Dexterity	Lifting Ability
5	None	No restriction	Enthuased	Unlimited	No limitation	Normal load
4	Intermedi ate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermedia te	Intermedia te
3	Modest, None disabling	Recreational restriction	Satisfied	Not above shoulder or pronospination	Loss of fine movement	Limited(m inor load)
2	Intermedi ate	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Intermedia te	Intermedia te
1	Moderate, Intermitta ntly disabling	Partial occupational restriction	Accept	Not above waist 30 degrees elevation	Cannot pinch	Helping only
0	Severe, Co ntinuously disabling	Total occupational restriction	Dislikes	None	Cannot grasp	Cannot help

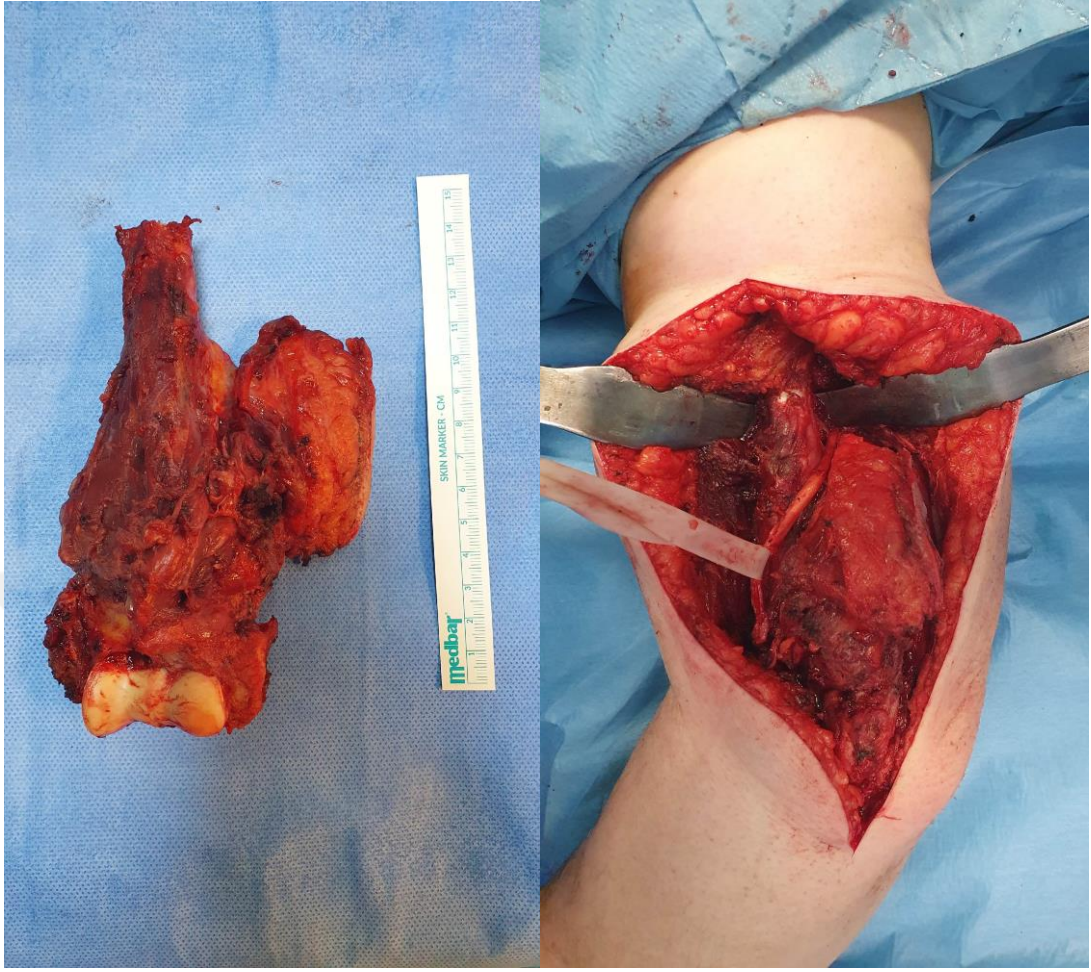
3.3 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi uygulanan tüm hastalara operasyon başlamadan önce profilaktik amaçla yetişkinlerde 2 gr olacak şekilde sefazolin sodyum intravenöz olarak uygulandı. Penisilin alerjisi bulunan hastalarda ise; alternatif olarak klindamisin 600 mg tercih edildi. Hastalar tümörün anatomik yerleşimine göre supin, prone ve lateral dekübit pozisyonda ameliyat masasına alınarak hazırlandı.

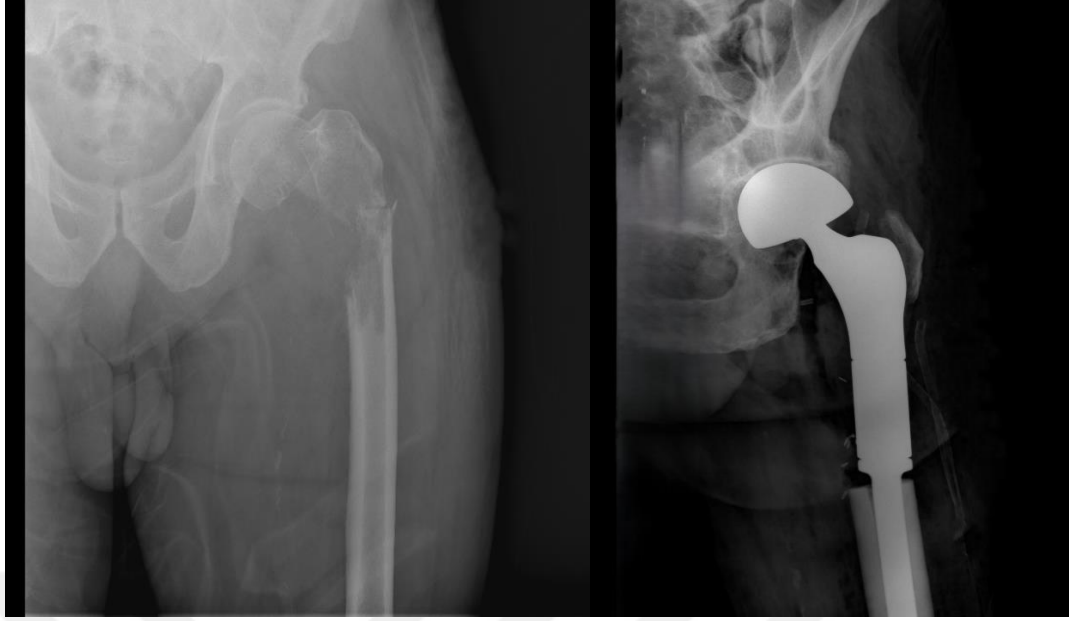
Floroskopi kontrolünde yapılması gereken vakalar proksimal ve distal seviyeleri preoperatif belirlenerek uygun masa pozisyonu verildi. Fiksasyon gerektirmeyen vakalarda intralezyoner, marjinal, geniş ya da radikal eksizyon ve lezyon yerleşime göre endoprotez implantasyonu yapıldı.



Resim 3.1. Primeri akciğer adenokanseri olan distal humerus yerleşimli metastatik kitleye distal humeral total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.



Resim 3.2. Primeri akciğer adenokanseri olan distal humerus yerleşimli metastatik kitleye yapılan cerrahide perioperatif yaklaşım gösterilmektedir.

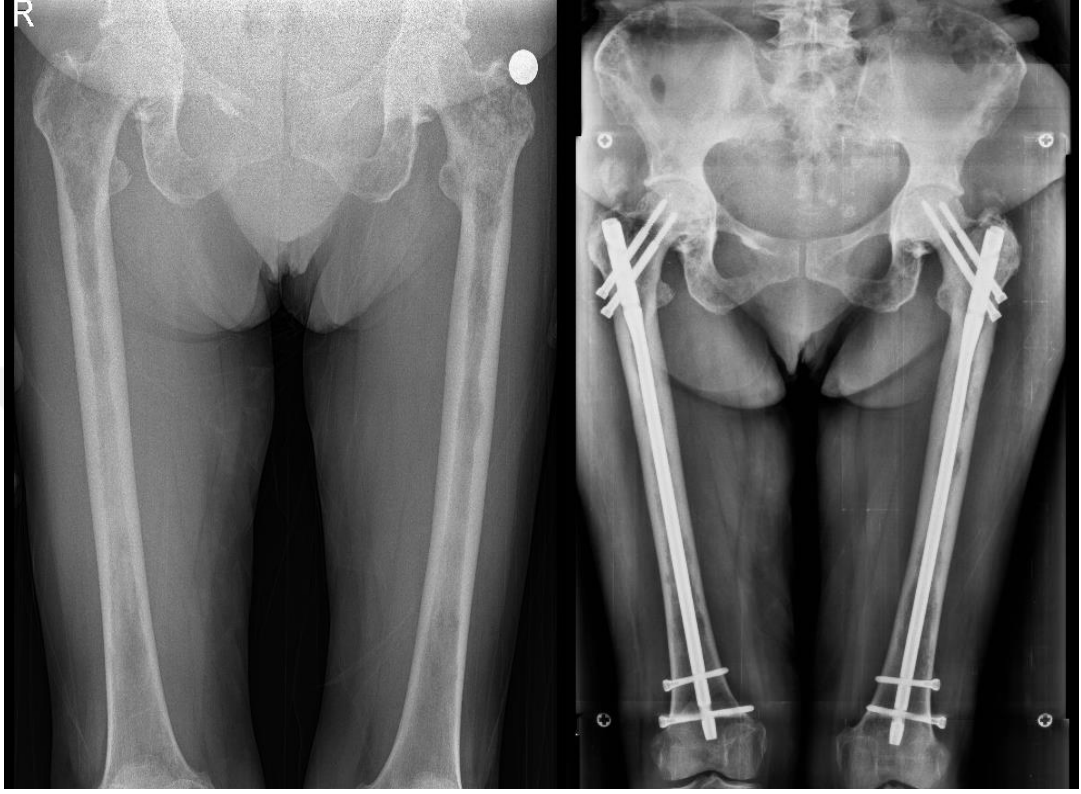


Resim 3.3. Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal femur yerleşimli metastatik kitleye proksimal femur total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.



Resim 3.4. Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal femur yerleşimli metastatik kitleye yapılan cerrahi yaklaşım ve proksimal femur total rezeksiyon endoprotez uygulaması gösterilmektedir.

Fiksasyon gerektiren vakarda ise eksizyon sonrasında plak, intramedüller çivileme ve sementasyon uygulandı.



Resim 3.5. Primeri meme karsinomu olan bilateral femoral diafız yerleşimli metastatik kitleye intramedüller çivi ile fiksasyon uygulaması gösterilmektedir.



Resim 3.6. Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal tibia yerleşimli metastatik kitlenin preoperatif röntgenografileri gösterilmektedir.



Resim 3.7. Primeri akciğer adenokanseri olan proksimal tibia yerleşimli metastatik kitleye küretaj, semantasyon ve plak vida ile fiksasyon uygulaması gösterilmektedir.

3.4 Medikal Tedavi

Hastanın primer patoloji tanısı yoksa koyulduktan sonra varsa primer tanısına göre medikal onkoloji görüşü alınarak kemoterapi ya da radyoterapi cerrahi tedaviye eklendi. Yine primer tanısına göre sadece kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi kombinasyonu ile takip ve tedavi algoritması belirlendi ve medikal tedavi tercihi yapıldı.

3.5 Hasta Takibi

Hasta takibinde cerrahi yapılan ve yapılmayan, sadece medikal tedavi verilen veya herhangi bir tedavi verilmeyen hastalara göre değerlendirme yapıldı. Cerrahi tedavi yapılan hastalar öncelikle tarafımızca post operatif olarak kliniğimiz servisinde takip edildi. Takipte yapılan eksizyon post operatif süreçte takip ve tedavinin gidişatı açısından oldukça önemli idi.

Takiplerde rutin vitaller dışında değerlendirilen parametreler şunlardı:(1) post operatif hemogram ve biyokimya değerleri, (2) dren takibi, (3) yara yeri takibi, (4) görüntüleme takibi.

Taburculuk sonrası ise 14. günde sütur alındı, 1. ayda görüntüleme yapıldı. Eğer medikal onkoloji tarafından adjuvan kemoterapi veya radyoterapi endikasyonu koyulduysa post operatif 21. günden önce tedavi başlanmadı.

Cerrahi yapılmayan hasta takipleri medikal onkoloji bölümü tarafından yapıldı. Tarafımızca aylık direk röntgen takibi yapıldı. Takiplerde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinin sıklığı primer tümörün cinsine göre belirlendi.

Hasta takibinde akipelerde kemik dışı uzak organ metastazı, patolojik kırık olup olmaması, primer tümöre yönelik medikal ya da cerrahi tedavi alınıp alınmadığı, metastatik kemik sayısı ve lokalizasyonu ayrıca dökümante edildi.

Cerrahi yapılmış olan hastalarda ekstremitte fonksiyonelliği MSTs skorlaması ile değerlendirildi.

3.6 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirilmesinde Mann Whitney-U test; üç grup ve fazlasının kıyaslanmasında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde dağılıma göre Spearman's korelasyon analizi yapıldı.

Mortalite üzerine etkili risk faktörleri belirlemek amacıyla COX porportional hazards regression analizleri yapıldı. Niteliksel verilerin kıyaslanmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %33,3'ü (n=14) kadın, %66,7'si (n=28) erkek olmak üzere toplam 42 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 30 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş $58,52 \pm 12,51$ 'dir. Ayrıca aynı hastada birden fazla kemik ve ekstremitte tutulumundan dolayı 42 hastanın 63 sayıda kemiği çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarla ve gruplarla ilgili tanımlayıcı ve demografik özellikler tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	14 (33,3)
	Erkek	28 (66,7)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	58,52±12,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	60 (30-82)
Ek hastalık	Yok	22 (52,4)
	Var	20 (47,6)
	KY	1 (5,0)
	Diyabet	4 (20,0)
	Hipertansiyon	12 (60,0)
	SVH	1 (5,0)
	Hipertiroid	5 (25,0)
	KAH	4 (20,0)
	KBY	1 (5,0)
	Epilepsi	1 (5,0)
	KOAH	1 (5,0)
Sigara kullanımı	Yok	22 (52,4)
	Var	15 (35,7)
	Ex smoker	5 (11,9)
Sigara kullanım (n=18)	<i>Ort±Ss</i>	34,17±9,79
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32,5 (12-50)
Tutulan Ekstremitte	Aksiyel	8 (19,0)
	Bilateral alt	6 (14,3)
	Bilateral üst	1 (2,4)
	Sağ alt	10 (23,8)
	Sağ üst	6 (14,3)
	Sol alt	1 (2,4)
	Sol üst	15 (35,7)
	Her iki alt	7 (16,7)

Tablo 4.1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı (devamı)

Hastanın son durumu	Yaşıyor	17 (40,5)
	Ex	25 (59,5)
Takip süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	13,26±10,97
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10 (3-42)

Çalışmaya katılanların %47,6'sında (n=20) ek hastalık görülmüştür. Ek hastalık görülenlerin %5'inde (n=1) KY, %20'sinde (n=4) Diyabet, %60'ında (n=12) Hipertansiyon, %5'inde (n=1) SVH, %25'inde (n=5) Hipertiroid, %20'sinde (n=4) KAH, %5'inde (n=1) KBY, %5'inde (n=1) Epilepsi, %5'inde (n=1) KOAH görülmektedir.

Tablo 4.2. Gruplara Göre Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

		Kemik Metastazı Sonucu		p
		Tanı konulan (n=16)	Tanı konulmayan (n=26)	
Cinsiyet	Kadın	3 (18,8)	11 (42,3)	^a 0,116
	Erkek	13 (81,3)	15 (57,7)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	60,81±11,59	57,12±13,06	^c 0,359
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	61 (42-82)	59 (30-78)	
Ek hastalık	Yok	8 (50)	14 (53,8)	^b 0,400
	Var	8 (50)	12 (46,2)	
	KY	1 (12,5)	0 (0,0)	^b 0,619
	DM	1 (12,5)	3 (25,0)	^b 0,373
	HT	6 (75,0)	6 (50,0)	^b 1,000
	SVH	0 (0,0)	1 (8,3)	^b 1,000
	HPTRD	2 (25,0)	3 (25,0)	^b 1,000
	KAH	2 (25,0)	2 (16,7)	^b 1,000
	KBY	0 (0,0)	1 (8,3)	^b 1,000
	EPİLEPSİ	0 (0,0)	1 (8,3)	^b 1,000
	KOAH	0 (0,0)	1 (8,3)	^b 1,000
Sigara kullanımı	Yok	4 (25)	18 (69,2)	^b 0,012*
	Var	10 (62,5)	5 (19,2)	
	Ex smoker	2 (12,5)	3 (11,5)	
Sigara kullanım (paket/yıl) (n=18)	<i>Ort±Ss</i>	33,50±9,66	35,5±10,84	^d 0,664
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32,5 (12-50)	35 (20-50)	
Tutulan Ekstremit	Aksiyel	3 (18,8)	5 (19,2)	^b 1,000
	Bilateral alt	1 (6,3)	5 (19,2)	^b 0,380
	Bilateral üst	0 (0,0)	1 (3,8)	^b 1,000
	Sağ alt	6 (37,5)	4 (15,4)	^b 0,142
	Sağ üst	3 (18,8)	3 (11,5)	^b 0,658
	Sol alt	0 (0,0)	1 (3,8)	^b 0,014*
	Sol üst	2 (12,5)	13 (50,0)	^b 0,397
	Her iki alt	4 (25,0)	3 (11,5)	^b 1,000
Hastanın son durumu	Yaşıyor	9 (56,3)	8 (30,8)	^a 0,102
	Ölmüş	7 (43,8)	18 (69,2)	

Tablo 4.2. Gruplara Göre Demografik Verilerin Değerlendirilmesi (devamı)

Takip süresi	Ort±Ss	15,38±10,31	11,96±11,36	^d 0,197
	Medyan (Min-Maks)	15 (3-32)	7,5 (3-42)	
^a Chi-Square Test	^b Fisher's Exact Test			
^c Mann Whitney U Test	^d Fisher Freeman Halton Test			
*p<0,05	**p<0,01			

Primeri bilinmeyen hastalarda sigara kullanımı anlamlı yüksektir (p=0,012; p<0,05). Primeri bilinmeyenleri tutulan ekstremitesi sol alt olma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0,014; p<0,05).

Kemik metastazı ile tanı konulma durumlarına göre katılımcıların cinsiyetleri, yaşları, ek hastalıkları, sigara kullanım miktarları, tutulan ekstremiteleri, hastaların son durumları ve takip süreleri istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.3. Gruplara Göre Maligniteye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Toplam	Kemik Metastazı Sonucu		p
			Tanı konulan	Tanı konulmayan	
Primer malignite	Akciğer CA	13 (31,0)	7 (43,8)	6 (23,1)	^d 0,602
	Kolon CA	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Larenks CA	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Meme CA	9 (21,4)	2 (12,5)	7 (26,9)	
	Mesane CA	2 (4,8)	0 (0,0)	2 (7,7)	
	Pankreas CA	2 (4,8)	1 (6,3)	1 (3,8)	
	Prostat CA	3 (7,1)	1 (6,3)	2 (7,7)	
	RCC	8 (19)	4 (25,0)	4 (15,4)	
	Serviks CA	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Testis CA	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	
	Tiroid CA	1 (2,4)	1 (6,3)	0 (0,0)	
Tutulan kemik	Asetabulum	2 (4,8)	0 (0,0)	2 (7,7)	^b 0,517
	İliak kanat	5 (11,9)	1 (6,3)	4 (15,4)	^b 0,633
	Vertebra	6 (14,3)	2 (12,5)	4 (15,4)	^b 1,000
	Femur	22 (52,4)	4 (25,0)	18 (69,2)	^a 0,005**
	Sacrum	2 (4,8)	1 (6,3)	1 (3,8)	^b 1,000
	Humerus	7 (16,7)	3 (18,8)	4 (15,4)	^b 1,000
	Radius	2 (4,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	^b 0,139
	Ulna	2 (4,8)	1 (6,3)	1 (3,8)	^b 1,000
	Skapula	4 (9,5)	2 (12,5)	2 (7,7)	^b 0,628
	Tibia	5 (11,9)	4 (25,0)	1 (3,8)	^b 0,061
Tanı anında kemik dışı uzak organ metastazı	Yok	39 (92,9)	14 (87,5)	25 (96,2)	^b 0,547
	Var	3 (7,1)	2 (12,5)	1 (3,8)	
Kemik dışı uzak metastaz olan organ (n=3)	Akciğer	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100)	-
	Beyin	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	
	Karaciğer+	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	
	Sürrenal bez				

Tablo 4.3. Gruplara Göre Maligniteye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi
(devamı)

Tanı anında	Yok	31 (73,8)	14 (87,5)	17 (65,4)	^b 0,158
patolojik kırık	Var	11 (26,2)	2 (12,5)	9 (34,6)	
Tanı anında	Soliter	21 (50,0)	10 (62,5)	11 (42,3)	^d 0,372
metastaz sayısı	Oligo	20 (47,6)	6 (37,5)	14 (53,8)	
	Multi	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	
Primer tanıdan	<i>Ort±Ss</i>	50,15±53,66	50,15±53,66	-	-
metastaza kadar	<i>Medyan (Min-</i>	25 (1-192)	25 (1-192)		
geçen süre (n=26)	<i>Maks)</i>				

^aChi-Square Test

^bFisher's Exact Test

^cMann Whitney U Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,01

Kemik metastazı ile tanı konulmayanlarda yani primer malignitesi bilinen hastalarda tutulan kemiğin femur olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,005; p<0,01).

Kemik metastazı ile tanı konulmayan grupta beklendiği üzere primer odağa yönelik cerrahi uygulanma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,003; p<0,01).

Gruplara göre olguların primer maligniteleri, tutulan kemikleri, tanı anında kemik dışı uzak organ metastazları, tanı anında patolojik kırık varlıkları ve tanı anında metastaz sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.4. Gruplara Göre Tedaviye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Toplam	Kemik Metastazı Sonucu		p
			Tanı konulan	Tanı konulmayan	
Primer odağa yönelik uygulanan cerrahi	Yok	17 (40,5)	11 (68,8)	6 (23,1)	^a 0,003**
	Var	25 (59,5)	5 (31,3)	20 (76,9)	
Primer odağa yönelik uygulanan medikal ve radyolojik tedavi	Yok	9 (21,4)	5 (31,3)	4 (15,4)	^d 0,347
	KT	15 (35,7)	4 (25,0)	11 (42,3)	
	RT	5 (11,9)	3 (18,8)	2 (7,7)	
	KT+RT	13 (31)	4 (25,0)	9 (34,6)	
Metastaza yönelik yapılan cerrahi	Yok	11 (26,2)	3 (18,8)	8 (30,8)	^b 0,485
	Var	31 (73,8)	13 (81,3)	18 (69,2)	
	Rezeksiyon	3 (8,6)	2 (15,4)	1 (4,5)	^b 0,541
	Endoprotez	20 (57,1)	8 (61,5)	12 (54,5)	^b 0,737
	Plak vida	3 (8,6)	2 (15,4)	1 (4,5)	^b 0,541
	İm çivileme	7 (20)	1 (7,7)	6 (27,3)	^b 0,220
	Rt ile takip	4 (11,4)	0 (0,0)	4 (18,2)	^b 0,274
	Sementasyon	1 (2,9)	1 (7,7)	0 (0,0)	^b 0,371

Tablo 4.4. Gruplara Göre Tedaviye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi (devamı)

Rezeksiyon yapılmışsa yapılan cerrahi	Yok	11 (26,2)	3 (18,8)	8 (30,8)	^a 0,344
	Geniş	17 (40,5)	9 (56,3)	8 (30,8)	
	Marjinal	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (11,5)	
	Geniş+Marjinal	4 (9,5)	2 (12,5)	2 (7,7)	
	İntralezyonel	7 (16,7)	2 (12,5)	5 (19,2)	
Postop komplikasyon	Yok	39 (92,9)	13 (81,3)	26 (100)	^a 0,154
	Seröz akıntı	1 (2,4)	1 (6,3)	0 (0,0)	
	Enfeksiyon	1 (2,4)	1 (6,3)	0 (0,0)	
	Pulmoner emboli	1 (2,4)	1 (6,3)	0 (0,0)	
	Yok	40 (95,2)	14 (87,5)	26 (100)	^b 0,139
Postop komplikasyon sonrası tedavi	Debridman	2 (4,8)	2 (12,5)	0 (0,0)	

^aChi-Square Test

^bFisher's Exact Test

^cMann Whitney U Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,01

Primeri bilinenlerde primer odağa uygulanan cerrahi bulunma oranı anlamlı yüksektir (p=0,003; p<0,01).

Primer odak tedavileri, metastaz cerrahileri, rezeksiyon cerrahileri, postop komplikasyonları ve komplikasyon sonrası tedavi anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.5. Kemik Metastazı ile Tanı Konulmasına Göre Takibe İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

		Toplam	Kemik Metastazı Sonucu		p
			Tanı konulan	Tanı konulmayan	
Takip süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	13,26±10,97	15,38±10,31	11,96±11,36	^c 0,197
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10 (3-42)	15 (3-32)	7,5 (3-42)	
Nüks	Yok	42 (100)	16 (100)	26 (100)	-
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MSTS Skoru	<i>Ort±Ss</i>	17,24±5,15	18,81±4,65	16,27±5,28	^c 0,107
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	19 (3-25)	19,5 (7-25)	16,5 (3-25)	
Postop uzak organ metastazı	Yok	36 (85,7)	13 (81,3)	23 (88,5)	^b 0,658
	Var	6 (14,3)	3 (18,8)	3 (11,5)	
Postop uzak organ metastazı (ay) (n=6)	<i>Ort±Ss</i>	8,25±5,79	6,33±6,66	10,17±5,35	-
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8,5 (2-14)	3 (2-14)	13 (4-13,5)	
Metastaza yönelik neo-adjuvan KT	Yok	38 (90,5)	15 (93,8)	23 (88,5)	^b 1,000
	Var	4 (9,5)	1 (6,3)	3 (11,5)	

Tablo 4.5. Kemik Metastazı ile Tanı Konulmasına Göre Takibe İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi(devamı)

Metastaza yönelik neo-adjuvan RT	Yok	38 (90,5)	14 (87,5)	24 (92,3)	^b 0,628
	Var	4 (9,5)	2 (12,5)	2 (7,7)	

Tablo 4.5. Kemik Metastazı ile Tanı Konulmasına Göre Takibe İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi (devamı)

Metastaza yönelik adjuvan KT	Yok	33 (78,6)	10 (62,5)	23 (88,5)	^b 0,063
	Var	9 (21,4)	6 (37,5)	3 (11,5)	
Metastaza yönelik adjuvan RT	Yok	25 (59,5)	9 (56,3)	16 (61,5)	^a 0,735
	Var	17 (40,5)	7 (43,8)	10 (38,5)	

^aChi-Square Test

^bFisher's Exact Test

^cMann Whitney U Test

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,01

Gruplara göre olguların takip süreleri, MSTS skorları, postop uzak organ metastazları, metastaza yönelik neo-adjuvan KT, metastaza yönelik neo-adjuvan RT, metastaza yönelik adjuvan KT, metastaza yönelik adjuvan RT varlıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.6. Takip Süresine Göre Değerlendirmeler

		Takip süresi		p
		Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	
Tanı anında patolojik kırık	Yok	14,29±11,5	13 (3-42)	^c 0,368
	Var	10,36±9,19	6 (3-30)	
Primer tanıdan metastaza kadar geçen süre (n=26)	r		0,277	
	p		0,170	
Metastaza yönelik neo-adjuvan KT	Yok	13,89±11,10	11,5 (3-42)	^c 0,157
	Var	7,25±8,50	3 (3-20)	
Metastaza yönelik neo-adjuvan RT	Yok	13,11±10,89	10 (3-42)	^c 0,728
	Var	14,75±13,4	13 (3-30)	
Metastaza yönelik adjuvan KT	Yok	12,52±10,93	10 (3-42)	^c 0,297
	Var	16,00±11,34	20 (3-32)	
Metastaza yönelik adjuvan RT	Yok	11,12±10,65	7 (3-42)	^c 0,054
	Var	16,41±10,98	16 (3-42)	
Metastaza yönelik yapılan cerrahi	Yok	14,27±14,19	8 (3-42)	^c 0,783
	Var	12,90±9,84	10 (3-42)	
	Rezeksiyon (n=3)	11,67±14,15	4 (3-28)	-
	Endoprotez (n=20)	14,10±10,28	13 (3-42)	^c 0,603
	Plak vida (n=3)	10,00±6,08	13 (3-14)	
	İm çivileme (n=7)	13,00±8,56	16 (3-24)	-
	Rt ile takip (n=4)	20,00±15,12	15 (8-42)	^c 0,934
	Sementasyon (n=1)	13,00±0,00	13 (13-13)	

Tablo 4.6. Takip Süresine Göre Değerlendirmeler(devamı)

Rezeksiyon yapılmışsa yapılan cerrahi	Yok	14,27±14,19	8 (3-42)	^d 0,782
	Geniş	13,12±10,02	10 (3-42)	
	Marjinal	18,00±13,11	20 (4-30)	
	Geniş+Marjinal	9,75±12,20	4 (3-28)	
	İntralezyonel	12,00±8,00	13 (3-24)	
Cinsiyet	Kadın	13,07±9,76	11,5 (3-32)	^c 0,828
	Erkek	13,36±11,7	9,5 (3-42)	
Yaş	<i>r</i>		-0,123	
	<i>p</i>		0,436	
Ek hastalık	Yok	14,41±12,54	11,5 (3-42)	^c 0,740
	Var	12,00±9,10	9,5 (3-32)	
Sigara kullanımı	Yok	15,68±12,52	15 (3-42)	^b 0,119
	Var	12,60±8,89	10 (3-28)	
	Ex smoker	4,60±2,61	3 (3-9)	

Sigara kullanımı (paket/yıl)		<i>r</i>	-0,018	
		<i>p</i>	0,944	
Tutulan Ekstremit	Aksiyel (n=8)	16,25±13,6	13 (3-42)	^c 0,537
	Bilateral alt (n=6)	16,17±6,21	17 (6-24)	^c 0,177
	Bilateral üst (n=1)	18,00±0,00	18 (18-18)	-
	Sağ alt (n=10)	12,9±12,95	7 (3-42)	^c 0,730
	Sağ üst (n=6)	10,67±10,17	6,5 (3-28)	^c 0,465
	Her iki alt (n=1)	3,00±0,00	3 (3-3)	-
	Sol alt (n=15)	10,93±11,42	7 (3-42)	^c 0,170
	Sol üst (n=7)	14,43±9,64	14 (3-32)	^c 0,526
Tanı anında metastaz sayısı	Soliter (n=21)	14,86±12,54	10 (3-42)	^d 0,396
	Oligo (n=20)	11,35±9,29	8,5 (3-32)	
	Multi (n=1)	18,00±0,00	18 (18-18)	
Primer odağa yönelik uygulanan medikal ve radyolojik tedavi tedavisi	Yok	14,22±13,96	7 (3-42)	^d 0,544
	KT	11,33±10,93	9 (3-42)	
	RT	17,4±10,85	20 (3-30)	
	KT+RT	13,23±9,49	13 (3-32)	
Postop komplikasyon	Yok	13,38±11,17	10 (3-42)	^d 0,458
	Seröz akıntı	22,00±0,00	22 (22-22)	
	Enfeksiyon	10,00±0,00	10 (10-10)	
	Pulmoner emboli	3,00±0,00	3 (3-3)	
Postop uzak organ metastazı	Yok	11,94±10,05	8,5 (3-42)	^c 0,108
	Var	21,17±13,86	18 (3-42)	

r: Spearman Korelasyon Katsayısı^cMann Whitney U Test^dKruskal Wallis Test

Değişkenlere göre takip süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.7. MSTS Skoru Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesinde Lineer Regresyon Analizi

	Std Coeff		Sig.	95% C.I.	
	Beta	t		Lower	Upper
Sabit		5,806	0,001**	6,108	12,926
Takip süresi	0,475	2,857	0,009**	0,060	0,381
Primer tanıdan kemik metastazına kadar geçen süre (ay)	0,027	0,147	0,885	-0,034	0,040
Metastaza yönelik adjuvan RT	-0,058	-0,311	0,759	-4,754	3,517

Tablo 4.7. MSTS Skoru Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesinde Lineer Regresyon

Analizi (devamı)

Metastaza yönelik cerrahi yapılma	0,543	3,012	0,007**	1,886	10,301
--	-------	-------	----------------	-------	--------

Bağımlı değişken: MSTS Skoru

**p<0,01

MSTS skoru üzerine etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde; takip süresi, primer tanıdan kemik metastazına kadar geçen süre, metastaza yönelik adjuvan RT, metastaza yönelik cerrahi yapılma değişkenleri lineer regresyon analizine dâhil edilmiştir. Yapılan enter Regresyon analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=5,617; p=0,003; p<0,01). Takip süresi ve metastaza yönelik cerrahi yapılma durumu MSTS skoru üzerine etkili risk faktörü olarak bulunmuş ve modelin açıklama oranı %42,5 oluğu görülmektedir. Takip süresinin bir birim artması MSTS skorunu 0,475 birim (β :0,475; p=0,009; p<0,01) arttırmaktadır. Metastaza yönelik cerrahi yapılması MSTS skorunu 0,543 birim (β :0,543; p=0,007; p<0,01) arttırmaktadır. Primer tanıdan kemik metastazına kadar geçen süre ve Metastaza yönelik adjuvan RT MSTS skoru üzerine etkili bir değişken olarak saptanmamıştır (p>0,05). Toplam 42 olgudan; 17 olgu yaşarken (%40,5); 25 ölüm olduğu gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi 20,333±2,871 aydır. En son ölüm 42. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %16,3; standart hatası %12,5'tir.

Tablo 4.8. Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Univariate ve Multivariate Değerlendirmeleri

Takip süresi	Mortalite		Univariable	p	Multivariable
	Yok	Var	HR (95% CI)		HR (95% CI)
Cinsiyet					
Kadın	5 (35,7)	9 (64,3)	1,158 (0,506-2,648)	0,728	
Erkek	12 (42,9)	16 (57,1)	Referance		
Yaş					
Ort±ss	58,88±9,62	58,28±14,33	1,005 (0,975-1,036)	0,744	
Medyan (Min-Maks)	59 (42-82)	61 (30-82)			
Ek hastalık					
Yok	8 (36,4)	14 (63,6)	1,019 (0,455-2,281)	0,963	
Var	9 (45,0)	11 (55,0)	Referance		
Sigara Kullanımı					
Yok	9 (33,3)	18 (66,7)	1,341 (0,551-3,262)	0,518	
Var	8 (53,3)	7 (46,7)	Referance		
Tutulan Ekstremit-Sağ alt					
Tablo 4.8. Mortalite Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Univariate ve Multivariate Değerlendirmeleri (devamı)					
Yok	12 (37,5)	20 (62,5)	0,813 (0,302-2,187)	0,682	
Var	5 (50,0)	5 (50,0)	Referance		
Tutulan Ekstremit-Sol üst					
Yok	14 (40,0)	21 (60,0)	0,871 (0,297-2,554)	0,802	
Var	3 (42,9)	4 (57,1)	Referance		
Tutulan Kemik- Femur					
Yok	9 (45,0)	11 (55,0)	Referance		
Var	8 (36,4)	14 (63,6)	1,513 (0,665-3,439)	0,323	
Tanı anında kemik dışı uzak organ metastazı					
Yok	17 (43,6)	22 (56,4)	Referance		
Var	0 (0)	3 (100)	3,194 (0,913-11,179)	0,069	
Primer odağa yönelik uygulanan cerrahi					
Yok	5 (29,4)	12 (70,6)	1,535 (0,689-3,422)	0,294	
Var	12 (48,0)	13 (52,0)	Referance		
Metastaza yönelik yapılan cerrahi					
Yok	4 (36,4)	7 (63,6)	0,967 (0,397-2,353)	0,941	
Var	13 (41,9)	18 (58,1)	Referance		
Metastaza yönelik adjuvan KT					
Yok	13 (39,4)	20 (60,6)	0,780 (0,288-2,112)	0,625	
Var	4 (44,4)	5 (55,6)	Referance		
Metastaza yönelik adjuvan RT					
Yok	10 (40,0)	15 (60,0)	0,744 (0,332-1,669)	0,473	

Var	7 (41,2)	10 (58,8)	Reference
* $p<0,05$	** $p<0,01$		

Mortalite üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla univariable ve multivariable Cox porportional hazards regression analizleri gerçekleştirilmiştir. Univariable değerlendirmelerde cinsiyet, yaş, ek hastalık, sigara kullanımı, tutulan ekstremitte sağ alt ve sol üst, tutulan femur kemik, tanı anında kemik dışı uzak organ metastazı olması, primer odağa yönelik uygulanan cerrahi, metastaza yönelik yapılan cerrahi, metastaza yönelik adjuvan KT ve RT olma durumlarının mortalite üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Univariable değerlendirmelerde anlamlı çıkan değişken olmadığından multivariable değerlendirmeler yapılamamıştır.

4.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde dağılıma göre Spearman's korelasyon analizi yapıldı. Mortalite üzerine etkili risk faktörleri belirlemek amacıyla COX porportional hazards regression analizleri yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Metastatik kemik tümörleri, onkolojik hastalıklar arasında oldukça önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

Özellikle uzun kemiklerin metastatik lezyonları, hastalarda ciddi ağrıya, fonksiyon kaybına ve patolojik kırıklara ve buna bağlı immobilizasyon, tromboemboli gibi komplikasyonlara yol açarak yaşam kalitesini gözle görülür biçimde azaltır ve mortaliteye neden olabilmektedir.

Bu nedenle, metastatik kemik tümörlerinin yönetimi hem onkolojik hem de ortopedik cerrahi bakış açısıyla ele alınmalıdır.

Bu çalışmada, metastatik kemik tümörlerinin prognozunu ve sağkalım süresini etkileyen faktörler detaylı bir şekilde incelendi ve elde ettiğimiz sonuçları literatür ile kıyaslayarak özetlendi.

Metastatik kemik lezyonlarının prognozu primer tümörün biyolojisine bağlıdır. Literatürde, meme, böbrek ve tiroid kanserlerinin kemik metastazlarının daha iyi sağkalım sunduğu, aksine akciğer ve pankreas kanserlerinde sağkalımın kısaldığı görülmüştür. Bu çalışmada da akciğer ve pankreas kanserlerine bağlı kemik metastazlarında düşük sağ kalım süresi görülürken; meme, tiroid ve böbrek tümörlerinde bağlı metastalarda sağ kalım süreleri daha uzun olarak tespit edildi.

Tek odaklı metastazı olan hastalar, yaygın kemik metastazı olanlara göre daha uzun sağkalım sürelerine sahiptir (Guzik, 2016).

Buna paralel olarak, bir diğer çalışmada birden fazla metastatik lezyonu olanlarda daha az fonksiyonel iyileşme gösterdiği ve daha kısa sağ kalım sürelerinin olduğu bildirilmiştir (Hashimoto ve ark., 2024).

Bu çalışmada ise oligometastazı olan hastalarla solid organ metastazı olan hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Kemik dışı metastaz prognozu etkileyen önemli bir faktördür. Karaciğer, akciğer ve

beyin metastazlarında sağ kalımın belirgin şekilde kısaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 4'ünde tanı anında uzak organ metastazı görüldü ve yaşam süresi açısından bu çalışmadaki hastaların bulguları literatürle uyumluydu.

Bu çalışmadaki hastaları tanı anında primer odağın bilindiği ve bilinmediği iki gruba ayırdığımızda post operatif uzak organ metastazı ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ortaya konuldu.

Metastatik kemik tümörlerinde cerrahi tedavi hem sağkalımı hem de hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli bir yer tutmaktadır. Ancak seçilen cerrahi yöntemin hasta bazlı belirlenmesi gerekmektedir.

Literatürde yapılan bir çalışmada, modüler tümör endoprotezleri ile tedavi edilen hastaların sağkalım süresinin ortalama yaklaşık 29 ay olduğu, buna karşılık intramedüller çivi veya plak vida ile stabilizasyon uygulanan hastaların ortalama 12 ay yaşadığı bildirilmiştir (Guzik, 2016).

Bu çalışmada ise; cerrahi uygulanan hastalarda fiksasyon ve endoprotezle rezeksiyon uygulanan hastalar arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu bulgular, agresif cerrahi yaklaşımların uzun dönem sağkalıma katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmaya dahil olan hastalarda yapılan farklı cerrahilerin yaşam süresi üzerine etkileri açısından anlamlı fark görülmedi.

Bunlara ek olarak endoprotez cerrahisi, özellikle uzun süreli sağkalım beklenen hastalarda önerilen bir yöntemdir. Bunun nedeni, endoprotezlerin yük taşıma kapasitesinin yüksek olması, hastalara erken mobilizasyon şansı tanınması ve implant başarısızlığı oranlarının daha düşük olmasıdır. Ancak, yüksek maliyet, cerrahi sürenin uzunluğu ve postoperatif enfeksiyon gibi riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Buna karşılık, intramedüller çivileme ve plak vida fiksasyonu, kısa sağ kalım beklentisi olan hastalar için daha az girişimsel bir alternatif sunmaktadır. Hashimoto ve ark.'nın çalışmasında, intramedüller çivileme yapılan hastaların MSTS skorlarının daha düşük olduğu, ancak ameliyat süresinin daha az ve komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (Hashimoto ve ark., 2024).

Bu çalışmada elde edilen bulgular bahsi geçen çalışmadaki ve literatürdeki bulgularla uyumluydu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan intramedüller çivi ve plak vida ile stabilizasyon yapılanlarda post operatif komplikasyonların daha az olduğu görüldü.

Radyoterapi, metastatik kemik tümörlerinin yönetiminde cerrahi sonrası rekürrens riskini azaltan önemli bir yöntemdir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda lokal rekürrens oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmamızdaki hastalarda da adjuvan radyoterapi ile benzer etkiler elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 17'sine metastatik lezyona yönelik adjuvan radyoterapi verilmiş olup bu hastalarda nüks olmadığı tespit edildi.

Ancak, radyoterapi sonrası yara iyileşme sürelerinde gecikmeler ve enfeksiyon oranlarında artış görülebileceği için dikkatli uygulanmalıdır. Kemoterapi ise primer tümörün biyolojisine bağlı olarak değişen bir etki gösterir. Yapılan bu çalışmada, kemoterapi alan hastaların sağkalım süresinde belirgin bir artış gözlenmediği, ancak hastalığın progresyon hızının azaldığı belirtilmiştir (Wong ve ark., 1990).

Sigara kullanımı, metastatik hastalığın progresyonunda anlamlı bir risk olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, sigara kullanan hastalarda sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, diyabet, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin de sağkalımı olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (Bacci ve ark., 2006).

Çalışmamızda hastaları primeri bilinen ve kemik metastazı ile tanı konulan yani primeri bilinmeyen hastalar olarak 2 gruba ayırıp istatistiksel sonuçlar değerlendirildiğinde sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Her onkolojik vakada olduğu gibi metastatik olsa da kemik tümörlerinde de erken tanı önemlidir. Kemik metastazı ile tanı alan vakaların primer tanısı teknik olarak gecikmiş tanı olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte elde ettiğimiz sonuçtan anlaşılabileceği üzere kemik metastazı ile tanı konulan hastalarda sağ kalım açısından olumlu bir yaklaşım sergilenebilir.

Çalışmamızda sağ kalımı arttırmak adına alınabilecek önlemler olduğunu gözlemlendi. Bu önlemler:

1. Erken Tanı ve Kapsamlı Değerlendirme: Hastaların düzenli takip edilmesi ve metastatik lezyonların erken dönemde tespit edilmesi, tedavi başarısını artırabilir.
2. Kişiselleştirilmiş Tedavi Stratejileri: Hastanın yaşam beklentisi ve genel medikal durumu gözdeğerlendirilerek tedavi planı yapılmalıdır.
3. Multidisipliner Yaklaşım: Ortopedi, onkoloji, patoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp bölümlerinin iş birliği ile bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri oluşturulmalıdır.
4. Cerrahi Sonrası Destekleyici Tedaviler: Radyoterapi, kemoterapi ve rehabilitasyon programları ile hastaların fonksiyonel kazanımları desteklenmelidir.
5. Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Sigara kullanımının sonlandırılması ve komorbiditelerin kontrol altına alınması sağkalımı artırabilir (Coleman, 2006).

Özet olarak bu çalışma, metastatik kemik tümörlerinde sağkalım süresini ve prognozu belirleyen ana faktörleri detaylı bir şekilde değerlendirmiştir. Çalışmaya göre:

1. Primer tümör tipi, metastazın yaygınlığı ve sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerdir.
2. Endoprotez cerrahisi, uzun dönem sağ kalımı desteklerken, intramedüller çivi gibi daha az girişimsel yöntemler kısa yaşam beklentisi olan hastalar için uygundur.
3. Postoperatif radyoterapi, lokal rekürrens oranlarını azaltabilir ancak yara iyileşmesini geciktirebilir.
4. Sigara kullanımı ve komorbiditeler, hastalığın progresyonunu hızlandırarak sağkalımı kısaltmaktadır.
5. Metastatik kemik tümörlerinde primer malignitenin tanı anında bilinmiyor olması yaşam süresi açısından olumlu bir faktör olarak görülmesine de olumsuz bir etken olarak da değerlendirilmemelidir.

İleride yapılacak prospektif çalışmalar hem tedavi modaliteleri hem de sağ kalım ve fonksiyonel sonuçlar açısından daha anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

6.KAYNAKLAR

- Bacci, G., Longhi, A., Versari, M., Mercuri, M., Briccoli, A., Picci, P., & Ferrari, S. (2006). Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*, 106(5), 1154-1161.
- Bickels, J., Kollender, Y., Wittig, J. C., & Meller, I. (2009). Diagnosis and treatment of skeletal metastases. *Current Opinion in Oncology*, 21(4), p: 371–378.
- Browman, G. P., Wong, G., Hodson, I., Sathya, J., Russell, R., Skingley, P., & Levine, M. N. (1993). Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 328(3), 159-163.
- Brown, J. E., & Coleman, R. E. (2006). The role of bisphosphonates in breast cancer: the present and future. In: *Seminars in Oncology*, 33(2 Suppl 7), S10-S16.
- Coleman, R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. In: *Clinical Cancer Research*, 12(20), 6243s-6249s.
- Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., & Herrstedt, J. (2014). Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. S:195-S203
- Costa L., Badia X., Chow E., Lipton A., Wardley A. (2008). Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. In: *Support Care Cancer*. 2008;16(8):879–89.
- Du, B., & Shim, J.S. (2016). Targeting Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer. *Molecules*, 21(7), 965.
- Erkilinç, G., Tan, A., Tosyalı, H. K., & Temiz, P. (2024). Kemiğе metastaz yapan tümörlerin tek merkezli 13 yıllık retrospektif analizi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 40(2), 49-56.
- Even-Sapir, E. (2005). Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(8), 1356–1367.
- Ferrara, P. E., Ariani, M., Codazza, S., Aproxitola, A., Polisano, D., & Ronconi, G. (2024). Modular Universal Tumor and Revision System Prostheses in Patients with Bone Cancer of the Lower Limbs: A Narrative Review of Functional Outcomes. *Cancers*, 16(19), 3357.
- Fidler, I. J. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer*, 3(6), 453–458.

Fourney, D. R., Frangou, E. M., Ryken, T. C., et al. (2003). Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(8), 1452–1459.

Gielen JL., De Schepper AM., Vanhoenacker F., ve ark. (2004). Magnetic resonance imaging of bone tumors and tumor-like lesions of the musculoskeletal system. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1809–20.

Greenspan A. (2006). *Orthopedic Imaging: A Practical Approach*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, p:707-715

Greenspan, A. (2007). *Orthopedic Imaging: A Practical Approach* (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins, p:673-677

Guzik, G. (2016). Treatment outcomes and quality of life after the implantation of modular prostheses of the proximal femur in patients with cancer metastases. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*, 18(3), 231-238.

Harrington, K. D. (1986). Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 58(S14), 570–575.

Harrington, K. D. (1995). Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 76(10), 2067-2077.

Hashimoto, K., Nishimura, S., Takahashi, D., & Kawai, A. (2024). Treatment algorithm for metastatic malignancies in the lower extremities: A retrospective study. *Molecular and Clinical Oncology*, 10(6), 2749.

Katagiri H., Takahashi M., Wakai K., ve ark. (2005) Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87-B(5):698–703.

Katagiri, H., Takahashi, M., Inagaki, J., Kobayashi, H., Sugiura, H., & Yamamura, S. (1999). Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer*, 86(3), 533-537.

Kessenbrock, K., Plaks, V., & Werb, Z. (2010). Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 141(1), 52–67.

Kingsley, L. A., Fournier, P. G., Chirgwin, J. M., & Guise, T. A. (2007). Molecular biology of bone metastasis. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(10), 2609–2617.

Klimo, P., Thompson, C. J., & Kestle, J. R. (2003). A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neurosurgical Focus*, 15(5), E2.

Krandsdorf MJ., Murphey MD. *Imaging of Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

- Kuchuk, I., Hutton, B., Moretto, P., Ng, T., Addison, C. L., & Clemons, M. (2013). Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients—Experience from a single cancer centre. *Journal of Bone Oncology*, 2(4), 137–144.
- Kyle, R. A., & Rajkumar, S. V. (2004). Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 351(18), 1860–1873.
- Ladenstein, R., Pötschger, U., & Le Deley, M. C. et al. (2010). Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(20), 3284–3291.
- Lipton, A. (2006). Biomarkers of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 32(3), 192–197.
- Loblaw DA., Laperriere NJ. (2005). Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2028–37
- Lodwick, G. S. (1980). A system for the grading of the radiological appearances of solitary bone lesions with special reference to the zone of transition. *Clinical Radiology*, 31(4), 441–449.
- Lu, X., & Kang, Y. (2010). Hypoxia and hypoxia-inducible factors: Master regulators of metastasis. *Clinical Cancer Research*, 16(24), 5928–5935.
- Lutz, S., Balboni, T., Jones, J., Lo, S., Petit, J., Rich, S. E., ... & Hahn, C. (2017). Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 7(1), 4-12.
- Mankin HJ., Lange TA., Spanier SS. (1982). The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64(8):1121–7.
- Mankin, H. J., Lange, T. A., & Spanier, S. S. (1996). The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 78(5), 656–663.
- Maris, J. M. (2010). Recent advances in neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 362(23), 2202–2211.
- Matsumoto K., Hukuda S., Ishizawa M., ve ark. The role of angiography in musculoskeletal tumors. (1986). *Skeletal Radiol*. 1986;15(5):345–50.
- Mavrogenis, A. F., Pala, E., Angelini, A., Calabrò, T., & Ruggieri, P. (2016). Survival analysis of modular megaprotheses in metastatic bone disease. *Orthopedics*, 39(2), e289-e298.
- Meyers, P. A., & Gorlick, R. (1997). Osteosarcoma. *Pediatric Clinics of North America*, 44(4), 973–989.

Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2(8), 584–593.

Müller, D., Stäbler, A., & Lübke, H. (2013). Imaging of bone metastases: An update. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 17(4), 427–438.

Pala, E., Trovarelli, G., Calabrò, T., Angelini, A., Abati, C. N., & Ruggieri, P. (2013). Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *Journal of Surgical Oncology*, 108(6), 403–408.

Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., et al. (2005). Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *The Lancet*, 366(9486), 643–648.

Piccirillo, J. F., Tierney, R. M., Costas, I., Grove, L., & Spitznagel, E. L. (2004). Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*, 291(20), 2441–2447.

Roodman, G. D. (2004). Mechanisms of bone metastasis. *The New England Journal of Medicine*, 350(16), 1655–1664.

Schajowicz, F., & Malghem, J. (1999). Bone tumors: diagnosis and treatment. Springer-Verlag. p: 98-115

Schuster, J. M., Grady, M. S., & Gokaslan, Z. L. (2010). Minimally invasive techniques in the management of spinal metastases. *Neurosurgery Clinics of North America*, 21(1), 77–84.

Silverberg, S. J., Walker, M. D., & Bilezikian, J. P. (2009). Primary hyperparathyroidism. *The Lancet*, 374(9705), 145–158.

Smith MR., Saad F., Coleman R, et al. (2012) Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9810):39–46.

Smith, B.N., & Bhowmick, N.A. (2016). Role of EMT in Metastasis and Therapy Resistance. *Journal of Clinical Medicine*, 5(2), 17.

Taichman, R. S., Cooper, C., Keller, E. T., Pienta, K. J., Taichman, N. S., & McCauley, L. K. (2002). Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone. *Cancer Research*, 62(6), 1832–1837.

Taira, A. V., Herfkens, R. J., Gambhir, S. S., Quon, A., & Fischbein, N. J. (2010). Detection of skeletal metastases: review of current modalities. *Clinical Nuclear Medicine*, 35(10), 660–664.

Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 147(2), 275–292.

Türk Radyoloji Seminerleri. (2021). Kemik metastazları, 9(3), 137-145.

Valastyan, S. & Weinberg, R. A. (2011). Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 147(2), 275–292.

Vihinen, P., & Kähäri, V.M. (2002). Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets. *International Journal of Cancer*, 99(2), 157–166.

Vihinen, P., & Kähäri, V.M. (2002). Matrix metalloproteinases in cancer: Prognostic markers and therapeutic targets. *International Journal of Cancer*, 99(2), 157–166.

Weber K., Springfield DS. (2010). American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), p:899-915.

Weilbaecher KN., Guise TA., McCauley LK. (2011). Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411–25.

Weinstein, J. N. (2008). Spine oncology: surgical management of spinal tumors. *Cancer Control*, 15(2), 120–128.

Wong, D. A., Fornasier, V. L., & MacNab, I. (1990). Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine*, 15(1), 1-4.

Zhang, J., & Dai, Q. (2021). Bone metastases: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Oncology*, 11, 684543.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.09.2024-E.399709



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu



100
TÜRKİYE CUMHURİYETİ'NİN YÜZÜNCÜ YILI

Sayı : E-43012747-050.04-399709 - 67
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

19.09.2024

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fevzi SAĞLAM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

İlgi : 22.08.2024 tarih ve 67 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Primeri Kemik Dışı Olan Metastatik Kemik Tümörlerinde Prognoz ve Surveye Etki Eden Faktörler**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
19.09.2024

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSPL2M3MYK Pin Kodu: 03982
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No 264 295 6630 Faks No 264 295 6629
e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Takip Adresi: <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&eD=BSPL2M3MYK&eS=399709>

Bilgi için: Hasan Konak
Unvanı: Surekli İşçi

