

Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım

Alpaslan MAYADAĞLI,¹ Güven BULUT,² Kemal EKİCİ¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Giriş

İskelet metastazları tüm malign kemik lezyonlarının %70-80'ini oluşturur. Primer kemik tümörleri ile kıyaslandığında iskelet metastazları çok daha fazla görülür. Tanısı konan her adenokarsinomun yaklaşık olarak 1/3'ü iskelet metastazı yapar. Kemik, diğer filtrasyon organları olan akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir.^[1] Kemiklerde tümör metastazı doğrudan invazyon, lenfatikler, hematojen ya da doğal geçitler yolu ile olabilir. Hematojen yol en sık görülenidir. Primer tümörden dolaşıma kaçan herhangi bir hücre metastaz odağı oluşturabilir. Bu çok yönlü bir süreçtir. Bu süreçte kollajenaz, hidroksilaz, katepsin D ve proteaz gibi degradatif enzimlerin fonksiyonu önemlidir.^[2]

İskelet metastazlarında klinik oldukça farklıdır. Bu hastalarda sistemik yaklaşım genellikle doğru tanıya götürür (Şekil 1).^[3] Kemik metastazı tanısı konulan hastalardan ancak %3-4'ünde biyopsi yapılmasına rağmen primer tümör bulunamayabilir.^[4] Tüm kanser türleri kemiğe metastaz yapmasına rağmen, başta prostat ve meme olmak üzere akciğer, böbrek ve tiroid kanserleri metastazların %80'ini oluşturur. Bu hastaların ancak %20'sinde yaşamlarının belli dönemlerinde kansere bağlı metastaz tespit edilir. Meme kanserinde hastaların ilerleyen dönemlerinde kemik metastazı gelişmesi oranı %85'lerde iken, bu oran prostat kanserinde %50-70'lerdedir.^[5,6]

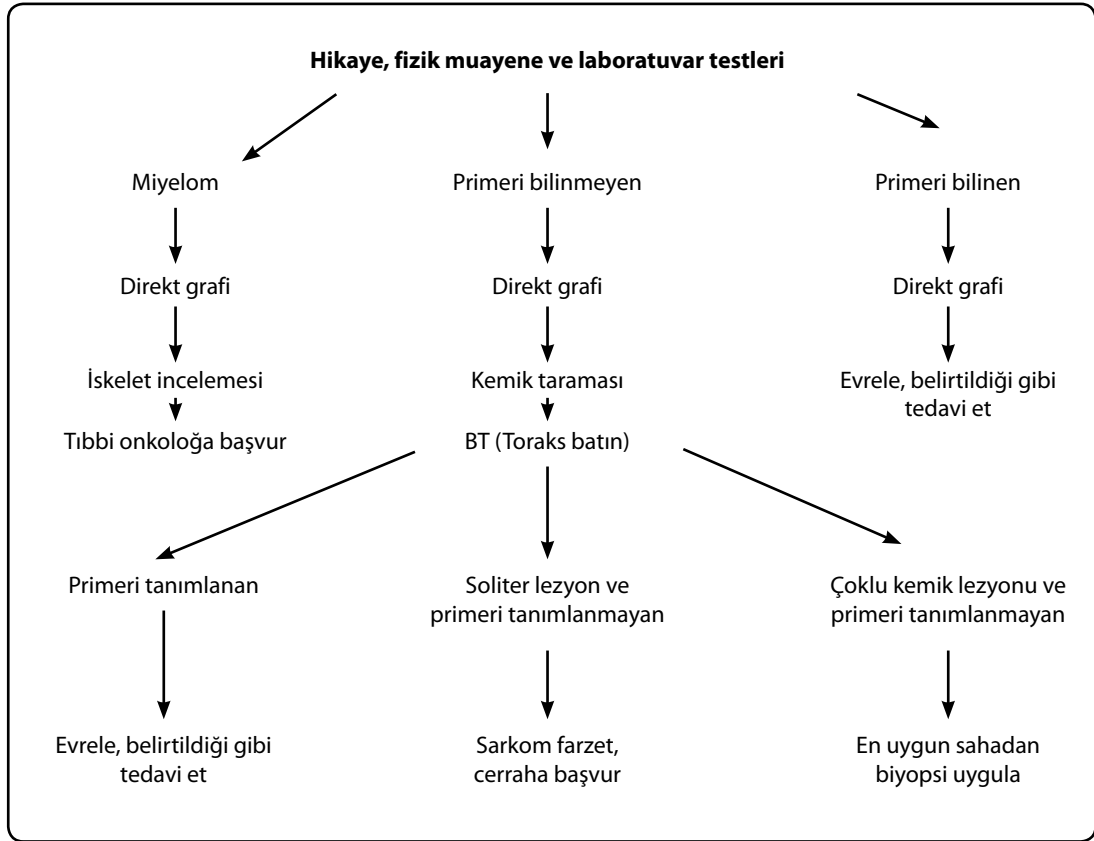
Yerleşim ve Klinik

Karaciğer ve akciğer metastazlarından sonra iskelet sistemi metastatik hastalık için üçüncü sık lokalizasyondur. Bu lokalizasyonlara metastaz ilerlemiş hastalığı gösterir. Tüm kemiklerde metastatik hastalık görülebilmesine rağmen, aksiyel iskelette appendiküler iskeletten daha fazla metastaz görülür. İskelet metastazları en sık omurga, kaburgalar, pelvis ve proksimal femura; daha az sıklıkla üst ekstremiteler ve kafa kemiklerine olur. Metastatik tutulum vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerde %15, kranyumda %14 olarak bulunmuştur. El ve ayaklara nadiren akciğer kaynaklı metastaz görülebilir. Bazı tümörler özellikle bazı kemiklere metastaz yaparlar. Örneğin, prostat kanseri genellikle aksiyel iskelet ve kemik pelvise metastaz yapar.^[3,7,8]

İskelet metastazlı hastaların temel yakınması ağrı olup ani başlayan, istirahat etmeyle geçmeyen ve hızla artan karakterdedir. Ağrının gece uykusundan uyandırması metastatik kemik hastalığı için önemli olabilir. Lezyonların yaklaşık %25'i ağrısız progresse olup kemik taraması ve radyolojik taramayla tespit edilirler.^[9] Klavikula veya kaburgalar gibi düz kemiklerdeki lezyonlar uzun süre asemptomatik seyredip kendini patolojik kırıkla gösterebilirler. Kanserler osteoblastik, osteolitik ve mikst olmak üzere üç tipte metastaz yaparlar. Osteoblastik olanlar (prostat, mesane, mide) genelde ağrısız olup bunlarda patolojik kırık az görülür. Oste-

İletişim: Dr. Alpaslan Mayadağlı,
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2004

Başvuru tarihi: 30.02.2011
Kabul tarihi: 14.04.2011
e-posta: alpdag@hotmail.com



Şekil 1. Metastatik tümörlerde tanı algoritması.^[3]

olitik olanlar (akciğer, böbrek, tiroid) ise genelde ağrılı olup patolojik kırık riskleri fazladır. Meme, testis, over, serviks ve bazı akciğer kanserlerinin metastazları ise mikst tipte olabilir.

Spinal kemik metastazı daha çok ön veya orta kolonu tutmakla birlikte herhangi bir yeri tutabilir. Kırık yaşın üstünde ön kolonu tutan lezyonlarda ayırıcı tanıda metastatik hastalık, enfeksiyon, multipl miyelom, metabolik kemik hastalığı, hemanjiyom ve osteoporotik kompresyon kırıkları akla gelmelidir. Ön kolon anterior longitudinal ligament, vertebra korpusunun ön 2/3 bölümü ve annulus fibrozus ile nukleus pulpozusun ön 2/3 bölümünden oluşur. Orta kolon posterior longitudinal ligament, vertebra korpusunun arka 1/3 bölümü ve annulus fibrozus ile nukleus pulpozusun 1/3 arka bölümünü içermektedir. Spinal metastazların çoğu asemptomatik olmasına rağmen ağrı ve nörolojik disfonksiyon sık görülür. Bunun nedenleri ise tümör kitlesi nedeniyle vertebra korteksinin ekspansiyonu, tümörün çevresindeki sinir köklerine bası veya invazyon, patolojik kırık, spinal instabilite ve spinal kord basısıdır.^[10] Ağrı progresif ve geçmeyen tarzda olup is-

tirahat ve gece ağrısı şeklindedir. Radiküler ağrı disk herniasyon ağrısı ile karışabilir. Kuvvetsizlik ve kavrama gücünde azalma nörolojik disfonksiyonun ilk belirtileri olabilir. Genişleyen yumuşak doku kitlesi nedeniyle veya vertebral kollapsa bağlı olarak spinal kordun bası altında kalması, spinal kanala kırık fragmanlarının bası yapması ya da intradural metastaz nedeniyle miyelopati görülebilir.^[10]

Pelvisin ağırlık taşıyan kısımlarını tutan patolojik lezyonlar hareketle artan ağrıya neden olur. Proksimal femur appendiküler iskelette en sık kemik metastazının görüldüğü yerdir. Patolojik kırık proksimal femurda oldukça sıktır. Bunların %50'si femur boynunda, %30'u subtrokanterek bölgede ve %20'si intertrokanterek bölgededir.^[3]

Tüm kemik metastazlarının %10-15'i üst ekstremitelerde görülür. Üst ekstremitelerde en çok tutulan bölge humerustur. Üst ekstremitelerde metastazlarında patolojik kırık ve ağrı sık görülür. Rutin kemik taramaları ve akciğer grafileri esnasında rastlantısal olarak tespit edilebilirler.^[3]

Görüntüleme Yöntemleri

İskelet malignitesinden şüphelenilen tüm hastalarda lezyonun düz radyografileri elde edilmelidir. Benign lezyonlarda kemik taramalarında tutulum olabilir. Düz radyografiler anormal sintigrafik tutulumu olan hastalarda encondromu gösterebilir. Bu lezyonların düz grafilelerle değerlendirilmesi gereksiz biyopsi uygulamalarını engelleyecektir. Agresif görünümlü primer soliter kemik tümörlerini direkt radyografilerle değerlendirmek daha zordur. Radyografik olarak agresif görünümlü soliter bir lezyon saptandığında daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Radyografik olarak kemik destrüksiyonunun görülebilmesi için %40-50 trabeküler kemik harabiyetinin olması gerekmektedir. Omurga ve skapula gibi üç boyutlu anatomiye sahip kemiklerde malignite düşünülüyorsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmalıdır. MRG tümörün yumuşak doku komponentini ve kemik iliğini, BT ise kortikal değişiklikleri göstermede daha duyarlıdır.^[11,12]

Kemik sintigrafisi kemik harabiyetini göstermede direkt radyografilerden daha duyarlıdır.^[11] Bilinen kanser öyküsü olan hastalarda ağrı olması ve anormal radyografik bulgu olması durumunda kemik taraması yapılmalıdır. Kemik tutulumu monostatik veya polistatik olabilir. Monostatik kemik tutulumunda odak bulunana kadar primer tümör gibi yaklaşılır. Polistatik kemik tutulumunda metastatik hastalık veya metabolik kemik hastalığı düşünülmalıdır.

Qu ve ark.nın^[13] yaptığı metaanalizde, 2940 hastayı kapsayan 17 çalışmanın verilerine göre, FDG-PET-CT akciğer kanserinin kemik metastazlarını saptamada MRG ve sintigrafiden daha üstün bulunmuştur.

Biyopsi

Öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, ilgili kemiğin ve akciğerin iki yönlü grafisi, kemik sintigrafisi, akciğer karın ve pelvis tomografisi ile olguların %85'inde primer tümör tanımlanabilir. Buna karşın birçok hastada iskelet metastazının kesinleşmesi için biyopsiye ihtiyaç vardır. Rougraff ve ark.^[14] 40 olguluk bir seride, primeri bilinmeyen metastatik lezyondan yapılan biyopsinin olguların sadece %65'inde primer tümörü tanımlayabildiğini göstermişlerdir. Çoklu kemik lezyonu olan ve primer tümörü tanımlanmış hastalarda metastazdan şüphedecek kesin kanıtlar varsa çoğu hekim rahatlıkla biyopsi uygular.

Primer kemik sarkomlarında, biyopsinin rezeksiyonu yapacak cerrah tarafından yapılmaması çok ağır sonuçlara neden olur. Primer sarkom düşünülen olgularda yapılacak biyopsi ileride uygulanacak ekstremitelerde koruyucu girişimlere engel olmayacak şekilde planlanmalıdır.^[3] İskelet metastazından şüphede edilen hastada biyopsi örneklerinin elde edilme teknikleri ince iğne aspirasyonu, kor iğne biyopsisi ve insizyonel biyopsiyi içerir. En uygun biyopsi tekniği lezyonun yerine, boyutuna, karsinom öyküsünün olup olmamasına, primer tümörün tanısına, cerrahın ve patologun deneyimine göre değişir. Her olguda tanı için yeterli miktarda doku alınmalıdır.

Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçleri primeri bilinmeyen kemik metastazlarında tümörün tespitinde yararlı olabilirler. Karsinoembriyojenik antijen (CEA), CA 19-9 ve CA 12-5'in kanser taramasında rolleri olmasına rağmen, özgünlüklerinin düşük olması nedeniyle primer tümör araştırmasında anlamlı değildirlir.^[2] Mikst tip kemik lezyonu olan bir kadında CEA ve CA 27-29 yüksekliği meme kanserinden şüphede ettirir. Elli yaşın üzerindeki bir hastada blastik veya sklerotik görünüm veren ve primeri bilinmeyen kemik metastazında prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği prostat kanserine işaret eder. Alfa fetoprotein (AFP) normal bireylerde de yüksek olmakla birlikte, özellikle seviyesinin 1000 ng/ml'nin üzerinde olması karaciğer kanseri, teratokarsinom ve embriyonel hücreli kanseri düşündürür. Aynı şekilde human koryonik gonadotropin (HCG) düzeyi normal bireylerde de yükselmesine rağmen, genital kanserler akılda tutulmalıdır.^[3]

Hiperkalsemi

Primer malignitesi bilinmeyen kemik metastazı olan hastalar ilk olarak hiperkalsemiye bağlı yakınmalarla hastaneye başvurabilirler. 498 meme kanserli hastayı inceleyen bir çalışmada, ilk kemik metastazı olan olguların %17'sinde hiperkalsemi saptanmıştır.^[15] Kalsiyum düzeyinin 15 mg/dl'nin üzerine çıkması durumunda kardiyak aritmi gelişebilir ve acil olarak tablo düzeltilmelidir. Kalsiyum düzeyinin 13 mg/dl'nin üzerinde ve serum fosfor düzeylerinin normal olması durumunda böbrek, akciğer, cilt, kalp ve damarlarda ektoptik kalsifikasyonlar gelişir ve santral sinir sistemine ait yan etkiler oluşur.

Tedavide Genel Prensipler

Metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde amaç beş

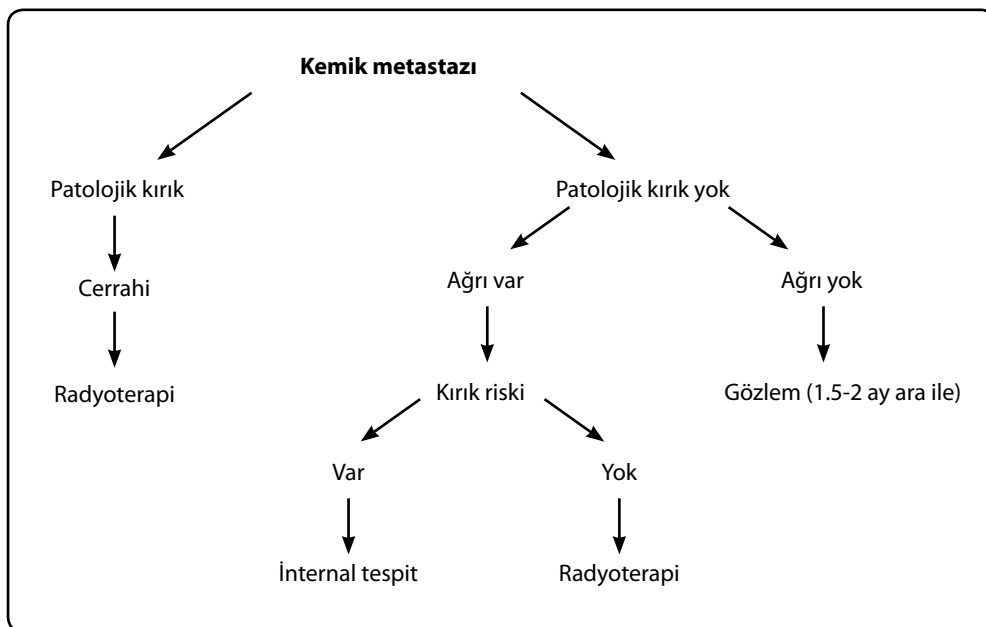
ana başlık altında toplanabilir. Bunlar ağrıyı azaltmak, patolojik kırık gelişmesini önlemek, mobilite ve fonksiyonu iyileştirmek, yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Metastatik kemik tümöründe patolojik kırık geliştikten sonra sağkalım azalmakla beraber ortalama 19 aydır (prostat 29 ay, meme 23 ay, böbrek 12 ay, akciğer 4 ay). Tüm karsinomların %9'unda patolojik kırık gözlenir.^[3,16] Metastatik kemik tümörlerinin cerrahi planlamasında aşağıdaki tedavi algoritmasını izlemek faydalı olacaktır (Şekil 2).^[3]

Patolojik kırık riski kriterleri diyafizer kortekste %50'den fazla destrüksiyon, %50-75 metafizer destrüksiyon, subtrokantetik bölgede permeatif destrüksiyon ve radyoterapiye rağmen devam eden ağrıdır. Patolojik kırık risk kriterlerinin varlığında internal tespit uygulanmalıdır. Uzun kemiklerin patolojik kırık risk skorlamasında, 1989 yılında Mirels'in^[17] önerdiği 12 puanlık skorlama sistemine göre, skoru 8'in üstündeki kırıklar yüksek riskli olup internal tespit gerektirirken, 7'nin altındaki lezyonlarda radyoterapi yeterlidir (Tablo 1).

Risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi ile yapılacak profilaktik internal tespit patolojik kırığı ve buna bağlı fonksiyon kaybını önler.^[16] Sağ kalımın 6 haftadan uzun olması, hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olması, yapılacak internal tespit sonrası mobilizasyon beklentisinin olması, fokal kemik lezyonunun proksimal ve distalindeki kemiğin yapısının ve kalitesi-

nin internal tespiti destekleyebilmesi ve yeterli dozda radyoterapiden sonra 4 hafta geçmesine rağmen ağrının devam etmesi durumlarında internal fiksasyon uygulanabilir.^[3] Bazı hastalarda sağkalımın uzun olması nedeniyle, tümörün progresyonu sonrası sadece internal tespit uygulanan patolojik kırıklarda implant yetmezliği gelişebileceğinden, ameliyat sonrası radyoterapi de tedaviye eklenmelidir. Rades ve ark.nın^[18] yaptığı bir randomize çalışmada spinal kord kompresyonu gelişen 67 hastaya cerrahi sonrası radyoterapi, 134 hastaya ise sadece radyoterapi sonuçları kıyaslanmıştır. Motor fonksiyonda iyileşme cerrahi sonrasında radyoterapi alan grupta %22 bulunurken sadece radyoterapi alan grupta %16 bulunmuştur (p=0.25). Tedavi sonrası ambulasyon oranı %67'ye %61 (p=0.68), non-ambulatuvar hastaların yeniden ambulasyon kazanması %29'a %19 (p=0.53), bir yıllık lokal kontrol oranları %85'e %89 (p=0.87), bir yıllık genel sağkalım %38'e %24 (p=0.20) bulunmuştur.

Metastatik kemik tümörlerinde radyoterapi öncelikle tercih edilen tedavi yöntemidir. Etkisini kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşturarak gerçekleştirirken, fibröz doku proliferasyonu, kollajen fibrillerin oluşumu ve kanlanmayla birlikte osteoblastik migrasyon ve aktiviteyi artırarak gösterir. Kemik metastazlarında palyatif radyoterapi yapılmasındaki amaç yeni kemik oluşumu ve ağrı palyasyonu sağlamak, ayrıca yeni yayılımı önlemektir. Prostat ve meme kanser-



Şekil 2. Metastatik tümörlerde cerrahi tedavi algoritması.^[3]

Tablo 1. Mirels'in^[17] önerdiği 12 puanlık skorlama sistemi

Değişken	Skor		
	1	2	3
Yerleşim	Üst ekstremitte	Alt ekstremitte	Trokanterik bölge
Ağrı	Hafif	Orta	Mekanik
Lezyon tipi	Blastik	Mikst	Litik
Diyaforze göre lezyonun çapı	1/3'den az	1/3-2/3	2/3'den fazla

lerinin kemik metastazları radyoterapiye oldukça duyarlıyken, hipernefroma metastazları ise dirençlidir.^[19] Standart radyoterapide genellikle günlük 1.8-2 Gy dozlar kullanılmasına rağmen, kemik metastazlarında radyoterapi günlük 3 Gy, 10 fraksiyonda, toplam 30 Gy olacak şekilde kullanılır. 5x4 Gy, 1x10 Gy, 1x8 Gy gibi uygulamalar da palyatif kemik tedavilerinde kullanılabilir. Wu ve ark.nın^[20] yaptığı bir metaanalizde 16 randomize çalışmada kemik metastazlarında uygulanan farklı tedavi rejimleri karşılaştırılmış, kemik metastazlarında uygulanan radyoterapi rejimleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.

Metastatik kemik hastalığında kemik destrüksiyonu daha çok osteoklastların aktivasyonuna bağlıdır. Bu nedenle osteoklastik kemik destrüksiyonun önlenmesi için çoğu hastada antirezorptif ajanlar (zoledronat, pamidronat, klodronat, etidronat gibi bifosfonatlar) kullanılmaktadır. Bu hastalarda N telopeptid (NTX) ve C telopeptid seviyesi kemik yıkımının göstergesi olarak kullanılabilir. Bifosfonatların kemik metastazlarında kullanımının amacı kemikle ilgili olayları önlemek, kemik ağrılarını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Randomize çalışmalarda zoledronik asit kullanımı ile meme kanseri, multipl miyelom, akciğer kanseri, prostat kanseri ve diğer solid tümörlerde iskelet ile ilgili olaylarda azalmalar gösterilmiştir. Faz III çalışmalarda klodronat ve pamidronat kullanımının meme kanseri ve multipl miyelom hastalarında kemik komplikasyonlarına karşı etkinliği kanıtlanmıştır. Devam eden çalışmalarda, bifosfonatların adjuvan klinik yararı ve kansere bağlı kemik lezyonlarının tedavisinde kullanımı tartışılmaktadır.^[21,22]

Meme ve prostat kanserlerinin kemik metastazlarında hormonoterapi de faydalı olabilir. Meme kanserinde özellikle östrojen ve progesteron pozitif hastalarda tamoksifen kullanımı, prostat kanserinde östrojen ve antiandrojen kullanımı faydalı olabilir. Neovaskülarizasyon

yonu fazla olan tiroid, böbrek ve multipl miyelom kemik metastazlarında cerrahi öncesi embolizasyon faydalı olabilir.^[3,12]

Multipl kemik metastazında, özellikle kemoterapi ve hormonal tedaviye yanıt vermeyen olgularda, radyonüklit tedavi faydalı olabilir. Radyofarmasötik olarak samarium-153, strontium-89, rhenium-186 etidronat kullanılabilir. Radyonüklit tedavi ile tek seferde bütün metastatik bölgeler tedavi edilebilir. Bu tedavi şekli radyoterapi kadar etkili olup, doğrudan metastaz üzerine etkilidir.^[23]

Tedavi Algoritması

Maligniteye bağlı kemik metastazlarında klinisyen sistematik bir yaklaşımla doğru tanı için klinik ve radyolojik verileri sorgulamalıdır. İskelet metastazları olan kanser hastaları kliniğe üç şekilde başvurabilirler. Birincisi, primer tümörü bilinen hastaların ağrı nedeniyle ya da şüpheli radyolojik bulgu ve patolojik kırıkla başvurusudur. İkincisi, primer tümörü bilinen hastalarda rastgele yakalanan asemptomatik kemik metastazlarıdır. Üçüncü olarak ise, primeri bilinmeyen kemik metastazı ile başvuran hastalardır. Kemik metastazından şüphelenilen hastalarda öncelikle iyi bir öykü ve fizik muayeneden sonra görüntüleme ve laboratuvar çalışmalarından faydalanılır. Özellikle hastanın ağrısı iyice irdelenmelidir. Hastaya tüm sistemleri içeren genel bir muayene yapılmalıdır. Böylece elde edilebilecek bulgularla primeri bilinmeyen kemik metastazlarında primer odağa ulaşılabilir.

Primer Tümörü Bilinen Hastaların Değerlendirilmesi

Primer tümörü bilinen hastalar uzun hastalısız bir dönem sonrası iskelet metastazı ile başvurabilirler. Kanser hastalığı öyküsü olan hastalar uzun yıllar sonra bile kas, iskelet yakınmaları ile başvururlarsa kemik metas-

tazına yönelik araştırma yapılmalıdır. Klinisyen iyi bir öykü ve fizik muayeneden sonra kemik metastazından şüphelenirse iki yönlü direkt radyografiler istemelidir. Radyografik incelemede iyi huylu bir lezyondan şüphelenilirse 1.5-2 ay sonra hasta yeniden değerlendirilmeli, destrüktif bir kemik lezyonu tespit edilirse kemik taraması yapılmalıdır. Sintigrafi, radyolojik değişimler ortaya çıkmadan, kemik metastazını daha erken ortaya çıkarabilir. Polistatik kemik metastazı varsa direkt radyografilerle patolojik kırık riski olan yerler araştırılmalıdır. Patolojik kırık riski olan hastalarda cerrahi stabilizasyon esnasında alınan biyopsi örneği ile tanı doğrulanmalıdır. Kırık riski yoksa ve tanıda şüphe varsa en uygun yerden biyopsi yapılmalıdır. Tanı şüphesi yoksa hasta radyoterapi ve kemoterapi için değerlendirilmelidir. Polistatik kemik tutulumunda biyopsi öncesi MRG ve BT'den yararlanılabilir. Hastada primer kemik tümörü tespit edilirse, cerrahi rezeksiyon için değerlendirilmelidir.

Primer Tümörü Bilinmeyen Hastaların Değerlendirilmesi

Destrüktif kemik lezyonu olan hastalarda en çok metastatik hastalık görülür. Bunu multipl miyelom, malign fibröz histiyositom ve sekonder osteosarkom izler. Primeri bilinmeyen kemik metastazı ile başvuran hastalarda primer odak araştırması için detaylı bir öykü ve iyi bir muayene yapılmalıdır. Laboratuvar çalışmalarında serum kalsiyum, alkalin fosfataz, asit fosfataz ve fosfor seviyeleri yüksek olmasına rağmen özgün değildir. Serum ve idrar protein immün-elektroforezi multipl miyelomlu hastaların ayırıcı tanısında faydalıdır. Tam kan sayımında anemi olması hematolojik ve gastrointestinal maligniteyi düşündürülebilir. Primer tümörü düşündüren bulgu yoksa kemik sintigrafisi ile toraks ve batin BT görüntülemeleri istenebilir. Primer tümörü bilinmeyen iskelet metastazlı 40 hastayı içeren bir çalışmada, toraks ve batin BT'si ile 11 hastada (%28) primer tümör tespit edilmiştir.^[14] Primer tümörü yakalanmadan kemik metastazı yapan olguların çoğu akciğer ve böbrek kaynaklıdır.^[24] Yanagawa ve ark.nin^[25] yaptığı retrospektif bir çalışmada primeri bilinmeyen kemik ve yumuşak doku metastazı olan 71 hastada FDG-PET-CT'nin primer tümörü saptamadaki rolü araştırılmıştır. Çalışmaya göre primer odak araştırmasında konvansiyonel çalışmalarla FDG-PET-CT arasında duyarlılık açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. FDG-PET-CT'nin primer tümör araştırması bakımından konvansiyonel çalışmalardan üstün olmayıp, sadece tümör evrelemesi için faydalı olabileceği belirtilmiştir. Prime-

ri bilinmeyen kemik metastazında, yapılan bütün araştırmalara rağmen primer odak bulunmazsa, klinik olarak primer kemik tümörü gibi yaklaşılmalıdır.

Sonuç olarak, primeri bilinen hastalarda uzun sağkalımdan dolayı metastatik kemik hastalığı gözden geçirilmemelidir. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında ise, ayrıntılı sistematik bir yaklaşımla primer odak araştırılarak gerekli tedaviler planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am* 2000;31(4):515-28, vii.
2. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115(8):623-38.
3. Erler K. Metastatik tümörlere ortopedik yaklaşım. *TOTBİD Dergisi* 2005;4(3-4):87-95.
4. Brage ME, Simon MA. Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone tumors. *Orthopedics* 1992;15(5):589-96.
5. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3(1):74-85.
6. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Reñor HJ. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(396):191-6.
7. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM. Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68(5):743-6.
8. Libson E, Bloom RA, Husband JE, Stoker DJ. Metastatic tumours of bones of the hand and foot. A comparative review and report of 43 additional cases. *Skeletal Radiol* 1987;16(5):387-92.
9. Wagner G. Frequency of pain in patients with cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:64-71.
10. Weinstein JN. Differential diagnosis and surgical treatment of pathologic spine fractures. *Instr Course Lect* 1992;41:301-15.
11. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;80:1595-607.
12. Ofluoglu O, Boriani S, Gasbarrini A, De Iure F, Donthineni R. Diagnosis and planning in the management of musculoskeletal tumors: surgical perspective. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(2):185-90.
13. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of (18)FDG-PET-CT, (18)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2011; Epub 2011 Feb 25. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.126.
14. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993;75(9):1276-81.

15. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1588-94.
16. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop Relat Res* 1995;312:120-35.
17. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:256-64.
18. Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adami-etz IA, Kazic N, et al. Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression from Unfavorable Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):e861-e868. Epub 1 December 2011.
19. Janjan NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1628-45.
20. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):594-605.
21. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2011;49(1):50-5.
22. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer* 2006;14(5):408-18.
23. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75(3):258-70.
24. Simon MA, Finn HA. Diagnostic strategy for bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993;75(4):622-31.
25. Yanagawa T, Shinozaki T, Iizuka Y, Takagishi K, Watanabe H. Role of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. *J Bone Joint Surg [Br]* 2010;92(3):419-23.