

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Klinik Şefi
Doç. Dr. Serir AKTOĞU ÖZKAN

KLİNİK FAKTÖRLERİN, TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİNİN,
KEMİK DÖNGÜSÜ BELİRLEYİCİLERİNİN AKCİĞER KANSERİNDE
KEMİK METASTAZINI SAPTAMADAKİ ROLLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seçil KEPİL ÖZDEMİR

İZMİR-2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak hazırladığım bu klinik çalışmayı sunarken, uzmanlık eğitimim boyunca kişiliği, klinik bilgi ve deneyimleriyle bana örnek olup bilgi ve becerilerimi artırmamda büyük katkıları olan değerli hocam; **Sayın Doç. Dr. Serir AKTOĞU ÖZKAN'a**,

Şef yardımcısı olarak da birlikte çalışma, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, idari konularda yardımlarını gördüğüm hastanemiz değerli başhekimi; **Sayın Dr. Ali Kadri ÇIRAK'a**,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hastanemiz klinik şefleri; **Sayın Dr. Gültekin TİBET, Sayın Dr. Ayşe ÖZSÖZ, Sayın Doç. Dr. Hüseyin HALİLÇOLAR, Sayın Dr. Salih Zeki GÜÇLÜ, Sayın Doç. Dr. Rıfat ÖZACAR, Sayın Dr. Emel PALA ÖZDEN, Sayın Op. Dr. Oktay BAŞOK'a**,

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kliniklerinde rotasyonlarımı yaptığım değerli klinik şefleri; **Sayın Doç. Dr. Leyla ASLAN, Sayın Dr. Nejat Ali COŞKUN, Sayın Dr. Engin ULUÇ'a**,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum kliniğimiz şef yardımcısı; **Sayın Dr. Enver YALNIZ'a**,

Bilimsel yönü ve deneyimlerini örnek aldığım, tezimin hazırlanmasında desteğini gördüğüm kliniğimiz başasistanı; **Sayın Dr. Onur Fevzi ERER'e**,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kliniğimiz başasistanları; **Sayın Dr. Gülsüm ARI, Sayın Dr. Güzin GÜLERCE'ye**,

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **Sayın Dr. Melih BÜYÜKŞİRİN**, asistanlığımın ilk yıllarında destek ve emekleri için **Sayın Dr. Atike KAYIK DEMİR, Sayın Dr. Sena YAPICIOĞLU'na**,

Uykuda solunum bozuklukları ve yoğun bakım konularında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım **Sayın Dr. Zeynep Zeren UÇAR'a**,

Yoğun bakım bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım **Sayın Dr. Cenk KIRAKLI, Sayın Dr. Pınar ÇİMEN'e**,

Uzmanlık tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı **Sayın Dr. Güneş ŞENOL, Sayın Ali ERİNKURT, Sayın Dr. Hakan KOPARAL, Sayın Dr. Engin ÖZBİLEK, Sayın Cumhuriyet ACAR'a**,

İzmir Göğüs Hastanesine Yardım ve İlmi Araştırmaları Teşvik Derneği'ne,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire ve personeline**,

Bana güç veren **aileme**, uzmanlık eğitimim süresince sonsuz destek ve özverisi nedeniyle **eşime**,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Seçil KEPİL ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Normal kemik ve kalsiyum döngüsü.....	6
2.2. Metastatik kemik hastalığının patofizyolojisi	11
2.3. Kemik metastazının klinik özellikleri	12
2.4. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri	13
2.5. Akciğer kanserinde kemik metastazı	20
2.6. Kemik sintigrafisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. SONUÇLAR	29
5. TARTIŞMA	46
6. ÖZET	54
7. KAYNAKLAR.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Akciğer kanseri günümüzde en sık görülen kanser türüdür ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanserden ölümlerin başında gelmektedir (1). Akciğer kanserinin evrenlenmesi, prognoz belirlenmesi ve uygun tedavinin seçilmesi için gereklidir. Metastaz varlığı saptanan olgularda, bazı istisnalar dışında, küratif cerrahi rezeksiyon şansı yoktur. Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların otopsi serilerinde, %75 olguda ilk relaps bölgesinin ekstratorasik olduğu saptanmıştır (2). Cerrahi rezeksiyon sonrası düşük sağkalım oranlarının nedeni, rezeksiyon sırasında tanımlanmamış metastaz varlığı olabilir. Buna rağmen, etkin, düşük maliyetli, hastaya zarar vermeyen, güvenilir bir metod olmaması, klinisyenlerin çoğunun, ekstratorasik metastaz taramasını rutin olarak uygulamamalarına neden olmaktadır.

Eğer öykü, fizik muayene, başlangıç laboratuvar test sonuçları negatifse, daha ileri incelemelerle, metastatik hastalık saptama olasılığı düşüktür (3). American Thoracic Society ve European Respiratory Society müşterek raporu (4), asemptomatik ve metastaz düşündüren diğer bulguları olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında, preoperatif beyin ve iskelet sistemi görüntülemesini önermemektedir. American College of Chest Physicians (ACCP) kılavuzunda (5) ise akciğer kanseri şüphesi ya da tanısı olan olgularda, tam klinik değerlendirmenin yapılması, klinik değerlendirmenin anormal olduğu olgularda veya evre 3A ve evre 3B olan olgularda, ekstratorasik metastaz taramasının yapılması önerilmektedir.

Akciğer kanserinde kemiğe metastaz sık görülen bir komplikasyondur. Kemiğin tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu, şiddetli kemik ağrısı, spinal kord basısı, hiperkalsemi, patolojik fraktürler gibi hem yaşam kalitesini bozan hem de prognozu kötü etkileyen komplikasyonların kaynağıdır. Bu nedenle kemik metastazının erken tanısı, akciğer kanserinin klinik yönetiminde önemli konulardan biridir. Günümüzde kemik metastazı tanısı ve evreleme, radyolojik görüntüleme yöntemlerine (sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, direkt radyografiler vs.) dayanarak yapılmaktadır. Bu işlemler, sınırlı sensitivite, sınırlı spesifisite, radyasyona maruziyet ve seri kullanımda yüksek maliyet gibi nedenlerle, kemik metastazının erken dönemde saptanması için sık monitorizasyon ve tedaviye yanıtın monitorizasyonu için uygun değildir. Tümör hücrelerinin çevredeki kemik hücreleri ile etkileşimi artmış kemik yıkımı ve / veya kemik yapımına neden olur. Bu hücresel süreçte, eğer laboratuvar yöntemleri ile saptanırsa, kemik döngüsünü ve kemik metastazı varlığını yansıtabilecek, bazı maddeler salınır (6).

Son yıllarda, Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP) ve Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX) gibi, bir takım, yeni biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri geliştirilmiştir. Tip 1 kollajenin yıkımı sırasında serbestleşen, çapraz bağlı C ve N telopeptidlerin (ICTP ve NTX) kemik için spesifik oldukları düşünülmektedir. Paget hastalığı, osteoporoz, primer hiperparatiroidizm gibi çeşitli metabolik kemik hastalıklarında, ICTP ve NTX düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, prostat karsinomu ve meme karsinomundan kaynaklanan kemik metastazlarının takibinde, bu belirleyicilerin, yararlı oldukları düşünülmektedir (7-10). Ancak, akciğer kanserli hastalarda, bu yeni belirleyicilerin klinik kullanımını gösteren az sayıda çalışma vardır (11-18).

Bu çalışmanın amacı; kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin, tüm vücut kemik sintigrafisinin, bazı biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicilerinin (Alkalen fosfataz, ICTP, NTX) akciğer kanserli olgularda kemik metastazını saptamadaki rollerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. NORMAL KEMİK VE KALSİYUM DÖNGÜSÜ:

2.1.1. Kemik döngüsü:

Kemik dokusu, birbirinden fiziksel ve biyolojik olarak farklı, iki yapıdan oluşur; kortikal ve trabeküler kemik. Kortikal (kompakt) kemik dışta yer alır, hücresel ve metabolik aktivitenin göreceli olarak az olduğu, sert mineralize matrikstir. Erişkinde total kemik kitlesinin % 85'ini kortikal kemik oluşturur, en yoğun olarak uzun kemiklerde bulunur. Kortikal kemiğin hacmi, periosteal kemik yapımı, haversian sistemdeki remodelling ve endosteal kemik yıkımı ile düzenlenir. Total kemik kitlesinin, kalan % 15'ini ise trabeküler (spongiyoz) kemik oluşturur, en yoğun olarak vertebra korpuslarında ve pelviste bulunur. Trabeküler kemiğin içinde kemik iliği yer alır (19). Trabeküler kemiğin yüzey alanı kortikal kemikten 8-10 kat daha fazladır. Kemikteki metabolik olaylar yüzey bağımlıdır; bu nedenle kemik döngüsü en fazla trabeküler kemikte gerçekleşir. Bu, neoplazileri de içeren kemik döngüsü bozukluklarının, en önce ve en yoğun olarak trabeküler kemikte görülmesinin nedenlerinden biridir (20).

Tüm kemik yüzeyleri, birbirinden farklı morfolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar, kollajen ve diğer kemik proteinlerinin yapımından sorumlu hücrelerdir. Ayrıca matriks mineralizasyonunda önemli rolleri vardır. Osteoklastlar ise multinükleer, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Bir kemik yüzeyine yapışarak ve asit ve lizozomal enzimler salgılayarak, mineralize kemiği degrade ederler (20).

Erişkinde, kemik döngüsü sürekli, ancak kemik yapımı ve yıkımının denge halinde olması nedeniyle, iskelet boyutlarında artış ya da azalma görülmez. Erişkinde kemik döngüsü, kemik yıkımı ve bunu takip eden kemik yapımından oluşur. Bu sayede, kemiğin kendi kendini onaran mekanizması oluşur ve strese adaptasyon sağlanır (20).

Sağlıklı bireylerde kemik döngüsü basamakları tanımlanmıştır (20-22).

1. Aktivasyon:

Osteoklastların kemik yüzeyinde bir odağa yerleşmesi olarak tanımlanır. Kemik döngüsünün görülebilen ilk basamağıdır. Osteoklastların yerleşeceği odağı belirleyen faktörler bilinmemektedir. Ancak kemiğin yorgunluk hasarı bir uyarı olabilir. Sağlıklı bireylerde her 10 saniyede bir aktivasyon başlar. Paratiroid hormon ve tiroid hormonları aktivasyon frekansını artırırken, gonadal steroidler ve kalsitoninler aktivasyonu inhibe ederler (20).

2. Rezorpsiyon:

Kemik rezorpsiyon fazı boyunca, osteoklastlar, 4-12 günde, derinliği 40-60 μm 'yi bulan erozyon kavitesi oluşturlar. Daha sonra multinükleer hücreler kaybolur, ve bunların yerini, bir miktar daha rezorpsiyon yapacak ve kavite yüzeyini düzleştirecek, mononükleer hücreler alır. Sonraki 7-10 gün boyunca, kollajenden fakir, proteoglikan, glikoprotein ve asit fosfatazdan zengin, dolgu maddesi kavitede depolanır. Bu periyod, 'tersine çevrilme (reversal) fazı' olarak adlandırılır ve osteoklast ilişkili kemik yıkımının durması ve kemik yapımının başlaması arasında geçen zamanı tarif eder (20).

3. Birleşme (coupling):

Yıkım ve tersine çevrilme fazları tamamlandıktan sonra, birleşme fazında, osteoblastlar bölgeye gelirler ve osteoid matriksi sentezlerler. Birleşme fazını başlatan sinyalin ne olduğu bilinmemektedir. Tersine çevrilme (reversal) hücreleri, erozyon kavitesinde biriken dolgu maddenin kendisi ya da kemik matriksindeki kollajen parçaları ve transforming growth faktör gibi kemotaktik proteinlerin etkisi ile başladığı düşünülmektedir. Oluşacak yeni kemik miktarı, osteoblastların sayısına ve aktivitesine bağlıdır. Osteoblastlar, mineralize olmayan kemik dokusu ve diğer matriks proteinlerinden oluşan, osteoid matriksi sentezler (20).

4. Mineralizasyon:

Osteoblastlar tarafından osteoid matriks yapılmaya başladıktan birkaç gün sonra mineralizasyon başlar. Normal mineralizasyon için yeterli miktarda, vitamin D, kalsiyum, ve fosfat gereklidir (19). Kalsifikasyonun ilk basamakları, alkalen fosfatazdan zengin, membrana bağlı küçük veziküllerde ve bunların çevresinde gelişir. Osteoblast sentezi ya da matriks oluşumu tamamlandığında, osteoblast morfolojisi değişir, mineralizasyon sırasında osteoblastlar uzar, mineralizasyon bittiğinde ise yassılaşır (20). Mineralize kemik matriksi, büyük kısmını transforming growth faktör beta ve insülin like growth faktör'ün oluşturduğu, çok miktarda büyüme faktörü (platelet derived growth factors, kemik morfogenetik proteinleri) içerir. Osteoklastik kemik yıkımına yanıt olarak, kemik matriksinden benzer büyüme faktörleri salınır (19).

Normalde, aktivasyon, yıkım, yapım, mineralizasyon dizisinden oluşan kemik remodellingi, toplam kemik yüzeyinin küçük bir kısmında gelişir; herhangi bir zaman diliminde, kemik yüzeyinin % 90' ı inerttir. Benzer olaylar dizisi kortikal kemikte de gerçekleşir. Bu olayların sırası ile gerçekleştiği birim kemik yapısal ünitesi olarak adlandırılır ve sentezi ve mineralizasyonu aylar alır. Aksine, osteoklastik kemik yıkımı günler içinde gelişir. Bu nedenle, kemik yapım alanları, kemik yıkım alanlarından daha fazladır (20).

Kemik döngüsü, hem dolaşan sistemik hormonlardan hem de kemik dokudan salgılanan lokal büyüme faktörlerinden etkilenir. Osteoklastik formasyon, nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK), nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG) sistemi ile kontrol edilir. Bunlar osteoblastik serinin hücreleri tarafından üretilir. Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandının (RANKL) ekspresyonu bazı uyarılarla artar, bu uyarıların en belirginini paratiroid hormon (PTH)'dur. Bu ligandın reseptörü, nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü'nün, osteoklast prekürsörlerine ve T ve B hücrelerine, fibroblastlara ve dentritik hücrelere, yüksek affinitesi vardır. RANKL, reseptörü olan RANK'a bağlandığında, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) varlığında, osteoklast formasyonunu indükler. Osteoprotegerin (OPG), RANKL'a bağlanıp, RANKL'ın etkisini bloke ederek etki gösterir. Yani, OPG, RANKL' a bağlanmak için RANK ile yarışır, ve OPG/RANKL oranı, osteoklast gelişimini belirler. OPG ve RANKL ekspresyonu çeşitli osteotrofik faktörler tarafından düzenlenir (23).

2.1.2. Kalsiyum homeostazi:

Serum kalsiyum düzeyi, büyük oranda, kalsitropik hormonlar, böbrekler ve barsaklar tarafından düzenlenir. Paratiroid hormon (PTH), vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formu (kalsitriol ya da 1,25 dihidroksivitamin D), bu organları, kan iyonize kalsiyum düzeyini stabil tutmak için, etkiler. Bu iki kalsitropik hormonun karşılıklı etkileşimi ve bu hormonların hedef dokuları olan, kemik, böbrekler, barsak, üzerine olan etkileri ile, serum kalsiyum düzeyi çok dar bir aralıkta tutulur. İnsanlarda en önemli role sahip kalsitropik hormonlar, PTH ve vitamin D'dir. Kalsitoninin rolü daha azdır (19,23).

1. Paratiroid hormon (PTH) :

PTH, paratiroid bezlerden salınan bir polipeptiddir. Sekresyonunun regülasyonu, büyük oranda, ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum düzeyine bağlıdır. Serum iyonize kalsiyum düzeyi artarsa, PTH sekresyonu, negatif feedback ile, azalır. Ayrıca, kalsitriol de potent bir PTH sekresyonu inhibitörüdür. Hiperfosfatemi ise PTH sekresyonunu artırır.

PTH'un biyolojik etkileri;

1. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun uyarılması,
2. Renal tübüllerden, kalsiyum reabsorpsiyonunun stimülasyonu ve fosfat reabsorpsiyonunun inhibisyonu,
3. Renal 1α -hidroksilaz enziminin stimülasyonu ve bunun sonucunda, intestinal kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttıran, 1,25 dihidroksivitamin D üretiminde artış.

Bu etkiler, sonuçta, serum kalsiyum düzeyinde artış ve üriner fosfat atılımında artışa neden olur (23).

2. 1,25 Dihidroksivitamin D3 (kalsitriol):

Vitamin D prekürsörü ya diyetle alınır ya da deride, güneş ışığına maruziyet ile, 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir. 25-C pozisyonundaki hidroksilasyon karaciğerde gerçekleşir, ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D3) sentezlenir. 25-hidroksivitamin D, böbrekte, 1 α -hidroksilaz enzimi ile, 1-C pozisyonundan hidroksillenir, ve 1,25 Dihidroksivitamin D3 oluşur. Böbrekteki 1 α -hidroksilasyon, vitamin D metabolizmasının, major kontrol noktasıdır ve fosfat, PTH, kalsitriol düzeylerinden etkilenir. PTH ve düşük serum fosfat düzeyi, 1,25 Dihidroksivitamin D3 sentezini artırır. Renal proksimal tübül hücrelerindeki, vitamin D reseptörleri, otokrin bir negatif feedback mekanizması oluşturur. 1,25 Dihidroksivitamin D3 düzeyi artışı, negatif feedback mekanizma ile, 1,25 Dihidroksivitamin sentezinde downregülasyona neden olur.

1,25 Dihidroksivitamin D3, gastrointestinal sistemden, kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırarak, plazma kalsiyum ve fosfat düzeylerini artırır. Ayrıca kemik rezorpsiyonunu arttırır (23).

3. Kalsitonin:

Plazma iyonize kalsiyum düzeyi, kalsitonin sekresyonunun en önemli regülatörüdür. Plazma kalsiyum düzeyinde artış, kalsitonin sekresyonunda artışa neden olur (19). Kalsitonin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bu etkisi kısa sürelidir ve muhtemelen kronik kalsiyum homeostazında rolü azdır (23).

4. Hiperkalsemi ve hipokalsemiye karşı savunma mekanizmaları:

Hiperkalsemi ve hipokalsemiye karşı fizyolojik savunma mekanizmaları Tablo 1' de gösterilmiştir. Bu mekanizmaların çoğu, PTH ve 1,25 Dihidroksivitamin D3 aracılığı ile oluşur. Genel olarak, bu hormonal etkiler, hipokalsemiye karşı, hiperkalsemiye karşı olduğundan daha koruyucudur (19,23).

5. Hiperkalsemi:

Hiperkalsemi, albumin için düzeltilmiş total serum kalsiyum konsantrasyonunun 10.2 mg/dl' nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Bu üst limit laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Hiperkalseminin en sık nedenleri, maligniteler ve primer hiperparatiroidizmdir. Hiperkalseminin klinik özellikleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Hiperkalsemi, distal nefronun idrarı konsantre etme yeteneğini bozar (23).

Malignite, hospitalize hastalarda, hiperkalseminin, en sık görülen nedenidir. Maligniteye bağlı hiperkalseminin nedenleri; 1. tümör tarafından, normal kalsiyum

homeostazını bozan, humoral faktörler salınması, 2. kemikteki tümörden (metastatik ya da hematolojik), direkt olarak osteoklastik kemik yıkımını stimüle eden, lokal faktörlerin salınması, 3. eşlik eden primer hiperparatiroidizm olabilir (19,23).

TABLO 1: Hiperkalsemi ve Hipokalsemiye karşı savunma mekanizmaları (23)

ORGAN	HİPERKALSEMİ	HİPOKALSEMİ
PARATİROİD	↓ PTH sekresyonu	↑ PTH sekresyonu
BÖBREK	↑ GFR → ↑ Ca atılımı, ↓ Ca reabsorbsiyonu ↓ 1,25(OH)2D3	↓ GFR → ↓ Ca atılımı, ↑ Ca reabsorbsiyonu ↑ 1,25(OH)2D3
GİS	↓ Ca absorbsiyonu	↑ Ca absorbsiyonu
KEMİK	↓ kemik yıkımı	↑ kemik yıkımı

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, Ca: Kalsiyum, GİS: Gastrointestinal sistem

TABLO 2: Hiperkalseminin klinik özellikleri (23)

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

2.2. METASTATİK KEMİK HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ:

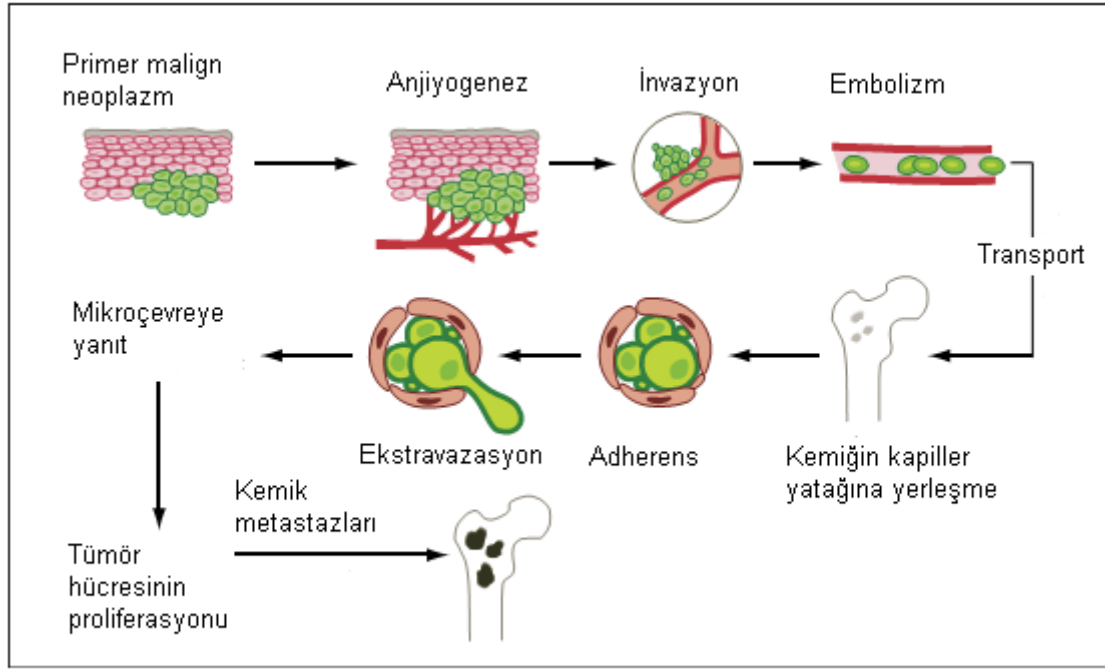
İnsanlarda en sık görülen 3 kanser türü, meme, prostat, ve akciğer kanseri, sıklıkla kemiğe metastaz yapar. Meme, prostat, ve akciğer kanseri kemiğe en sık metastaz yapan solid

tümörlerdir. Kemik, solid tümörlerin, karaciğer ve akciğerden sonra, en sık metastaz yaptığı üçüncü organdır (23).

Kemik metastazları, lezyonların radyografik özelliklerine göre, litik, sklerotik ve mikst olarak sınıflandırılır. Kemik rezorpsiyonunun predominant olduğu ve az miktarda yeni kemik yapımının bulunduğu lezyonlar, litik görünümündedir. Litik kemik metastazları, en sık, multipl myelom, melanom, meme, akciğer, tiroid, renal ve gastrointestinal malignitelerde görülür. Osteoblastik aktivitenin artmış olduğu kemik metastazlarında ise, lezyonlar sklerotik görünümündedir. Sklerotik metastazlar ise özellikle prostat kanserinde görülür. Ayrıca, meme, akciğer, karsinoid, medullablastoma gibi tümörlerde de sklerotik lezyonlar görülebilir. Ancak, bu basit bir sınıflamadır. Aslında etkilenen kemikte, hem osteolitik hem de osteoblastik aktivite hızlanmıştır (24).

Tümör hücrelerinin, kemik matriksine metastazı, kompleks bir olaylar zinciri ile gelişir (Şekil 1 (19)). Kemik metastazı, primer tümör hücrelerinin, primer organdan, yeni kan damarları oluşturarak ve bu vasküler yapıları invaze ederek, ayrılmaları ile başlar. Bu tümör hücreleri agregatlar oluşturur ve sonuçta, kemik dokudaki kapillerlerin endotelial hücrelerine adhere olurlar. Daha sonra, bu hücreler, dolaşımdan çıkarlar, kemik iliği stromasını invaze ederler ve sonunda kemiğin endosteal yüzeyine adhere olur ve proliferer olurlar. Bu olayların gelişiminde proteolitik enzimler, adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri rol alır (25).

Mineralize kemikteki birçok büyüme faktörüne ek olarak, kemik iliğinde de çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri salgılayan, hematopoetik kök hücreler, stromal hücreler, ve immun hücreler vardır. Bu verimli mikroçevre, kemiğe göç eden tümör hücrelerinin büyümesi için uygun bir ortamdır. Tümör hücreleri, kemik matriksinde bir kez kolonize olduktan sonra, osteoklast ve / veya osteoblast aktivitesini stimüle eden, çok sayıda büyüme faktörleri salgılamaya başlar. Sonuçta normal kemik remodellingi bozulur. Osteoklastların aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonu, kemik kökenli büyüme faktörlerinin daha fazla salınımına neden olur, bu da tümör hücrelerinin, yaşam süresini ve proliferasyonunu artırır (25).



ŞEKİL 1: Kemik metastazının mekanizması (19)

Tümör hücreleri, osteoklast aktivasyonunun güçlü medyatörleri olan, paratiroid hormon-ilişkili protein (PTHrP) ve interlökin-6 salgılar. Osteoblastik lezyonlar ise, tümör hücresinden, osteoblastik aktiviteyi uyaran, transforming growth faktör-beta (TGF- β), kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve endotelin-1 gibi, parakrin faktörlerin üretimi sonucunda oluşur. Ayrıca kanser hücrelerinden salınan, insulin-like growth faktör, fibroblast growth faktör gibi büyüme faktörleri de kemik yapımını arttırabilir (25).

Osteoblastik lezyonlar, artmış kemik yapımının yanısıra, kemik rezorpsiyonun stimülasyonu ile de ilişkilidir (25).

2.3. KEMİK METASTAZININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

Solid tümörler ve hematolojik maligniteler, kemiğin özellikle iyi kanlanan alanlarını etkiler. Bu bölgeler, özellikle aksiyel iskeletteki kırmızı kemik iliği, uzun kemiklerin proksimal uçları, kostalar ve vertebral kolondur (19). Kemik metastazları tanı anında sıklıkla multipldir. Bazı malignitelerin, iskelet sisteminin belirli bölgelerine affinitesi vardır. Örneğin

el ve ayaklara metastaz nadirdir, ancak el metastazlarının % 50'sinin nedeni akciğer kanseridir.

Kemik metastazları, kanserli hastalarda ciddi kemik sorunlarına, morbiditeye ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Kemik metastazlarına bağlı, ağrı, mobilitede bozulma, hiperkalsemi, patolojik fraktür, spinal kord ya da sinir kökü basısı, ve kemik iliği infiltrasyonu görülebilir (24). Osteolitik kemik destrüksiyonu nedeniyle, ağrı, patolojik fraktürler, sinir kompresyon sendromları ve hiperkalsemi görülebilir. Osteoblastik metastazlar da ağrı ve sinir kompresyon sendromlarına neden olabilir. Ancak osteolitik lezyonlardan farklı olarak osteoblastik metastazlar hipokalsemiye neden olabilir (19).

Kanser hastalarında, en sık ağrı nedeni, kemik metastazlarıdır. Kemik metastazına bağlı kemik ağrısı, genelde, iyi lokalize edilemeyen, ağrı ya da yanma şeklinde rahatsız edici bir his olarak tariflenir. Sıklıkla geceleri daha kötüdür. Hareketle tetiklenen, derin, zonklayıcı ağrı şeklinde görülebilir, bu ağrılara, intermittan, daha keskin, yoğun ağrı atakları eşlik edebilir. Fizik muayenede, etkilenen alanlarda lokal hassasiyet ve şişme görülebilir. Özellikle eklem boşluğu tutulduysa, hareket aralığı kısıtlanır.

Ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesi, hastanın ifadesine göre yapılmalıdır. Ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesi için sayısal (0-10) ve resimli skalaları içeren, çok sayıda ağrı skalası geliştirilmiştir.

Kemik ağrısı, fokal, multifokal ya da yaygın olabilir. Multifokal ağrı, genellikle, multipl metastazları olan hastalarda görülür. Kemik metastazı olan hastaların, yaklaşık % 25'inin ağrı yakınması yoktur. Ayrıca, multipl metastazı olan hastanın, daha az sayıda alanda ağrısı olabilir. Kemik iliği tutulumunda yaygın ağrı görülebilir (26).

2.4. KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL BELİRLECİLERİ:

Çoğu kanser hastalığında kemiğe metastaz sık görülen bir komplikasyondur. Kemiğin tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu, şiddetli kemik ağrısı, spinal kord basısı, hiperkalsemi, patolojik fraktürler gibi hem yaşam kalitesini bozan hem de prognozu kötü etkileyen komplikasyonların kaynağıdır. Bu nedenle kemik metastazının erken tanısı, kanser hastalığının klinik yönetiminde önemli konulardan biridir. Günümüzde kemik metastazı tanısı ve evreleme, radyolojik görüntüleme yöntemlerine (sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, direkt radyografiler vs.) dayanarak yapılmaktadır. Bu işlemler, sınırlı sensitivite, radyasyona maruziyet ve seri kullanımda yüksek maliyet, gibi nedenlerle, kemik metastazının erken dönemde saptanması için sık monitorizasyon ve tedaviye yanıtın monitorizasyonu için uygun

değildir. Tümör hücrelerinin çevredeki kemik hücreleri ile etkileşimi artmış kemik yıkımı ve / veya kemik yapımına neden olur. Bu hücresel süreçte, eğer laboratuvar yöntemleri ile saptanırsa, kemik döngüsünü ve kemik metastazı varlığını yansıtabilecek, bazı maddeler salınır (6).

Son yıllarda, kemik matriksinin, sellüler ve ekstrasellüler komponentlerinin izolasyonu, spesifik olarak kemik yapımı ya da yıkımını yansıtan, biyokimyasal belirleyicilerin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu yeni biyokimyasal belirleyiciler, iskelet sistemi patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin spektrumunu büyük oranda genişletmiştir. Kemik döngüsünün serum ve idrarda saptanan belirleyicileri çeşitli enzimler, nonenzimatik peptidler ve mineral bileşenleri içermesine rağmen, genel olarak, yansıttıkları düşünülen metabolik olaylara göre sınıflanırlar. Bu nedenle, klinik kullanımda, kemik yapım belirleyicileri ve kemik yıkım belirleyicileri olarak ayrı sınıflanırlar (tablo1,2) (27).

TABLO 3: KEMİK YAPIM BELİRLEYİCİLERİ (27)

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

TABLO 4: KEMİK YIKIM BELİRLEYİCİLERİ (27)

Belirleyici (kısaltma)	Köken aldığı doku	Örnek	Metod	Spesifisite
Hidroksiprolin (HYP)	Kemik, kıkırdak, yumuşak doku, deri	İdrar	Kolorimetrik, HPLC	C1q ve elastin içeren tüm fibrillöz kollajenlerde, matür ve yeni sentezlenmiş kollajende bulunur, nonspesifik
Pyridinoline (PYD)	Kemik, kıkırdak, tendon, kan damarları	İdrar	HPLC, ELISA, RIA	Kollajenler, en yüksek konsantrasyonu kıkırdak ve kemikte, sadece matür kollajende bulunur, deride bulunmaz
Deoksiyridinoline (DPD)	Kemik, dentin	İdrar	HPLC, ELISA, RIA	Kollajenler, en yüksek konsantrasyonu kemikte, sadece matür kollajende bulunur, kıkırdak ve deride bulunmaz
Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopektidi (CTX- MMP / ICTP)	Kemik, deri	Serum	RIA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik, yeni sentezlenen kollajende bulunabilir
Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopektidi (α-CTX- I, β-CTX-I)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar (α / β), serum (sadece β)	ELISA, RIA (sadece α - CTX-I), ECLA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik
Tip 1 kollajenin amino terminal telopektidi (NTX- I)	Tip 1 kollajen içeren tüm dokular	İdrar, serum	ELISA, RIA	Tip 1 kollajen, en büyük kaynağı, büyük olasılıkla kemik
Kemik sialoprotein (BSP)	Kemik, dentin, kıkırdak	Serum	RIA, ELISA	Aktive osteoklastlardan salınır, osteoklast aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir
Tartarat rezistant asit fosfataz (TRACP)	Kemik, kan	Plazma, serum	Kolorimetrik, RIA, ELISA	Osteoklastlar (5b), plateletler, eritrositler, diğer kaynaklar (5a)

2.4.1. Kemik yapımının biyokimyasal belirleyicileri:

Kemik yapım belirleyicileri, direkt ya da indirekt olarak aktif osteoblastların ürünleridir. Tüm kemik yapım belirleyicileri serum ya da plazmada ölçülür.

2.4.1.1. Alkalen fosfataz:

Alkalen fosfataz, bütün dokularda bulunan, hücre membranına bağlı, dış hücre yüzeyine lokalize bir enzimdir. Bu enzimin kesin görevi bilinmemektedir, ancak kemik mineralizasyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Serumdaki total alkalen fosfataz çok sayıda izoformdan oluşur, ve bu izoformlar karaciğer, kemik, barsak, dalak, böbrek ve plasenta gibi dokulardan kaynaklıdır. Alkalen fosfatazın fizyolojik izoformları dört farklı gen lokusu tarafından kodlanır. Bu genlerin üçü doku spesifik, biri nonspesifiktir. Nonspesifik gen, en çok rastlanan, kemik, karaciğer ve böbrek kaynaklı alkalen fosfataz izoformlarını kodlar. Nonspesifik olarak kodlanan izoformlar arasındaki tek fark post-translasyonel karbonhidrat modifikasyonlarıdır. Karaciğer fonksiyonları normal olan erişkinlerde, serumdaki total alkalen fosfatazın % 50'si karaciğer, ve % 50'si kemik kaynaklıdır. Dolaşımdaki iki major alkalen fosfataz izoformunu birbirinden ayırmak için çok sayıda metod geliştirilmiştir. Ancak tüm metodlarda, karaciğer ve kemik spesifik alkalen fosfataz arasında, belirli oranda (%15 - %20) çapraz reaksiyon görülmektedir. Bu nedenle, karaciğer alkalen fosfatazı yüksek olan olgularda, yanlış pozitif olarak kemik spesifik alkalen fosfataz yüksek bulunabilir.

Total serum alkalen fosfataz, kolay erişilebilir, ucuz ve basit bir test olması nedeniyle, kemik metabolizmasının en sık kullanılan belirleyicisidir. Karaciğer hastalığının dışlandığı durumlarda, yeni kemik yapımı ve osteoblast aktivitesi hakkında iyi fikir sağlar. Bununla birlikte, kemik spesifik alkalen fosfataz, daha yüksek spesifisitesi nedeniyle, gittikçe artan oranlarda tercih edilmektedir (27).

2.4.1.2. Osteokalsin:

Osteokalsin, sadece, osteoblastlar, odontoblastlar, ve hipertrofik kondrositlerden salınan ve hidroksiapatit bağlayan bir proteindir. Kesin fonksiyonu bilinmemektedir. Osteoid mineralizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Osteoblast fonksiyonunun, spesifik olduğu düşünülen, bir belirleyicisidir. Osteoblastlardan osteokalsin salındıktan sonra, büyük kısmı, ekstrasellüler kemik matriksine yerleşir. Küçük bir kısmı, dolaşıma katılır ve bu miktar immunoassayler ile ölçülebilir. Serum immunreaktif osteokalsin düzeylerinin, kemik yapımı ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak, osteokalsin serumda hızlı degrade olur ve bu nedenle dolaşımda aynı anda, hem intakt osteokalsin (49 aminoasitli) hem de çeşitli boyutlardaki osteokalsin parçaları bulunur. Erişkin serumundaki miktarın üçte biri intakt

moleküldür, üçte biri N-terminal midmolekül adı verilen 43 aminoasitli parçasıdır. Hem intakt molekül hem de N-terminal midmolekül parçasını ölçen testler vardır (27).

2.4.1.3. Prokollajen 1 propeptidleri:

Prokollajen 1 propeptidleri, kemikte en yaygın oluşan kollajen olan, total protein fraksiyonunun % 90'ını oluşturan, tip 1 kollajenden sentezlenir. Ancak tip 1 kollajen deri, dentin, kornea, damarlar, fibrokartilaj ve tendonlar gibi diğer dokularda da bulunur. Kemikte kollajen, osteoblastlar tarafından pre-prokollajen formunda sentezlenir. Bu prekürsör molekül, kısa bir sinyal sekansı ve terminal ekstansiyon peptidleri (aminoterminal propeptid (PINP) ve karboksiterminal propeptid (PICP)) ile karakterizedir. Ekstrasellüler boşluğa salındıktan sonra, bu propeptidler enzimatik olarak bölünür ve dolaşıma karışır. Karboksiterminal propeptid (PICP), karaciğerin endotel hücreleri tarafından dolaşımdan temizlenir ve 6-8 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. Aminoterminal propeptid (PINP) de karaciğerin endotel hücreleri tarafından dolaşımdan temizlenir. Hem PICP hem de PINP, yeni sentezlenen kollajenden oluştukları için, yeni sentezlenen kollajenin kantitatif göstergeleri oldukları düşünülmektedir. Tip 1 kollajen propeptidleri diğer dokularda da oluşabilirler, ancak iskelet sistemi dışındaki dokuların döngüsü daha yavaştır ve dolaşımdaki propeptid havuzuna çok az oranda katkıda bulunurlar.

Her iki propeptid de spesifik immunolojik testlerle ölçülebilir (27).

2.4.2. Kemik yıkımının biyokimyasal belirleyicileri:

Tartarat rezistan asit fosfataz dışındaki kemik yıkım belirleyicilerinin çoğu kemikteki kollajenin yıkım ürünleridir.

2.4.2.1. İdrar kalsiyumu:

Glomeruler filtrata geçen kalsiyumun % 90 kadarı proksimal tubuluslar, henle kulpu, ve distal tubulusların başlangıcında geri emilir. Daha sonra kalan % 10 kadar da kan kalsiyum konsantrasyonuna göre distal tubulusların son kısmı ve toplayıcı kanallarda, seçici olarak geri emilime uğrar. Kalsiyum konsantrasyonundaki çok küçük artışlar bile kalsiyum atılmasını belirgin olarak artırır.

Yirmidört saatlik idrardaki kalsiyum atılımı ve sabah ilk idrardaki kalsiyum/kreatinin oranı, kemik rezorpsiyonunun en eski ve en ucuz biyokimyasal belirleyicilerindendir. Üriner kalsiyum ekskresyonu normalde 2 mg/kg/gün olup 4 mg/kg/gün olduğunda hiperkalsiüriden bahsedilir. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı normalde 0.1 olup 0.2 olduğunda hiperkalsiüriden söz edilir.

2.4.2.2. Hidroksiprolin:

Hidroksiprolin, intrasellüler olarak, prolinin posttranslasyonel hidroksilasyonu sonucunda oluşur. Kemikteki kollajenin yıkımı ile serbestleşen hidroksiprolinin % 90'ı primer olarak karaciğerde metabolize edilir, daha sonra idrarla atılır. İdrarda, serbest ya da peptid bağlı hidroksiprolin şeklinde, kolorimetrik ya da kromatografik metodlarla ölçülebilir. Genelde, üriner hidroksiprolinin, artmış kemik yıkımının bir göstergesi olduğu düşünülür. Ancak, önemli miktarda hidroksiprolinin, yeni sentezlenmiş kollajenin yıkımı nedeniyle olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca, hidroksiprolin cilt gibi diğer dokularda da bulunabilir, ve elastin metabolizması sırasında da serbestleşir. Bu nedenle, üriner hidroksiprolinin, kollajen yıkımının nonspesifik bir göstergesi olduğu düşünülmektedir, daha spesifik teknikler büyük oranda hidroksiprolinin yerini almıştır (27).

2.4.2.3. Kollajen hidroksi-piridinyum çapraz bağları:

Kollajen hidroksi-piridinyum çapraz bağları, fibriler kollajenlerin, ekstrasellüler maturasyonu sırasında oluşur. Pyridinoline (PYD) ve deoksipiridinoline (DPD), çok sayıda kollajen peptidini bağlayan ve mekanik olarak kollajen molekülünü stabilize eden çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında, çapraz bağlı kollajenler proteolitik olarak yıkılır ve çapraz bağ komponentleri dolaşıma ve idrara geçer. Hidroksiprolinden farklı olarak, hidroksi-piridinyum çapraz bağlarının ölçümü, yeni sentezlenen kollajenin yıkımından etkilenmez. Hidroksi-piridinyum çapraz bağlarının düzeyi, tam olarak, matür, çapraz bağlı kollajenin yıkımını yansıtır. Ayrıca, bu iki hidroksi-piridinyum komponenti, iskelet sistemine yüksek spesifisite gösterir. PYD, kıkırdak, kemik, ligamanlar ve damarlarda bulunur, DPD ise, hemen hemen sadece kemik ve dentinde bulunur. Kemik döngüsünün, kıkırdak, ligaman, tendon ve damar döngülerinden, çok daha hızlı olması nedeniyle, serum ve idrardaki PYD ve DPD, başlıca, iskelet sistemi kaynaklıdır. Bu nedenle, piridinyum çapraz bağlarının, kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesi için en iyi göstergeler oldukları düşünülmektedir. PYD ve DPD, idrar ve serumda, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülür (27).

2.4.2.4. Çapraz bağlı kollajen telopeptidler:

Kollajenin çapraz bağlanması, her zaman spesifik bir moleküler bölgede gerçekleşir. Bu bölgeler, aminoterminal ve karboksiterminal telopeptid bölgeleridir. Tip 1 kollajenin amino ve karboksi terminalindeki peptid parçalarını ölçen immunoassay metodlar geliştirilmiştir.

İlk test, tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidini, metalloproteinaz uygulaması ile ölçen bir radyoimmunoassaydır. İnsan kemiğinden izole edilen, çapraz bağ içeren 8,5 kilodaltonluk kollajen peptide karşı özgün antikorlar üretilmiştir. Serumda ölçülebilen

antijenik determinant, tip 1 kollajenin $\alpha 1$ zincirinin telopeptid bölgesinin iki fenilalanininden zengin alanını içeren, trivalent çapraz bağ gerektirir. Divalent ve çapraz bağlı olmayan peptidler ve deriden izole edilen peptidler, antikorla reaksiyona girmez. Cathepsin-K uygulaması, telopeptid yapısını, fenilalanininden zengin bölge ile çapraz bağ arasından böler, bu nedenle immunreaktiviteyi sonlandırır. Bu test (kısaltması, CTX-MMP ya da ICTP) patolojik kemik rezorpsiyonu (multipl myelom, metastatik kemik hastalığı, tip 1 kollajenin yıkımına neden olan diğer hastalıklar) için duyarlı gözükmektedir.

İkinci C-telopeptid testi, tip 1 kollajenin α ve β konfigürasyonundaki 8 aminoasitlik bir seriyi tanıır. Serum ve idrar için kullanılabilir (27).

Aminoterminal telopeptid testinde (NTX1) ise tip 1 kollajen fibrillerin $\alpha 2$ zincirine karşı oluşturulan antikor kullanılır. Antikor, çok sayıda çapraz bağ komponenti ile reaksiyona girer gibi görünmektedir. Reaktivite için piridinyum çapraz bağlarının bulunması gerekmez. Ciltteki kollajen yıkım ürünleri de kemikteki kollajene benzer reaksiyon vermektedir. Hem serum hem de idrarda test yapılabilir. İdrar ve serum testlerinde kullanılan monoklonal antikor ve test formatı aynıdır. İki test iyi korelasyon göstermektedir.

Bu telopeptidlerin, kemik rezorpsiyonu için piridinyum çapraz bağlarından daha spesifik oldukları düşünülmektedir (28).

2.4.2.5. Kemik sialoprotein:

Kemik sialoprotein, kemiğin nonkollajenöz matriksinin %5 - %10'unu oluşturan bir glikoproteindir. Bu protein aktif osteoblast ve odontoblastların major sentetik ürünüdür, ancak, osteoklast benzeri hücreler ve malign hücrelerde de saptanmıştır. Başlıca, kemik, dentin, kalsifiye kartilaj arayüzeylerinde bulunur. Hücre-matriks adhezyon olaylarında ve mineralize dokuların ekstrasellüler matriksinin organizasyonunda önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Serumda immunoreaktif kemik sialoproteini ölçen immunoassay teknikleri geliştirilmiştir. Kemik sialoprotein kemik döngüsünün hızlandığı, osteoporoz, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı, multipl myelom, kemiğe metastaz yapmış meme kanseri gibi durumlarda artar, bifosfanat tedavisinden sonra ise düşer. Bu da, kemik sialoprotein, temel olarak, kemik yıkımını yansıttığını düşündürmektedir (27).

2.4.2.5. Tartarat rezistant asit fosfataz:

Tartarat rezistant asit fosfataz (TRACP) 5b sub grubunun osteoklastlar için karakteristik olduğu saptanmıştır. TRCAP 5b izoformunu ölçen immunoassayler geliştirilmiştir. Klinik sonuçlar bu belirleyicinin osteoklast aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (27).

2.5. AKCİĞER KANSERİNDE KEMİK METASTAZI:

Semptomatik akciğer kanserli hastaların çoğunda hastalık ilerlemiş evrededir. %27 hasta primer tümör ile ilişkili semptomlarla başvurur (29). Hastaların çoğunda metastatik hastalık ile ilişkili semptomlar (%32) ya da anoreksi, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal semptomlar vardır.

Akciğer kanserleri saptandığında % 30' undan fazlası ekstratorasik metastaz ile birlikte (30). Karaciğer (%33-%40), beyin (%15-%43), sürrenal bezler (%18-%38), kemikler (%19-%33) ve kemik iliği, karşı akciğer ve böbrekler (%16-23), abdominal lenf nodları (%29) en sık organ ve bölgeler olmakla birlikte, vücudun her yerine metastaz olabilir (31-34).

Erken postoperatif dönemde yapılan otopsi çalışmalarında saptanan metastatik yayılım prevelansları daha düşüktür (karaciğer %7-%14, sürrenal bez %1-%9, beyin %4, kemik %1-%5, böbrek %0-%4, abdominal lenf nodları %5-%8) (35). Bir otopsi çalışmasında, akciğer kanseri rezeksiyonu sonrası perioperatif dönemde ölen hastalarda % 18 (103 hastanın 19'u) oranında uzak metastaz saptanmıştır (36). Yeni tanı almış, BT de patolojik boyutta lenf nodu olmayan, küçük hücreli dışı akciğer kanserli 95 hastada yapılan bir çalışmada, % 25 oranında (95 hastanın 24'ü) ekstratorasik metastaz saptanmıştır (30). Metastaz saptanan bölgeler beyin (10), kemik (8), karaciğer (6), sürrenal bez (6), yumuşak doku (2) şeklinde dağılmaktadır (bazı hastalarda birden fazla bölgede metastaz saptanmıştır). 146 potansiyel olarak rezektabl ($\leq T3$ ve $\leq N2$) küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta ile yapılan başka bir çalışmada %30 oranında (146 hastanın 30'u) uzak metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan bölgeler; %13 kemik, %13 beyin, %12.3 karaciğer, %7.5 sürrenal bez, %1.4 böbrek, %1.4 subdiyafragmatik nodüller şeklinde dağılmaktadır (17 hastada multiorganik metastaz saptanmıştır) (37). Özellikle nonskuamöz hücreli kanserlerde (adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomlarda) ekstratorasik metastaz riski yüksek olup, T ve N evresi ile korele değildir. Ancak skuamöz hücreli kanserlerde, ilerlemiş nodal evre ile uzak metastaz varlığı arasında ilişki saptanmıştır. Beyin, kemik, karaciğer, ve sürrenal bezlerde metastaz saptanan birçok hastanın asemptomatik olduğu saptanmıştır (37,38).

Tablo 5. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tanı anındaki semptomlar (39-43)	
SEMPATOM	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Öksürük	45-75
Nefes darlığı	40-60
Kilo kaybı	20-70
Göğüs ağrısı	30-45
Hemoptizi	25-35
Kemik ağrısı	6-25
Halsizlik	0-20
Disfaji	0-2
Hırıltı ve stridor	0-2
Hiçbiri	2-5

Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserinde tanı anındaki semptomlar ve bulgular (44)	
SEMPATOM / BULGU	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Göğüs ağrısı	20-49
Anoreksi	18-33
Vena kava superior sendromu	10-15
Öksürük	8-75
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Nefes darlığı	3-60
Ses kısıklığı	2-18
Kilo kaybı	0-68
Halsizlik	0-42
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Disfaji	0-2
Hırıltı / stridor	0-2

Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı yayılan bir tümördür. Tanı anında olguların yaklaşık 2/3'ünde sistemik hastalık vardır. En sık metastaz görülen bölgeler, beyin, karşı akciğer, karaciğer, sürrenal bezler ve kemiktir (45). Daha az sıklıkta tutulan bölgeler, visseral organlar, cilt, subkutan dokular, böbrekler, pankreas, spinal kord ve meninkslerdir. Küçük hücreli akciğer kanserinde, tanı anında, kemik sintigrafisinde tutulum %27 - %41 hastada saptanır, ve %9 - %13 olguda tek metastatik bölgedir (46-50). Kemik tutulumu sıklıkla asemptomatiktir ve artmış alkalen fosfataz düzeyi ve kemik iliği tutulumu ile koreledir.

Metastatik hastalığın araştırılması ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve uygun laboratuvar testlerini gerektirir. Spesifik bulguların varlığı (lokal kemik ağrısı, kemiklerde hassasiyet, nörolojik semptom ya da bulgular, çapı 1 cm. den büyük LAP, hepatomegali, yumuşak doku kitlesi, Ca, ALP, AST, ALT, GGT yüksekliği) klinisyeni daha ileri testlerin yapılması konusunda yönlendirebilir. Belirgin kilo kaybı (%10'dan fazla), ciddi anemi, ECOG performans durumunun 2 veya daha kötü olması gibi özgül olmayan bulgular da metastatik hastalık şüphesi uyandırmalıdır (3,51). İki meta-analizde yeni tanı almış akciğer kanserli olgularda klinik bulgular ile rutin beyin BT, abdominal BT ve kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da kapsamlı klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda ileri evreleme testlerinde metastatik hastalık bulma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Pozitif klinik bulguların varlığı ise ileri incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (51). Birisi randomize kontrollü olan, iki çalışmada ise, metastatik hastalığa ait semptom ya da bulgusu olmayan, yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda metastaz araştırmasının rutin olarak yapılmasının birçok gereksiz torakotomiye önleyebileceği saptanmıştır (52,53).

Akciğer kanserlerinde, otopsi serilerinde kemik metastazı görülme oranı %25'dir. Kemik metastazlarının %80'inden fazlası aksiyel iskelettendir. Vertebralar, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilir. Kemik invazyonu ile ağrı arasındaki ilişki belirsizdir, birden fazla kemik lezyonu olan olgularda ağrı bulunmayabilir, aksine radyolojik yöntemlerle metastaz saptanmayan olgularda ciddi ağrı bulunabilir (54). Hastanın yakınma ve bulgusu olmadığında yapılan kemik sintigrafilerinin % 13' ü pozitif tanı almaktadır, ancak %94 olgu yalancı pozitifdir (55). Akciğer kanserleri solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucu oluşan kırıkların %10'undan sorumludur.

Kemik metastazının en sık klinik bulguları kemik ağrısı, patolojik kırık ve / veya serum alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeyi yüksekliğidir. Bu bulgulardan herhangi birinin akciğer kanserli hastada saptanması kemik sintigrafisi için kesin endikasyondur. Ek olarak

metastaz odağı saptanmayan, nonspesifik metastatik hastalık bulgusu olanlarda da kemik sintigrafisi çekilebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek kalmaz (51). Kemik sintigrafisi veya FDG-PET tetkiki pozitif olan ve cerrahi düşünülen olgularda direkt grafi, BT, MR, biyopsi ile doğrulama gibi incelemeler yapılmalıdır. İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafiler ile doğrulanmalıdır. MRG ve BT, sintigrafinin pozitif ve direkt grafilerin negatif olduğu olgularda metastazları ortaya koyabilmektedir. MRG ile malign lezyonları, enfeksiyon, osteoporotik vertebra kollapsı, dejeneratif kemik değişiklikleri gibi benign olaylardan ayırt etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda sintigrafinin negatif olduğu durumlarda bile MRG ile vertebra metastazları saptanabilmektedir (31). Kesin tanıyı koymak için biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulur (51).

Semptomatik kemik metastazı olan olguların agresif tedavisi gereklidir. Semptomatik metastaz saptanan bölgeler palyatif radyoterapi için değerlendirilmelidir. Kalçadaki ağırlık taşıyan bölgeler, epidural spinal kord kompresyonu, ya da proksimal humerus lezyonları, ayrıca, cerrahi ve profilaktik fiksasyon açısından değerlendirilmelidir.

2.6. KEMİK SİNTİGRAFİSİ:

Günümüzde kemik metastazı taramasında yaygın olarak konvansiyonel kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin bu amaçla kullanımında birçok kısıtlamalar vardır. Direkt grafilerde, kemik mineral yoğunluğunun %50'den fazla azalması veya artması durumunda anormallik izlendiğinden, direkt grafiler geç bulgu vermekte ve tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok grafi almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi incelemesi ise kortikal harabiyeti erken dönemde göstermekte ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Ayrıca BT ile tüm vücudu aralıksız kesitlerle tek seansta görüntülemek uzun süre radyasyona maruz kalınması, spiral olmayan cihazlarda incelemenin uzun sürmesi, sadece aksiyel düzlemde görüntüleme nedeniyle anatomik oryantasyonun zaman zaman güç olması gibi sebeplerle pratikte kullanılmamaktadır (56). Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak özgüllüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olarak bildirilen alanların metastaz olup olmadığının bazen diğer görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir (56,57).

Kemik sintigrafisi, ilgili radyoaktif ajanın iskelet sisteminde dağılımını planar (iki boyutlu) ve/veya tomografik (3 boyutlu) olarak görüntülemeye yarayan bir tanısal görüntüleme çalışmasıdır. Tüm vücut kemik sintigrafisinde aksiyel ve uzun kemikleri

kapsayan, iskeletin anterior ve posterior planar görüntüleri elde edilmektedir. Gerekli görüldüğünde ek görüntü alınabilir (58).

Metabolik değişiklikler, anatomik değişikliklerden önce gerçekleştiğinden kemik sintigrafisi kemikteki patolojileri genellikle rutin radyogramlar gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha önce saptayabilmektedir. Radyofarmasötiğin tüm vücutta dağılması ile bütün iskeletin değerlendirilebilmesi yöntemin diğer bir avantajıdır.

Kemik sintigrafisi için kullanılabilecek birçok Tc-99m ile işaretli radyofarmasötik bulunmaktadır (örneğin difosfonat, pirofosfat) (Tc-99m-MDP, Tc-99m-HMDP, Tc-99m-PP). Bu bileşikler hızla kemikte toplanır, enjeksiyondan 2-4 saat sonra, verilen dozun yaklaşık yarısı iskelet sistemindedir (59). Hidroksi apatit kristalleri ile kompleks oluşturarak kemiklerin görüntülenmesini sağlayan bu maddeler ile osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde daha fazla miktarda madde akümüasyonu izlenir. Radyofarmasötiğin kemikte tutulumu kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır (60,61). Sadece osteoklastik aktivitenin bulunduğu veya kemik adacıklarında olduğu gibi sklerotik ancak metabolik olarak inert olan bölgelerde, normal radyoaktif madde dağılımı izlenir. Primer ve sekonder kemik tümörleri, kırıklar, travma, artritler, eklemlerin dejeneratif değişiklikleri, nöropatik eklem patolojileri, osteoporoza bağlı olarak gelişmiş patolojik kırıklar, artmış osteoblastik aktivitenin izlendiği durumlardır. Yetişkinlerde primer kemik tümörleri nadirdir, ancak kemiğe metastaz sık görülür (meme, prostat, akciğer, baş ve boyun kanserleri vb.). Kemik metastazları genellikle multipl artmış aktivite odakları şeklinde ortaya çıkar, ancak bazen azalmış aktivite alanları şeklinde de olabilir (59).

Tc-99m-MDP (metilen difosfonat) intravenöz olarak enjekte edilir. Kemikte tutulmayan yumuşak dokuya ilişkin aktivitenin eliminasyonu ve yüksek hedef / background oranı sağlamak amacıyla 2-6 saat sonra görüntüleme yapılır. Anterior ve posterior tüm vücut görüntülemeye ek olarak lezyon şüphelenilen alanların spot görüntüleri alınır (59).

Kemik metastazına bağlı en sık görülen sintigrafik patern, tümör osteolizisine yanıt olarak oluşan osteoblastik aktivite alanlarında artmış radyofarmasötik depolanmasıdır. Farklı boyut, şekil ve yoğunlukta, multipl, randomize dağılmış, artmış aktivite alanları olması, yüksek olasılıkla metastaz düşündürür (59). Multipl artmış aktivite odakları başka bazı durumlarda da görülebilir, ancak genellikle metastatik hastalığı, diğer patolojik durumlardan, lezyonların dağılım paternine bakarak, ayırt etmek mümkündür. Travmatik hasar, genellikle, metastatik hastalıktan farklı olarak, benzer yoğunlukta fokal aktivite artışına neden olur. Multifokal kosta travmaları karakteristik lineer dağılım gösterir. Yaşlı hastalarda, osteoartrit ve dejeneratif değişiklikler kemik sintigrafisinde, artmış aktivite alanları şeklinde görülebilir.

Bu değişiklikler, metastatik hastalıktan, karakteristik yerleşim yerleri ile ayırt edilebilir (örn. dizler, eller, el bilekleri). Eklemın iki taraflı tutulumu artritte sık, ancak metastatik hastalıkta nadirdir (62).

Metastatik hastalık diffüz olduğunda, radyofarmasötiğin hemen hemen tamamı, iskelette toplanır. Bu durumda yumuşak dokularda ve üriner sistemde çok az aktivite izlenir, ya da hiç aktivite izlenmez. Bu görünüm genelde ‘superscan’ olarak adlandırılır. Superscan, metabolik kemik hastalığı ile de ilişkili olabilir, ancak metabolik kemik hastalığında aktivite tutulumu, metastatik kemik hastalığından farklı olarak, daha uniformdur, ve yoğun kalvaryal tutulum belirgindir (59).

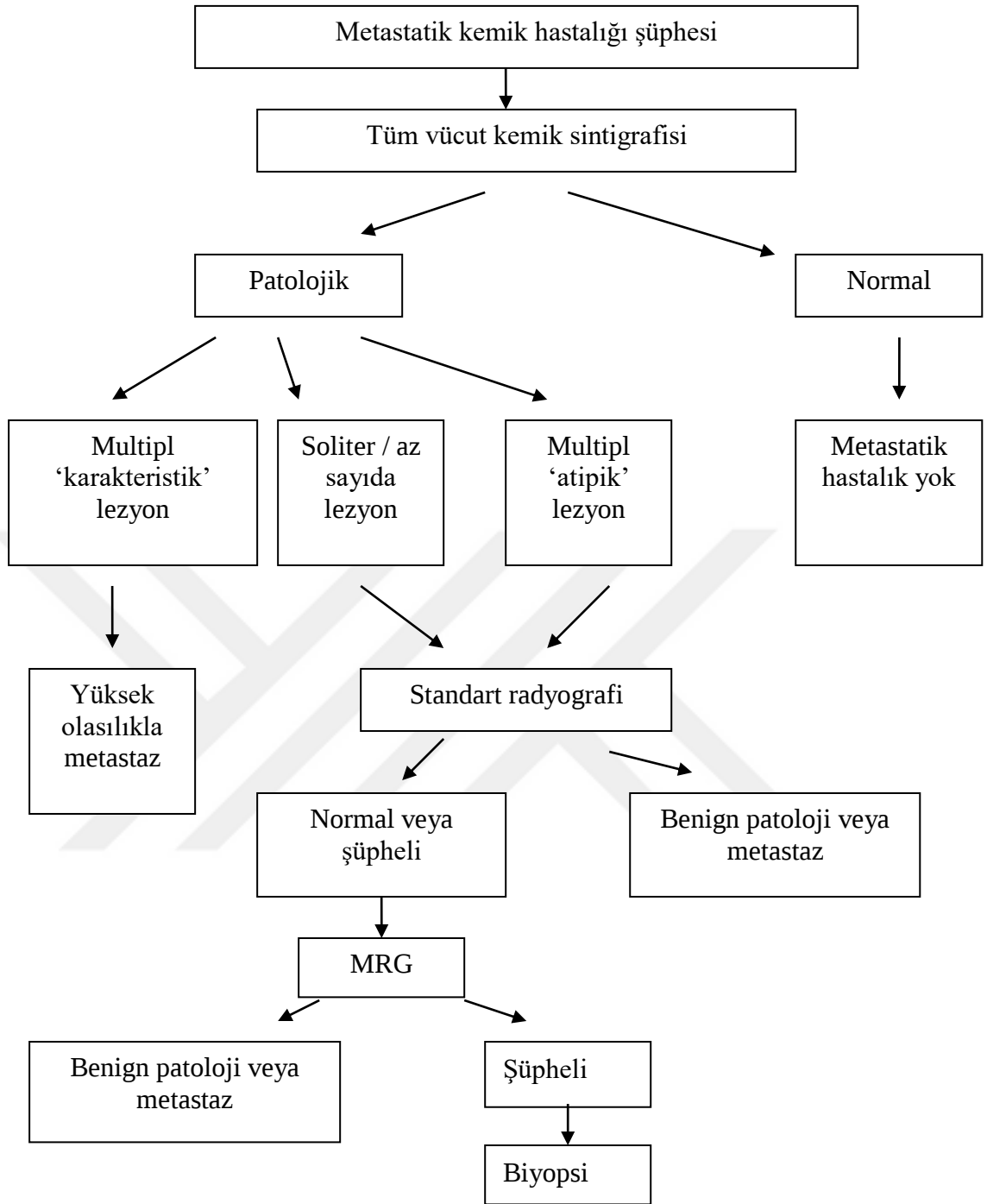
Metastatik hastalık, bazen, özellikle vertebrada, soliter lezyon olarak görülebilir (59). Malignite tanısı olan hastalarla yapılan birçok çalışmada (63-68), santral iskeletteki soliter lezyonların %60 - %70’inin, ekstremiteler ve kafatasındaki soliter lezyonların ise %40 - %50’sinin metastaza bağlı olduğu gösterilmiştir. Malignite tanısı olan hastalardaki soliter kosta lezyonlarının ise yaklaşık %10’u metastaza bağlı bulunmuştur (68).

Kemik sintigrafisinin duyarlılığı çok yüksek bir inceleme olmasına karşın spesifisitesi düşüktür. Bu nedenle doğru yorumlanması için anamnez ve fizik muayene bulgularının bilinmesi önemlidir. Kemik sintigrafisinde saptanan patolojilerin diğer görüntüleme yöntemleri ile bağlantılandırılması en ideal koşuldur.

Kemik sintigrafisinin akciğer kanserinde kullanım alanları:

- Evrelendirme
- Tedaviyi izleme
- Radyasyon tedavi alanını planlama ve tedaviye yanıtı değerlendirme
- Patolojik fraktür açısından riskli kemikleri belirleme ’dir.

Kemik sintigrafisinin, metastatik kemik hastalığının saptanmasında, duyarlılığı % 95 ve üzerindedir; ancak özgüllüğü düşüktür. Metastatik kemik lezyonları genel olarak artmış aktivite tutulumu gösterirler, ancak aktivite tutulumunda azalma veya yokluk da kimi zaman metastatik kemik hastalığının göstergesi olabilir. Metastatik kemik hastalığı şüphesi olan hastalarda kemik sintigrafisinin kullanımı ile ilgili algoritm Şekil 2’ de gösterilmiştir.



Şekil 2: Kemik sintigrafisi algoritmi (69)

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Aralık 2005 – Eylül 2006 tarihleri arasında, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göğüs Hastalıkları Kliniğinde, akciğer kanseri tanısı konan 90 olgu, prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar, yaşam süresi, iskelet sistemi ile ilişkili olay (kemik ağrısı ve/veya patolojik fraktür ve/veya spinal sinir basısı nedeniyle radyoterapi ihtiyacı olması, patolojik fraktür olması, spinal sinir basısı olması, kemiğe yönelik cerrahi gereksinimi olması, hiperkalsemi varlığı) açısından 10.06.2007 tarihine kadar takip edildi.

Evreleme:

Çalışmaya alınan tüm hastalara, rutin ekstratorasik metastaz taraması yapıldı. Bütün hastalara, karaciğer ve adrenal bezleri içerecek şekilde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), kranyum BT ve Teknesyum 99 m kullanılarak tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) yapıldı. T ve N evrelemesi, “Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi” ’nin “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” ve “International Union Against Cancer (UICC)” ’ın 1996 yıllık toplantılarında onaylanan yeni düzenlemesine uygun olarak BT ve fiberoptik bronkoskopi ile yapıldı. Toraks BT’ de tümörün kemiğe direkt invazyonu olup olmadığı incelendi.

Kemik metastazının saptanması:

Klinik faktörlerin değerlendirilmesi:

Tüm hastalarda, kemik metastazını düşündüren klinik faktörler (kemik ağrısı, artmış serum alkalin fosfataz düzeyi, artmış serum kalsiyum düzeyi) araştırıldı. Ayrıca uzak metastaz düşündüren nonspesifik faktörler (kilo kaybı, iştahsızlık, anemi (hematokrit kadında < %35, erkekte < %40)) değerlendirildi.

Tüm vücut kemik sintigrafisinin değerlendirilmesi:

Tüm hastalara, aynı merkezde, Teknesyum 99 m kullanılarak TVKS yapıldı (MİE Diacam ver Scintron 6 Gamma Camera). Kemik sintigrafisinde anormal tutulum izlenen alanlar multipl ve asimetric ise kemik metastazı yönünden pozitif olarak değerlendirildi. Sintigrafinin normal olduğu veya sintigrafide izlenen anormal tutulumu açıklayacak kesin benign bir neden (osteoartrit, vb.) saptanan olguların sintigrafi sonuçları normal olarak değerlendirildi. Bunların dışındaki sintigrafik bulgular, kemik metastazı açısından şüpheli olarak sınıflandırıldı.

Kemik metastazı tanısı için kemik sintigrafisini takiben sintigrafide tutulum olan alanlara yönelik direkt grafiler çekildi. Sintigrafide tutulum olan ancak direkt grafilerde

lezyon izlenmeyen hastalara, ilgili alanlara yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) incelemeleri yapıldı. İskelet sistemi 19 bölgeye ayrılarak değerlendirildi. Bu bölgeler; kafatası, servikal vertebra, torakal vertebra, lomber vertebra, sakrum, sağ femur, sol femur, sağ humerus, sol humerus, sağ kostalar, sol kostalar, sternum, skapula, sağ pelvis, sol pelvis, sağ tibia, sol tibia, sağ fibula, sol fibula. Kemik sintigrafisinde metastazla uyumlu bölgeler, kemik sintigrafisinde metastazla uyumlu lezyon izlenen bölge sayıları ve radyolojik olarak doğrulanmış kemik metastazı bölge sayıları kaydedildi.

Kemik döngüsü belirleyicilerinin değerlendirilmesi:

Tüm hastalarda, serum total alkalen fosfataz, serum kalsiyum, serum albumin, Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP) düzeyleri ölçüldü. 57 hastada, Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX) düzeyi ölçüldü. Tüm hastaların kan örnekleri sabah alındı. Tüm serum örnekleri, ölçüm yapılana kadar -20 °C'de saklandı. Serum kalsiyum konsantrasyonu serum albumin düzeyine göre, 4 gr/dl' nin üstündeki ya da altındaki her 1 gr albumin için 0.02 mmol/l eklenerek ya da çıkarılarak düzeltildi ve albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonu elde edildi (düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl) = [ölçülen serum kalsiyum] + [4 - albumin]). Serum ICTP düzeyi bir Radioimmunoassay (RIA) kiti ile ölçüldü (Orion Diagnostica). Serum NTX düzeyi bir competitive enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) kiti ile ölçüldü (Osteomark NTx Serum, Ostex International, Inc.). Serum total alkalen fosfataz düzeyi enzimatik yöntemle, otoanalizörde ölçüldü (Olympus Au 2700). Serum kalsiyum konsantrasyonu Arsenazo metodu ile otoanalizörde ölçüldü (Olympus Au 2700).

İstatistiksel değerlendirme:

Tanımlayıcı istatistiklerde; sürekli değişkenler için sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, sayılabilir değişkenler için ise frekans ve yüzde dağılımı şeklinde verildi. Gruplar arası farklılık olup olmadığı T testi ya da nonparametrik Mann – Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında yüzdeler yönünden farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Test edilen laboratuvar parametrelerinin (TALP, DSCa, ICTP, NTX) kemik metastazını ayırt edici özelliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmak için ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldı. Olgular iskelet sistemi ile ilişkili olay, ölüm açısından takip edildi. Dört laboratuvar parametresinin (TALP, DSCa, ICTP, NTX) herbirinin düzeylerinin, bu iki sonuçla (iskelet sistemi ile ilişkili olay, ölüm) ilgili Ods oranları ve %95 güven aralıkları Lojistik regresyon modeli ile ölçüldü. Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik programı ile yapıldı.

4. SONUÇLAR:

Aralık 2005 – Eylül 2006 tarihleri arasında, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göğüs Hastalıkları Kliniğinde, akciğer kanseri tanısı konan 90 olgu çalışmaya alındı. Olguların 4'ü kadın (%4.4), 86'sı (%95.6) erkekti, yaş ortalaması 62.23 ± 9.502 (35-78) yıldı. Histolojik tanı 27 olguda (% 30) küçük hücreli akciğer karsinomu, 60 olguda (% 66.7) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1 olguda (% 1.1) senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) idi. 2 olguda (% 2.2) akciğer kanseri tanısı klinik ve radyolojik olarak kondu, doku tanısı elde edilemedi (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların histolojik tanılarına göre dağılımı

Histolojik tanı	Olgu sayısı (%) (n=90)
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu	60 (66.7)
Skvamöz Hücreli Akciğer Karsinomu	20 (22.2)
Adenokarsinom	7 (7.8)
Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu	1 (1.1)
Alt tipi belirlenmemiş	32 (35.6)
Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu	27 (30.0)
Diğer *	1 (1.1)
Bilinmiyor †	2 (2.2)

* Senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu), † Tanı klinik ve radyolojik olarak konup, doku tanısı elde edilemeyenler

Yirmiyedi küçük hücreli akciğer karsinomu olgusunun, 1'i (% 3.7) evre 1B, 1'i (% 3.7) evre 2B, 7'si (% 25.9) evre 3B, 18'i (% 66.7) evre 4 idi. Altmış küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olgusunun, 2'si (%3.3) evre 1B, 3'ü (% 5.0) evre 2B, 3'ü (% 5.0) evre 3A, 20'si (% 33.3) evre 3B ve 32'si (% 53.3) evre 4 idi. Senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) tanılı 1 olgu evre 3B, histolojik tanı konulamayan 2 olgusunun 1'i evre 2B ve 1'i evre 4 idi (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların evrelere göre dağılımı

EVRE	KHAK* (%) (n=27)	KHDAK† (%) (n=60)	Total‡ (%) (n=90)
Evre 1B	1 (3.7)	2 (3.3)	3 (3.3)
Evre 2B	1 (3.7)	3 (5.0)	5 (5.6)
Evre 3A	0	3 (5.0)	3 (3.3)
Evre 3B	7 (25.9)	20 (33.3)	28 (31.1)
Evre 4	18 (66.7)	32 (53.3)	51 (56.7)

* Küçük hücreli akciğer karsinomu, † Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, ‡ Senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) ve tanı klinik ve radyolojik olarak konup, doku tanısı elde edilemeyen 3 olgunun evresi ayrı belirtilmemiş, total sütünuna eklenmiştir.

Toplam 51 olguda (% 56.7) uzak metastaz saptandı (evre 4). Olguların uzak metastaz yerleri ve histolojik tipe göre dağılımı tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9: Olguların metastaz yerlerine göre dağılımı

Metastaz bölgesi	KHAK* n, %	KHDAK† n, %	Senkron tm‡ n, %	Bilinmeyen§ n, %	Total n, %
Kemik	10 37.0	17 28.3	0	1 50.0	28 31.1
Karaciğer	7 25.9	8 13.3	0	1 50.0	16 17.8
Akciğer	3 11.1	13 21.7	0	0	16 17.8
Adrenal	4 14.8	7 11.7	0	0	11 12.2
Beyin	4 14.8	4 6.7	0	0	8 8.9
Lenf nodu	5 18.5	0	0	0	5 5.6
Dalak	1 3.7	2 3.3	0	0	3 3.3
Cilt	1 3.7	1 1.7	0	0	2 2.2
Pankreas	2 7.4	0	0	0	2 2.2

* Küçük hücreli akciğer karsinomu, † Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, ‡ Senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu), § Tanı klinik ve radyolojik olarak konup, doku tanısı elde edilemeyenler

Doksan olgunun 28’inde (% 31.1) kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı saptanan 28 olgunun 10’unda histolojik tanı küçük hücreli akciğer karsinomu, 17’sinde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu idi, 1 olgu ise histolojik tanı konulamayan grupta idi.

Küçük hücreli akciğer karsinomunda kemik metastazı sıklığı %37.0, karaciğer metastazı sıklığı %25.9, lenf nodu metastazı sıklığı %18.5, adrenal metastazı sıklığı %14.8, beyin metastazı sıklığı %14.8, akciğer metastazı sıklığı %11.1, pankreas metastazı sıklığı %7.4, cilt metastazı sıklığı %3.7, dalak metastazı sıklığı %3.7 olarak bulundu.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda kemik metastazı sıklığı %28.3, akciğer metastazı sıklığı %21.7, karaciğer metastazı sıklığı %13.3, adrenal metastazı sıklığı %11.7, beyin metastazı sıklığı %6.7, dalak metastazı sıklığı %3.3, cilt metastazı sıklığı %1.7 olarak bulundu.

Olgular ortalama 7.38 ± 4.98 ay (%95 güven aralığı 6.34-8.43 ay) takip edildi. Olguların 8'i (%8.9) takipten çıktı, 56'sı (%62.2) eksitus oldu, 26'sı (%28.9) ise halen takip edilmektedir.

Takip süresince 90 hastanın 56'sı eksitus oldu. Kemik metastazı olmayan 62 hastanın 6'sı takipten çıktı, kalan 56 hastanın 33'ü (%58.9) takip süresi içinde eksitus oldu, 23'ü (%41.1) ise son izlem tarihinde sağ olarak saptandı. Kemik metastazı olan 28 hastanın 2'si takipten çıktı, 23'ü (%88.5) takip süresi içinde eksitus oldu, 3'ü (%11.5) ise sağ ve halen takip ediliyor. Kemik metastazı olan grubun eksitus oranları, kemik metastazı olmayan grubun eksitus oranlarından, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.007$).

Kemik metastazı olan ve olmayan gruplarda, eksitus olan hastaların, yaşam süreleri karşılaştırıldı. Kemik metastazı olan hastaların ortalama yaşam süresi 3.90 ± 3.61 ay idi. Kemik metastazı olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 6.30 ± 4.07 ay idi. Kemik metastazı olan hastaların ortalama yaşam süresi, kemik metastazı olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($p=0.027$). Evre 4 olgular grubunda kemik metastazı olan ve kemik metastazı olmayan hastaların yaşam süreleri karşılaştırıldı. Evre 4 olup kemik metastazı olmayan olguların ortalama yaşam süresi 5.05 ± 3.69 ay, kemik metastazı olan olguların ortalama yaşam süresi 3.90 ± 3.61 ay idi. Evre 4 olgular grubunda kemik metastazı olan ve kemik metastazı olmayan hastaların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.342$).

TVKS ve radyolojik değerlendirme sonuçları:

TVKS sonuçlarına göre 34 hastada (% 37.8) sintigrafi normal ya da sintigrafideki tutulumu açıklayacak kesin benign bir neden mevcuttu (kemik metastazı açısından negatif). Dokuz hastada (% 10.0), kemik sintigrafisinde kemik metastazı bulgusu vardı (kemik metastazı açısından pozitif). Kırkyedi hastada (%52.2) ise kemik sintigrafisi, kemik metastazı açısından şüpheli olarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10: Olguların TVKS sonuçlarına göre dağılımı

TVKS* sonucu	Olgu sayısı, n=90, (%)
Negatif †	34, (37.8)
Pozitif ‡	9, (10.0)
Şüpheli §	47, (52.2)

* Tüm vücut kemik sintigrafisi, † TVKS sonucu normal ya da sintigrafideki tutulumu açıklayacak kesin benign neden mevcut, ‡ TVKS'nde kemik metastazı bulgusu mevcut, § TVKS sonucu kemik metastazı açısından şüpheli

Kemik metastazı tanısı için TVKS'ni takiben sintigrafide tutulum olan alanlara yönelik direkt grafler çekildi (n=63). Sintigrafide tutulum olan ancak direkt graflerde lezyon izlenmeyen hastalara, ilgili alanlara yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) (n=32) ya da manyetik rezonans (MR) (n=12) incelemeleri yapıldı. Üç hastaya cerrahi tedavi açısından değerlendirmek için tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkiki yapıldı. TVKS normal olan hastalardan birine, boyun ağrısı olması nedeniyle, servikal vertebra MR tetkiki yapıldı ve MR'da servikal vertebra metastazı saptandı. TVKS normal olan ve kemik ağrısı olmayan ancak TALP yüksekliği olan diğer hastada ise, çekilen toraks BT'de torakal vertebra metastazı saptandı.

Doksan hastanın 56'sında (%62.2) TVKS sonucu anormaldi (TVKS şüpheli ya da TVKS'nde metastaz bulgusu vardı). TVKS sonucunun anormal olduğu 56 hastanın 26'sında (%46.4) kemik metastazı saptandı, 30 hastada (%53.6) ise kemik metastazı tanısı radyolojik yöntemlerle (direkt grafi ve/veya BT ve/veya MR tetkikleri ile) dışlandı. TVKS sonucunun kemik metastazı açısından negatif olduğu 34 hastanın (%37.8) 2'sinde (%5.9) kemik metastazı saptandı. Bu 2 olgunun 2'sinde de kemik metastazını düşündüren klinik faktörlerden en az biri mevcuttu. Birinde kemik metastazı, olgunun kemik ağrısı olması nedeniyle çekilen MR tetkikinde saptandı. Diğer olgunun ise kemik ağrısı yoktu, ancak serum total alkalen fosfataz düzeyi yüksekti, rutin olarak tüm olgulara çekilen toraks BT'de multipl vertebra metastazları saptandı. TVKS'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %92.9, özgülüğü %51.6, pozitif kestirim değeri %46.4, negatif kestirim değeri %94.1, kesin diyagnostik değer %64.5 olarak hesaplandı.

Kemik metastazı saptanan 28 olgunun TVKS’nde tutulan bölge sayılarına göre dağılımı Tablo 11’ de görülmektedir.

Tablo 11: Kemik metastazı saptanan hastalarda, TVKS’nde tutulum izlenen bölge sayılarının dağılımı*

TVKS’nde tutulan bölge sayısı	Olgu sayısı, n=28, (%)
TVKS’nde tutulum yok	2, (7.1)
1 alanda tutulum var	5, (17.9)
2 alanda tutulum var	5, (17.9)
3 alanda tutulum var	0
4 alanda tutulum var	8, (28.6)
5 alanda tutulum var	2, (7.1)
> 5 alanda tutulum var	6, (21.4)

* Kafatası, servikal vertebra, torakal vertebra, lomber vertebra, sakrum, sağ femur, sol femur, sağ humerus, sol humerus, sağ kostalar, sol kostalar, sternum, skapula, sağ pelvis, sol pelvis, sağ tibia, sol tibia, sağ fibula, sol fibula, herbiri birer bölge olarak sayılmıştır.

Kemik metastazı saptanan 28 olgunun, radyolojik olarak doğrulanmış (direkt grafi, BT ya da MR tetkikleri ile), kemik metastazı bölge sayılarının dağılımı Tablo 12’ de görülmektedir.

Tablo 12: Kemik metastazı saptanan hastalarda, radyolojik olarak doğrulanmış kemik metastazı bölge sayılarının dağılımı*

Radyolojik olarak doğrulanmış kemik metastazı bölge sayısı	Olgu sayısı, n=28, (%)
0 †	1, (3.6)
1	14, (50.0)
2	8, (28.6)
3	4, (14.3)
4	1, (3.6)

* Kafatası, servikal vertebra, torakal vertebra, lomber vertebra, sakrum, sağ femur, sol femur, sağ humerus, sol humerus, sağ kostalar, sol kostalar, sternum, skapula, sağ pelvis, sol pelvis, sağ tibia, sol tibia, sağ fibula, sol fibula, herbiri birer bölge olarak sayılmıştır. † TVKS de kesin metastaz bulgusu mevcuttu, ancak radyolojik yöntemlerle (direkt grafi, BT, MR) kemik metastazı gösterilemedi.

Kemik metastazı bölgelerinin dağılımı Tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 13: Kemik metastazı bölgelerinin dağılımı

Kemik metastazı bölgesi	Olgu sayısı*, (%)
Torakal vertebra	15 (53.6)
Kosta	14 (50.0)
Lomber vertebra	13 (46.4)
Femur	12 (42.9)
Sakrum	9 (32.1)
Skapula	8 (28.6)
Pelvis	7 (25.0)
Humerus	5 (17.9)
Kafatası	5 (17.9)
Servikal vertebra	2 (7.1)

* 21 olguda birden fazla bölgede metastaz mevcuttu.

Kemik metastazı saptanan 28 hastanın 12’sinde sadece kemikte metastaz mevcutken, 16’sında kemik metastazı ile birlikte, en az bir bölgede daha metastaz mevcuttu.

Kemik metastazı saptanan 28 hastanın, 26’sında (%92.9) radyolojik olarak kemik metastazı paterni litik, 1’inde (%3.6) sklerotik idi. Bir olguda ise (%3.6) kemik metastazı tanısı kemik sintigrafisi ve kemik metastazı düşündürülen klinik bulgular ile konduğundan ve radyolojik yöntemlerle (direkt grafi, MR) metastaz gösterilemediğinden radyolojik kemik metastazı paterni saptanamadı.

Histolojik tanılarına göre kemik metastazı olan ve olmayan olguların dağılımı tablo 14’de gösterilmiştir. Skuamöz hücreli karsinom tanılı olguların %15.8’inde kemik metastazı saptanırken, adenokarsinom tanılı olguların %57.1’inde kemik metastazı saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, p değeri sınırda bulundu (p=0.57) (Tablo 15).

Tablo 14: Histolojik tanılarına göre kemik metastazı olan ve olmayan olguların dağılımı

Histolojik tanı	Kemik metastazı var, n=28, (%)	Kemik metastazı yok, n=62, (%)
KHDAK*	10, (35.7)	22, (35.5)
KHAK†	10, (35.7)	17, (27.4)
Skvamöz hücreli karsinom	3, (10.7)	17, (27.4)
Adenokarsinom	4, (14.3)	3, (4.8)
Büyük hücreli karsinom	0, (0.0)	1, (1.6)
Bilinmiyor‡	1, (3.6)	1, (1.6)
Senkron tmş	0, (0.0)	1, (1.6)

* Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, † Küçük hücreli akciğer karsinomu, ‡ Tanı klinik ve radyolojik olarak konup, doku tanısı elde edilemeyenler, § Senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu)

Tablo 15: Skvamöz hücreli karsinom ve adeno karsinom tanılı olguların kemik metastazı varlığına göre karşılaştırılması

Histolojik tanı	Kemik metastazı var	Kemik metastazı yok	Total
Skvamöz CA*	16	3	19
Adeno CA†	3	4	7

* Skvamöz hücreli karsinom, † Adenokarsinom

Seksenaltı erkek hastanın 25'inde (%29.1) kemik metastazı saptandı, 61'inde (%70.9) ise kemik metastazı saptanmadı. Dört kadın hastanın 3'ünde (%75.0) kemik metastazı saptandı, 1'inde (%25.0) kemik metastazı saptanmadı. Kemik metastazı olan grup ve kemik metastazı olmayan grup arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı (p=0.088).

Kemik metastazı olan hastaların yaş ortalaması 63.29±7.859 idi. Kemik metastazı olmayan hastaların yaş ortalaması 61.76±10.181 idi. Kemik metastazı olan grup ve kemik metastazı olmayan grup arasında yaş açısından fark saptanmadı (p=0.483).

Kemik metastazı olan hastaların ortalama takip süresi 4.51 ± 4.07 ay idi. Kemik metastazı olmayan hastaların ortalama takip süresi ise 8.68 ± 4.84 ay idi. Kemik metastazı olan hastaların takip süresi, kemik metastazı olmayan hastaların takip süresinden, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu (p<0.0001).

Kemik metastazını düşündüren klinik faktörlerin değerlendirilmesi:

Tüm hastalarda, kemik metastazını düşündüren klinik faktörler (kemik ağrısı, artmış serum alkaleen fosfataz düzeyi, artmış serum kalsiyum düzeyi) araştırıldı. Doksan hastanın 72'sinde (%80.0) kemik metastazını düşündüren klinik faktörlerden en az biri mevcuttu, 18 olguda (%20.0) ise kemik metastazını düşündüren klinik faktörler negatifti. Kemik metastazını düşündüren klinik faktörlerin pozitif olduğu 72 olgunun, 25'inde (%34.7) kemik metastazı saptandı, 47'sinde (%65.3) ise kemik metastazı saptanmadı. Kemik metastazını düşündüren klinik faktörlerin negatif olduğu 18 olgunun, 3'ünde (%16.7) kemik metastazı saptandı, 15'inde (%83.3) ise kemik metastazı saptanmadı. Klinik faktörlerin negatif olduğu ancak kemik metastazı saptanan 3 hastanın tümünde kemik tek metastaz bölgesi idi, ancak 3 hastanın 3'ü de toraks BT sonucuna göre inoperabl idi. Bu 3 olgudan 1'i küçük hücreli akciğer karsinomu (toraks BT sonucuna göre T4N2), diğer 2'si küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (toraks BT sonucuna göre T4N0 ve T4N2) idi. Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin, kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %89.3, özgüllüğü %24.2, pozitif kestirim değeri (PKD) %34.7, negatif kestirim değeri (NKD) %83.3, kesin diyagnostik değer %44.5 olarak hesaplandı (Tablo 16).

Tablo 16: Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin ve TVKS'nin karşılaştırılması

	Duyarlılık	Özgüllük	PKD*	NKD†	Diyagnostik değer
Kemik metastazı düşündüren klinik faktörler	%89.3	%24.2	%34.7	%83.3	%44.5
TVKS	%92.9	%51.6	%46.4	%94.1	%64.5

* Pozitif kestirim değeri, † Negatif kestirim değeri

TVKS ve kemik metastazı düşündüren klinik faktörler 90 hastanın 17'sinde uyumlu idi. TVKS sonuçları ile klinik faktörlerin karşılaştırılması tablo 17' de gösterilmiştir.

Tablo 17: TVKS sonuçları ile kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin karşılaştırılması

TVKS sonucu	Klinik olarak pozitif* n, (%)	Klinik olarak negatif† n, (%)
Pozitif	9 (10.0) (9§)	0 (0.0)
Şüpheli	37 (41.1) (14§)	10 (11.1) (3§)
Negatif	26 (28.9) (2§)	8 (8.9)

* Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerden en az biri mevcut, † Kemik metastazı düşündüren klinik faktörler yok, § Kemik metastazı saptanan hasta sayıları

Doksan olgunun 38'inde (%42.2) kemik ağrısı vardı, 52'sinde (%57.8) ise kemik ağrısı yoktu. Kemik ağrısı bulunan 38 olgunun 20'sinde(%52.6) kemik metastazı saptandı, kalan 18'inde (%47.4) ise kemik metastazı saptanmadı. Kemik ağrısı olmayan 52 hastanın 8'inde (%15.4) kemik metastazı saptandı, kalan 44 hastada (%84.6) ise kemik metastazı saptanmadı. Kemik ağrısının kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %71.4, özgüllüğü %71.0, pozitif kestirim değeri %52.6, negatif kestirim değeri %84.6, kesin diyagnostik değer %71.1 olarak hesaplandı.

Tüm olgularda uzak metastaz düşündüren nonspesifik faktörler (kilo kaybı, iştahsızlık, anemi (hematokrit kadında < %35, erkekte < %40)) araştırıldı. Kırkbir olguda (%45.6) uzak metastaz düşündüren nonspesifik faktörlerden en az biri mevcuttu, ve bu 41 hastanın 22'sinde (%53.7) uzak metastaz saptandı, kalan 19 hastada (%46.3) ise uzak metastaz saptanmadı. Kırkdokuz olguda ise uzak metastaz düşündüren nonspesifik faktörler yoktu, bu 49 hastanın 29'unda (%59.2) uzak metastaz saptandı, kalan 20'sinde (%40.8) ise uzak metastaz saptanmadı. Uzak metastaz düşündüren nonspesifik faktörlerin (kilo kaybı, iştahsızlık, anemi (hematokrit kadında < %35, erkekte < %40)), uzak metastazı saptamadaki duyarlılığı %43.1, özgüllüğü %51.3, pozitif kestirim değeri %53.7, negatif kestirim değeri %40.8, kesin diyagnostik değer %46.6 olarak bulundu.

Kemik metastazı olan 28 olguda patolojik fraktür, spinal sinir basısı, ve iskelet sistemi ile ilişkili olay (kemik ağrısı ve/veya patolojik fraktür ve/veya spinal sinir basısı nedeniyle radyoterapi ihtiyacı olması, patolojik fraktür olması, spinal sinir basısı olması, kemiğe yönelik cerrahi gereksinimi olması, hiperkalsemi varlığı) varlığı araştırıldı. Kemik metastazı saptanan 28 hastanın 4'ünde (%14.3) patolojik fraktür varken, 24'ünde (%85.7) patolojik fraktür yoktu. Kemik metastazı saptanan 28 hastanın 3'ünde (%10.7) spinal sinir basısı vardı, 25'inde (%89.3) ise spinal sinir basısı yoktu. Kemik metastazı saptanan 28 hastanın 11'inde (%39.3) iskelet sistemi ile ilişkili olay vardı, 17'sinde (%60.7) ise iskelet sistemi ile ilişkili olay yoktu.

Kemik döngüsü belirleyicilerinin sonuçları:

Tüm hastalarda, serum total alkalen fosfataz (TALP), serum kalsiyum, serum albumin, Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP) düzeyleri ölçüldü. Elliye hastada, Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX) düzeyi ölçüldü. Tablo 18'de olguların bakılan laboratuvar parametre sonuçları görülmektedir.

Tablo 18: Olguların bakılan laboratuvar parametre sonuçları

	TALP (U/l)*	DSCa (mg/dl)†	ICTP (µg/l)‡	NTX (nM BCE)§
Kemik metastazı yok				
Olgu sayısı	62	62	62	31
Ortalama	192.06	9.434	6.177339	18.230
Minimum	56	8.4	1.6780	5.2
Maksimum	590	10.5	27.2100	52.4
SD	94.961	.4479	4.7619873	10.4034
Kemik metastazı var				
Olgu sayısı	28	28	28	26
Ortalama	260.39	9.975	10.220171	19.901
Minimum	63	8.3	3.0454	6.4
Maksimum	1040	16.8	25.2960	75.6
SD	237.683	1.8165	5.4760466	15.3682
Total				
Olgu sayısı	90	90	90	57
Ortalama	213.32	9.602	7.435109	18.992
Minimum	56	8.3	1.6780	5.2
Maksimum	1040	16.8	27.2100	75.6
SD	155.984	1.0964	5.3086599	12.8111

* Total serum alkalen fosfataz, † Düzeltilmiş serum kalsiyum, ‡ Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi, § Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi, || Standart sapma

Kemik metastazı olan ve kemik metastazı olmayan gruplardaki olguların, serum total alkalen fosfataz (TALP), albumin değerine göre düzeltilmiş serum kalsiyum (DSCa), Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP), Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX) değerleri karşılaştırıldı. Kemik metastazı olan grupta, kemik metastazı olmayan gruba göre, TALP, DSCa, ICTP ve NTX değerleri daha yüksek bulundu. Ancak sadece ICTP düzeyi istatistiksel anlamlı olarak kemik metastazı olan grupta daha yüksek bulundu (p=0.001) (Tablo 19).

Tablo 19: Kemik metastazı olan ve kemik metastazı olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı	Ortalama	SD *	SEM †	P değeri
TALP ‡					.467 **
Kemik metastazı yok	62	192.06	94.961	12.060	
Kemik metastazı var	28	260.39	237.683	44.918	
DSCa §					.442 **
Kemik metastazı yok	62	9.434	.4479	.0569	
Kemik metastazı var	28	9.975	1.8165	.3433	
ICTP 					.001 ¶
Kemik metastazı yok	62	6.177339	4.7619873	.6047730	
Kemik metastazı var	28	10.220171	5.4760466	1.0348755	
NTX ††					.628 **
Kemik metastazı yok	31	18.230	10.4034	1.8685	
Kemik metastazı var	26	19.901	15.3682	3.0139	

* Standart deviasyon, † Ortalamanın standart hatası, ‡ Total serum alkalen fosfataz, § Düzeltilmiş serum kalsiyum, || Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi, †† Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi, ** İstatistiksel olarak anlamlı değil, ¶ İstatistiksel olarak anlamlı

Kemik metastazı olmayan olgularda, primer tümörün kemiğe direkt invazyonunun, TALP, DSCa, ICTP, NTX düzeylerini etkileyebileceği düşünülerek, kemik metastazı olmayan ancak tümörün kemiğe direkt invazyonu olan olguların laboratuvar parametreleri ile kemik metastazı olmayan ve tümörün kemiğe direkt invazyonunun da olmadığı olguların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Kemik metastazı olmayan 62 olgunun 16'sında tümörün kemiğe direkt invazyonu varken, 46'sında tümörün kemiğe direkt invazyonu yoktu. Tümörün kemiğe direkt invazyonunun olduğu grubun TALP, DSCa, ICTP değerleri, tümörün kemiğe direkt invazyonunun olmadığı grubun TALP, DSCa, ICTP değerlerinden daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, $p=0.057$, $p=0.769$, $p=0.305$). NTX düzeyi kemik metastazı olmayan 62 hastanın 31'inde ölçüldü. Bu 31 hastanın 9'unda tümörün kemiğe direkt invazyonu varken, 22'sinde tümörün kemiğe direkt invazyonu yoktu. NTX düzeyi tümörün kemiğe direkt invazyonunun olmadığı grupta, direkt invazyonun olduğu gruba göre daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.428$) (Tablo 20).

Tablo 20: Kemik metastazı olmayan ancak tümörün kemiğe direkt invazyonunun olduğu olguların laboratuvar parametreleri ile kemik metastazı olmayan ve tümörün kemiğe direkt invazyonunun da olmadığı olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı	Ortalama	SD *	SEM †	P değeri
TALP ‡					.057 **
invazyon yok ‡‡	46	178.59	100.523	14.821	
invazyon var ¶	16	230.81	64.796	16.199	
DSCa §					.769 **
invazyon yok ‡‡	46	9.424	.4448	.0656	
invazyon var ¶	16	9.462	.4703	.1176	
ICTP 					.305 **
invazyon yok ‡‡	46	5.808728	4.2393003	.6250507	
invazyon var ¶	16	7.237094	6.0570806	1.5142702	
NTX ††					.428 **
invazyon yok ‡‡	22	19.196	11.4459	2.4403	
invazyon var ¶	9	15.867	7.2879	2.4293	

* Standart deviasyon, † Ortalamanın standart hatası, ‡ Total serum alkaleen fosfataz, § Düzeltilmiş serum kalsiyum, || Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi, †† Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi, ** İstatistiksel olarak anlamlı değil, ‡‡ Primer tümörün kemiğe direkt invazyonunun olmadığı olgular, ¶ Primer tümörün kemiğe direkt invazyonunun olduğu olgular

Kemik metastazı olan hastalarda, kemik metastazının yaygınlığı ile TALP, DSCa, ICTP, NTX düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Kemik sintigrafisinde tutulan bölge sayısına göre olgular iki gruba ayrıldı. Kemik sintigrafisinde tutulan bölge sayısı 0-3 olan 7 olgu bir grup ve >3 olan 21 hasta bir grup oluşturdu. Bu iki grubun TALP, DSCa, ICTP, NTX değerleri karşılaştırıldı. DSCa ve ICTP düzeyleri TVKS'de tutulan bölge sayısının >3 olduğu grupta, TVKS'de tutulan bölge sayısının ≤ 3 olduğu gruba göre daha yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0.244, p=0.447). TALP ve NTX ise TVKS'de tutulan bölge sayısının ≤ 3 olduğu grupta daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0.681, p=0.679) (Tablo 21) .

Tablo 21: Kemik metastazı olan olgularda kemikteki hastalığın yaygınlığına göre TALP, DSCa, ICTP, NTX değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu sayısı	Ortalama	SD *	SEM †	P değeri
TALP ‡					.681 **
≤ 3 bölge ***	7	293.29	344.493	130.206	
> 3 bölge ‡‡	21	249.43	200.396	43.730	
DSCa §					.244 **
≤ 3 bölge ***	7	9.271	.4645	.1755	
> 3 bölge ‡‡	21	10.210	2.0393	.4450	
ICTP 					.447 **
≤ 3 bölge ***	7	8.824557	5.4094423	2.0445770	
> 3 bölge ‡‡	21	10.685376	5.5493245	1.2109619	
NTX ††					.679 **
≤ 3 bölge ***	7	22.019	14.9632	5.6555	
> 3 bölge ‡‡	19****	19.121	15.8433	3.6347	

* Standart deviasyon, † Ortalamanın standart hatası, ‡ Total serum alkalen fosfataz, § Düzeltilmiş serum kalsiyum, || Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi, †† Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi, ** İstatistiksel olarak anlamlı değil, *** Kemik sintigrafisinde tutulan bölge sayısı 0-3 olan olgular, ‡‡ Kemik sintigrafisinde tutulan bölge sayısı >3 olan olgular, **** NTX kemik metastazı olan 25 hastada ölçüldü.

Kemik metastazı olan olgularda, TALP, DSCa, ICTP, NTX düzeyleri ile prognoz (yaşam süresi) arasında ilişki araştırıldı. Dört parametrenin herbiri arttıkça, yaşam süresinde azalma olduğu saptandı, ancak aradaki ilişki hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, $r = -0.018$, $r = -0.125$, $r = -0.185$, $r = -0.126$) (sırasıyla $p=0.935$, $p=0.571$, $p=0.399$, $p=0.575$).

Kemik metastazı olan hastalarda iskelet sistemi ile ilişkili olay ile TALP, DSCa, ICTP, NTX arasındaki ilişki araştırıldı. TALP, DSCa, ICTP, NTX düzeyleri ile iskelet sistemi ile ilişkili olay riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Ods oranları sırasıyla 1.000, 3.969, 0.991, 1.058, p değerleri sırasıyla 0.905, 0.114, 0.895, 0.132).

Kemik metastazı olan hastalarda ölüm ile TALP, DSCa, ICTP, NTX arasındaki ilişki araştırıldı. Kemik metastazı olan hastalarda TALP, DSCa, ICTP, NTX düzeyleri ile ölüm riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Ods oranları sırasıyla 1.037, 17.537, 2.178, 1.053, p değerleri sırasıyla 0.081, 0.107, 0.082, 0.606).

Total hasta grubunda ölüm ile TALP, DSCa, ICTP, NTX arasındaki ilişki araştırıldı. TALP, NTX düzeyleri ile ölüm riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Ods oranları sırasıyla 1.002, 1.068, p değerleri sırasıyla 0.384, 0.193). DSCa, ICTP, düzeyleri ile ölüm riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Ods oranları

sırasıyla 4.178, 1.590, p değerleri sırasıyla 0.017, 0.001). Total hasta grubunda takip süresince eksitus olmayan 26 hastanın ortalama DSCa düzeyi 9.223 ± 0.4778 mg/dl iken takip süresi içinde eksitus olan 56 hastanın ortalama DSCa düzeyi 9.752 ± 1.3120 mg/dl idi, ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.05$, %95 güven aralığı -1.0577 - 0.0003). Total hasta grubunda takip süresince eksitus olmayan 26 hastanın ortalama ICTP düzeyi 4.4562 ± 1.9625 µg/l iken takip süresi içinde eksitus olan 56 hastanın ortalama ICTP düzeyi 8.3246 ± 5.2655 µg/l idi, ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$, %95 güven aralığı - 5.4653 – (-2.2716)) (Tablo 22).

Tablo 22: Takip süresi içinde eksitus olan ve takip süresince eksitus olmayan olguların DSCa ve ICTP düzeylerinin karşılaştırılması

	Ex olmayan* (n=26)	Ex olan† (n=56)
DSCa (mg/dl) (ort ± SD, SEM)	$9.223 \pm 0.4778, 0.0937$	$9.752 \pm 1.3120, 0.1753^{**}$
ICTP (µg/l) (ort ± SD, SEM)	$4.4562 \pm 1.9625, 0.3848$	$8.3246 \pm 5.2655, 0.7036^{\dagger\dagger}$

* Takip süresi içinde eksitus olmayan olgular, † Takip süresince eksitus olan olgular, ** $p=0.05$, †† $p<0.001$

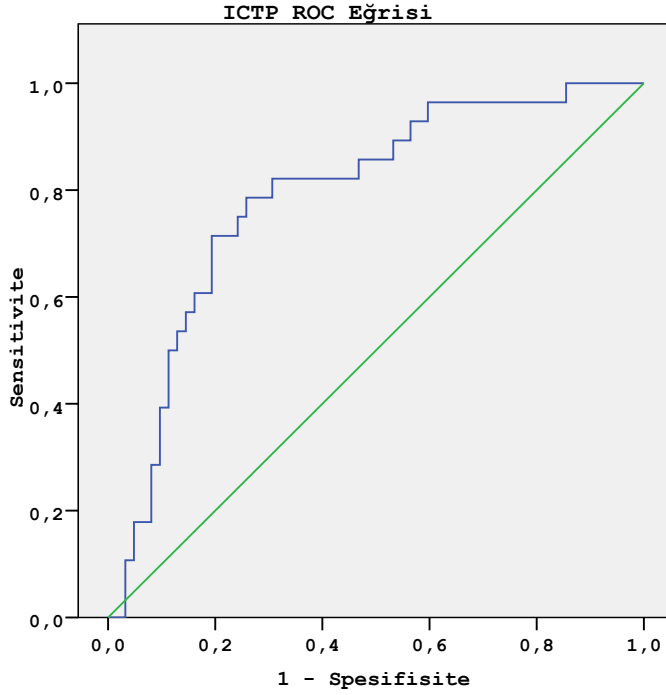
Test edilen laboratuvar parametrelerinin (TALP, DSCa, ICTP, NTX) kemik metastazını ayırt edici özelliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmak için ROC (receiver operating characteristic) eğrileri oluşturuldu. TALP, DSCa, ve NTX, ROC (receiver operating characteristic) analizi ile istatistiksel anlamlılık göstermedi (eğri altında kalan alan sırasıyla, 0.548, 0.551, 0.469) (p değerleri sırasıyla 0.467, 0.443, 0.689). ICTP ise ROC analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eğri altında kalan alan 0.789, $p<0.0001$) (Tablo 23). ICTP, NTX'in ROC eğrileri şekil 3-4'de gösterilmiştir.

Tablo 23: TALP, DSCa, ICTP, NTX'in ROC analizi sonuçları

	Eğri altındaki alan	Standart Hata	P	%95 güven aralığı
TALP	0.548	0.070	0.467*	0.412-0.684
DSCa	0.551	0.069	0.443*	0.415-0.686
ICTP	0.789	0.051	$<0.0001^{\dagger}$	0.690-0.889
NTX	0.469	0.078	0.689*	0.315-0.623

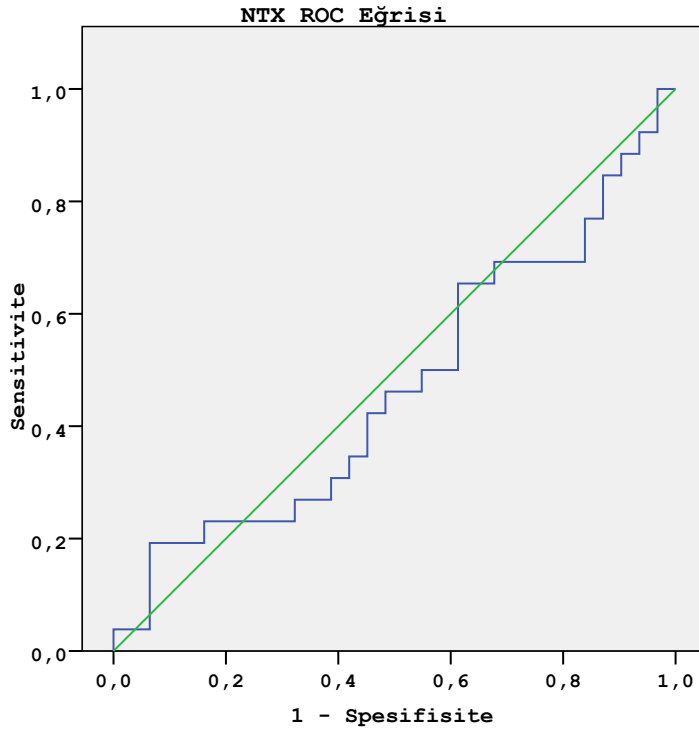
* İstatistiksel olarak anlamlı değil, † İstatistiksel olarak anlamlı

Şekil 3: ICTP'nin ROC eğrisi, eğri altında kalan alan=0.789, p değeri<0.0001



ICTP ROC eğrisine dayanarak, akciğer kanserinde kemik metastazı değerlendirmesinde en etkin ICTP eşik değeri (cut off value) hesaplandı. Bu çalışmadaki, akciğer kanseri olgularında kemik metastazı değerlendirilmesinde en etkin ICTP eşik değeri, 6.086 $\mu\text{g/l}$ olarak bulundu. ICTP eşik değeri 6.086 $\mu\text{g/l}$ olarak alındığında, kemik metastazı açısından duyarlılık %82.1, özgüllük %69.4, pozitif kestirim değeri %54.8, negatif kestirim değeri %89.6, ve kesin diyagnostik değer %73.4 olarak bulundu.

Şekil 4: NTX'in ROC eğrisi, eğri altında kalan alan=0.469, p değeri = 0.689



Kemik metastazı düşündüren klinik faktörler ile ICTP düzeyi (artmış ICTP düzeyini $>6.086 \mu\text{g/l}$) beraber değerlendirildiğinde kemik metastazı olan 28 hastanın 27'sinde (%96.4) ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörler mevcuttu. 28 olgunun 1'inde (%3.6) ise kemik metastazı bulunmasına rağmen ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörler mevcut değildi. Bu 1 olguda, histolojik tanı skuamöz hücreli karsinom idi ve toraks BT sonucuna göre inoperabl (T4N0) idi. ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığı %96.4, özgüllüğü %22.6, negatif kestirim değeri %93.3, pozitif kestirim değeri %36, kesin diyagnostik değeri %45.6 olarak bulundu. ICTP'nin, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığını ve negatif kestirim değerini arttırdığı saptandı. Tablo 24' de TVKS, kemik metastazı düşündüren klinik faktörler ve ICTP'nin de eklendiği klinik faktörlerin kemik metastazı için tanısal değerlilikleri gösterilmiştir.

Tablo 24: Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin ve TVKS'nin karşılaştırılması

	Duyarlılık	Özgüllük	PKD*	NKD†	Diagnostik değer
TVKS	%92.9	%51.6	%46.4	%94.1	%64.5
Kemik metastazı düşündüren klinik faktörler ‡	%89.3	%24.2	%34.7	%83.3	%44.5
Kemik metastazı düşündüren klinik faktörler + ICTP §	%96.4	%22.6	%36	%93.3	%45.6

* Pozitif kestirim değeri, † Negatif kestirim değeri, ‡ Kemik ağrı ya da hassasiyeti veya artmış serum alkale fosfataz düzeyi veya artmış serum kalsiyum düzeyi, § Kemik ağrı ya da hassasiyeti veya artmış serum alkale fosfataz düzeyi veya artmış serum kalsiyum düzeyi veya artmış ICTP düzeyi (>6.086 µg/l)

5. TARTIŞMA:

Akciğer kanseri tanısı konan olgular, potansiyel mediastinal ve ekstratorasik metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Akciğer kanserinin doğru evrenmesi tedavi seçeneklerinin ve prognozun evre ile değişmesi nedeniyle çok önemlidir. Akciğer kanseri tanısı konan ya da akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada, hastalığın evrelemesi için bir test seçilirken, iki konu dikkate alınmalıdır. Birincisi, hastayı metastatik hastalık açısından değerlendirmek için seçilecek testin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmalıdır. İkincisi, test sonuçlarının, her bir hasta için, kesin olarak yorumlanması gereklidir. Örneğin, negatif bir test sonucunun, hastada metastatik hastalığı dışlama olasılığı nedir, ya da tersine, pozitif bir test sonucunun metastatik hastalığı doğrulama olasılığı nedir? Bu konu, testin pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD) ile belirlenir. Ancak, bir testin PKD ve NKD'i hastalığın prevelansından etkilenir. Bu nedenle, hastalar, mediastinal ya da ekstratorasik metastaz şüphesinin derecesine göre farklı değerlendirilebilir. Metastaz şüphesi olan bir hastada, tanıyı doğrulamak için duyarlılığı yüksek bir test gereklidir. Erken evre hastalık düşünülen bir hastada ise, ileri evre hastalığı dışlamak için özgüllüğü yüksek bir test gereklidir. Bunu yapabilen en hızlı ve maliyet-etkin metodun belirlenmesi, birçok araştırmanın konusu olmaktadır.

Akciğer kanseri hastalarında, cerrahi tedavi ve cerrahi tedavi ile kombine uygulanacak diğer antitümör tedavi seçenekleri hastaların yaşam süresini uzatır (70,71). Akciğer kanserli hastaların prognozu evreye göre değişir. Beş yıllık sağ kalım oranları, evre 1 olgularda %42, evre 2 olgularda %23, evre 3a olgularda %11, evre 3b olgularda %5, ve evre 4 olgularda %1'dir (72). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesi TNM (tümör, lenf nodu, uzak metastaz) sistemi ile yapılmaktadır. T evrelemesi, kontrastlı BT ve bronkoskopi ile kolaylıkla yapılabilir. Mediasten evrelemesi ve ekstratorasik metastazların saptanması ise üzerinde daha çok tartışılan konulardır. Ekstratorasik metastazlar, akciğer kanserinde sık görülür ve tanı anında olguların yaklaşık %40'ında saptanır (73,74). Bu çalışmanın yapıldığı klinikte yapılan başka bir çalışmada tanı anında ekstratorasik metastaz sıklığı %49 olarak bulunmuştur (75). Beyin, karaciğer, adrenal bezler, iskelet sistemi, akciğer kanserinde en sık metastaz görülen organlardır (3,5). Bu çalışmada tanı anında olguların %56.7'sinde (51/90) uzak metastaz saptandı.

Öykü, fizik muayene, basit laboratuvar testlerinde anormallik saptanan olguların yaklaşık %50'sinde, tanı anında, görüntüleme yöntemleri ile metastatik hastalık saptanır ve gereksiz cerrahi girişimler önlenmiş olur (51). Öykü, fizik muayene ve başlangıç laboratuvar

testlerinin negatif olduğu olgularda ise, metastatik hastalık insidansı çok daha düşüktür (örneğin, kemik metastazı için %3) (3). Bu ikinci gruptaki hastalarda, ekstratorasik metastaz taramasına devam edip etmemek konusunda klinisyenlerin farklı görüşleri vardır. Bazı çalışmalar, akciğer kanserli hastalarda, tanı anında, tüm hastalara rutin olarak uzak metastaz taramasının yapılması gerektiğini öne sürmektedir (53,76,77,78). Diğer bazı çalışmalar ise, uzak metastaz taramasının, sadece metastaz düşündüren belirti ya da bulgusu olan hastalarla sınırlı tutulmasını önermektedir (30,79,80). Klinik değerlendirmenin negatif olmasına rağmen, kraniyal BT, MR ya da tüm vücut kemik sintigrafisi ile ekstratorasik evreleme yapmak, gereksiz ve invaziv testlere, operasyonda gecikmeye neden olabilir ve maliyet etkin değildir. Buna rağmen, bu yaklaşım, klinik olarak okkült metastazları saptayabilir ve gereksiz torakotomileri önleyebilir.

Karaciğer, kemik, beyin ve adrenal bezler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Günümüzde, tüm hastalara, karaciğer ve adrenal bezleri içeren toraks BT tetkiki yapılması önerilmektedir (81). Bu yaklaşım, karaciğer, adrenal bezler ve göğüs için uygun görüntüleme sağlar ve ekstra bir maliyete ve zaman kaybına neden olmaz.

Bu çalışmada, 90 hastanın 51'inde (% 56.7) metastatik hastalık saptandı. Yirmisekiz hastada (% 31.1) kemik metastazı vardı, 12 hastada sadece kemikte metastaz mevcutken, 16 hastada kemik metastazı ile birlikte, en az bir bölgede daha metastaz mevcuttu. Kemiğe metastaz akciğer kanserinde sık görülür ve radyonüklid kemik sintigrafisi ile gösterilebilir. Akciğer kanserinde kemik metastazı %10-%40 arasında bildirilmektedir (53,82).

Kemik metastazını düşündüren klinik faktörler, kemik ağrı ya da hassasiyeti, artmış serum alkalen fosfataz düzeyi ve artmış serum kalsiyum düzeyini içerir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 53 hasta ile yapılan bir çalışmada, en az bir adet kemik metastazı düşündüren klinik faktörü olan 33 hastanın 7'sinde (%21.2) kemik metastazı saptanmıştır (79). 27 küçük hücreli akciğer karsinomu, 60 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1 senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu), 2 klinik ve radyolojik olarak akciğer kanseri tanılı olgu ile yapılan bu çalışmada ise, 72 hastada kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerden en az biri mevcuttu, ve bu 72 hastanın 25'inde (%34.7) kemik metastazı saptandı.

Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin olmadığı hastalarda, kemik metastazı bulunma olasılığı %2,5-15 olarak bildirilmektedir. Bir meta-analizde, asemptomatik hastalarda kemik metastazı insidansı %3 olarak bildirilmiştir (3). Benzer olarak, Salvatierra ve arkadaşları (30) %3.4 (116 hastanın 4'ünde), Ramsdell ve arkadaşları (83) %2.5 oranında asemptomatik kemik metastazı saptamışlardır. Bilgin ve arkadaşları (53) ise, kemik metastazı

düşündüren klinik faktörü olmayan hastalarında %9.8 oranında kemik metastazı saptamıştır. Quinn ve arkadaşlarının çalışmasında (79) ise, 20 klinik olarak negatif hastanın 3'ünde (%15) kemik metastazı saptanmıştır. Bu araştırmada ise, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin olmadığı olguların %16.7'sinde (18 olgunun 3'ünde) kemik metastazı saptandı, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin NKD %83.3 olarak bulundu. Silvestri ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde (51) klinik değerlendirmenin NKD %89 bulunmuştur. Metintaş ve arkadaşlarının, 945 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin NKD %87.7 bulunmuştur (78).

Toraks BT sonucuna göre erken evre, operabl olan olgularda, metastaz taraması yapılıp yapılmayacağı tartışmalıdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı, toraks BT'de hiler, mediastinal lenfadenopati, plevral effüzyon ve göğüs duvarı tutulumu olmayan, 95 olgu ile yapılan bir çalışmada 24 hastada ekstratorasik metastaz ve 8 hastada kemik metastazı saptanmıştır (37). Akciğer kanserli, akciğerdeki kitlenin >3 cm. olduğu, metastaza ait klinik bulgunun olmadığı, mediastinal invazyon ve abdominal metastaz bulunmayan 29 olgu ile yapılan başka bir çalışmada ise 5 hastada kemik metastazı saptanmıştır (84). Bu çalışmada ise 14 hasta, toraks BT sonucuna göre potansiyel olarak operabl idi. Bu 14 hastanın 3'ünde (%21.4) kemik metastazı saptandı. Bu 3 olgunun 3'ünde de kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerden en az biri mevcuttu. Erturan ve arkadaşlarının 125 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada (85) toraks BT sonucuna göre operabl olan 32 hastanın 5'inde (%15.6) kemik metastazı saptanmıştır. Salvatierra ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (30) adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomda, TN evresi ile uzak metastaz varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Bilgin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (53) skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomda, TN evresi ile uzak metastaz sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır.

Akciğer kanserinin histolojik tipinin, sistemik metastaz oluşumunda rolü olabilir. Salvatierra ve arkadaşları (30), büyük hücreli karsinomların %20'sinde, adenokarsinomların %16'sında, skuamöz hücreli karsinomların %10'unda kemik metastazı saptamışlardır. Erturan ve arkadaşları (85) adenokarsinomlu hastaların %39'unda, skuamöz hücreli karsinomlu hastaların %11.8'inde kemik metastazı saptamışlardır. Metintaş ve arkadaşları (78) adenokarsinomların %25.7'sinde, skuamöz hücreli karsinomların %11.7'sinde kemik metastazı saptamışlardır. Bu çalışmada ise skuamöz hücreli karsinom tanılı olguların %15.8'inde (20 hastanın 3'ünde) kemik metastazı saptanırken, adenokarsinom tanılı olguların %57.1'inde (7 hastanın 4'ünde) kemik metastazı saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı, p değeri sınırda bulundu ($p=0.57$), bunun nedeninin her iki gruptaki olgu sayısının az olması olduğu düşünöldü.

Günümüzde, tüm vücut kemik sintigrafisi, kemik metastazlarının saptanmasında en yaygın kullanılan teknik olmasına rağmen, rutin kullanımı tartışmalıdır. Salvatierra ve arkadaşları (30) 146 hastanın 33'ünde (%22.6) TVKS'ni anormal bulmuşlar ve 19 olguda (%57.6) sonucu gerçek pozitif olarak değerlendirmişlerdir. Aynı çalışmada, kemik metastazı düşöndüren klinik faktörlerin olmadığı olgularda %3.4 (116 hastanın 4'ünde) oranında kemik metastazı saptanmıştır. Quinn ve arkadaşları (79) 53 hastanın 32'sinde TVKS'ni anormal bulmuşlar ve 13 hastada (%41) anormal TVKS sonucunu yanlış pozitif olarak değerlendirmişlerdir. Erturan ve arkadaşları (85) kemik metastazını düşöndüren klinik faktörlerin olmadığı 6 hastada TVKS sonucunu anormal bulmuşlar ve bu sonuçlardan 4'ünü yanlış pozitif olarak değerlendirmişlerdir.

TVKS'deki yanlış pozitif sonuçlar, genellikle, osteoartrit, travma, geçirilmiş cerrahi ya da diğör benign kemik hastalıklarına bağlıdır. Klinik bulgular ile TVKS arasında uyumsuzluk olduğunda direkt grafiler, BT, MR ve biyopsiyi içeren ek incelemeler yapılmalıdır. Bir tarama metodunda yanlış pozitif yorumların varlığı sıkıntı yaratır. Böyle bir yanlış pozitif yorum tedavide gecikmeye neden olabilir ve metastazın dışlanması için ek tetkiklerin yapılmasına neden olur.

Bu çalışmada, 90 hastanın 56'sında (%62.2) TVKS sonucu anormaldi. Bu 56 hastanın 26'sında (%46.4) kemik metastazı saptandı, 30 hastada (%53.6) ise kemik metastazı tanısı radyolojik yöntemlerle (direkt grafi ve/veya BT ve/veya MR tetkikleri ile) dışlandı. TVKS sonucunun kemik metastazı açısından negatif olduğü 34 hastanın (%37.8) 2'sinde (%5.9) kemik metastazı saptandı. Bu 2 olgunun 2'sinde de kemik metastazını düşöndüren klinik faktörlerden en az biri mevcuttu. TVKS'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %92.9, özgülüğü %51.6, pozitif kestirim değeri %46.4, negatif kestirim değeri %94.1, kesin diyagnostik değeri %64.5 olarak bulundu.

Bu çalışmada kullanılan uzak metastaz düşöndüren nonspesifik faktörlerin kesin diyagnostik değeri %46.6 olarak bulundu. Bu değeri Quinn ve arkadaşları (79) ve Salvatierra ve arkadaşlarının (30) çalışmalarında bulunan değerler ile uyumluydu (kesin diyagnostik değerler, sırasıyla %49, %51.4). Bu nedenle, bu parametrelerin, tek başına, şüpheli metastazı saptamada klinik değerleri olmadığı düşünöldü.

Bazı yazarlar (30,83,86) ve American Thoracic Society ve European Respiratory Society müşterek raporu (4), asemptomatik ve metastaz düşöndüren diğör bulguları olmayan küçük hücreli dışı akciğeri kanseri olgularında preoperatif beyin ve iskelet sistemi

görüntülemesini önermemektedir. ACCP kılavuzunda (5) ise akciğer kanseri şüphesi ya da tanısı olan olgularda tam klinik değerlendirmenin yapılması, klinik değerlendirmenin anormal olduğu olgularda veya evre 3A ve evre 3B olan olgularda, ekstratorasik metastaz taramasının yapılması önerilmektedir.

Kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin NKD'nin yüksek olması, TVKS'nin yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması, akciğer kanserinin ekstratorasik evrelemesinde TVKS'nin rutin kullanımını desteklememektedir, çünkü her ek inceleme ekstra maliyet ve zaman kaybına neden olmaktadır. Diğer yandan, Canadian Lung Oncology Group tarafından yapılan çalışmada (52) preoperatif olarak, her hastanın okkült metastazlar açısından taranması maliyet-etkin bulunmuştur.

Bu seride, kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin pozitif olduğu olguların %34.7'sinde (72 olgunun 25'inde) kemik metastazı saptandı, kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin negatif olduğu olguların ise %16.7'sinde (18 olgunun 3'ünde) kemik metastazı saptandı. Sessiz kemik metastazı saptanan 3 hastanın 2'sinde histolojik tanı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1'inde ise küçük hücreli akciğer karsinomu idi. Üç olguda da kemik metastaz saptanan tek bölge idi, ancak 3 olgu da toraks BT sonucuna göre, zaten inoperabl idi. Sessiz metastaz, sadece 3 hastada saptanmasına rağmen, sessiz metastaz oranı, bu çalışmada %16.7 gibi yüksek bir değer olarak bulundu. Bunun nedeni, çalışmadaki, kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin negatif olduğu hasta sayısının az olması olarak açıklanabilir. Ayrıca çalışmadaki hastaların çoğunun ileri evrede olması da olası bir başka nedendir (Çalışmadaki hastaların 51'i (% 56.7) evre 4, 14'ü ise (%15.5) toraks BT sonucuna göre operabl idi). Bütün bu veriler ve birçok yazar tarafından (30,79) TVKS'nin yanlış pozitiflik yüzdelerinin yüksek bulunması (bu seride %53.6), kemik metastazını düşündürülen klinik faktörlerin bulunmadığı akciğer kanserli olgularda, TVKS'nin ekstratorasik metastaz taraması için rutin kullanımını desteklememektedir. Bu nedenle, preoperatif olarak, tüm hastalara kapsamlı klinik muayene yapılması ve kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin ayrıntılı şekilde sorgulanması ve en ufak bir anormallik saptanması durumunda ileri incelemelerin yapılması önerilebilir.

Bu çalışmada, kemik metastazı düşündürülen klinik faktörlerin NKD düşük (%83.3) bulunmuştur. Torniyos ve arkadaşlarının 150 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu ile yaptıkları bir çalışmada da benzer bir NKD bulunmuştur (%83) (77). Bu aşamada “Kemik metastazını düşündürülen daha efektif klinik faktörler bulunabilir mi?” sorusu sorulmalıdır.

Kemik metastazı tanısı, genellikle görüntüleme yöntemleri, özellikle kemik sintigrafisi ile konur. Ancak, metastatik kemik hastalığını benign kemik hastalıklarından ayırt etmek

genellikle zordur. Ayrıca, kemik sintigrafisi pahalı bir tetkiktir, radyoaktif madde kullanımı gerektirir ve her merkezde yapılamamaktadır. Bu nedenle, kemik metastazının saptanması ve takibi için daha pratik ve ucuz metodların geliştirilmesi gereklidir.

Geleneksel olarak, kemik metabolizmasını yansıtan belirleyiciler olarak serum alkalen fosfataz ve üriner hidroksiprolin kullanılmıştır, ancak bu belirleyicilerin özgüllüğü düşüktür.

Bir takım yeni biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicileri geliştirilmiştir. Bu yeni biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicilerinin, kemik metastazı tanı ve takibindeki kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır.

Tip 1 kollajen kemik, tendon ve derideki temel kollajendir. Özellikle kemikte, organik materyalin %90'ından fazlası, tip 1 kollajenden oluşmaktadır. Bu nedenle, tip 1 kollajen sentezi ve yıkımı, kemik metabolizması indeksi olarak kullanılabilir. Tip 1 kollajenin yıkımı sırasında serbestleşen, çapraz bağlı C ve N telopeptidlerin (ICTP ve NTX) kemik için spesifik oldukları düşünülmektedir.

Paget hastalığı, osteoporoz, primer hiperparatiroidizm gibi çeşitli metabolik kemik hastalıklarında ICTP ve NTX düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, prostat kansinomu ve meme kansinomundan kaynaklanan kemik metastazlarının takibinde, bu belirleyicilerin, yararlı oldukları düşünülmektedir (7-10). Ancak, akciğer kanserli hastalarda, bu yeni belirleyicilerin klinik kullanımını gösteren az sayıda çalışma vardır (11-18).

Horuguchi ve arkadaşlarının, 140 akciğer kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada (14), ICTP düzeyi, kemik metastazı olan hastalarda, kemik metastazı olmayan hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ICTP'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %92.0, özgüllüğü ise %70.0 olarak bulunmuştur. Kobayashi ve arkadaşlarının 59 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları bir çalışmada da (12), ICTP düzeyi, kemik metastazı olan grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ICTP'nin kemik metastazı tanısındaki duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %58 olarak saptanmıştır. Leeming ve arkadaşları da akciğer kanserli olgularında, kemik metastazı olan grupta ICTP ve idrar NTX düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (17). Ebert ve arkadaşları da akciğer kanserli olgularında, kemik metastazı olan grupta ICTP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (18). Aynı çalışmada ICTP'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %75.5, özgüllüğü ise %44.6 olarak bulunmuştur.

Chung ve arkadaşları ise, 151 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada (15), idrarda NTX, idrar deoksipiridinolin ve serum alkalen fosfataz düzeylerini, kemik metastazı olan grupta daha yüksek bulmuşlar ve bu belirleyiciler arasında en güvenilir olanın idrar NTX olduğunu saptamışlardır. Izumi ve arkadaşları ise, 100 akciğer kanserli olguda, ICTP, idrar

NTX ve idrar deoksipiridinolin düzeylerini ölçmüşler ve idrar NTX ve deoksipiridinolin düzeylerini kemik metastazı olan grupta daha yüksek bulmuşlar, ancak kemik metastazı olan ve olmayan grubun ICTP düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır (16).

Hangi telopeptid belirleyicinin en iyi sonuçları sağladığı konusunda ortak bir görüş olmasa da, yapılan çalışmaların çoğu, bu peptid belirleyicilerinin, akciğer, meme, prostat, pankreas kanseri kaynaklı kemik lezyonları için duyarlı olduklarını göstermektedir (87).

Bu çalışmada, bakılan 4 laboratuvar parametresinden (TALP, DSCa, ICTP, serum NTX) sadece ICTP kemik metastazı olan grupta, kemik metastazı bulunmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Serum NTX düzeyi kemik metastazı olan grupta, olmayan gruba göre yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni, daha önce akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda idrar NTX düzeyi kullanılmasına karşın (15-17), bu çalışmada serum NTX ölçümünün kullanılmış olması olabilir. Aygencel ve arkadaşlarının 70 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada da, serum NTX düzeyi ölçülmüş ve serum NTX düzeyi ile kemik metastazı varlığı arasında bir bağlantı kurulamamıştır (88).

Günümüzde, çeşitli kemik metabolizması belirleyicileri geliştirilmiş ve bunların kemik metastazı tanısındaki rolleri araştırılmakta olmasına rağmen, her parametre için eşik değerler tam olarak tanımlanmamıştır. Akciğer kanserli olgularla yapılan çalışmaların çoğunda da duyarlılık ve özgüllük hesaplanırken sağlıklı olgularda önerilen eşik değerler kullanılmıştır (12,18). Oysa, Horuguchi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (14), kemik metastazı olmayan akciğer kanserli olgulardaki ICTP düzeyleri, sağlıklı kontrollerin ICTP düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu seride de, serum ICTP düzeyi, kemik metastazı olan olgularda, kemik metastazı olmayan olgulardan, anlamlı şekilde, yüksek bulundu. Aksine, serum TALP, DSCa, NTX düzeylerinde, iki grup arasında, anlamlı fark saptanmadı. TALP, DSCa, ve NTX, ROC (receiver operating characteristic) analizi ile, istatistiksel anlamlılık göstermedi. ICTP ise ROC analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eğri altında kalan alan 0.789, $p < 0.0001$). Bu çalışmada, ROC eğrisine dayanarak, akciğer kanserli olgularda kemik metastazını saptamakta en etkili ICTP eşik değeri 6.086 $\mu\text{g/l}$ olarak saptandı. Bu eşik değer, sağlıklı kontroller için önerilen maksimum değerden (kadında 5.0 $\mu\text{g/l}$, erkekte 5.2 $\mu\text{g/l}$) daha yüksektir. Yokoyama ve arkadaşlarının, 87 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları çalışmada da (89), bu çalışmada önerdiğimiz eşik değere benzer bir ICTP eşik değeri (6.4 ng/ml) önerilmiştir.

Bu çalışmada, eşik değeri 6.086 µg/l ile, ICTP'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %82.1 ve özgüllüğü %69.4, pozitif kestirim değeri %54.8, negatif kestirim değeri %89.6, kesin diyagnostik değeri %73.4 olarak bulundu. Kobayashi ve arkadaşlarının 59 akciğer kanserli olgu ile yaptıkları bir çalışmada da ICTP için benzer değerler bulunmuştur (duyarlılık %80, özgüllük %58) (12).

Sonuçta, ICTP, kemik metastazı tanısında, duyarlılığı ve negatif kestirim değerinin, tüm vücut kemik sintigrafisinden düşük olması nedeniyle, kemik sintigrafisinin yerini alamaz. Ancak, bu çalışmadaki sonuçlar, ICTP'nin, akciğer kanserli hastalarda, kemik metastazı tanısında yararlı olabileceğini düşündürmektedir. ICTP'nin, özellikle, kemik sintigrafisi gibi diğer radyolojik incelemelerin endikasyonunun saptanmasında ve kemik metastazının tanısında tamamlayıcı olarak yararlı olacağı söylenebilir.

Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin (kemik ağrı ya da hassasiyeti, artmış serum alkali fosfataz düzeyi ve artmış serum kalsiyum düzeyi), NKD'nin düşük (%83.3) bulunması nedeniyle, “Kemik metastazını düşündüren daha efektif klinik faktörler bulunabilir mi?” sorusuna yanıt aramak için, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlere, artmış ICTP düzeyi (>6.086 µg/l) eklendiğinde, ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığının %96.4, özgüllüğünün %22.6, negatif kestirim değerinin %93.3, pozitif kestirim değerinin %36, kesin diyagnostik değeri %45.6 olduğu ve ICTP'nin, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığını ve negatif kestirim değerini arttırdığı saptandı.

Sonuçta, ICTP'nin, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığını ve negatif kestirim değerini arttırması, noninvaziv bir tetkik olması, hastayı radyasyona maruz bırakmaması nedeniyle, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlere, ICTP'nin eklenmesinin yararlı olacağı söylenebilir. ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığı ve özgüllüğünün oldukça yüksek bulunması ve birçok yazar tarafından (30,79), TVKS'nin yanlış pozitiflik yüzdelerinin yüksek bulunması (bu çalışmada %53.6) nedeniyle, akciğer kanserli olgularda, TVKS'nin ekstraskeletik metastaz taraması için rutin kullanımını önermiyoruz. Preoperatif olarak, tüm hastalara kapsamlı klinik muayene yapılmasını ve kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin ayrıntılı şekilde sorgulanmasını ve bir anormallik saptanması durumunda ileri incelemelerin yapılmasını öneriyoruz.

6. ÖZET:

Akciğer kanserli hastalarda, kemik metastazlarının doğru şekilde saptanması, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi rejiminin seçilmesi için gereklidir. Bu çalışmanın amacı; kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin, tüm vücut kemik sintigrafisinin, bazı biyokimyasal kemik döngüsü belirleyicilerinin (Alkalen fosfataz, ICTP, NTX) akciğer kanserli olgularda kemik metastazını saptamadaki rollerini araştırmaktır.

Aralık 2005 – Eylül 2006 tarihleri arasında, akciğer kanseri tanısı konan 90 olgu, prospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalara, rutin ekstratorasik metastaz taraması yapıldı. Bütün hastalara, karaciğer ve adrenal bezleri içerecek şekilde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), kraniyum BT ve aynı merkezde, Teknesyum 99 m kullanılarak tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı. Tüm hastalarda, kemik metastazını düşündüren klinik faktörler (kemik ağrısı, artmış serum alkalen fosfataz düzeyi, artmış serum kalsiyum düzeyi) araştırıldı. Kemik metastazı tanısı için kemik sintigrafisini takiben sintigrafide tutulum olan alanlara yönelik direkt grafi çekildi (n=63). Sintigrafide tutulum olan ancak direkt grafi ile izlenmeyen hastalara, ilgili alanlara yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) (n=32) ya da manyetik rezonans (MR) (n=12) incelemeleri yapıldı. Tüm hastalarda, serum total alkalen fosfataz, serum kalsiyum, serum albumin, Tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP) düzeyleri ölçüldü. Elli yedi hastada, Tip 1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX) düzeyi ölçüldü.

Histolojik tanı 27 olguda (% 30) küçük hücreli akciğer karsinomu, 60 olguda (% 66.7) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1 olguda (% 1.1) senkron tümör (küçük hücreli akciğer karsinomu + küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) idi. İki olguda (% 2.2) akciğer kanseri tanısı klinik ve radyolojik olarak kondu, doku tanısı elde edilemedi.

Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin pozitif olduğu 72 hastanın 25'inde (%34.7), kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin negatif olduğu 18 olgunun, 3'ünde (%16.7), kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin, kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %89.3, özgüllüğü %24.2, pozitif kestirim değeri (PKD) %34.7, negatif kestirim değeri (NKD) %83.3, kesin diyagnostik değer %44.5 olarak bulundu. TVKS'nin ise, kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %92.9, özgüllüğü %51.6, pozitif kestirim değeri %46.4, negatif kestirim değeri %94.1, kesin diyagnostik değer %64.5 olarak hesaplandı. Sessiz kemik metastazı saptanan 3 hastanın 2'sinde histolojik tanı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1'inde ise küçük hücreli akciğer karsinomu idi. Üç olguda da kemik metastaz saptanan tek bölge idi, ancak 3 olgu da toraks BT sonucuna göre, zaten inoperabl idi.

ICTP kemik metastazı olan grupta, kemik metastazı bulunmayan gruba göre, anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.001$). Kemik metastazı olan ve olmayan hastaların serum NTX, TALP ve DSCa düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

ICTP ROC analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (eğri altında kalan alan 0.789, $p<0.0001$). TALP, DSCa, ve NTX, ROC analizi ile, istatistiksel anlamlılık göstermedi. ROC eğrisine dayanarak, akciğer kanserli olgularda kemik metastazını saptamakta en etkili ICTP eşik değeri 6.086 $\mu\text{g/l}$ olarak bulundu. Eşik değeri 6.086 $\mu\text{g/l}$ ile ICTP'nin kemik metastazını saptamadaki duyarlılığı %82.1 ve özgüllüğü %69.4, pozitif kestirim değeri %54.8, negatif kestirim değeri %89.6, kesin diyagnostik değeri %73.4 olarak bulundu.

Kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin (kemik ağrı ya da hassasiyeti, artmış serum alkali fosfataz düzeyi ve artmış serum kalsiyum düzeyi), NKD'nin düşük (%83.3) bulunması nedeniyle, "Kemik metastazını düşündüren daha efektif klinik faktörler bulunabilir mi?" sorusuna yanıt aramak için, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlere, artmış ICTP düzeyi ($>6.086 \mu\text{g/l}$) eklendi. ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığı %96.4, özgüllüğü %22.6, negatif kestirim değeri %93.3, pozitif kestirim değeri %36, kesin diyagnostik değeri %45.6 olarak bulundu. ICTP'nin, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığını ve negatif kestirim değerini arttırdığı saptandı.

Sonuçta, ICTP'nin kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığını ve negatif kestirim değerini artırması, noninvaziv bir tetkik olması, hastayı radyasyona maruz bırakmaması nedeniyle, kemik metastazı düşündüren klinik faktörlere, ICTP'nin eklenmesinin yararlı olacağı söylenebilir. ICTP'nin de içinde olduğu kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin duyarlılığı ve özgüllüğünün oldukça yüksek bulunması ve birçok yazar tarafından (30,78), TVKS'nin yanlış pozitiflik yüzdelerinin yüksek bulunması (bu çalışmada %53.6) nedeniyle, akciğer kanserli olgularda, TVKS'nin ekstratorasik metastaz taraması için rutin kullanımını önermiyoruz. Preoperatif olarak, tüm hastalara kapsamlı klinik muayene yapılmasını ve kemik metastazı düşündüren klinik faktörlerin ayrıntılı şekilde sorgulanmasını ve bir anormallik saptanması durumunda ileri incelemelerin yapılmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR:

1. Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
2. Mountain CF. Biologic, physiologic and technical determinants in surgical therapy for lung cancer. In: Straus MJ, ed. *Lung cancer: clinical diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York, NY:Crune & Stratton; 1982:245-60.
3. Hilliers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-9.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-22.
5. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147S-56S.
6. Tankó LB, Karsdal MA, Christiansen C, et al. Biochemical approach to the detection and monitoring of metastatic bone disease: what do we know and what questions need answers. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:659-68.
7. Demers LM, Costa L, Chinchilli VM, et al. Biochemical markers of bone turn over in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;41:1489-94.
8. Koga H, Naito S, Koto S, et al. Use of bone turn over marker, pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of Type I collagen (ICTP), in the assesment and monitoring of bone metastasis in prostate cancer. *Prostate* 1999;39:1-7.
9. Tahtela R, Tholix E. Serum concentrations of Type I collagen carboxyterminal telopeptide (1CTP) and Type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anti-cancer Res* 1996;16:2289-94.
10. Miura H, Yamamoto I, Takada M, et al. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocrine J* 1997;44:751-7.
11. Aruga A, Kouzimi M, Hotta R, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer* 1997;76:760-4.
12. Kobayashi T, Gabazza EC, Taguchi O, et al. Type I collagen metabolites as tumor markers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999;85:1951-7.

13. Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem* 2002;35:293-6.
14. Horiguchi T, Tachikawa S, Kondo R, et al. Usefulness of serum Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a marker of bone metastasis from lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(4):174-9.
15. Chung JH, Park MS, Kim YS, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer. *Yonsei Med J* 2005;46:388-93.
16. Izumi M, Nakanishi Y, Takayama K, et al. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001;91:1487-93.
17. Leeming DI, Kouzumi M, Byrjalsen I, et al. The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:32-8.
18. Ebert W, Muley T, Herb KP, et al. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res* 2004;24:3193-201.
19. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *EndocrRev* 1998;19(1):18-54.
20. Kanis JA, McCloskey EV. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer* 1997;80(suppl):1538-1545.
21. Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987;82(1B):68-72.
22. Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three-dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *EndocrRev* 1986;7:379-408.
23. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocrine-related cancer* 2005;12:549-83.
24. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(suppl):1588-93.
25. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: How this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004;2:205-20.
26. Shaiova L. Difficult pain syndromes: Bone pain, visceral pain and neuropathic pain. *Cancer J* 2006;12:330-40.
27. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: Biochemical, analytical, technical aspects. *Osteoporos Int* 2000; 6(suppl):18-29.

28. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. Clin Ortho Rel Res 2003; 415S:138-47.
29. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. Lung Cancer: perspectives and prospects. Ann Intern Med 1970; 73:1003.
30. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990; 97: 1052-8.
31. Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000; 121-37.
32. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950;3:74-85.
33. Anderson EE. Nonfunctioning tumors of the adrenal gland. Urol Clin North Am 1977;4:263-71.
34. Matthews MJ. Problems of morphology and behaviour of bronchopulmonary malignant disease. In: Israel L, Chahinian P, eds. Lung cancer: Natural History, Prognosis and Therapy. New York: Academic Press; 1976:23-62.
35. Weiss W, Gillick JS. The metastatic spread of bronchogenic carcinoma in relation to the interval between resection and death. Chest 1977;71:725-29.
36. Smith RA. Evaluation of long-term results of surgery for bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:325-33.
37. Sider L, Horejs D. Frequency of extrathoracic metastases from bronchogenic carcinoma in patients with normal sized hilar and mediastinal lymph nodes on CT. AJR 1988; 151: 893-5.
38. Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT;eds. Lung cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;333.
39. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985;56:2107.
40. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. Chest 1974;65:299.
41. Anderson HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. Semin Respir Med 1982;3:165.
42. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentgenol 1990;25:12.

43. Cromartie RS, Parker EF, May JE, et al. Carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980;30:30.
44. Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT; eds. *Lung cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;305.
45. Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT; eds. *Lung cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;307.
46. Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 1990;8:1042-49.
47. Urban T, Chastang C, Vaylet F, et al. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: a study from four consecutive clinical trials, including 1,370 patients. 'Petites Cellules' Group. *Chest* 1998;114:1538-41.
48. Sagman U, Maki E, Evans WK, et al. Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991;9:1639-49.
49. Levitan N, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of the bone scan and bone marrow biopsy staging small cell lung cancer. *Cancer* 1985;56:652-54.
50. Levenson RM Jr, Sauerbrunn BJ, Ihde DC, et al. Small cell lung cancer: radionuclide bone scans for assesment of tumor extent and response. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137:31-5.
51. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225-30.
52. The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:425-33.
53. Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al: Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002;7:57-61.
54. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000; 57-76.
55. Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991; 100: 826-37.
56. Eustache S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turboSTIRMRI imaging and planar ^{99m}Tc-methylenediphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997; 169:1655-61

57. Esutache SJ, Walker R, Blake M, et al. Whole-body MR imaging. *MRI Clin North Am* 1999; 7:209-36.
58. Morris DE, Socinski MA, Detterbeck FC. Limited stage small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 24, 2001. pp 341-59. Philadelphia: W.B.Saunders Company.
59. Love C, Din AS, Tomas MB, et al. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-57
60. Galasko CSB. The pathological basis for skeletal scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57:353-59.
61. McAfee JG, Reba RC, Majd M. The musculoskeletal system. In: Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, eds. *Principles of nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1995;986-1012.
62. Thrall JH, Ziessman HA. Skeletal system. In: Thrall JH, Ziessman HA, eds. *Nuclear medicine: the requisites*. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby, 2001;110-44.
63. Boxer DI, Todd CEC, Coleman R, et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989;30:1318-20.
64. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, et al. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology* 1976;121:663-67.
65. Rappaport AH, Hoffer PB, Genant HK. Unifocal bone findings by scintigraphy: clinical significance in patients with known primary cancer. *West J Med* 1978;129:188-92
66. Robey EL, Schellhammer PF. Solitary lesions on bone scan in genitourinary malignancy. *J Urol* 1984;132:1000-2.
67. Shirazi PH, Rayudu GVS, Fordham EW. Review of solitary F bone scan lesions. *Radiology* 1974;112:369-72.
68. Tumeh SS, Beadle G, Kaplan WD. Clinical significance of solitary rib lesions in patients with extraskkeletal malignancy. *J Nucl Med* 1985;26:1140-43.
69. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B, Akın H. Nükleer tıbbın tanı ve izlemdeki yeri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; ed. *Akciğer kanseri: Multidisipliner yaklaşım*. Toraks kitapları; 1999; 36-7.
70. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-9.

71. Phister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
72. Bilfinger TV. Surgical viewpoints for the definitive treatment of lung cancer. *Respir Care Clin N Am* 2003;9:141-62.
73. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics,1992. *CA Cancer J Clin* 1992;42:19-38.
74. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics,2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
75. Özkan M, Özkan SA. Kliniğimizde 2005 yılında tanı konan akciğer kanserli olgularda; klinik değerlendirme, tanısal süreç ve bir yıllık sağkalım analizi. Uzmanlık tezi; İzmir, 2006;26.
76. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small- celllungcancer.*Chest*1994;106:1025-9.
77. Torniyos K, Garcia O, Karr B, et al. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of nonsmall-cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 1991;16:107-9.
78. Metintas M, Ak G, Akcayir İA, et al. Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary? *Lung Can* 2007;10:1016/j.lungcan.2007.05.001.
79. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, et al. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Chest* 1986;89:270-75.
80. Hooper RG, Beechler CR, Johnson MC. Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:279-86.
81. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
82. Napoli LD, Hansen HH, Muggia FM, et al. The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. *Radiology* 1973;108: 17.
83. Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, et al. Multiorgan scans for staging lung cancer: correlation with clinical evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:653-9.

84. Earnest F, Ryu JH, Miller GM et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection; a pilot study. *Radiology* 1999;211:137-45.
85. Erturan S, Yaman M, Aydın G, et al. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:449-54.
86. McLoud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23:123-36.
87. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *N C P Onc* 2005;10:504-17.
88. Aygencel GŞ, Öztürk C, Paşaoğlu H. Kemik metabolik belirleyicilerinin kemik metastazlı akciğer kanseri olgularındaki klinik önemi. *Toraks Der* 2003;3:242-7.
89. Yokoyama T, Yamamoto M, Shima K, et al. Clinical usefulness of serum pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen for diagnosis of bone metastases in patients with primary lung cancer. *Respirology* 2005;10:300-4.