



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMİK METASTAZLI SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA METASTAZIN  
BÖLGESEL DAĞILIMI**

Dr. FATİH TAHAĞ

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2024**





T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMİK METASTAZLI SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA METASTAZIN  
BÖLGESEL DAĞILIMI**

Dr. FATİH TAHAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doc. Dr. TAHSİN SAMİ ÇOLAK

**KONYA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde öncelikle tümör cerrahisi başta olmak üzere birçok ortopedik cerrahide eğitimime katkıda bulunan, her türlü cerrahi vakayı yapmamıza fırsat tanıyan, tez çalışmalarımın her safhasında bana destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK'a,

Eğitim süresince uzun süre çalışma fırsatı bulduğum, cerrahi tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Onur BİLGE'ye,

Asistanlık süresince eğitimimde katkılarından dolayı Prof. Dr. Faik TÜRKMEN'e, Doç. Dr. Mustafa ÖZER' e, Doç. Dr. Ahmet Fevzi KEKEÇ'e, Dr. Öğretim Üyesi İsmail Hakkı KORUCU'ya ve Dr. Öğretim Üyesi Haluk YAKA'ya

Tez planlama aşamasında Nükleer Tıp alanında tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Buğra KAYA'ya

Her tecrübelerini bize aktarmaktan çekinmeyen yaptığımız hatalarda bizlere nezaketle yaklaşan kıymetli abilerim Dr. Alper KIRILMAZ ve Dr. Furkan BÜLBÜL'e, eğitim sürecimin ilk gününden itibaren uyum içinde çalıştığım, sevincimizi hüznümüzü hep birlikte paylaştığımız kıymetli eş kıdemlilerim Dr. Cumali YILMAZ'a ve Dr. Muzaffer HARMANKAYA'ya ve omuz omuza her türlü zorlu vakaların üstesinden geldiğimiz, uyum içinde abi kardeş gibi çalıştığımız Dr. Furkan KÜÇÜKŞEN'e, Dr. Hasan RÜZGAR'a, Dr. Mehmet GEZER'e, Dr.Hüseyin YÜKSEK'e ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde birlikte çalıştığım hemşire, personel, sekreter ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi büyük fedakarlıklarda bulunan annem Nuray TAHAK ve babam Şaban TAHAK'a, birlikte büyüdüğümüz ve hayatı tecrübe ettiğimiz ablam Fatma BİRKARA'ya ve kardeşim Mustafa TAHAK'a ve yeğenlerim Bilge BİRKARA ve Beren BİRKARA'ya,

Özellikle bu zorlu ve yorucu eğitim sürecinde benimle beraber zorluklara katlanan ve desteğini her daim yanımda hissettiğim arkadaşım, yoldaşım ve meslektaşım, sevgili eşim Şeyda ŞİMŞEK TAHAK'a ve sempatikliğiyle enerjisiyle evimizi şenlendiren erkeğim Yağız Alp TAHAK'a teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Kemik Histolojisi .....	2
2.2. Kemiğin Biyokimyasal Yapısı .....	2
2.3. Kemik Hücreleri.....	3
2.3.1. Osteoprogenitör hücreler .....	3
2.3.2. Osteoblastlar .....	3
2.3.3 Osteositler .....	4
2.3.4. Osteoklastlar .....	4
2.4. Kemik Oluşumu (osteogenez, ossifikasyon) .....	5
2.4.1. İntramembranöz kemikleşme .....	5
2.4.2. Endokondral kemikleşme.....	6
2.5. Kemik Doku Çeşitleri.....	8
2.5.1. Primer kemik dokusu (Olgunlaşmamış, İmmatür, Örgümsü) .....	8
2.5.2. Sekonder Kemik Dokusu (Olgun, Matür, Lamellar) .....	8
2.6. Kemik Metabolizması .....	10
2.6.1. Sistemik faktörler .....	11
2.6.2. Lokal faktörler .....	12
2.7. Kemik Metastazı Oluş Mekanizması .....	13
2.7.1 Kemik metastazı türleri .....	15
2.7.2. Kemik metastazlarında klinik durum .....	18
2.8. Kemik Metastazında İskelet ile İlişkili Olaylar .....	18
2.9. Anatomik Bölgelere Göre Kemik Metastazları .....	19
2.9.1. Üst ekstremitte metastazları .....	19
2.9.2. Alt ekstremitte metastazları.....	19
2.9.3. Vertebral metastazlar .....	20
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>

3.1. Verilerin Toplanma Biçimi.....	21
3.2. Çalışma Dizaynı.....	21
3.3.Etik Onay.....	22
3.4. İstatistiksel analiz.....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri.....	23
4.2. Birincil Kemik Metastazın Bölgesel Dağılımı.....	26
4.3. İkincil Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı.....	29
4.4. Üçüncül Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı.....	33
4.5. Kansere Türleri ile Tanıdan Metastaza Kadar Geçen Süre İlişkisi.....	33
4.6. Kansere Türleri ile SRE İlişkisi.....	34
4.7. Kansere Türlerine Göre Sağkalım Süreleri.....	36
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>46</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>

## ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

### KEMİK METASTAZLI SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA METASTAZIN BÖLGESEL DAĞILIMI

Dr. Fatih TAHAK

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi, Konya 2024

**Amaç:** Kanser vakalarının toplumda görülme sıklığı artması ile birlikte kansere bağlı gelişen metastazlarda da artış görülmektedir. Kemik metastazları da ortopedi pratiğinde gün geçtikçe artan, mortalite ve morbiditeye sebep olan metastazlardan biridir. Bu çalışmada kemik metastaz bölgelerini, metastaza bağlı iskelet ile ilişkili olayları (SRE) ve bunların mortalite ile ilişkileri incelenecektir.

**Yöntem:** Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta arşivinden 2012 Ocak ile 2022 Aralık tarihleri arasında Pet-BT çekilen 13.047 hastanın demografik bilgileri, Pet-BT raporları, patoloji raporları, iskelet ile ilişkili olaylar, metastaz bölgeleri, tanıdan metastaza kadar geçen süre ve ölüm zamanı hastane otomasyon kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri; ilk kemik metastazını belirtilen tarama zamanı içinde yapan, 18-99 yaş arası kemik metastazı olan solid tümörlü hastalar olarak belirlendi. Çalışmanın dışlama kriterleri; solid tümör dışı maligniteler, primer kemik tümörleri, 18 yaş altı çocukluk çağı kanserler ve eksik veri kaydı olan hastalar olarak belirlendi. Çalışma kriterlerini karşılayan 810 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağkalım eğrileri arasındaki fark Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarda kemik metastazı gelişme sıklığı akciğer, meme, prostat, genitoüriner gastrointestinal, primeri bilinmeyen ve diğer kanserlerde sırayla %8,8/ %12,5/ %29,1/ %5,1/ %3,3/ %3,2/ %2,5 şeklindeydi. Çalışmaya alınan 810 hastanın 470 i (%58.0) erkek, 340 ı (%42.0) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 67,05 ti ( $\pm 12,75$ ). Multipl kemik metastazı 649 (%80,1) hastada bulundu. Kemik metastazı yapan kanser hastalarına bakıldığında birinci metastazın en sık vertebraya olduğu ve vertebra içinde en sık torakal vertebraya (%65,5) olduğu, ikinci kemik metastazın en sık skapulaya (%33,1) olduğu, üçüncü kemik metastazın en sık yaygın (birden fazla kemik) (%29,8) olduğu bulundu. Hastaların %45,8 inde metastaza bağlı SRE görüldü. Tanıdan 1.metastaza kadar geçen süre ortalama  $13,4 \pm 23,2$  ay, ikinci metastaza kadar geçen süre ortalama  $33,8 \pm 30,6$  ay, üçüncü metastaza kadar geçen süre ortalama  $49,3 \pm 33,6$  aydı. Akciğer, primeri bilinmeyen kanserler ve diğer olarak gruplandırılan kanserlerde kemik metastaz sonrası hastalığın çok hızlı ilerlediği ve medyan hayatta kalma süresinin 6 aydan kısa olduğu görüldü. Tek kemik metastazı, multipl kemik metastazıyla kıyaslandığında tek kemik metastazı olan hastalarda hayatta kalma süresi anlamlı şekilde uzundu. ( $p < 0,05$ ). Multipl kemik metastazı tutulum yerleri kendi arasında karşılaştırıldığında vertebra tutulumu, yaygın tutulumu göre anlamlı şekilde daha uzun yaşam süresi bulundu ( $p < 0,001$ ). Akciğer, meme ve gastrointestinal kanserlerde kemik metastaz yerleri ile metastaz sonrası hayatta kalma süresi arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, solid tümörlerin %6,2 kemik metastazı yaptığını ve en sık vertebraya metastaz olduğunu, ikincil metastazın en sık skapulaya, üçüncül metastazın en sık yaygın metastaz olarak görüldüğünü göstermiştir. Akciğer kanseri, primeri bilinmeyen kanser ve diğer kanserlerde kemik metastaz sonrası hayatta kalma süresinin 6 aydan kısa olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce tanımlanmayan solid tümörlerdeki kemik metastaz sıklığını ve ikincil ile üçüncül kemik metastaz bölgelerini tanımlayan ilk çalışma olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Kemik metastazı, iskelet ilişkili olaylar, mortalite

## ABSTRACT

T.R. NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Regional Distribution Of Metastasis In Patients With Solid Tumors With Bone Metastasis

M.D. Fatih TAHAK

Department of Orthopedics and Traumatology

Specialization Thesis in Medicine, Konya-2024

**Abstract:** The rising incidence of cancer cases has led to a concomitant increase in bone metastases, posing a significant public health challenge. This study aimed to investigate the distribution of bone metastases, skeletal events associated with metastases, and their association with mortality.

**Methods:** The study included data from 13,047 patients who underwent PET-CT scans at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital between 2012 and 2022. Patients included in the study were those with solid tumors diagnosed with their first bone metastasis during the screening period and were between 18 and 99 years old. Patients with solid tumors without bone metastases, primary bone tumors, childhood cancers, and incomplete data records were excluded.

**Results:** The frequency of bone metastasis development in patients was 8.8% / 12.5% / 29.1% / 5.1% / 3.3% / 3%, respectively, in lung, breast, prostate, genitourinary gastrointestinal, unknown primary and other cancers, respectively. It was 2/ 2.5%. Of the 810 patients included in the study, 470 (58.0%) were men and 340 (42.0%) were women. The average age of the patients was 67.05 ( $\pm 12.75$ ). Multiple bone metastases were found in 649 (80.1%) patients. When we look at cancer patients with bone metastasis, the first metastasis is most frequently to the vertebra and within the vertebra, the most common is to the thoracic vertebra (65.5%), the second bone metastasis is most frequently to the scapula (33.1%), and the third bone metastasis is the most common (multiple bone) (29.8%). Skeletal-related events due to metastasis occurred in 45.8% of the patients. The average time from diagnosis to the first metastasis was 13.4 $\pm$ 23.2 months, the average time to the second metastasis was 33.8 $\pm$ 30.6 months, and the average time to the third metastasis was 49.3 $\pm$ 33.6 months. It was observed that the disease progressed very rapidly after bone metastasis in cancers grouped as lung, cancers of unknown primary, and other, and the median survival time was less than 6 months. Survival time after metastasis was significantly longer in single bone metastases than in multiple bone metastases. ( $p < 0.05$ ). When multiple bone metastasis involvement sites were compared among themselves, a significantly longer survival time was found for vertebral involvement than for widespread involvement ( $p < 0.001$ ). A significant difference was found between bone metastasis sites and post-metastasis survival time in lung, breast and gastrointestinal cancers ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study showed that the most common site of cancer involvement is the vertebra, secondary metastasis is most common in the scapula, and tertiary metastasis is most common. In addition, it has been found at times from diagnosis to primary, secondary and tertiary metastases. Relationships between the site of bone involvement and mortality have been determined. In the light of this information, it is thought that delaying metastasis in patients with bone metastases and developing diagnostic and treatment practices accordingly will increase the survival time in cancer patients.

**Keywords:** Bone metastasis, skeletal-related events, mortality

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4. 1. Primer kanser tanularına göre kemik metastazlı hastaların demografik bilgileri...23	23
Tablo 4. 2. Primer kanser türleri kemik metastazı genel dağılımı .....25	25
Tablo 4. 3. Kemik metastazlı hastalarda birincil metastazın bölgesel dağılımı. ....26	26
Tablo 4. 4. Kanser türlerinin birincil kemik metastaz dağılımı .....28	28
Tablo 4. 5. İkincil kemik metastazı bölgesel dağılımı.....29	29
Tablo 4. 6. Primer kanser türlerine göre ikincil kemik metastazı tutulum yerleri .....32	32
Tablo 4. 7. Üçüncül kemik metastazı bölgesel dağılımı.....33	33
Tablo 4. 8. Kanser Türlerine Göre Tanıdan Metastaza Kadar Geçen Süreler .....34	34
Tablo 4. 9. Primer kanser türleri ile SRE ilişkisi .....35	35
Tablo 4. 10. Kanser Vakalarının metastaz sonrası medyan sağkalım süresi ve Sağkalım Oranları .....36	36
Tablo 4. 11. Birincil kemik metastaz kemik tutulum sayısı ile metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi arası ilişki.....38	38
Tablo 4. 12. Kemik metastazı tutulum yerleri ile metastaz sonrası hayatta kalma süresi arası ilişki .....38	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 4. Endokonral Ossifikasyon .....	7
Şekil 2. 5. Kemiğin mikroskobik yapısı gösterilmektedir. ....	10
Şekil 2. 6. Kemik metabolizması .....	10
Şekil 2. 7. Kemik metabolizmasını etkileyen sistemik ve lokal faktörler .....	13
Şekil 2. 8. Kemik Metastaz Mekanizması .....	15
Şekil 2. 9. Örnek kemik metastazı tipleri .....	17
Şekil 4. 1. Kemik metastazlı hastaların tanılara göre dağılımı .....	24
Şekil 4. 2. Kemik metastazlı hastalarda tanılara göre birincil metastazın bölgesel dağılımı ....	27
Şekil 4. 3. Primer kanser türlerine göre ikincil metastazın bölgesel dağılım .....	31
Şekil 4.4. Kanser türlerine göre SRE görülme sıklığı .....	35
Şekil 4.5. Kemik metastaz sonrası primer kanserlerin genel sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi .....	37
Şekil 4. 6. Primer kanserlerin genel sağkalım için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi. ....	39

## SİMGELER ve KISALTMALAR

**IARC**( The International Agency for Research on Cancer): Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

**GLOBOCAN** (Global Cancer Observatory): Küresel Kanser Gözlemevi

**SRE** ( Skeleton Related Events): İskeletle İlgili Olaylar

**ECM**: Ekstrasellüler Matriks

**MMP**: Matriks Metaloproteinazlar

**OPG**: Osteoprotegerin

**M-CSF**: Makrofaj Koloni Stimulan Faktor

**IL-1**: İnterlökin 1

**IL6**: İnterlökin 6

**TNF- $\beta$**  : Tumor Nekroz Faktor-beta

**BMP** (Bone Morphogenetic Proteins): Kemik Morfogenetik Faktör

**GM-CFU**: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör

**Cbfa1** (Core-binding Factore Alpha 1) : Çekirdek Bağlayıcı Faktör Alfa 1

**PTHrP** (PTH-related Protein) : Paratiroid hormon ilişkili protein

**PSA**: Prostat Spesifik Antijen

**STAT3** (Signal Transducer and Activator of Transcription 3): Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3

**GC**: Glukokortikoid

**RUNX2**: Runt ilişkili transkripsiyon faktörü

**FGF**: Fibroblast büyüme faktörü

**VEGF**: Vasküler Endotelyal büyüme Faktörü

**PDGF** (Platelet Derived Growth Factor ) : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

**PET- BT**: 18F- Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, dünyanın her yerinde önde gelen ölüm sebeplerindendir ve yaşam beklentisinin artmasının önünde önemli bir engel oluşturmaktadır.[1] Dünya Sağlık Örgütü - Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılında dünyadaki kanser istatistiğine bakıldığında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,1 milyon) ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümünün (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,9 milyon) meydana geldiğini göstermektedir. Küresel kanser gözlemevi (GLOBOCAN) 2020 veri tabanından elde edilen bilgilere göre 2020 yılında Türkiye'de tahmin edilen kanser vaka sayısı 233.834 olarak bildirilmiştir. Buna göre akciğer kanseri %17,6, meme kanseri %10,3, kolorektal kanser %9,1, prostat kanseri %8,3, tiroid kanseri %5,9 ve diğer kanserlerin oranı %48,8 olarak bildirilmiştir. Dünya çapında, 2040 yılında tahminen 28,4 milyon yeni kanser vakasının (bazal hücreli karsinom hariç, melanom dışı cilt kanseri dahil) meydana geleceği öngörülmektedir; bu, 2020 yılındaki 19,3 milyon vakaya kıyasla %47'lik bir artıştır. [2]

Kanserli hastaların ortalama üçte ikisinde kemik metastazı gelişmektedir. Kemik metastazı aslında primer kemik kanserlerine göre çok daha yaygındır ve ortopedistler tarafından daha çok görülen neoplastik lezyonlardır. Kemikler, akciğer ve karaciğerden sonra metastazın en yaygın olduğu yerdir. En sık kemik metastazına yol açan primer tümörler görülme sıklığına göre: prostat, meme, böbrek, akciğer ve tiroid kanseri olarak sıralanır. Meme, prostat ve akciğer kanserinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, metastatik kemik hastalığı vakalarının %80'inden fazlasından sorumludurlar.[3]

Metastatik kemik tümürlü hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilecek kemik ağrısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi, kırığa bağlı cerrahi, radyoterapi ve kord basısı gibi iskeletle ilişkili olaylar (SRE) gelişebilir.

Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde kemik metastazlarının önemli klinik ve ekonomik sonuçlarına rağmen, geniş kapsamlı prevelans çalışmalarının olmaması, bunun yanında popülasyona dayalı tahminlerin sayı ve kapsam açısından sınırlı olması, kemik metastazlarının insidansı ve yaşam süresi üzerine etkisi iyi anlaşılmamıştır.[4]

Bu çalışmada Ocak 2012 ve Aralık 2022 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran yeni başlangıçlı kemik metastazı yapmış solid tümürlü hastaların ve bu tümörlerin yaptığı kemik metastazlarının bölgesel dağılımı, metastaz sonrası yaşam süreleri ve SRE varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemik Histolojisi

Kemik dokusu; üzerine yapışan kasların düzenli kasılması ile vücudun hareket etmesini sağlayan ve organizmanın ana iskelet yapısını oluşturan, gelişmiş bir kanlanma ve innervasyona sahip özel bir bağ dokusudur. Kalp, akciğer gibi hayati organları koruyup destek olmakla birlikte yapısında kan hücrelerinin yapımını sağlayan kemik iliğini barındırır. Kalsiyum, fosfat ve diğer temel iyon ve minerallerin vücuttaki konsantrasyonunun sağlanmasında bir depo olarak görev alır. Vücudun en sert dokularından biri olmakla birlikte; üzerine gelen fizyolojik ve mekanik uyarılar doğrultusunda kendini yeniden şekillendirebilen esnek ve dinamik bir yapıdadır. [5]

### 2.2. Kemiğin Biyokimyasal Yapısı

Kemik dokunun kimyasal bileşenleri organik ve inorganik bileşenleri kapsamaktadır. Ağırlığının yüzde 60'ı inorganik maddeler ya da minerallerden meydana gelmekte iken, yüzde 10'u su ve geri kalanıysa ekstraselüler matriksten ya da organik maddelerden meydana gelmektedir. [6]

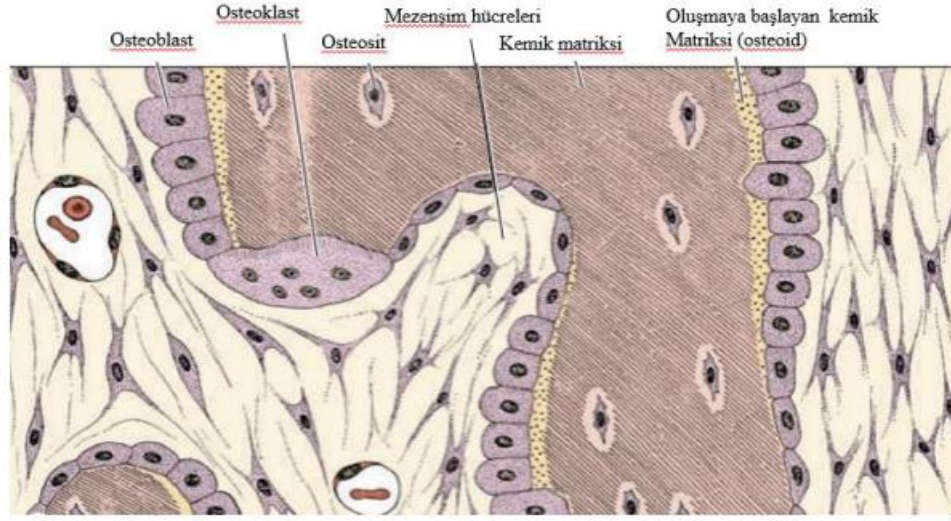
Temel olarak magnezyum, potasyum, sodyum, bikarbonat ve kalsiyum fosfat içermektedir. İnorganik yapıların %95'lik kısmını kalsiyum hidroksiapatit kristalleri meydana getirmektedir. Kemik, kollajenler ve mineraller sayesinde dayanıklılığı ve sertliğini kazanmaktadır. Kollajen kemik yapısına esneklik vermekte iken, mineral ve kollajen birleşimi kemik yapısına dayanıklılık ve sertlik sağlamaktadır. Kemiğin mineral bölümü eksik olur ise, kemik yapısının esnekliği artmaktadır. Kollajen bölümü eksik olur ise, kemik yapısının kırılabilirliği artmaktadır. [7]

Taze kemik ortalama % 25 su, % 30 organik madde ve % 45 inorganik maddeden oluşur. [8, 9] Organik matriks kemiğin kuru ağırlığının % 30-35' ini oluşturur. Bunun da % 90-95' i su bazlı solüsyonlarla kaynatılınca jelatine dönüşebilen Tip I kollajen formundadır. Kollajen olmayan önemli organik maddeler arasında ise, kondroitin sülfat, keratan sülfat, hiyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar, osteonektin, osteokalsin, osteopontin, kemik sialoproteini gibi glikoproteinler, interlökin 1 ve 6 gibi sitokinler ile dönüştürücü büyüme faktör  $\beta$  ailesi (TGF- $\beta$ ), koloni uyarıcı faktörler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 gibi büyüme faktörleri bulunur. [10, 11]

İnorganik matriks kemiğin kuru ağırlığının % 65' ini oluşturur. Bunun da %95' ini hidroksiapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfor iyonları oluşturmaktadır. Diğer iyonlar ise; magnezyum, sodyum, potasyum ve florürdür. [8, 10, 12]

### 2.3. Kemik Hücreleri

Kemik hücreleri, toplam kemik hacminin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. [13] Kemik dokusu hücreleri osteoprogenitör hücreler, osteoblast, osteosit, osteoklast hücrelerinden oluşmaktadır. [14]



Şekil 2. 1.Kemik Dokunun Hücreleri

#### 2.3.1. Osteoprogenitör hücreler

Embriyonik kemik mezenşim hücrelerinden köken alır. Osteoblast öncü hücreleri veya preosteoblast olarak da adlandırılabilir. Bu hücreler endosteum, periosteum, havers kanalları ve büyümekte olan kemiklerin epifiz kırıkdağlarında bulunur. [15] Osteoprogenitör hücreler, kemiğin normal büyüme ve gelişme sürecinde, kırık iyileşmesinde ve kemik onarımında aktif rol oynarlar. Genellikle uyarılma durumu olmadığında inaktif olarak bulunurlar. [13] Kendi kendini yenileyebilir ve çoğalabilirler. Kemik matriksi sentezinde görevli osteoblastlara, kemik yapısını destekleyen osteositlere, kemik yüzeyini koruyan koruyucu yüzeyel tabaka hücrelerine farklılaşabilmektedir. [12]

#### 2.3.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemiklerin temel hücre bileşenidir. Genellikle periosteum ve endosteumda yoğunluk gösterir. Kemik yüzeyi boyunca bulunan kübik şekilli hücrelerdir. [16] Çeşitli protein ve enzim salgılayabilir özellikle olduğu için belirgin bir nükleus ve endoplazmik retikulum, gelişmiş golgi aygıtı, çok sayıda vezikül ve mitokondri içerdiğine sahip bir

morfolojiye sahiptir. [17] Osteoblastlar, kemiğin inşa edilmesinden sorumludur. Kemiğin yapısal şeklinin korunmasında, kemik onarımı ve iyileşmesinde rol oynayan kemik organik matriksini sentezler. Kemik matriksi mineralizasyonunu başlatır ve düzenler. Ayrıca hücreler arası ilişkiler, hücre-kemik matriksi etkileşimi, osteoklast oluşumu ve kemik onarımı gibi işlevleri de bulunmaktadır. [18]

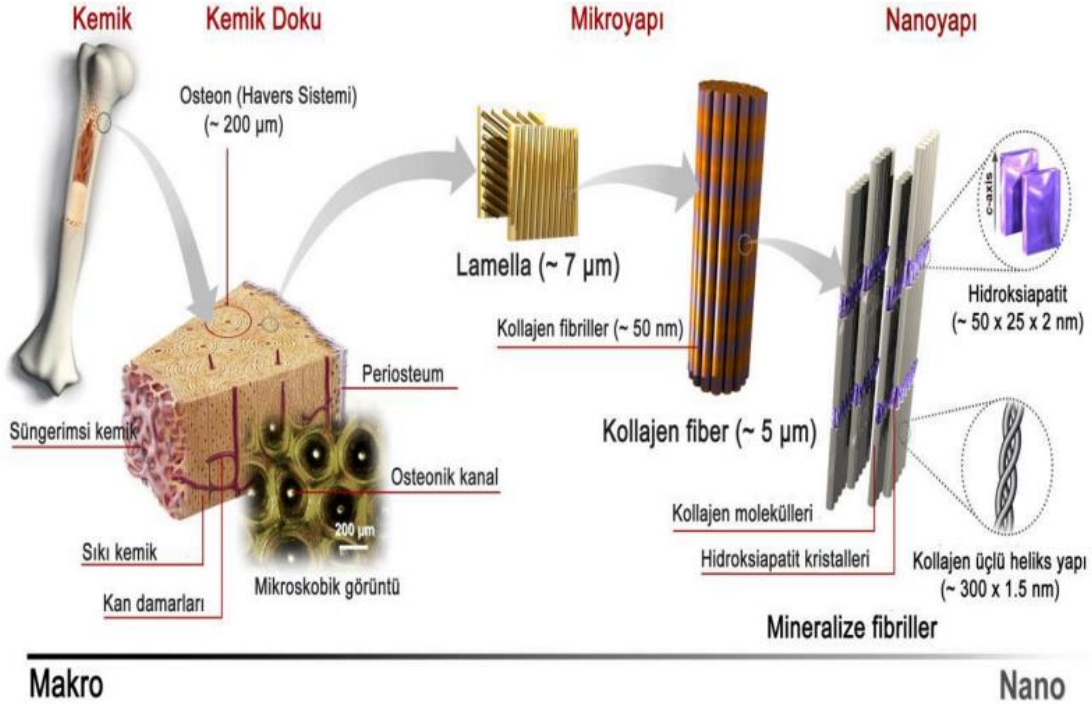
### **2.3.3 Osteositler**

Osteositler, osteoblastların sentezlediği mineralize olmuş kemik matriksinin içerisinde gömülü kalan eski osteoblast hücreleridir. Tüm kemik hücreleri arasında en çok bulunan hücreler olup kemik matriksi içerisinde dağılmış haldedir. Osteoblastlara göre kemik oluşturma aktivitesi düşük ve hareketi azdır. Ancak kemik yapısının belirlenmesi ve korunmasını, kemik matriksi devamlılığının sağlanmasını sağlar. [19] Osteositler sahip oldukları ağ şeklinde uzantılar sayesinde kemik matriksi içerisinde birbirleri ve diğer kemik hücreleri ile etkileşime girer. Bu sayede kemik remodellinginde görev aldığı düşünülmektedir. [20] Kan ve kemik doku arasında  $Ca^{++}$  ve P düzeylerinin kontrolünde önemli rol oynar. Osteositler ayrıca hücre farklılaşmasında rol oynayan yolakların antagonisti olan sklerostin proteinini salgılayarak kemik yapımı oluşumunu durdurur. [21]

### **2.3.4. Osteoklastlar**

Osteoklastlar rezorbsiyondan sorumlu ve kemik dokusunu yıkıma uğratan hücreler olup kandan gelen monositlerin birleşmesi (füzyonu) ile oluşurlar. Bunun için de kemik yapımı sırasında ortaya çıkar ve kemikler son şeklini alınca ortadan kaybolurlar. Bunlar büyük hücrelerdir (100  $\mu$ m), çok çekirdekli, mitokondriden ve vakuollerden zengindir. [22] Osteoklastlar, makrofajların ve monositlerin prekürsörleri olan 'Granülosit Makrofaj Koloni Oluşturma Birimleri' (GM-CFU) olarak bilinen kemik iliği hematopoietik kök hücrelerinden köken alır. [23] Osteoklastlar monosit kaynaklı oldukları için, mononükleer fagositik sisteme dahil kabul edilirler. Sitoplazmaları genellikle asidofil boyanır ve bol miktarda lizozom ihtiva edip, içerdikleri çeşitli lizozomal enzimleri, kemik dokusuna dönük olan ve çok sayıda uzun-kısa kalın-ince sitoplazmik uzantılar bulunan yüzeylerinden hücre dışına vererek kemikleri eritmeye çalışırlar. Böylece kemik yüzeyine oturdukları yerlerde çukurlar açarlar, bu çukurlara Howship lakünaları adı verilir. Paratiroid hormonu osteoklastların sayısını ve faaliyetlerini, dolayısıyla kemik rezorbsiyonunu artırır ve böylece kan kalsiyumunu yükseltir. Kemik yapımı sırasında, osteoklastlar trabeküllerin yüzeylerinde veya kompakt kısımların iç yüzlerinde yerleşerek buraları eritirler; bu sırada bir taraftan da osteoblastlar yeni kemik dokusu yaparlar.

Bu sayede kemik dokusu uzayıp genişleyebilme ve yaşlanıp yıpranan kısımlarını ortadan kaldırıp yerine yenisini yapabilme olanağına kavuşur. (şekil 2.2) [15]



Şekil 2. 2.Kemik yapının makro-nano yapısı

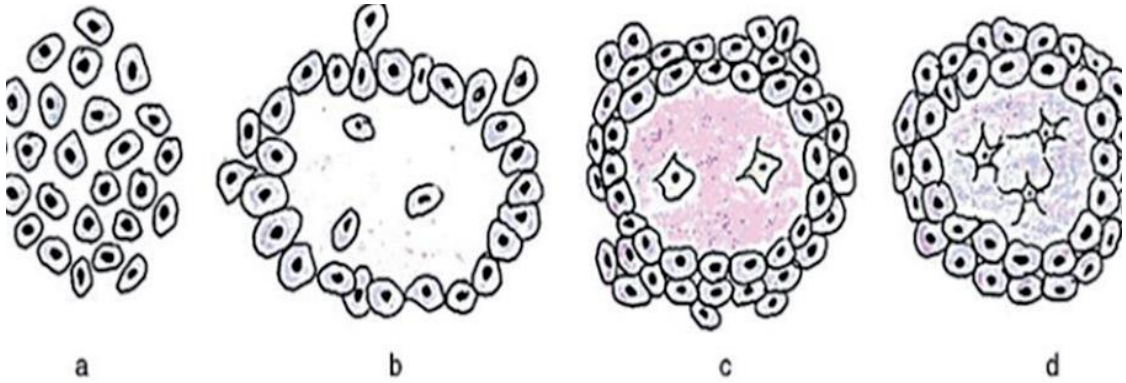
## 2.4. Kemik Oluşumu (osteogenez, ossifikasyon)

Kemik yapımına aynı zaman da kemikleşme adı verilir. Kemikleşme iki yolla gelişir, bunlar intramembranöz ve endokondrial kemikleşmedir. Bu iki yolla da ilk gelişen kemik primer kemik olup zaman içerisinde yerini sekonder kemiğe bırakır. Kemik gelişimi döneminde primer, sekonder kemik ve rezorpsiyon alanları yan yana görülür.[24]

### 2.4.1. İntramembranöz kemikleşme

Bu tür kemikleşmede kemikler embriyodaki mezenşimal bağ dokusu yapısından farklılaşarak doğrudan kemik haline dönüşürler. Bazı kafatası ve yüz kemiklerinin gelişimi sırasında veya kemik onarımı sırasında, eğer kemik segmentleri stabilize edilirse, mezenkimal öncü hücreler, intramembranöz kemikleşme adı verilen bir süreçte doğrudan kemik oluşturucu osteoblastlara dönüşürler.[24] Mezenkimal hücreler, osteoblastlara farklılaşır ve kemik matriksi salgılanmaya başlanır. Oluşan primer kemik spikülleri ve trabekülleri anastomozlaşarak ağı kemik dokuyu oluşturur. Kalsifikasyon sonunda matriks içinde kalan

osteoblastlar osteositlere dönüşür. Kalsifiye olmayan iç ve dış kısımlarda mezenşim periosteum ve endosteuma dönüşür. Osteoblastik aktivite ile kollojen ve ara madde evresinde kemiğe lamelsiz kemik yapısı hakim olup primer spongiyöz kemik şekillenir. Ara maddede kalsiyum çökelmemiş olup osteoid doku bulunur. Zaman içerisinde kalsifikasyon şekillenerek osteoblastlar lakun içerisine yerleşir. (şekil 2.3)[8] Birçok ossifikasyon merkezinin birleşmesiyle spongiyöz kemik oluşur. Süngerimsi kemiğin şekilleneceği bölgelerde, trabeküller belli bir alanda sınırlı kalarak mezenşimal bağ doku kırmızı kemik iliği yönünde differensiye olur. Kompakt kemikte ise trabeküllerin üzerinde yeni yapımlar olup kemik kalınlaşır. Damarlar ve onu çevreleyen bağ dokusu sıkışır ve havers kanalları şekillenir.[25] Kafatasının yassı kemikleri, mandibula ve maksillanın bazı bölümleri bu tür kemikleşmeyle meydana gelir. Kafatası yassı kemiklerinde içte ve dışta kompakt kemik, orta kısmın da ise spongiyöz kemik oluşturur.



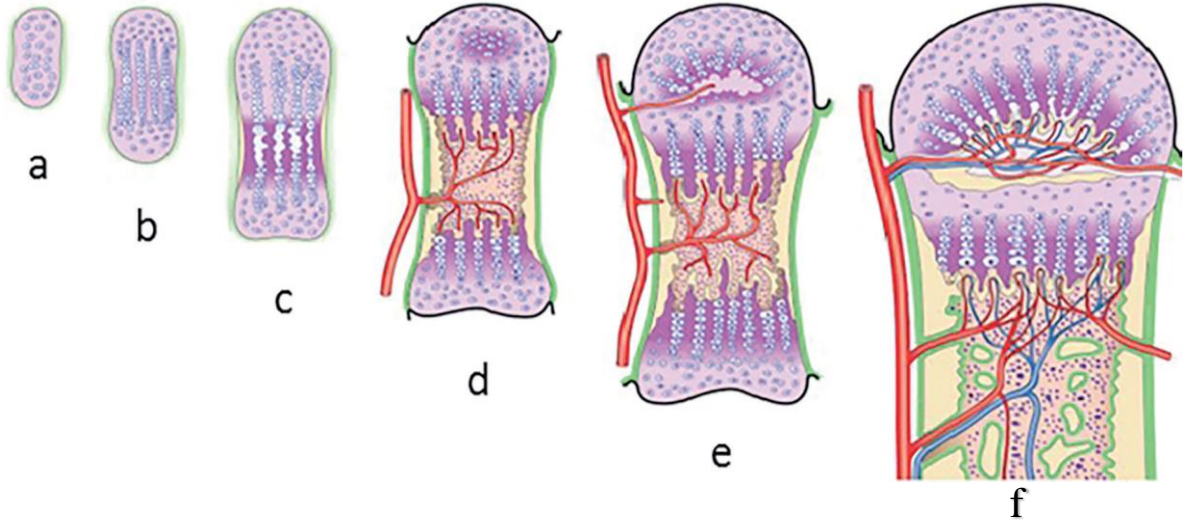
Şekil 2.3. İntramembranöz Ossifikasyon

a. Mezenşimal hücre agregasyonu. b. Ossifikasyon merkezinin oluşumu. c. Osteoblastlar tarafından osteoid oluşumu. d. Osteoidin kalsifikasyonu ve osteoblastların osteosite dönüşümü.

#### 2.4.2. Endokondral kemikleşme

Kemik gelişimi hyalin kıkırdaktan olur. Organizmadaki iskelet sistemini oluşturan, yassı kemikler, kafatası kemikleri, mandibula ve klavikular hariç çoğu kemik tamamen endokondral ossifikasyonla şekillenmektedir.[26] Endokondral ossifikasyon fetusta gerçekleşir ancak doğumdan sonra da, metafiz ve epifiz arasında bulunan kıkırdak tabakadan ve korteksi saran perikondriumdan devam eder. Doğumdan sonraki dönemde uzun kemiklerin çoğu bu şekilde gelişir. Endokondral ossifikasyonda, mezenşimal hücrelerin göçü ve kümeleşmesi intramembranöz ossifikasyona benzer. Ancak, bu hücreler farklı olarak kıkırdak matriksi yapacak ve osteoblastların yerine geçecek olan kondrablastlara dönüşür.

Uzun, kısa ve düzensiz kemiklerin embriyonik modelleri, ilk olarak, yoğun fibröz bağ doku kütesidir. Mezenşimal kök hücrelerden farklılaşan kondrositler bu fibröz bağ doku modeliyle yer değiştirip hyalin kıkırdak matriksi kalıbını oluşturmaya başlar. Uzun kemiğin orta bölgesinde (diafiz merkezinde), gelişen bu kemikleşme merkezine “primer ossifikasyon merkezi” denir. Daha sonra uzun kemiklerin uçlarına yakın kısımlarda gelişen ossifikasyon merkezlerine ise “sekonder ossifikasyon merkezleri” denir (Şekil.2.4).[27] Bu tür bölgelerde bir taraftan perikondriumdaki mezenşimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşırken, bir taraftan da kompleks gelişimsel sinyallerle, matrikste hipertrofik kondrositler de farklılaşır ve kalsifikasyon başlar.[28] Bu kalsifikasyon, matriks içinden besinlerin difüzyonunu engeller, bunun sonucunda kondrositler ölür. Böylece osteoblast, osteoklast ve daha sonra kemik iliğini şekillendirecek olan hematopoetik hücrelerin öncüllerini taşıyan kan damarlarının bölgeye penetre olmasına izin verecek şekilde, diafiz üzerinde kaviteler açılır (Şekil.2.4)



**Şekil 1.4. Endokonral Ossifikasyon**

a. Osteoprojenitör hücre agregasyonu. b. Hyalin kıkırdak kalıbının oluşumu. c. Primer ossifikasyon merkezinin oluşumu. d. Kan damarlarının penetrasyonu. e. Sekonder ossifikasyon merkezlerinin oluşumu. f. Gelişmiş tam bir kemik yapısı

Osteoblast ve osteoklastlar kalsifiye kıkırdak matriksini süngerimsi kemiğe dönüştürürken, kan damarları bu boşluklardan içeri akın ederler. Sonra osteoklastlar süngerimsi kemiğin bir kısmını, diafiz içinde, kemik iliği veya medullar kavitenin oluşması için bozar. Ardından kemiğin çevresinde, yoğun, düzensiz, bağ dokudan bir periosteum şekillenir. Bu şekilde birkaç farklı ossifikasyon merkezi genişleyip yayılır ve en sonunda, periosteuma sahip, spongiyöz kemiği olan ve içindeki boşlukta kemik iliği bulunan tam bir kemik yapısı oluşur.

## 2.5. Kemik Doku Çeşitleri

### 2.5.1. Primer kemik dokusu (Olgunlaşmamış, İmmatür, Örgümsü)

Fötal gelişim ve kemik onarımı sırasında şekillenir, geçicidir ve sekonder kemik dokusuna dönüşür. Primer kemik dokusunda kollojen iplikler gelişigüzel seyrederler, temel madde yeterince sertleşmemiş olup, osteositler sayıca bol ve doku içinde düzensiz şekilde dağılmışlardır. Osteositlerin içine yerleştiği lakunlar da yuvarlakçadır. Yetişkinlerde primer kemik dokusu; kafatası yassı kemiklerinin eklem yerlerinde, diş alveollerinde ve tendonların kemiklere giriş yerlerinde bulunur. [25]

### 2.5.2. Sekonder Kemik Dokusu (Olgun, Matür, Lamellar)

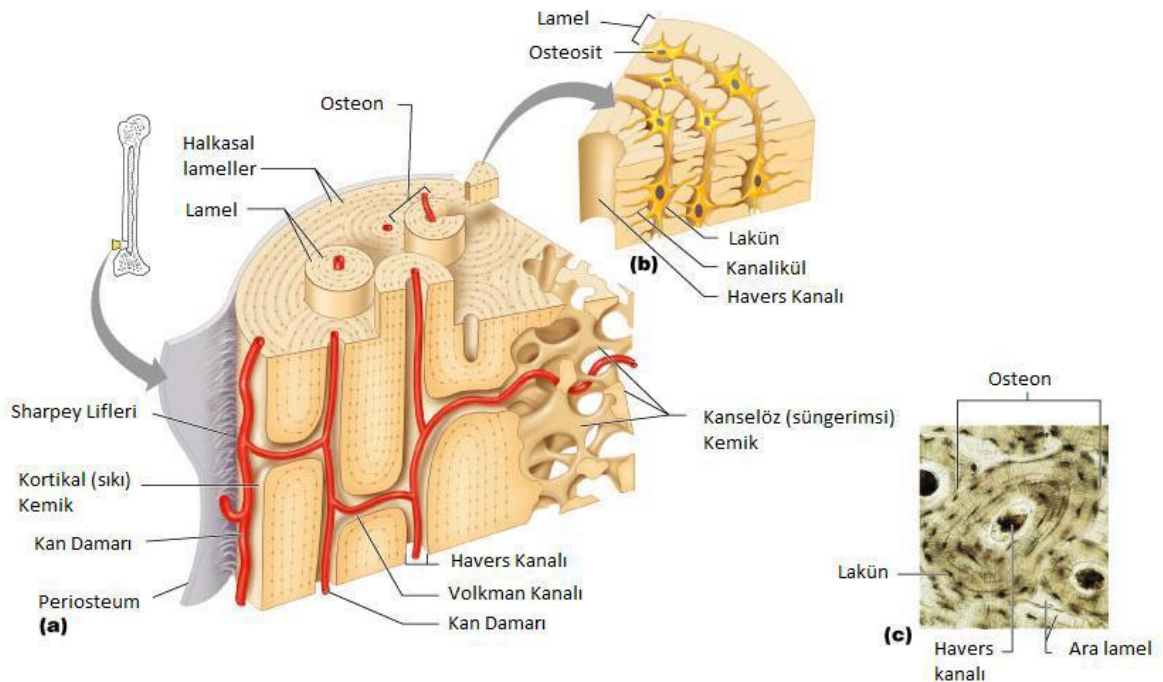
Genellikle yetişkinlerde bulunan, uzun, kısa ve düzensiz şekillerde olabilen kemiklerdir. Lamelli bir yapı gösterdiğinden bunlara kemik lamelleri denir. Bir lamel içinde bulunan kollojen iplikler birbirine paralel seyrederken, komşu lamellerde ki iplikler çapraz veya spiral şeklinde seyreder. İpliklerin bu seyirleri sekonder kemiklere büyük dayanıklılık kazandırır. Kalsiyum tuzları, hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollojen iplikler üzerinde birikmiş olup, mineralizasyon tamamlanmıştır. Sekonder kemik morfolojik olarak, toplam iskeletin %20 si olan kortikal (kompakt, sıkı) ve %80'i olan kanselöz (spongiyöz, süngerimsi) kemik olmak üzere iki şekilde bulunur.[25]

**Spongiyöz kemik (Süngerimsi, Kanselöz):** Kemik Spongiyöz kemik %50-90 gözenekliliğe sahip olup yaygın olarak uzun ve kısa kemiklerin epifiz ve metafizi ile yassı kemiklerin iç kısımlarında yer alır. Spongiyöz kemik birbiriyle ilişkili düzensiz anastomozlaşan kemik trabeküllerinden oluşur. Trabeküllerin arasında düzensiz boşluklar olup kemik iliği ile doludur. Makroskobik görünümü ile süngere benzer ve süngerimsi kemik doku olarak tanımlanır. Kemik dokunun beslenmesi kemik iliğindeki damarlardan kanaliküller vasıtasıyla sitoplazmik uzantıları ile gerçekleşir. Havers ve Volkman kanalları yoktur. [25]

**Kompakt (Sert, Kortikal) Kemik:** Uzun kemiklerin gövde kısmı olan diyafiz kısmı kompakt kemikten yapılı olup, medullar kaviteye bakan yüzünde ise çok az spongiyöz kemik bulunur. Organizmada bulunan tüm kemiklerin dış yüzeyleri kompakt kemik yapısındadır. Kısa kemiklerin merkezindeki spongiyöz kemik dıştan kompakt kemikle çevrelenmiştir. [25] Kompakt kemik sekonder kemik yapısında olup osteon veya havers sistemi olarak isimlendirilen silindirik birimlerden oluşur. Havers kanalı 20-100 µm çapındadır ve 1-2 adet damar içerir. Bu sistemler kortikal kemiğin içinde dallanmış olarak bulunan, yaklaşık olarak 400 mm boyunda ve 200 mm genişliğindeki silindirik yapılardır. Havers kanallarının etrafı 3-

7 µm kalınlıktaki lamellerden, hücrelerden ve sert bir matristen oluşur. Mikroskopik olarak incelendiğinde şekilde olduğu gibidir (Şekil 2.5).[29] Osteonlar havers kanalı olarak adlandırılan bir santral kanal çevresinde konsantrik olarak yerleşmiş kemik lamellerinden oluşur. Havers kanalı gevşek bağ dokusu içinde damarları (küçük arteriol veya bir venül bazende tek bir kapillar) ve sinirleri içerir. Kanallar çevresinde konsantrik dizilen lamellere havers lamelleri denir. Komşu havers kanalları diğer kanallarla, kemik iliğiyle ve periosteumla volkmann kanalları sayesinde bağlantı kurar. Endosteal ve periosteal yüzeylerden dokuya giriş yapan damar ve sinirler bu kanallar içinde seyrederek havers kanallarına ulaşırlar. Volkmann kanalları havers kanalları aksine konsantrik lamellerle kuşatılmamıştır. Kemik yapan hücreler olan osteoblastlar da osteosit haline dönüşerek kemik dokusu içinde lakunlara yerleşir. Lakunlar lameller üzerinde olup, komşu lakunlarla kanaliküller aracılığıyla bağlantı kurarlar. Havers kanalları ile bağlantılı olan bu kanaliküller aynı zamanda osteositler ile kan damarları arasında maddelerin geçişini sağlarlar. [30]

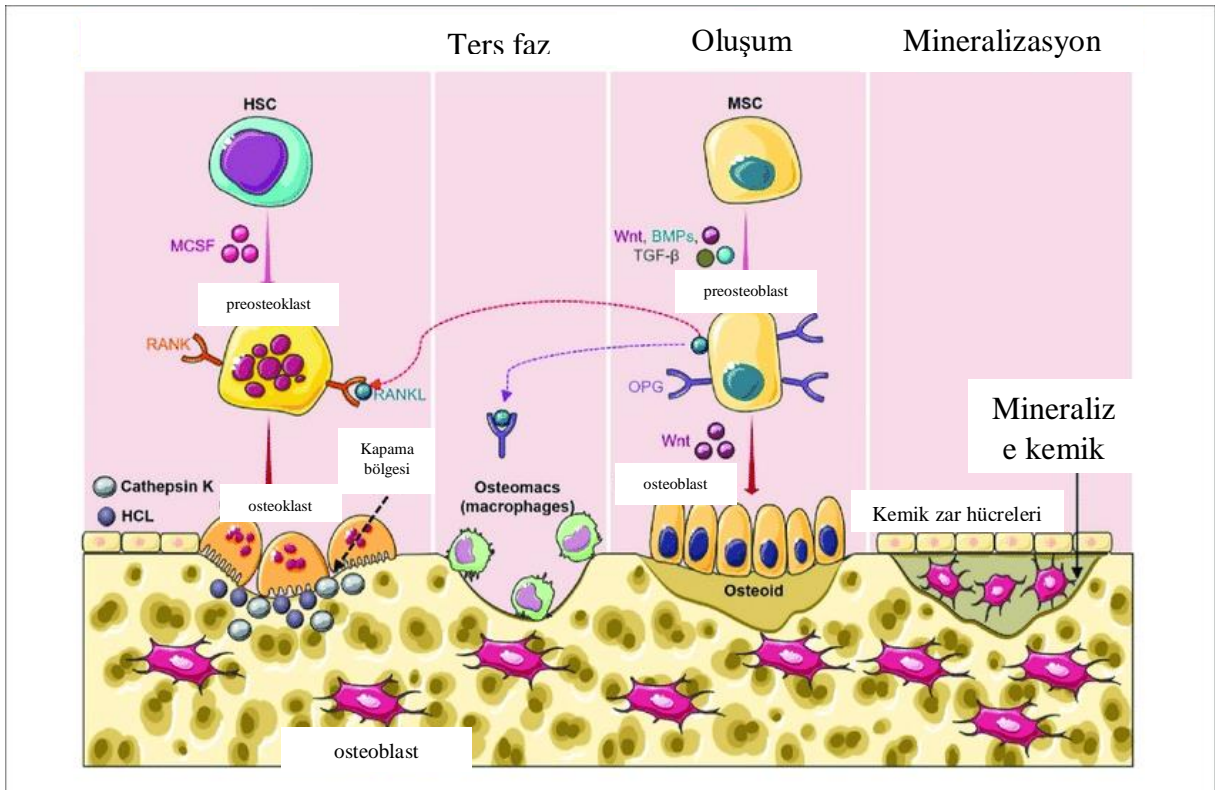
Osteonlarda kollojen liflerin organizasyonu özellik gösterir. Aynı lamel içinde kollojen lifler birbirine paralel seyrederek ancak komşu lamellerin kollajen liflerinin yönleri birbirinden farklıdır. Osteonlar arasında kalan aralık intertisyel lameller ile doludur. Bu lamellerin kemiğin rezorpsiyonu sırasında kısmen rezorbe olmuş eski havers sistemleri olduğu düşünülmektedir. Kemiğin iç ve dış yüzünde endosteal ve periosteal kemik lamelleri bulunur. Bunlara iç esas lameller ve dış esas lameller veya sirküferensiyel lameller denir. [30]



Şekil 2. 2. Kemığın mikroskobik yapısı gösterilmektedir.

## 2.6. Kemik Metabolizması

Kemik remodelling'i, eski kemığın osteoklastlar tarafından yıkılması ve yerine osteoblastlar tarafından yeni kemik dokusu yapılması şeklinde süren döngüyü tanımlar. Bu döngü sayesinde kemiklerin sağlam ve dayanıklı kalması sağlanır. Osteoblastlar ile osteoklastlar arasında sağlanan bu denge sayesinde toplam kemik kütlesi sabit kalır. Osteoklastların gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen sinyal ileti sistemi osteoprotegerin (OPG)-receptor activator of nuclear protein NF-kappaB ligand (RANKL)-receptor activator of nuclear protein NF-kappaB (RANK) yolağıdır. Aktivasyon fazı osteoklast prekürsör hücrelerin bir hematopoietik büyüme faktörü olan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından uyarılması ile başlar. Daha sonra RANKL'ın RANK'a bağlanması ve interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tumor necrosis factor beta (TNF-beta) gibi çok sayıda sitokin de salınması ile diferansiasyon başlar ve aktive osteoklastlar çoğalarak kemik rezorpsiyonu gerçekleşir. Daha sonra OPG'nin RANK ve RANKL'yi inhibisyonu ile osteoklastlarda apoptozis başlar ve osteoklastlar yok olurken osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı başlar (şekil 2.6). [31, 32]



Şekil 2. 3. Kemik metabolizması

Kemik yapısı özel tasarlanmış bir dokudur ve sürekli yenilenir. Kemik oluşumu veya rezorpsiyonu karmaşık olsa da belirli bir döngü içerisinde meydana gelir. Bu mekanizmayı çeşitli sistemik ve lokal faktörler etkiler.

### 2.6.1. Sistemik faktörler

**Paratiroid hormon (PTH):** Vücuttaki  $Ca^{++}$  homeostazisinin sağlanmasında en önemli faktördür. Kan  $Ca^{++}$  oranı azaldığında osteoblastlar üzerindeki PTH reseptörleri,  $Ca^{++}$  reseptörleri tarafından uyarılır. Paratiroid bezlerden PTH salınımı olur. PTH kemik, böbrek ve bağırsak sistemini etkileyerek serum  $Ca^{++}$  oranını artırır. [20] Serum  $Ca^{++}$  düzeyinde artış olduğunda ise osteoblastlar üzerindeki reseptörler tarafından PTH salınım miktarı artışı algılanır. Osteoklast aktivasyonunu sağlayan moleküllerin salgılanmasını uyarır ve kemik yıkımı başlar. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etki göstererek kemik dokuda hem yıkım hem de yapım etkisi olan hormondur. [33]

**Kalsitonin hormonu:** Tiroid bezi parafoliküler hücreler tarafından salgılanır. Kan  $Ca^{++}$  miktarı arttığında salınımı artar. PTH'ya zıt etki ederek osteoklastların aktivasyonunu azaltır. Kemik yıkımını engeller. Osteoblastları aktive ederek kemik yapımını sağlar. [15]

**Büyüme hormonu ve insülin büyüme faktörü (IGF):** Büyüme faktörü hipofiz bezi ön lobundan salgılanır. Kemik büyümesini sağlar. En çok epifiz plağına etki eder. [15] IGF'ler kemik matriksinden salınan büyüme faktördür. IGF-1 ve IGF-2'lerde kemik yapım ve yıkım hücreleri üzerinde etki göstererek kemik dokusunun büyümesini artırır. Büyüme hormonundan bağımlı olarak veya bağımsız olarak etki gösterebilir. [34, 35]

**D vitamini:** D vitamini, güneş ışığı ve diyetten elde edilen bir steroid hormondur. Mineralize olmamış kemik matriksinin mineralizasyonunda rol oynar. D vitamini emilimi sonrası karaciğere taşınır ve burada 25-hidroksivitamin D'ye dönüşür. Daha sonra böbreklerde D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin (kalsitrol) şekline dönüşür. Bu aktif form osteoblastlar tarafından algılanır ve RANK ligandı salınımı yoluyla osteoklastlar uyarılır. Osteoklastlar kan  $Ca^{++}$  ve P miktarını dengede tutarak kemik dokudan  $Ca^{++}$  ve P'yi uzaklaştırır. Artan kan  $Ca^{++}$  değeri nedeniyle PTH salınımı azalır. [36] D vitamini kemik rezorpsiyonu sonrası ile kemik oluşumu başlangıcı arasında içsel mekanizmada rol oynayan önemli bir etkidir. [37]

**Seks hormonları:** Östrojenler, osteoblast ve osteositlerin apoptozise uğramasını önler ve kemik rezorpsiyonuna engel olur. Osteoklast oluşumu ve aktivitesini inhibe ederek

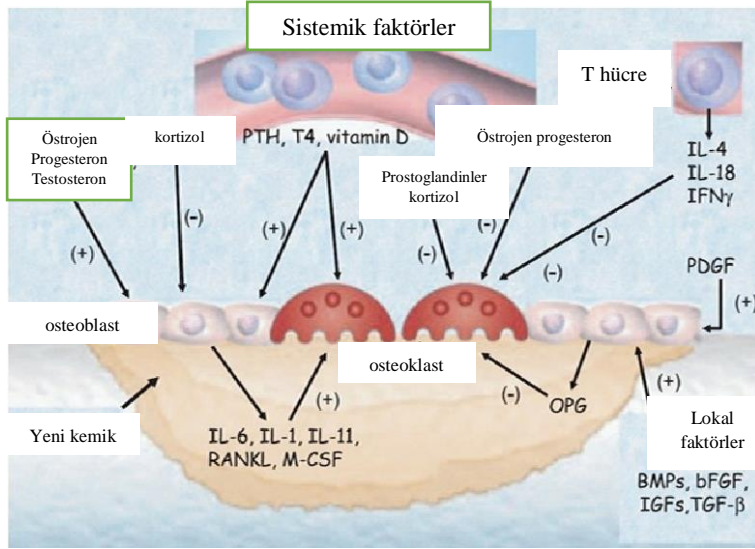
osteoklastların apoptozisine neden olur. Bu nedenle menapoz döneminde kemik kaybı ve osteoporozun temel nedeni östrojen seviyesini azlığıdır. [16] Testesteron hormonu eksikliği ise infertilitede gelişim geriliğine, yetişkinlerde insülin direnci, hipertansiyon ve osteoporoza neden olmaktadır. [15]

**Glukokortikoidler (GC):** Kemik hücreleri üzerinde hem aktifleyici hem baskılayıcı rol oynar. Yüksek GC seviyesi kemik büyümesini azaltır. Kemik bütünlüğünü bozarak sekonder osteoporoza neden olur. Bağışıklık sistemini ve kemik hücrelerini etkileyerek kemik rejenerasyonu ve kırık iyileşmesini de etkiler. [38]

### 2.6.2. Lokal faktörler

**Büyüme faktörleri:** Kemik metabolizmasında rol oynayan büyüme faktörleri VEGF, PDGF, FGF ve KMP'dir. KMP'ler, en büyük TGF- $\beta$  ailesinden salgılanır. Bir çeşit sinyal proteini olup mezenseşimal kök hücreler üzerinde etki gösterir. Fizyolojik kemik oluşumunda önemli rol oynar. Ayrıca kemik defekti ve kırık iyileşmesi sırasında osteogenezisi artırır. [19, 39] FGF, kemik oluşumunda düzenleyici rol oynar. Alkalen fosfataz ve osteokalsin gibi proteinlerin sentezini veya Runt-related transkripsiyon faktörü (RUNX2) salınımını etkiler. Bu duruma bağlı olarak osteoblastların aktivitesini artırır ve farklılaşmasına etki eder. [39] PDGF, VEGF, FGF gibi faktörler kemik defekti ve kırık osteogenezisinde kemik oluşumunu, kanlanmayı uyaran faktörlerdir. [40]

**Sitokinler:** Hücre içi ve hücreler arası iletişimi sağlayan ajanlardır. İnterlökinler, kemik ve kırıldak doku makriksi oluşumu ve yıkımında rol oynayan sitokinlerdir. IL-1, IL-6 kemik rezorpsiyonu sırasında aktive olur. IL-1, matriks hücreleri tarafından prostoglandin E2 (PGE2), MMP, nitrik oksit (NO), IL-6 ve IL-11 sentezini uyarır. Bunlar kemik yıkımından sorumlu sitokinlerdir. [41] IL17, lokal inflamasyonda rol oynar. Proinflamatuvar sitokinleri uyarır. Osteoklastogenezis aktive edilir. [25] Makrofajlardan ve T hücrelerinden 18 salgılanan diğer bir ajan TNF- $\alpha$ 'dır. PGE2 ve MMP'yi uyararak matriks yıkımına neden olur. [42] IL-4, IL-10, IL-13 ve IFN- $\gamma$  osteoklast öncü hücrelerin çoğalmasını baskılayan ve kemik yıkımını önleyen sitokinlerdir (şekil 2.7). [21, 42, 43]



Şekil 2. 4. Kemik metabolizmasını etkileyen sistemik ve lokal faktörler

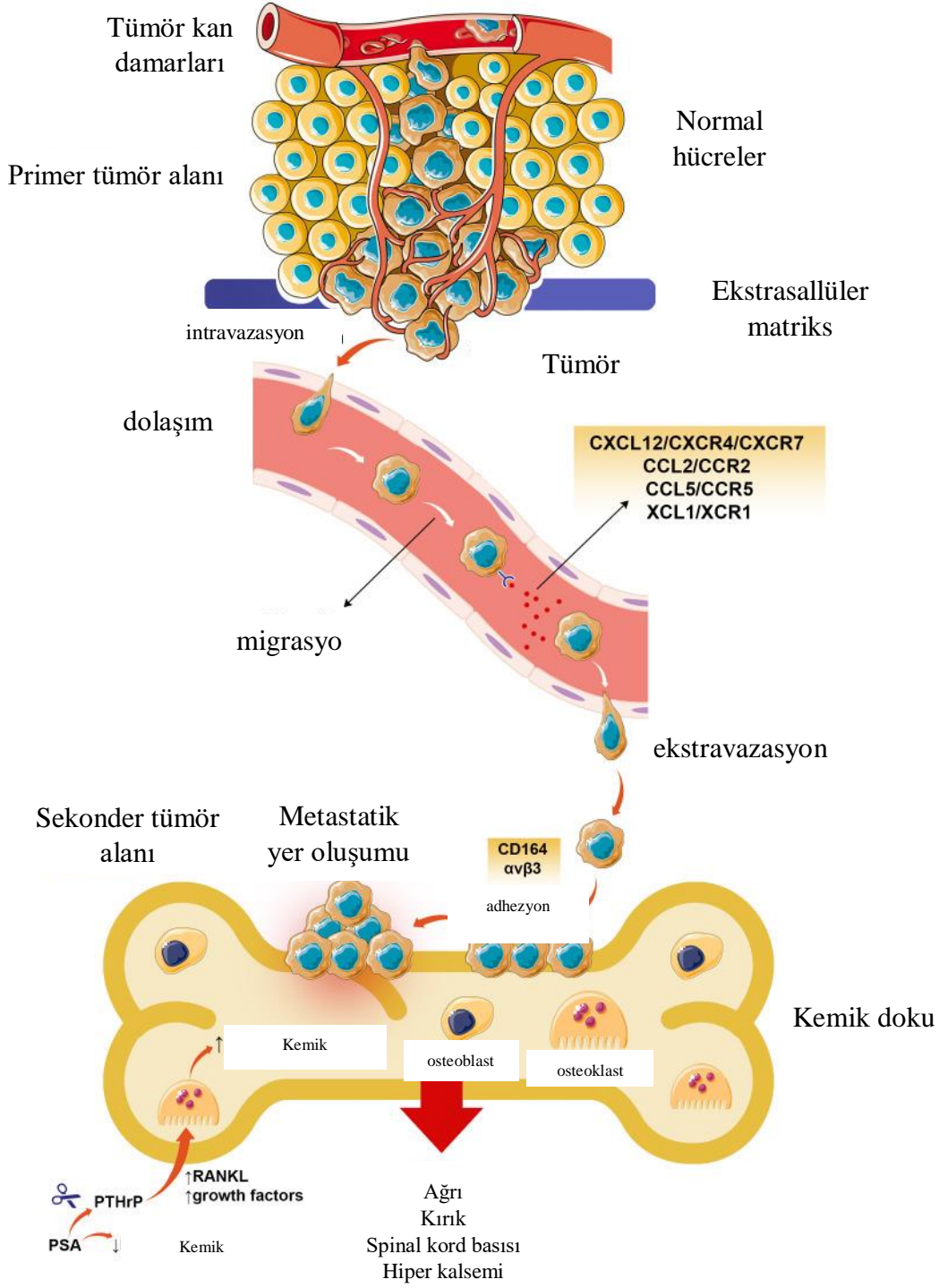
## 2.7. Kemik Metastazı Oluş Mekanizması

Metastaz, hücreler arası yapışmanın azalması, tümör hücrelerinin lenf düğümleri veya kan dolaşımı yoluyla birincil bölgeden göç etmesi ve bağışıklık sisteminden kaçarken uzak organlara yerleşmesiyle karakterize edilen karmaşık bir süreci içerir. [44] Tümör hücrelerinin ikincil bölgelere metastazını takiben, anjiyogenik süreçler oksijen ve besin sağlayarak büyümelerini ve hayatta kalmalarını kolaylaştırır. [45, 46]

Kemik metastazı, şekilde gösterildiği gibi oldukça organize ve kontrollü bir süreçtir. (Şekil 2.8) Kemik metastazındaki ilk adım, ECM proteinlerinin parçalanmasıyla tümör hücrelerinin birincil bölgeden kaçmasını ve yayılmasını gerektirir. Bu süreç, tümör hücrelerinin dolaşıma girmesi ve ikincil bölgelere göç etmesi için çok önemlidir ve matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), ECM protein bozulmasında önemli bir rol oynar. Çeşitli insan malignitelerinde MMP düzeylerinde artış gözlenmiştir, bu da kötü prognoza işaret etmektedir. Ayrıca MMP ailesinin anjiyogenik mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Primer tümör kütesinden ayrıldıktan sonra, tümör hücrelerinin yapışması ve istilası kemokinler ve CD164 ve  $\alpha\beta 3$  integrinleri gibi yapışma molekülleri tarafından kolaylaştırılır. [47]

uPA82 ve ADAM gibi diğer tümör hücrelerinden türetilen proteinazların, kemik matriksi bozulmasına ve tümör hücrelerinin kemiklere yayılmasına katıldığı rapor edilmiştir. [48, 49] Metastazı takiben tümör hücresi çoğalmasının sürdürülmesi, tümörün hayatta kalması ve gelişmesi için gereklidir. Kemik metastazında, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumundaki dengesizlik, fizyolojik kemik yeniden yapılanmasını bozar. [50] BME'de osteoklastik kemik rezorpsiyonunu takiben osteoblastlar tarafından salgılanan çeşitli büyüme faktörleri de tümör

hücreyi büyümesi ve hayatta kalmasında rol oynar. [50] Son araştırmalar, kemik matriksini sindirmekten ve dolaylı olarak tümör kolonizasyonunu kolaylaştırmaktan sorumlu oldukları için osteoklastların osteolitik kemik metastazındaki önemli rolünü vurgulamıştır. Bir araştırma, IL-20R alt birimi  $\beta$ 'nın (IL-20RB), osteoklastlara karşı doğrudan tümöral yanıtı önemli ölçüde desteklediğini göstermiştir. Akciğer kanserinde kemik metastazı bağlamında, IL-20RB'nin ekspresyonu, kemik içindeki akciğer kanseri hücrelerinin büyümesi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu işlem sırasında tümör hücreleri, IL-20RB için ligand görevi gören IL-19'u serbest bırakmak için osteoklastları uyarır. Sonuç olarak IL-19, JAK1/sinyal dönüştürücüyü aktive ederek ve transkripsiyon 3 (STAT3) sinyal yolunu aktive ederek IL-20RB'yi eksprese eden tümör hücrelerinin aktivasyonunu destekler. Bu sinyalleme kademesi, kemik mikroçevresindeki tümör hücresi proliferasyonunu daha da arttırır. Bu nedenle, IL-20RB'yi bloke edecek nötrale edici antikorlar veya antagonistler tasarlamak, kemik metastazını inhibe etmek için potansiyel bir terapötik taktik olabilir. [51]



Şekil 2. 5. Kemik Metastaz Mekanizması

### 2.7.1 Kemik metastazı türleri

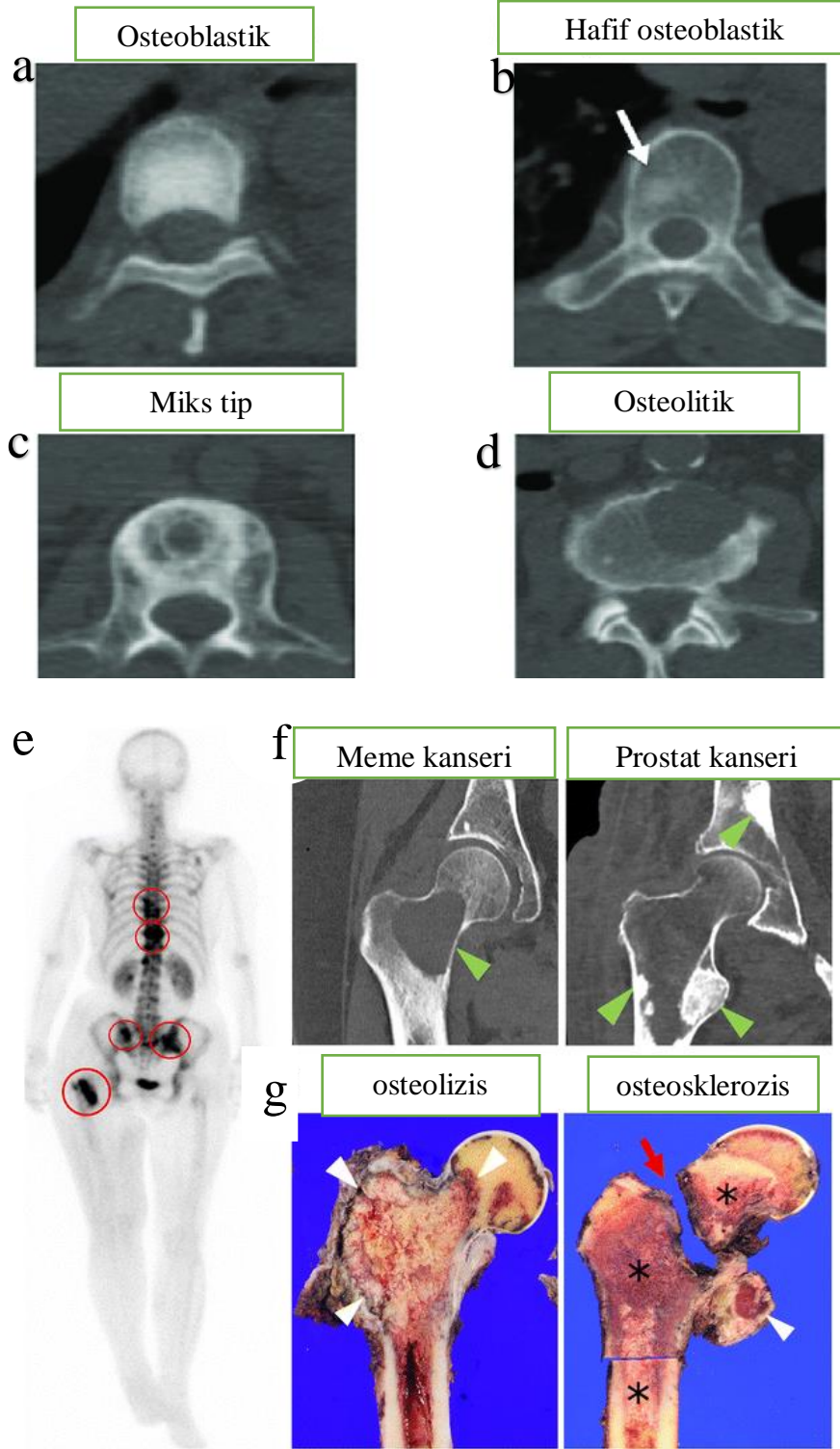
Kemik metastazlarının varlığına bağlı olarak normal kemik dokusunun yeniden şekillendiği temel süreçle ilgili olarak bunlar üç ana tipe sınıflandırılabilir: osteoblastik, osteolitik ve karışık, her biri farklı müdahale mekanizmaları sunar. (Şekil 2.9.) [52, 53]

**Osteoblastik tip:** Genellikle yeni kemik oluşumunun birikmesiyle tanınan karsinoid, prostat kanseri, Hodgkin lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve medulloblastomada görülür. Bazı durumlarda yeni kemik dokusu oluşumunun her zaman kemik erimesinden sonra gerçekleşmediği gösterilmiştir. [54] Sonuç olarak, osteoblastların aktivasyonu bu yeni kemik dokularının oluşumunda çok önemlidir. Kemik morfojenik proteinleri (BMP), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), endotelin-1 ve çekirdek bağlama faktörü alfa 1 (Cbfa1) gibi faktörler, osteoblastların proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasında rol oynar. [55, 56]

Ayrıca PTHrP, prostat spesifik antijen (PSA) tarafından parçalanabilir, bu da osteoklast kemik rezorpsiyonunda bir azalmaya ve osteoblastlar ile osteoklastlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açabilir. [57]

**Osteolitik tip :** Osteoklastlar aktive edilerek kemik dokusunun tahrip olduğu başka bir kemik metastaz türüdür. [58, 59] Osteolitik kemik metastazı meme, tiroid, melanom, renal hücreli karsinom, multipl miyelom, Hodgkin dışı lenfoma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve Langerhans hücreli histiyositozda görülür. [60] Bununla birlikte, kanserin geç evrelerinde damar sisteminin basısını takiben ortaya çıkan iskemi, osteolitik lezyon gelişiminin başka bir nedeni olabilir. [54] BME'deki tümör hücreleri tarafından artan PTHrP'nin ve RANKL'ın yukarı regülasyonunun, osteoklastların ve diğer osteolitik lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. [61]

**Karışık tip:** Eğer bir hastada hem osteolitik hem de osteoblastik lezyonlar varsa veya bireysel bir metastaz hem osteolitik hem de osteoblastik bileşenlere sahipse karışık tip kemik metastazından bahsedilir. Meme, skuamöz ve gastrointestinal kanserlerde gözlenir. Her ne kadar meme kanserlerinde ağırlıklı olarak osteolitik lezyonlardan kaynaklansa da, kadınların %15-20'sinde osteoblastik lezyonlar veya her iki lezyon türü de bulunmaktadır. [60]



**Şekil 2. 6.Örnek kemik metastazı tipleri**

**a.**osteoblastik tip metastaz radyografi örneği **b.**hafif osteoblastik tip metastaz radyografi örneği **c.**miks tip metastaz radyografi örneği **d.** Osteoklastik tip metastaz radyografi örneği **e.** Kemik metastazı sintigrafik görüntüsü **f.**meme ve prostat kanserinde kemşk metastazının bilgisayarlı tomografik görüntüsü **g.** Kemik metastazlı kemikte osteolizis ve osteosklerozis görüntüsü

### 2.7.2. Kemik metastazlarında klinik durum

Metastatik hastalığı olan hastalar sıklıkla ilerleyici ağrı veya SRE ile başvurur. Bir hastanın ilgisiz veya spesifik olmayan düşük enerjili bir yaralanmayı SRE ile ilişkilendirmesi alışılmadık bir durum değildir. Çoğunlukla hasta ağrı kesici ilaçla tedavi edilir ve semptomlar tamamen düzelmez. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, gece ağrısı, kasıtsız kilo kaybı, ağırlık vermaye oluşan ağrı veya ilgili bölgede büyüyen bir kitle gibi tehlike işaretlerini tespit edebilir. Doktor, ilgili bölgenin üzerindeki cildi şişlik, doğrudan palpasyonla ağrı, açık yaralar veya cilt değişiklikleri/çukurlaşma açısından incelemelidir. Yaralanmanın veya patolojik kırığın ilerlemesini önlemek için uzuv noninvazif bir atel ile hareketsiz hale getirilebilir. Omurga en sık etkilenen bölgedir, bunu femur, pelvis, kaburgalar, sternum, proksimal humerus ve kafatası takip eder.[62]

### 2.8. Kemik Metastazında İskelet ile İlişkili Olaylar

**Kemik ağrısı:** Kemik metastazına bağlı ağrı sık görülen bir semptomdur. Tipik olarak kademeli olarak başlar ve geceleri daha da kötüleşen donuk, sıkıcı bir ağrı olarak tanımlanır. Sinir kökü veya omurilik basısı: Sinir kökü basısına neden olan kemik metastazları, mekanik ağrıdan farklı olarak radiküler ağrı olarak ortaya çıkabilir.

**Omurilik basısı:** Omurga en yaygın metastaz bölgesi olduğundan, onkolojik bir acil durum olan omurilik basısı önemli bir komplikasyondur. Metastatik omurilik basısı patolojik vertebral kollaps veya doğrudan epidural uzanım yoluyla meydana gelir. Hastalar başlangıçta sırt ağrısı şikayetiyle başvurabilirler. Ekstremitte zayıflığı, kordon sıkışmasının ikinci en sık görülen belirtisidir. Duyusal semptomlar arasında kord bası seviyesinde veya altında parestezi ve uyuşukluk yer alır. Bağırsak ve mesane inkontinansı ve iktidarsızlığı içeren otonomik fonksiyon bozukluğu tipik olarak geç bir durumdur. Erken tanı, tetkik ve acil cerrahi konsültasyon, paraplejiye neden olabilecek kalıcı nörolojik hasarı önlemek için önemlidir.

**Hiperkalsemi:** Malignite durumunda bu çok faktörlü olabilir ve genel olarak kötü prognoz sağlar. Osteolitik kemik metastazı, maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarının %10-30'u ile ilişkilidir. Osteolitik metastazlarda, osteoklastları uyaran ve kontrolsüz kemik rezorpsiyonuna ve hiperkalsemiye yol açan tümör hücreleri tarafından PTHrP salınımına yol açan RANK-RANKL sinyal yoluyla artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu meydana gelir. Hiperkalseminin semptomları bulantı, anoreksi, karın ağrısı, kabızlık ve zihinsel durum değişikliklerini içerir. Hiperkalseminin acil tedavisi hastaneye yatırılmayı ve IV hidrasyonu içerir.

**Patolojik kırıklar:** Kemik metastazları kemik tahribatına neden olur ve hastanın atravmatik veya yaklaşan kırık riskini artırır. Fizik muayene hastalığın bölgesine bağlıdır ancak sürekli ağrı yaygın bir semptomdur. Torasik ve lomber omurga kırıkları, karakteristik olarak otururken veya ayakta dururken daha da kötüleşen ağrıyla kendini gösterir. Patolojik kırıklar ağrı, radikülopati (örneğin pelvik kırıklı siyatik), deformiteler ve hareketsizlikten kaynaklanan önemli morbiditelere neden olur.

**Miyelofizis:** Kemik iliğinin metastatik tümör hücreleriyle infiltrasyonundan kaynaklanan semptomatik anemi. Pansitopeni geç evrelerde de mevcut olabilir.

**Radyoterapi:** Kemik metastazı olan hastalara uygulanan radyoterapinin hedefi; hastanın hayat kalitesini arttırmak, iskelet fonksiyonlarının devamını sağlamak, ağrı kesici kullanımını azaltmak ve mümkünse ortadan kaldırmaktır. Bunları başarmak için; tümörün ilerlemesini, patolojik kırık oluşumunu ve spinal kord basısını engellemek ya da ortadan kaldırmak gerekir. Uzun kemiklerde patolojik kırık nedeniyle uygulanan cerrahi tespit ya da protezle rekonstrüksiyon sonrası radyoterapi; makroskopik ya da mikroskopik olarak geride kalan tümör hücrelerini yok etmek, tümör regresyonuna bağlı tekrar cerrahi ihtimalini azaltmak ve kemik kaynamasını sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.[63]

## **2.9. Anatomik Bölgelere Göre Kemik Metastazları**

### **2.9.1. Üst ekstremitte metastazları**

Tüm kemik metastazlarının yaklaşık %20'si üst ekstremitteye olurken, bunların da %50'si humerusa olmaktadır. Tedavi edilmemiş humerus metastazları ise ciddi ağrıya ve hastanın elini kullanamamasına yol açar. Üst ekstremitteye metastaz en sıklıkla akciğere ve karaciğere verir. [64] Humerus, metastatik hastalıkta uzun kemiklerde femurdan sonra ikinci sıklıkta görülür; üst 1/3'lük kısım ve diyafiz ise en sık tutulan kısımdır. Saf litik metastazlar ve kortekste destrüksiyonun olması, kırık riskini %50 oranlarına kadar çıkarır. [65] Hastaların çoğunda radyoterapi, ağrı kontrolü ve kemik destrüksiyonunu durdurmada etkilidir. Humerustan sonra daha az sıklıkla skapula ve ön kol metastazları görülür ve bu metastazlar genellikle radyoterapi ve kemoterapi gibi cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilir. [66]

### **2.9.2. Alt ekstremitte metastazları**

Kemik metastazlarında pelvis ve proksimal femur, omurgadan sonra sık tutulan kemiklerdir. [67] Metastatik tutulum; vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda %25 ve kraniyumda %14 olarak bulunmuştur. [68] Proksimal femur,

appendiküler iskelette en sık kemik metastazının görüldüğü yerdir. Patolojik kırık proksimal femurda oldukça sıktır. Bunların %50'si femur boynunda, %30'u subtrokanterik bölgede ve %20'si intertrokanterik bölgededir. Proksimal femurdaki patolojik kırıklar, bozulmuş mobilite, bozulmuş fonksiyon ve azalmış yaşam kalitesine neden olur. Tibia metastazları son derece nadir olup alt ekstremitte metastazlarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve tedavide oldukça agresif yaklaşımlar gerektirir. [69] Dizin altındaki ayak bölgesinde iskelet bölgesinin metastazları ise son derece (%1 civarında) nadir olup, bu gibi durumlarda akciğer ve böbrek hücreli karsinom ve kolon akla gelmelidir. [70]

### **2.9.3. Vertebral metastazlar**

Akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz bölgesidir. Otopsi çalışmalarına göre tüm kanser olgularının, değişen oranlarda olmak üzere, %30 ile %90'ında omurgaya metastaz gelişir, fakat bunların yaklaşık %20-30'u semptomatiktir. Bu olguların da %20'si medulla spinalis basısına neden olur. MD Anderson Kanser Merkezi verilerine göre, omurga metastazlarının %60'ı meme, akciğer ve prostat kanserinden kaynaklanır. Olguların %80'inde vertebra korpusu tutulur. En sık metastaza maruz kalan bölge ise yaklaşık %70'lik bir oranla torakal bölgedir. [71, 72] Akciğer kanserinde vertebral metastaz direkt vertebral segmental arter ile olurken, meme ve prostat kanserleri Batson plexusu ile metastaz yapar. [73]

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Verilerin Toplanma Biçimi**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta arşivinden 2012 Ocak ile 2022 Aralık tarihleri arasında 18F-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (Pet-BT) çekilen 13.047 hastanın 24.489 Pet-BT raporu incelendi. Ayrıca bu hastaların demografik bilgileri, Pet-BT raporları, patoloji tanıları, iskelet ile ilişkili olaylar (SRE), metastaz bölgeleri, tanıdan metastaza kadar geçen süre ve ölüm zamanları hastane otomasyon kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Pet-BT raporlarında, kemik metastazı olarak raporlanan kemikler ile şüphede kalınan durumlarda SUV max değeri 5 ve üstü olan kemik tutulumları (kranial, servikal vertebralar, kostalar, sternum hariç) metastaz olarak kabul edildi. Belirtilen tarihlerde yeni tanı almış, 18-99 yaş aralığındaki kemik metastazı yapmış solid tümörlü hastalar çalışmaya dahil edilirken; primer kemik tümörlü, birden fazla solid tümörlü, solid tümör dışı malignitesi veya hematolojik malignitesi olan, düzensiz takipli veya eksik veri kaydı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan 810 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2. Çalışma Dizaynı**

Hasta arşivinden elde edilen veriler, hastaların primer kanser türüne göre; akciğer, meme, prostat, genitoüriner (testis, vulva, vajen, serviks, endometrium, uterus, over, mesane, renal hücreli kanser), gastrointestinal (karaciğer, safra yolları, kolon, ince bağırsak, rektum, pankreas, mide), primeri bilinmeyen (patolojik veya radyolojik olarak tanı almayan hastalar) ve diğer (larenks, nazofarenks, malign melanom, baş boyun kanserleri, beyin, tiroid ve timus) şeklinde ayrı ayrı incelendi. Kemik metastazı olan tümörler tutulum yaptıkları kemik sayısına göre 2 ye ayrıldı: tek (bir kemik) ve multipl (iki ve daha fazla kemik). Multipl kemik tutulum bölgeleri kendi içinde 3 gruba ayrıldı; bir bölge (üst ekstremité, alt ekstremité, vertebra), iki bölge (üst + alt ekstremité, üst ekstremité + vertebra, alt ekstremité + vertebra) ve yaygın (üst ekstremité+alt ekstremité+vertebra). Metastazlar tanıdan sonra yapılan Pet-BT raporlarına bakılarak ilk metastaz yaptığı yer birincil, ardışık Pet-BT raporlarında yeni kemik metastazları sırayla; ikincil ve üçüncül metastaz bölgeleri olarak tanımlandı. Birincil metastaza dahil olan kemikler ikincil ve üçüncül metastaz bölgesine; ikincil metastaz olan kemikler üçüncül metastaz bölgesine dahil edilmedi. Tanıya göre kemik metastazları belirlenip, tanıdan ilk metastaza geçen süre ve tanıdan ikincil ve üçüncül metastaza kadar geçen süreler ile ölüm zamanları kaydedildi. Kemik metastazı sonrası gelişen SRE tanılara göre gruplandırıldı.

### **3.3.Etik Onay**

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Dışı Araştırmalar Etik Kurul'undan 01.12.2023 tarihli 2023/4657 sayılı karar numarası ile onay alındı.

### **3.4. İstatistiksel analiz**

Çalışmada elde edilen veriler Excel dosyasında düzenlenip, SSPS ( Statistical Package For Social Sciences ) 22 programında istatistiksel olarak hücrelerden oluşur. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ise Shapiro – Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Mortalite üzerine etki ikiden fazla gruplu olan bağımsız gruplarda non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Sağ kalım eğrileri arasındaki fark Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri  $<0,05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Bilgileri

2012 Ocak - 2022 Aralık tarihleri arası taranan 13.047 hastanın 810'unda (%6,2) kemik metastazı görüldü. Taranan hastalarda 3629 (%27,8) akciğer kanseri, 1840 (%14,1) meme kanseri, 227 (%1,7) prostat kanseri, 1216 (%9,3) genitoüriner kanser, 1938 (%14,8) gastrointestinal kanser, 749(%5,7) primeri bilinmeyen, 1772 (%13,6) diğer kanserler saptandı. Bu hastalarda kemik metastazı gelişme sıklığı; akciğer kanserinde 320 (%8,8), meme kanserinde 230 (%12,5), prostat kanserinde 66 (%29,1), genitoüriner kanserlerde 62 (%5,1), gastrointestinal kanserlerde 64 (%3,3), primeri bilinmeyen kanserde 24 (%3,2), diğer kanserlerde 44 (%2,5) şeklindeydi.

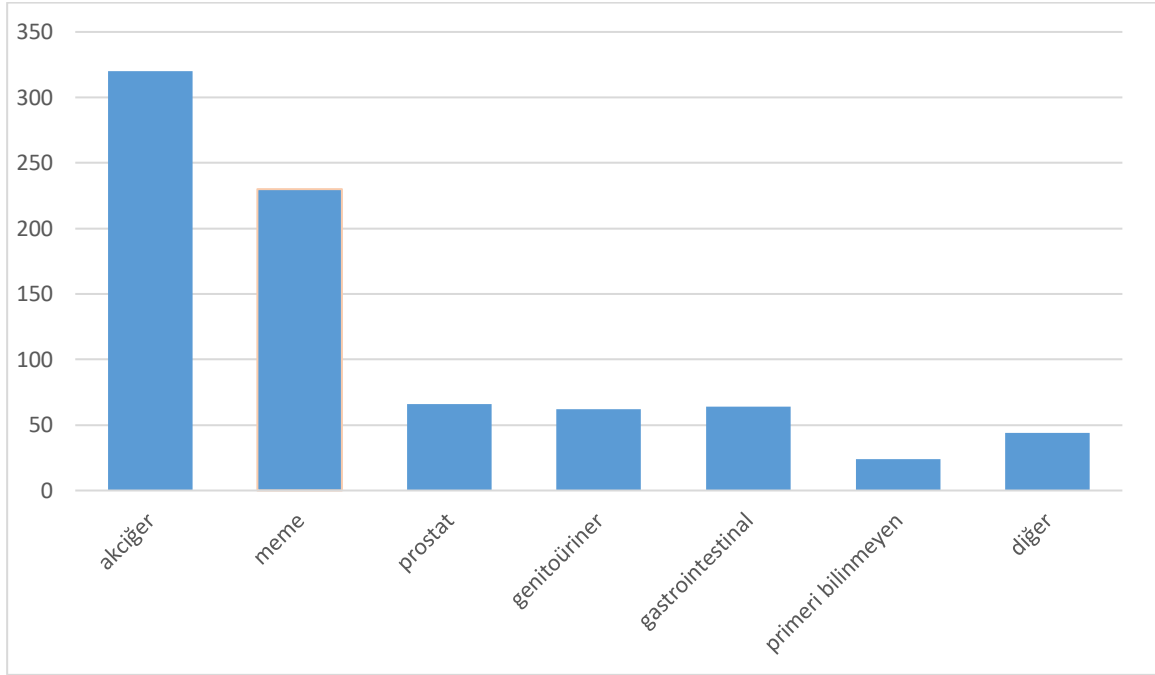
Çalışmaya dahil edilen 810 hastanın 470 i (%58) erkek, 340 ı (%42) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 67,05 ti ( $\pm 12,75$ ). Kadınların yaş ortalaması 62,60 ( $\pm 13,91$ ), erkeklerin yaş ortalaması 70,28 di ( $\pm 10,76$ ). (Tablo 4.1)

**Tablo 4. 1. Primer kanser tanlarına göre kemik metastazlı hastaların demografik bilgileri.**

Kanser Lokasyonu	n/(%)	Erkek/Kadın n-(%)	Yaş (Ort $\pm$ SD)		
			Toplam	Erkek	Kadın
Akciğer	320/ %39,5	266/54- %83,1/%16,9	69,23 $\pm$ 10,62	69,57 $\pm$ 10,04	67,57 $\pm$ 13,06
Meme	230/ %28,4	3/227- %1,3/%98,7	60,30 $\pm$ 13,60	66,00 $\pm$ 18,24	60,22 $\pm$ 13,57
Prostat	66/ %8,1	66/0- %100/%0	77,24 $\pm$ 8,16	77,24 $\pm$ 8,16	-
Gastrointestinal	64/ %7,9	46/18- %71,9/%28,1	67,67 $\pm$ 12,88	68,65 $\pm$ 12,21	65,17 $\pm$ 14,54
Genitoüriner	62/ %7,7	45/17- %72,6/%27,4	69,51 $\pm$ 10,21	69,51 $\pm$ 9,70	69,88 $\pm$ 11,77
Primeri bilinmeyen	24/ %3	17/7- %70,8/%29,2	69,75 $\pm$ 9,58	70,41 $\pm$ 10,70	68,14 $\pm$ 6,51
Diğer	44/ %5,4	27/17- %61,4/%38,6	65,27 $\pm$ 15,54	64,70 $\pm$ 14,61	66,18 $\pm$ 17,34
<b>Toplam</b>	<b>810/100</b>	<b>470/340- (%58,02)/(%41,98)</b>	<b>67,05<math>\pm</math>12,75</b>	<b>70,28<math>\pm</math>10,76</b>	<b>62,60<math>\pm</math>13,91</b>

Primer kanser türüne göre kemik metastazı yapan 810 hastada; akciğer kanseri 320 (%39,5), meme kanseri 230 (%28,4), prostat kanseri 66 (%8,1), gastrointestinal kanserler 64

(%7,9), genitoüriner kanserler 62 (%7,7), primeri bilinmeyen kanser 24 (%3), diğer kanser türleri 44 (%5,4) şeklindeydi. (Şekil 4.1)



Şekil 4. 1.Kemik metastazlı hastaların tanılara göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalara bakıldığında, en sık metastaz yerinin vertebra (%89,4) olduğu, bunu alt ekstremita (%84,3) ve üst ekstremita'nın (%58,9) takip ettiği görüldü. Vertebra içinde en sık kemik metastaz torakal vertebraya (%79,9), alt ekstremita'da en sık kemik metastazı pelvis (%81), üst ekstremita'da en sık kemik metastazı skapulaya (%46) olduğu görüldü.

Hastaların primer tanılarını baz alınarak kemik metastazlarının bölgesel dağılımına bakıldığında; akciğer kanserinde en sık kemik metastaz bölgesi vertebra (%88,1) olup, meme kanserinde en sık vertebra (%90,4), prostat kanserinde en sık vertebra (%93,9), genitoüriner kanserlerde en sık alt ekstremita (%90,3), gastrointestinal kanserlerde en sık vertebra (%98,4), primeri bilinmeyen kanserde en sık vertebra (%91,7) ve diğer kanserde en sık alt ekstremita (%84,1) olduğu görüldü. (Tablo 4.2) En çok hangi kemiğin tutulduğuna bakıldığında ise; akciğer kanserinde pelvis (%75,6) olup, meme kanserinde en sık lomber vertebra (%95,6), prostat kanserinde en sık lomber vertebra (%92,4), genitoüriner kanserlerde en sık pelvis (%72,6), gastrointestinal kanserlerde en sık torakal vertebra (%79,7), primeri bilinmeyen kanserde pelvis, lomber ve torakal vertebra eşit olup (%75), diğer kanserlerde en sık pelvis'e (%79,5) olduğu saptandı. (Tablo 4.2)

**Tablo 4. 2. Primer kanser türleri kemik metastazı genel dağılımı**

Tutulmuşyerleri Kanser türleri	Üst ekstremité (n/%)				Alt ekstremité (n/%)			Vertebra (n/%)		
Akciğer N=320	170/ %53,1				256/ %80			282/ %88,1		
	Klavikula 82/ %25,6	Skapula 127/ %39,7	Humerus 113/ %35,3	Ön kol 2/ %0,6	Pelvis 242/ %75,6	Femur 158/ %49,4	Tibia 3/ %0,9	Torakal 241/ %75,3	Lomber 222/ %69,4	Sakral 151/ %47,2
Meme N=230	156/ %67,8				205/ %89,1			208/ %90,4		
	Klavikula 91/ %39,6	Skapula 135/ %58,7	Humerus 128/ %55,6	Ön kol 0/ %0	Pelvis 215/ %93,5	Femur 174/ %75,6	Tibia 1/ %0,4	Torakal 213/ %92,6	Lomber 220/ %95,6	Sakral 142/ %61,7
Prostat N=66	47/ %71,2				61/ %92,4			62/ %93,9		
	Klavikula 19/ %28,8	Skapula 39/ %59,1	Humerus 30/ %45,4	Ön kol 0/ %0	Pelvis 60/ %90,9	Femur 52/ %78,8	Tibia 0/ %0	Torakal 54/ %81,8	Lomber 61/ %92,4	Sakral 45/ %68,2
Genitoüriner N=62	27/ %43,5				56/ %90,3			51/ %82,2		
	Klavikula 8/ %12,9	Skapula 17/ %27,4	Humerus 16/ %25,8	Ön kol 0/ %0	Pelvis 45/ %72,6	Femur 29/ %46,8	Tibia 0/ %0	Torakal 39/ %62,9	Lomber 38/ %61,3	Sakral 20/ %32,2
Gastrointestinal N=64	31/ %48,4				48/ %75			63/ %98,4		
	Klavikula 13/ %20,3	Skapula 26/ %40,6	Humerus 18/ %28,1	Ön kol 0/ %0	Pelvis 41/ %64,1	Femur 28/ %43,7	Tibia 0/ %0	Torakal 51/ %79,7	Lomber 47/ %73,4	Sakral 24/ %37,5
Primeri bilinmeyen N=24	16/ %66,6				20/ %83,3			22/ %91,7		
	Klavikula 9/ %37,5	Skapula 12/ %50	Humerus 9/ %37,5	Ön kol 0/ %0	Pelvis 18/ %75	Femur 14/ %58,3	Tibia 2/ %8,3	Torakal 18/ %75	Lomber 18/ %75	Sakral 10/ %41,6
Diğer N=44	30/ %68,2				37/ %84,1			36/ %81,8		
	Klavikula 10/ %22,7	Skapula 17/ %38,6	Humerus 15/ %34,1	Ön kol 0/ %0	Pelvis 35/ %79,5	Femur 23/ %52,3	Tibia 0/ %0	Torakal 31/ %70,4	Lomber 28/ %63,6	Sakral 16/ %36,4
Toplam N=810	477/ %58,9				683/ %84,3			724/ %89,4		
	232/ %28,6	373/ %46	329/ %40,6	2/ %0,2	656/ %81	478/ %59	6/ %0,7	647/ %79,9	634/ %78,3	408/ %50,4

#### 4.2. Birincil Kemik Metastazın Bölgesel Dağılımı

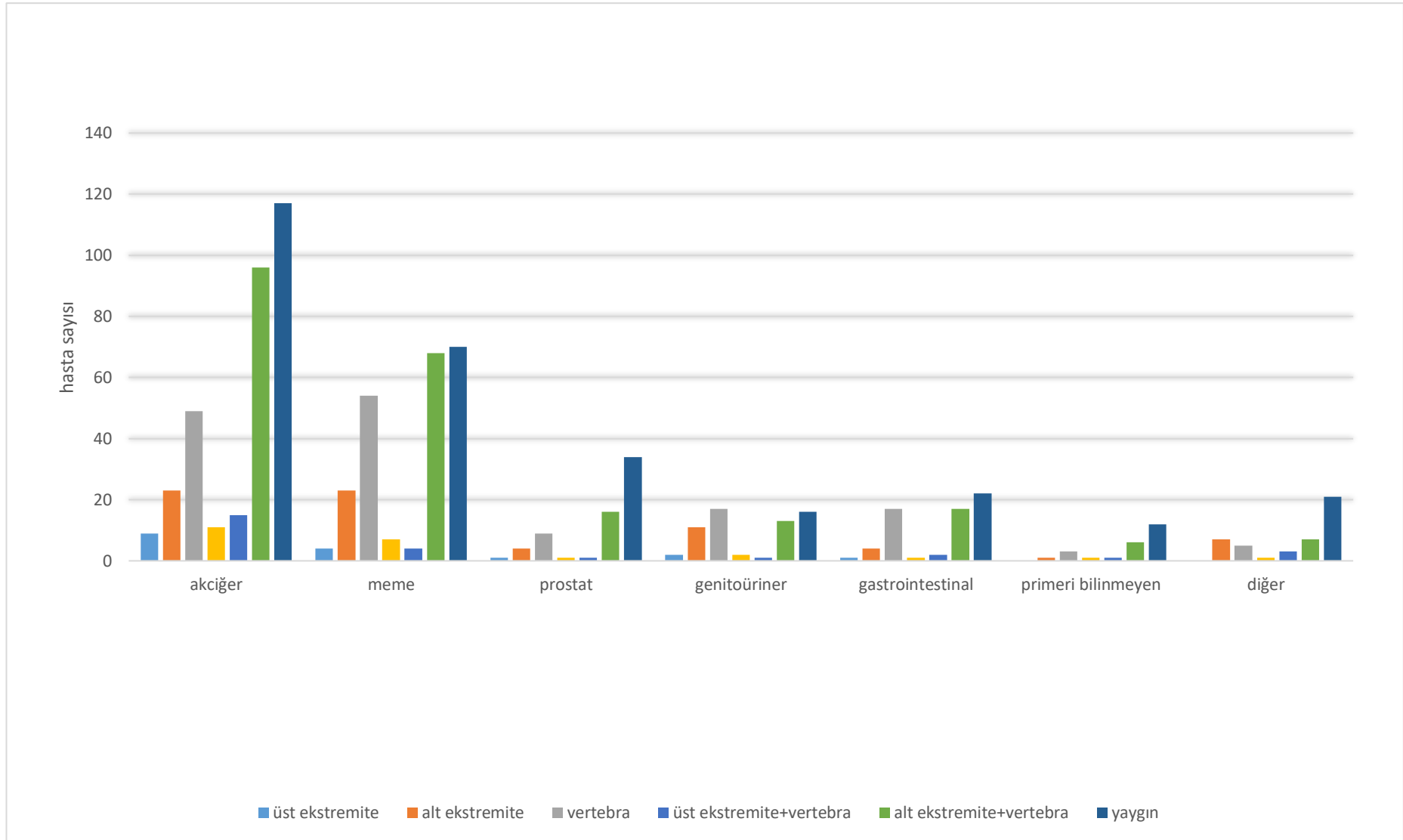
Kemik metastazlı tüm hastalarda, tek kemik metastazı 161 (%19,9), multipl kemik metastazı 649 (%80,1) hastada bulundu. Tek kemik metastazlarında en sık metastaz yeri vertebra (%10,1) idi. Multipl kemik tutulumu olan hastalarda en sık metastaz yaygın (%35,9) olan gruptaydı. (Tablo 4.3)

**Tablo 4. 3.** Kemik metastazlı hastalarda birincil metastazın bölgesel dağılımı.

Tutulum alanı		Tutulum yeri	Hasta sayısı n/(%)
Tek (n=161)		Üst ekstremitte	17 / %2,1
		Alt ekstremitte	62 / %7,6
		Vertebra	82 / %10,1
Multipl (n=649)	Bir Bölge	Alt ekstremitte	11 / %1,4
		Vertebra	72 / %8,9
	İki bölge	Üst +alt ekstremitte	24 / %3
		Üst ekstremitte+vertebra	27 / %3,3
		Alt ekstremitte+vertebra	224 / %27,7
	Yaygın	Üst ekstremitte + alt ekstremitte + vertebra	291 / %35,9

Birincil metastaz yapan kanserlerin tanıya göre en sık tutulum bölgesi; akciğer kanserinde yaygın (117 / %36,6), meme kanserinde yaygın (70 / %30,4), prostat kanserinde yaygın (34 / %50,5), genitoüriner kanserlerde vertebra (17 / %27,4), gastrointestinal kanserlerde yaygın (22 / %34,4), primeri bilinmeyen yaygın (12 / %50) , diğer kanser türlerinde yaygın (21 / %47,8) olduğu görüldü. (hasta sayısı/ %) (şekil 4.2)

Kemik metastazı yapan tüm kanser hastalarına bakıldığında birincil kemik metastazın en sık vertebraya (%85,9) ardından alt ekstremitte (%75,5) ve üst ekstremitteye (%44,3) olduğu; vertebra içinde ise en sık torakal vertebraya (%65,5), alt ekstremitte en sık pelvise (%67,9) ve üst ekstremitte en sık skapulaya (%30,7) olduğu görüldü. Akciğer kanserinde en sık birincil metastaz yeri pelvis (%70,6) idi. Meme kanserinde en sık metastazın lomber vertebrada (%65,2), prostat kanserinde lomber vertebra ve pelviste (%75,7), genitoüriner kanserlerde pelviste (%62,9), gastrointestinal kanserlerde torakal vertebrada (%68,7), primeri bilinmeyen kanserlerde pelvis (%75) ve diğer kanserlerde en sık pelviste (%75) olduğu görüldü. Ayak ve el kemiği tutulumu görülmedi. (Tablo 4.4)



Şekil 4. 2.Kemik metastazlı hastalarda tanılara göre birincil metastazın bölgesel dağılımı

**Tablo 4. 4. Kanser türlerinin birincil kemik metastaz dağılımı**

Tümör Lokasyonu	Birincil kemik metastazı tutulum yeri									
	Üst ekstremité (%44,3)				Alt ekstremité (%75,5)			Vertebra (%85,9)		
	Klavikula n/(%)	Skapula n/(%)	Humerus n/(%)	Ön Kol n/(%)	Pelvis n/(%)	Femur n/(%)	Tibia n/(%)	Torakal vertebra n/(%)	Lomber vertebra n/(%)	Sakral vertebra n/(%)
<b>Akciğer (n=320)</b>	80/ %25	106/ %33,1	98/ %30,6	2/ %0,6	226/ %70,6	143 %/44,7	1/ %0,3	224/ %70	208 %/65	134/ %41,9
<b>Meme (n=230)</b>	53/ %23,1	60/ %26,1	55/ %23,9	-	147/ %64	96/ %41,7	1/ %0,4	142/ %61,7	150/ %65,2	74/ %32,2
<b>Prostat (n=66)</b>	12/ %18,2	25/ %37,9	18/ %27,3	-	50/ %75,7	36/ %54,5	-	44/ %66,6	50/ %75,7	34/ %51,5
<b>Genitoüriner (n=62)</b>	6/ %9,7	12/ %19,4	13/ %21	-	39/ %62,9	22/ %35,5	-	32/ %51,6	32/ %51,6	13/ %21
<b>Gastrointestinal (n=64)</b>	12/ %18,7	20/ %31,2	14/ %21,9	-	37/ %57,8	24/ %37,5	1/ %1,6	44/ %68,7	37/ %57,8	18/ %28,1
<b>Primeri bilinmeyen (n=24)</b>	8/ %33,3	10/ %41,6	8/ %33,3	-	18/ %75	13/ %54,2	-	17/ %70,9	17/ %70,8	9/ %37,5
<b>Diğer (n=44)</b>	7/ %15,9	16/ % 36,4	12/ %27,3	-	33/ %75	21/ %47,7	-	28/ %63,6	26/ %50,1	15/ %34,1
<b>Toplam (n=810)</b>	<b>178 / %21,9</b>	<b>249/ %30,7</b>	<b>218/ %26,9</b>	<b>2/ %0,2</b>	<b>550/ %67,9</b>	<b>355/ %43,8</b>	<b>3/ %0,4</b>	<b>531/ %65,5</b>	<b>520/ %64,2</b>	<b>297/ %36,7</b>

### 4.3. İkincil Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı

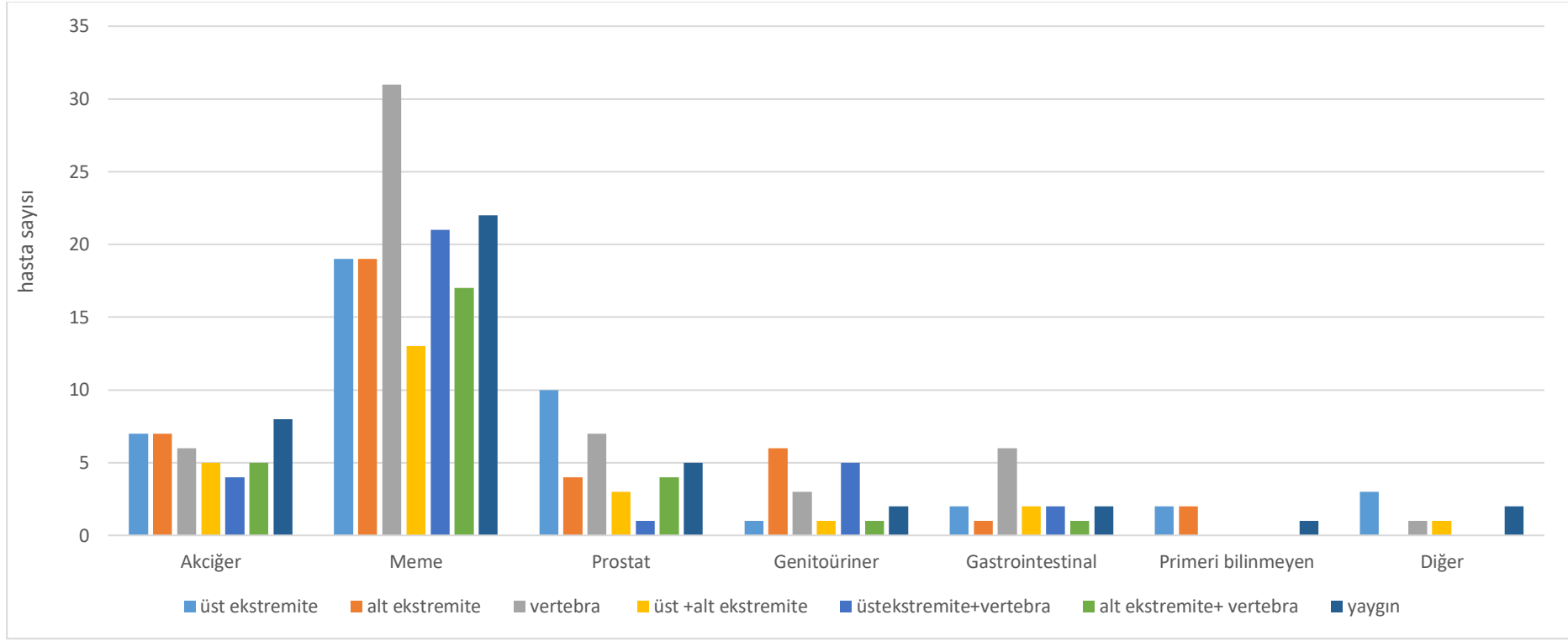
810 hastanın 266 sında (%32,8) ikincil kemik metastazı geliştiği görüldü. Bu metastazlarda tek kemik metastazı 35 (%13,2), multipl kemik metastazı 231 (%86,8) hastada bulundu. Tek kemik metastazlarında en sık metastaz yeri vertebra (%6,4) idi. Multipl kemik tutulumu olan hastalarda en sık metastaz yaygın (%15,8) olan gruptaydı. (Tablo 4.5)

**Tablo 4. 5.** İkincil kemik metastazı bölgesel dağılımı

Tutulum alanı		Tutulum yeri	Hasta sayısı n/(%)
Tek (n=35)		Üst ekstremitte	4 / (%1,5)
		Alt ekstremitte	14 / (%5,3)
		vertebra	17 / (%6,4)
Multipl (n=231)	Bir bölge	Üst ekstremitte	40 / (%15)
		Alt ekstremitte	26 / (%9,8)
		Vertebra	37 / (%13,9)
	İki bölge	Üst + alt ekstremitte	25 / (%9,4)
		Üst ekstremitte + vertebra	33 / (%12,4)
		Alt ekstremitte + vertebra	28 / (%10,5)
	Yaygın	Üst ekstremitte + alt ekstremitte + vertebra	42 / (%15,8)

İkincil kemik metastazı yapan kanser hastalarına bakıldığında ikincil metastazın en sık vertebraya (%59) ardından üst ekstremitte (%54,1) ve alt ekstremitteye (%50,7) olduğu görüldü. İkincil metastaz yapan hastaların tanıya göre en sık tutulum bölgesi; akciğer kanserinde yaygın (8/ %2,5), meme kanserinde vertebra (31/ %13,5), prostat kanserinde üst ekstremitte (10/ %15,2), genitoüriner kanserlerde alt ekstremitte (6/ %9,7), gastrointestinal kanserlerde vertebrada (6/ %9,4), primeri bilinmeyen üst ekstremitte (2/ %8,3) ve alt ekstremitte (2/ %8,3), diğer kanser türlerinde üst ekstremitte (3/ %6,8) olduğu görüldü. (hasta sayısı/ %) (şekil 4.3)

İkincil kemik metastazı yapan kanser hastalarına bakıldığında en sık metastazın skapulaya (%33,1) olduğu; bunu torakal, lumbal ve sakral vertebra (%31,2) ve femur (%30,1)un izlediği görüldü. Akciğer kanserinde ikinci en sık metastaz yeri skapula (%44,2) idi. Meme kanserinde en sık ikinci metastaz femurda (%33,8) görüldü. Prostat kanserinde ikinci en sık metastaz femura (%32,4) olup; genitoüriner kanserlerde sakral vertebraya (%36,8), gastrointestinal kanserlerde lomber vertebrada (%50), primeri bilinmeyen kanserlerde skapula ve tibiada (%40) ve diğer kanserlerde klavikula, humerus ve torakal vertebrada (%42,8) olduğu görüldü. İkincil kemik metastazı görülen hastalarda ön kol, el ve ayak kemik metastazları görülmedi. (Tablo 4.6)



Şekil 4. 3. Primer kanser türlerine göre ikincil metastazın bölgesel dağılım

**Tablo 4. 6. Primer kanser türlerine göre ikincil kemik metastazı tutulum yerleri**

Tümör Lokasyonu	İkincil kemik metastazı tutulum yeri									
	Üst ekstremité				Alt ekstremité			Vertebra		
	Klavikula n/(%)	Skapula n/(%)	Humerus n/(%)	Ön Kol n/(%)	Pelvis n/(%)	Femur n/(%)	Tibia n/(%)	Torakal vertebra n/(%)	Lomber vertebra n/(%)	Sakral vertebra n/(%)
<b>Akciğer (n=43)</b>	-	19/ 44,2	13/ 30,2	-	14/ 32,6	12/ 27,9	2/ 4,6	14/ 32,6	12/ 27,9	15/ 34,9
<b>Meme (n=142)</b>	12/ 8,4	45/ 31,7	43/ 30,3	-	43/ 30,3	48/ 33,8	-	47/ 33,1	47/ 33,1	44/ 30,1
<b>Prostat (n=34)</b>	4/ 11,8	10/ 29,4	8/ 23,5	-	7/ 20,6	11/ 32,4	-	6/ 17,7	7/ 20,6	9/ 26,5
<b>Genitoüriner (n=19)</b>	2/ 10,5	5/ 26,3	3/ 15,8	-	6/ 31,6	5/ 26,3	-	6/ 31,6	6/ 31,6	7/ 36,8
<b>Gastrointestinal (n=16)</b>	1/ 6,25	6/ 37,5	4/ 25	-	4/ 25	2/ 12,5	-	6/ 37,5	8/ 50	6/ 37,5
<b>Primeri bilinmeyen (n=5)</b>	1/ 20	2/ 40	1/ 20	-	-	1/ 20	2/ 40	1/ 20	1/ 20	1/ 20
<b>Diğer (n=7)</b>	3/ 42,8	1/ 14,3	3/ 42,8	-	2/ 28,6	1/ 14,3	-	3/ 42,8	2/ 28,6	1/ 14,3
<b>Toplam (n= 266)</b>	<b>23/ 8,6</b>	<b>88/ 33,1</b>	<b>75/ 28,2</b>	<b>0</b>	<b>76/ 28,6</b>	<b>80/ 30,1</b>	<b>4/ 1,5</b>	<b>83/ 31,2</b>	<b>83/ 31,2</b>	<b>83/ 31,2</b>

#### 4.4. Üçüncül Kemik Metastazı Bölgesel Dağılımı

810 hastanın 84 ünde (%10,4) üçüncül kemik metastazı gelişti. Bu metastazlarda tek kemik metastazı 19 (%22,6), multipl kemik metastazı 65 (%77,4) hastada görüldü. Tek kemik metastazlarında en sık metastaz yeri alt ekstremité (%8,3) idi. Multipl bölge tutulumu olan hastalarda en sık metastaz yaygın (%29,8) olan gruptaydı. (Tablo 4.7)

Tablo 4. 7. Üçüncül kemik metastazı bölgesel dağılımı

Tutulmuş alanı		Tutulmuş yeri	Hasta sayısı n/(%)
Tek (n=19)		Üst ekstremité	6 / (%7,1)
		Alt ekstremité	7 / (%8,3)
		vertebra	6 / (%7,1)
Multipl (n=65)	Bir bölge	Üst ekstremité	16 / (%19)
		Alt ekstremité	9 / (%10,7)
		Vertebra	6 / (%7,1)
	İki bölge	Üst +alt ekstremité	3 / (%3,6)
		Üst ekstremité+vertebra	2 / (%2,4)
		Alt ekstremité+vertebra	4 / (%4,8)
	Yaygın	Üst ekstremité + alt ekstremité + vertebra	25 / (%29,8)

Üçüncül kemik metastazı yapan hasta sayısı; akciğer kanserinde 4 (%4,7), meme kanserinde 64 (%76,2), prostat kanserinde 8 (%9,5), genitoüriner kanserlerde 3 (%3,6), gastrointestinal kanserlerde 4 (%4,7) ve diğér kanserlerde 1 (%1,2) olarak saptandı. Primeri bilinmeyen kanserlerde üçüncül kemik metastazı görülmedi.

#### 4.5. Kanser Türleri ile Tanıdan Metastaza Kadar Geçen Süre İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bakıldığında tanıdan birincil metastaza kadar geçen ortalama süre 13,4 ( $\pm$ 23,2) ay, ikincil metastaza kadar geçen ortalama süre 33,8 ( $\pm$ 30,6) ay, üçüncül metastaza kadar geçen ortalama süre 49,3 ( $\pm$ 33,6) aydı. İlk tanıdan birincil kemik metastazına kadar geçen en kısa ortalama süre akciğer kanserinde 1,9 ( $\pm$ 5,6) ay olup; en uzun ortalama süre meme kanserinde 26,2 ( $\pm$ 29,7) aydı. İlk tanıdan ikincil kemik metastazına kadar geçen ortalama en kısa süre primeri bilinmeyen kanserde 4 ( $\pm$ 2,3) ay olup; en uzun ortalama süre ise meme kanserinde 41,4 ( $\pm$ 32,9) aydı. İlk tanıdan üçüncül kemik metastazına kadar geçen en kısa ortalama süre akciğer kanserinde 22 ( $\pm$ 14,9) ay olup; en uzun ortalama süre meme kanserinde 54,4 ( $\pm$ 34,6) aydı. (Tablo 4.8)

**Tablo 4. 8.** Kanser Türlerine Göre Tanıdan Metastaza Kadar Geçen Süreler

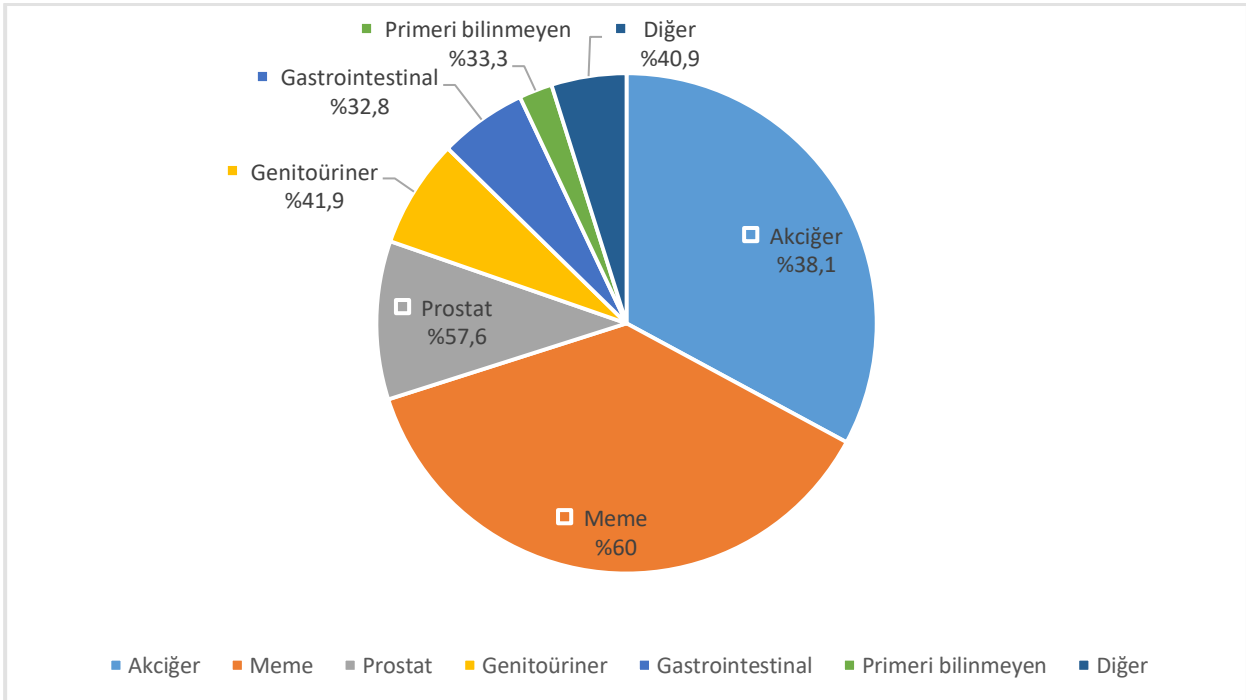
Kanser türleri	Tanıdan metastaza geçen süreler (ay)		
	Tanıdan birincil metastaza kadar geçen süre (Ort ± SD)	Tanıdan ikincil metastaza kadar geçen süre (Ort ± SD)	Tanıdan üçüncül metastaza kadar geçen süre (Ort ± SD)
Akciğer	1,9 ± 5,6	10,9 ± 8,5	22 ± 14,9
Meme	26,2 ± 29,7	41,4 ± 32,9	54,4 ± 34,6
Prostat	17,9 ± 23,6	33,8 ± 23,2	31,1 ± 17,1
Genitoüriner	19,7 ± 22	39,9 ± 29,7	54 ± 32
Gastrointestinal	8,3 ± 16,3	25,4 ± 31,9	38,8 ± 37,2
Primeri bilinmeyen	2,5 ± 6,8	4 ± 2,3	-
Diğer	24,3 ± 27,1	40 ± 34,2	-
Toplam	13,4 ± 23,2	33,8 ± 30,6	49,3 ± 33,6

#### 4.6. Kanser Türleri ile SRE İlişkisi

Kemik metastazı olan 810 hastanın 371' inde (%45,8) SRE gelişti. SRE'ler en sık meme kanseri (%60) hastalarında meydana geldi; bunu prostat kanseri (%57,6), genitoüriner kanserler (%41,9), diğer kanserler (%40,9) ve akciğer kanseri (%38,1) olan hastalar izledi. (şekil 4.4) Kemik metastazı olan hastalarda en sık gelişen SRE kemiğe yönelik uygulanan radyoterapi (%41,9) oldu. Kemiğe yönelik radyoterapi en yaygın meme kanseri (%55,6) ve prostat kanseri (%54,5) hastalarına uygulandı. Kemik metastazı olan hastalarda patolojik kırık %7,8 oranında görüldü. En sık patolojik kırık gelişen kanser türü meme kanseri (%14,8) oldu. Toplamda %3,1 hastada kemik ameliyatı uygulandı ve %2,3 hastada kord basısı gelişti. En sık kemik ameliyatı meme kanseri (%6,9) hastalarına uygulandı. En sık kord basısı ise primeri bilinmeyen (%8,3) kanserlerde görüldü; bunu prostat kanseri (%6,1) izledi. (Tablo 4.9)

**Tablo 4. 9.** Primer kanser türleri ile SRE ilişkisi

Tümör Lokasyonu	SRE'ler				SRE'li toplam hasta n/(%)
	Radyoterapi n/(%)	Patolojik kırık n/(%)	Kemik cerrahisi n/(%)	Kord basısı n/(%)	
<b>Akciğer (n=320)</b>	117 (%36,6)	6 (%1,9)	2 (%0,6)	1 (%0,3)	122 (%38,1)
<b>Meme (n=230)</b>	128 (%55,6)	34 (%14,8)	16 (%6,9)	7 (%3,1)	138 (%60)
<b>Prostat (n=66)</b>	36 (%54,5)	4 (%6,1)	2 (%3,1)	4 (%6,1)	38 (%57,6)
<b>Genitoüriner (n=62)</b>	23 (%37,1)	8 (%12,9)	1 (%1,6)	3 (%4,8)	26 (%41,9)
<b>Gastrointestinal (n=64)</b>	18 (%28,1)	3 (%4,7)	-	2 (%3,1)	21 (%32,8)
<b>Primeri bilinmeyen (n=24)</b>	4 (%16,6)	3 (%12,5)	1 (%4,1)	2 (%8,3)	8 (%33,3)
<b>Diğer (n=44)</b>	14 (%31,8)	5 (%11,4)	3 (%6,8)	-	18 (%40,9)
<b>Toplam (n=810)</b>	<b>340(%41,9)</b>	<b>63(%7,8)</b>	<b>25(%3,1)</b>	<b>19 (%2,3)</b>	<b>371(%45,8)</b>



**Şekil 4.4.** Kansere türlerine göre SRE görülme sıklığı

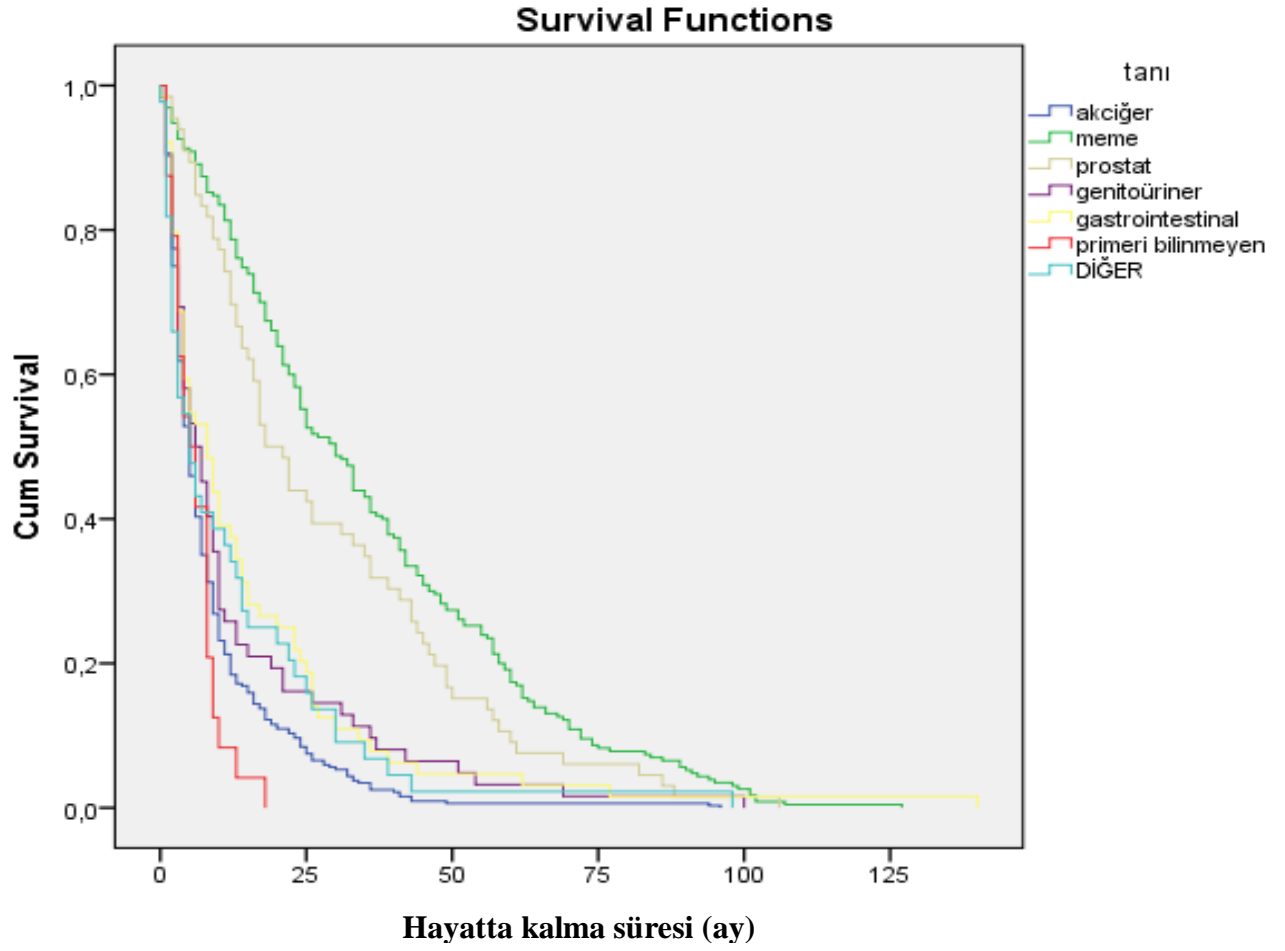
#### 4.7. Kanser Türlerine Göre Sağkalım Süreleri

Tüm kemik metastazlı kanserlerin, metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi 9 aydır. 3, 6, 9 ve 12. Ayda medyan hayatta kalma oranları sırayla %74,1, %59,8, %49,8, %42,3 idi (Tablo 4.10). Akciğer, primeri bilinmeyen kanserler ve diğer olarak gruplandırılan kanserlerde kemik metastaz sonrası hastalığın çok hızlı ilerlediği ve medyan hayatta kalma süresinin 6 aydan kısa olduğu görüldü. En uzun metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi meme kanserinde (30 ay) olup; prostat kanseri (18 ay) takip ediyordu. (şekil 4.5)

**Tablo 4. 10.** Kanser Vakalarının metastaz sonrası medyan sağkalım süresi ve Sağkalım Oranları

Tümör Lokasyonu	Medyan Hayatta Kalma Süresi*	Metastaz Sonrası Sağkalım Oranı (%)			
		3.Ay (%95CI**)	6.Ay (%95CI**)	9.Ay (%95CI**)	12.Ay (%95CI**)
<b>Akciğer</b>	5(1-96)	61,9 (56,9-67,5)	40,3 (35,0-45,3)	26,9 (22,0-31,9)	18,4 (14,5-23,4)
<b>Meme</b>	30(1-127)	92,6 (89,3-95,7)	89,1 (84,8-93,4)	84,8 (80,0-89,6)	78,7 (73,0-83,5)
<b>Prostat</b>	18(1-106)	93,9 (87,9-98,5)	84,8 (75,8-92,4)	78,8 (69,7-87,9)	69,7 (58,0-80,3)
<b>Genitoüriner</b>	7(1-100)	69,4 (56,5-80,2)	50,0 (37,1-62,9)	35,5 (24,2-46,8)	25,8 (14,5-37,1)
<b>Gastrointestinal</b>	8(1-140)	68,8 (57,8-79,7)	53,1 (40,6-64,1)	43,8 (31,7-56,3)	37,5 (26,6-50,0)
<b>Primeri bilinmeyen</b>	5(1-18)	62,5 (41,7-79,2)	41,7 (22,0-62,5)	12,5 (0,6-29,2)	8,3 (2,2-20,8)
<b>Diğer</b>	5(1-98)	56,8 (43,2-72,1)	43,2 (29,5-59,1)	38,6 (25,0-53,9)	34,1 (20,5-47,7)
<b>Toplam</b>	9(1-140)	74,1 (70,9-77,2)	59,8 (56,5-63,1)	49,8 (46,4-53,0)	42,3 (39,1-45,4)

\*Ay(min-max) \*\*CI: güven aralığı



Şekil 4.5. Kemik metastaz sonrası primer kanserlerin genel sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi

Tek kemik metastazı ile multipl kemik metastazının, metastaz sonrası hayatta kalma süresi üzerine etkisine bakıldığında, tek kemik metastazında hayatta kalma süresi anlamlı şekilde uzundu. ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.11)

Tek kemik metastazı tutulum yerleri kendi arasında, metastaz sonrası hayatta kalma süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,099$ ) Multipl kemik metastazı olan hastalarda kemik tutulum yerleri kendi arasında karşılaştırıldığında vertebra tutulumu, yaygın kemik tutulumuna göre ( $p < 0,001$ ) ve alt ekstremitte kemik tutulumu yaygın kemik tutulumuna göre ( $p=0,044$ ) anlamlı şekilde daha uzun yaşam süresi bulundu. Diğer gruplar arası anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.12)

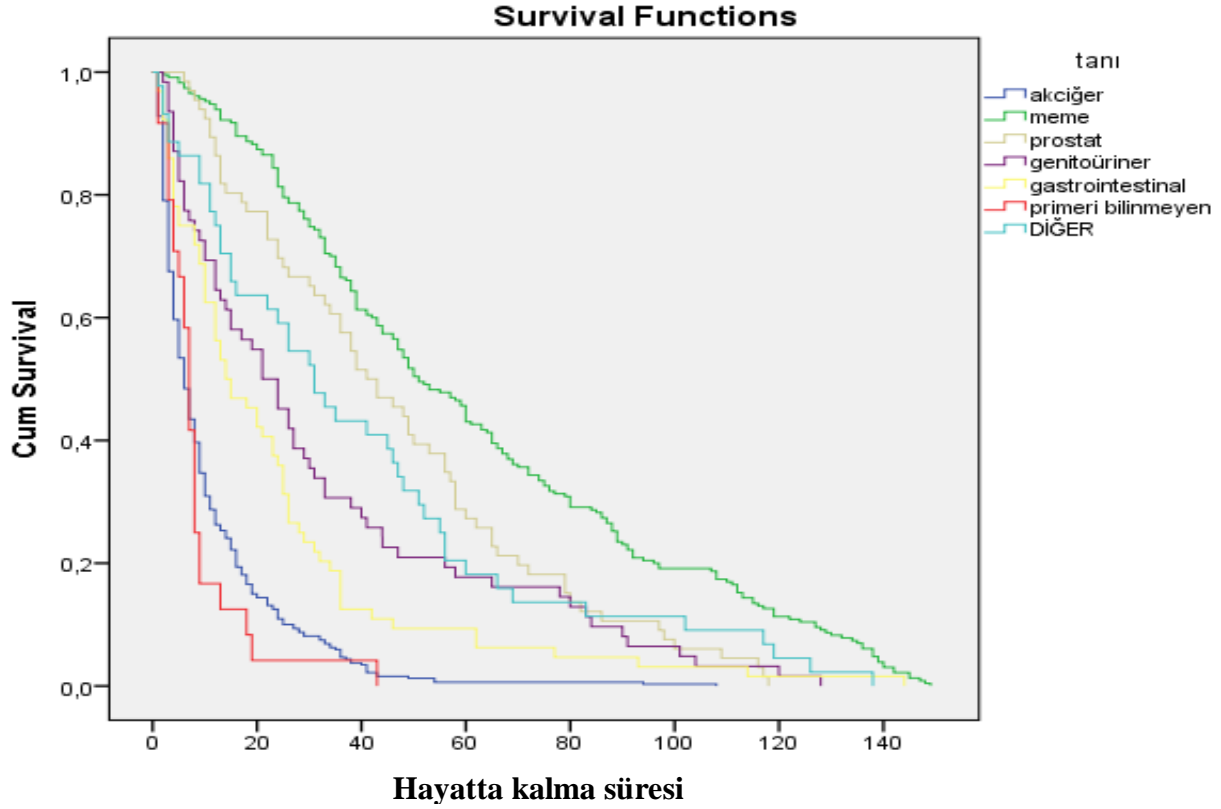
**Tablo 4. 11. Birincil kemik metastaz kemik tutulum sayısı ile metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi arası ilişki**

Tutulan kemik sayısı	n (%)	Metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi (ay)	p değeri
Tek <sup>a</sup>	161 (% 19,9)	17	<0,001 <sup>ab</sup>
Multipl <sup>b</sup>	649 (% 80,1)	8	

**Tablo 4. 12. Kemik metastazı tutulum yerleri ile metastaz sonrası hayatta kalma süresi arası ilişki**

Tutulan kemik sayısı	Tutulum yeri	Kemik metastazı sonrası medyan hayatta kalma süresi (ay)	p değeri
Tek			
	Vertebra <sup>a</sup>	23	0,09 <sup>ab</sup>
	Üst ekstremité <sup>b</sup>	15	0,09 <sup>bc</sup>
	Alt ekstremité <sup>c</sup>	11,5	0,09 <sup>ac</sup>
Multipl			
	Alt ekstremité <sup>f</sup>	18	0,044 <sup>fe</sup>
	Vertebra <sup>d</sup>	14	<0,001 <sup>de</sup>
	Vertebra+üst ekstremité	10	
	Vertebra+alt ekstremité	8	
	Üst+ alt ekstremité	9,5	
	Üst ekstremité+alt ekstremité +vertebra <sup>e</sup>	5	

Her bir kanser türüne göre tanı sonrası hayatta kalma süresinin değiştiği görüldü. Medyan hayatta kalma süresi en uzun olan meme kanseri (62 ay), en kısa olan primeri bilinmeyen kanserdi (8 ay). Ayrıca akciğer kanserinde 11 ay, prostat kanserinde 46 ay, genitoüriner kanserde 32 ay, gastrointestinal kanserde 23 ay ve diğer kanserlerde 40 ay olarak saptandı. (Şekil 4.6)



Şekil 4. 6. Primer kanserlerin genel sağkalm için Kaplan-Meier hayatta kalma eğrisi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar primer kanser tanılarına göre, metastaz sonrası hayatta kalma süresi ile kemik metastazı lokalizasyonu arası ilişki değerlendirildiğinde; akciğer kanseri ( $p=0,001$ ), meme kanseri ( $p=0,002$ ) ve gastrointestinal kanserlerde ( $p=0,024$ ); kemik metastazı sonrası hayatta kalma süresi ile kemik metastaz lokalizasyon yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Prostat kanseri ( $p=0,664$ ), genitoüriner kanserler ( $p=0,36$ ), primeri bilinmeyen kanserlerde ( $p=0,583$ ) ve diğer kanserlerde ( $p=0,24$ ) kemik metastazı sonrası hayatta kalma süresi ile kemik metastaz lokalizasyon yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı .

Akciğer kanserinde, vertebra tutulumunun yaygın tutulumu göre ( $p=0,01$ ) ve alt ekstremitte tutulumunun yaygın tutulumu ( $p=0,043$ ) olan hastalara göre metastaz sonrası hayatta kalma süresi anlamlı şekilde daha uzun bulundu. Akciğer kanserinde diğer tutulum yerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Meme kanserinde, vertebra tutulumunun yaygın tutulumu göre ( $p=0,046$ ) ve üst ekstremitte tutulumunun yaygın tutulumu ( $p=0,034$ ) olan hastalara göre metastaz sonrası hayatta kalma süresi anlamlı şekilde daha uzun bulundu. Meme kanserinde diğer tutulum yerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gastrointestinal kanserlerde, vertebra tutulumunun yaygın tutulum olan hastalara göre metastaz sonrası hayatta

kalma süresi anlamlı şekilde daha uzun bulundu ( $p=0,017$ ). Gastrointestinal kanserlerde diğer tutulum yerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda taranan 13.047 hastanın 810'unda (%6,2) kemik metastazı geliştiği görüldü. En sık metastaz yerinin vertebra (%89,4) olduğu, bunu alt ekstremiteler (%84,3) ve üst ekstremitelerin (%58,9) takip ettiği görüldü. El ve ayak kemiklerinde metastaza rastlanılmadı. Multipl bölge metastazı (%80,1), tek bölge metastazından (%19,9) daha yaygındı. Hastaların %45,8'inde SRE gelişti. Tüm kemik metastazlı kanserler için medyan hayatta kalma süresi 9 aydı. Tanıdan ilk metastaza kadar geçen ortalama süre 13,4 ( $\pm 23,2$ ) aydı. İkinci ve üçüncü metastazlara kadar geçen ortalama süreler sırasıyla 33,8 ( $\pm 30,6$ ) ay ve 49,3 ( $\pm 33,6$ ) aydı.

Çalışmamızda hastaların, %58,5 erkek, %41,5 kadın olup; ortalama yaşı  $67,05 \pm 12,75$  tü. Ulucaköy ve ark 477 kemik metastazlı hastadaki çalışmalarında %44 kadın, %56 erkek olup, ortalama yaşları  $56,7 \pm 13,6$  bildirmişlerdir[74]. Hong ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada 1849 hastanın %53,1'i erkek, %46,9'u kadın olduğunu ve hastaların %76,3 ünün 50 yaş üzeri olduğu gösterilmiştir.[75] Metastatik kemik tümörlerinin genel olarak erkeklerde daha sık görüldüğü ve 50 yaş üzerindeki popülasyonu daha fazla etkilediği görülmektedir.

Kakhki ve ark. 160 hastalık serilerinde kemik metastaz oranları meme, prostat, gastrointestinal ve akciğer kanserli hastaların sırasıyla %32,7, %40,6, %38,5 ve %62,5'inde kemik metastazı tespit etmişlerdir[76]. Yine Hong ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer kanserinde %64,3, meme kanserinde %47,7 ve prostat kanserinde %47,4 kemik metastazı geliştiğini tespit etmişlerdir.[75] Çalışmamızda da primer kanser türlerine göre kemik metastazı görülme oranları: %8,8 akciğer kanseri, %12,5 meme kanseri, %29,1 prostat kanseri, %9,4 genitoüriner sistem kanseri, %3,3 gastrointestinal sistem kanseri, %3,2 primeri bilinmeyen kanser, %2,5 diğer kanserler olup literatür ile bu farklılığın sebebi çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ve toplumsal farklılıklardan kaynaklı olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda tek kemik metastazı 161 (%19,9), multipl kemik metastazı 649 (%80,1) hastada görülmüştü. Koizumi ve ark. 703 Meme kanseri hastası üzerine yaptığı çalışmada %41 tek, %59 multipl metastaz olduğunu görmüşlerdir[77]. Takagi ve ark. 286 primeri bilinmeyen kanserde %32,5 tek, %67,5 multipl metastaz olduğunu tespit etmişlerdir[78]. Çalışmamızda da literatürle benzer oranlar olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda kemiğe en sık metastaz vertebraya (%89,4), vertebral kemikler içinde en sık torakal vertebraya (%66,8) oldu. Kakhki ve ark. yaptığı çalışmada kemik metastazlı hastalarda en sık vertebranın (%51,7) tutulduğunu ardından kosta ve pelvis olarak sıralandığını

bildirdi[76]. Zacharia ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise vertebra metastaz oranı %47 olarak bildirilmiştir [79] Çalışmamız ve literatüre bakıldığında vertebra, kemik metastazları içinde en sık tutulan bölge olmuştur. El ve ayak kemiklerinde metastaz görülmemesi ve tibiada diğer kemiklere oranla metastazın daha nadir görülmesinin nedeni, kanserlerin bu bölgelere daha az metastaz yapmasının yanında standart Pet-BT çekiminden kaynaklı bu bölgelerin görüntüleme alanına dahil edilmemesi bu kemiklerde metastazın nadir saptanmasına sebep olduğunu düşündürmektedir.

810 hastalık vaka serimizde akciğer kanseri en sık pelvise (%75,6) , meme kanseri lomber vertebraya (%95,6), prostat kanseri lomber vertebraya (%92,4), genitouriner kanserler pelvise (%72,6), gastrointestinal kanserler torakal vertebraya (%79,7), primeri bilinmeyen kanserler pelvise (%75) ve torakolomber vertebraya (%75), diğer kanserler pelvise (%79,5) metastaz yaptığı görülmüştü. Başdelioğlu 1100 meme kanserli hastanın 174 ünde kemik metastazı olduğunu ve en sık kemik tutulumun vertebra (%75,2) olduğunu bildirmiştir[80]. Tsuda ve ark. 48 metastatik ürotelyal kanserli hasta çalışmasında en sık pelvise (%64,6) metastaz olduğunu bildirmişlerdir[81]. Kakhki ve ark. yaptığı çalışmada ise akciğer kanserinin en sık kostalar (%37,5) ardından vertebraya (%25) metastaz yaptığı metastaz yaptığını, meme (%16,8) ve gastrointestinal kanserlerde (%38,5) de en sık vertebra metastazı olduğunu, prostatta (%16,8) ise en sık vertebra ve pelvis metastazı olduğunu tespit etmişlerdir[76]. Yine Takagi ve ark. 286 primeri bilinmeyen kanser türünde en sık metastazın vertebraya (%15,4) olduğunu göstermişlerdir [78]. Bulgularımız genel olarak literatür ile uyumlu olup tarama hastalarımızda kostalar dahil edilmediği için Kakhki ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak akciğer kanserinde en sık metastaz yerinin vertebra olduğu bulunmuştur. Ayrıca Takagi ve ark. 286 primeri bilinmeyen kanserler üzerinde yaptığı çalışmada yapılan ek tetkikler sonucu (görüntüleme, kan parametreleri, kemik iliği aspirasyonu vs.) yalnızca 32 hasta primeri bilinmeyen grubu oluşturduğunu ve geri kalan bu hastaların çoğunluğunu akciğer (%25,2) ve myelom (%14,3) hastaları oluşturduğundan dolayı metastaz bölgesinde farklılık oluşturduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda kemik metastazı olan 810 hastanın 371' inde (%45,8) SRE gelişmişti. Hong ve ark tarafından Kore'de yapılan benzer çalışmada SRE ilişkisini %45.1 olarak bildirilmişlerdir. [75] Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Yamashiro ve arkadaşlarının 193 kemik metastazlı meme kanserli hastada %68,9 SRE geliştiğini bildirmişlerdir.[82] Yine Hong ve ark. yaptığı çalışmada en sık SRE akciğer

kanserinde (%53,4) meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca kemik metastazı gelişen hastalarda, kemiğe uygulanan RT'nin, en yaygın SRE (%31,7) olduğunu ve tüm SRE'li hastalar içinde gelişen RT'nin en sık SRE (%70,5) olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanında akciğer kanseri (%44,9) hastalarına daha sık RT verildiği, patolojik kırık en sık prostat kanserinde (%18) görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastaların %8,3'üne kemik ameliyatı uygulandığını ve %3,4'ünde omurilik basısı olduğunu saptamışlardır [75]. Çalışmamızda en sık meme kanserine (%60) SRE eşlik etmiş olup, tüm kemik metastazlı hastalarda RT en sık (%41,9) görülen SRE olmuştur. Ayrıca en sık meme kanseri (%55,6) hastalarına RT verilmiştir. Patolojik kırık %7,8 oranında görülmüştür. En sık patolojik kırıkta yine meme kanserinde (%14,8) olmuştur. Toplamda %3,1 hastada kemik ameliyatı uygulanmış ve %2,3 hastada kord basısı geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki verilerin literatürle farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılığın oluşmasında çalışmamızdaki meme kanserli hasta sayısının Hong ve ark.'nın yaptığı çalışmadan fazla olması, bunun yanında metastatik tümörlerin tedavisine yönelik yaklaşımların farklılık göstermesinin etkili olduğu düşünülmüştür.

Imura ve arkadaşlarının 60 mide kanserli hastasında yaptığı çalışmada SRE gelişme oranı %76,7 olup, %73,3'ünü radyoterapi oluşturmuştur [83]. Çalışmamızda da gastrointestinal kanserlerde en sık görülen SRE radyoterapiydi (%28,1). Tsuda ve ark. 48 ürotelyal kanserli hastada yaptığı çalışmada da SRE %64,6 hastada meydana gelmiş, radyoterapi (%58,1) en sık görülen SRE olduğu gösterilmiştir [81]. Çalışmamızda ve literatürde de görüldüğü gibi SRE'lerden en sık tedaviye yönelik radyoterapinin kullanıldığını söyleyebiliriz.

ABD'de 382.733 solid tümörlü hastada yapılan çalışmada kemik metastazına kadar geçen ortalama süre 400 gün (1,1 yıl), medyan süre 69 gün olarak belirtilmiştir. Tanı sonrası 1 yıllık kemik metastaz insidansı %18 ile en yüksek prostat kanseri ve ardından %10,4 ile akciğer kanserinde olduğu bildirilmiştir. En düşük insidanslar ise meme, kolorektal ve jinekolojik kanserlerde olduğu görülmüştür.[4] Harries ve ark. 7064 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada, tanı sonrası 10 yıl içinde kemik metastazı durumu; hastaların %25'inde 9 ay içinde, %50'sinde 2 yıl içinde ve %75'inde 4 yıl içinde kemik metastaz tanısı konulduğunu bildirmiştir.[84] Çalışmamızdaki tüm kemik metastazlı hastalara bakıldığında tanıdan birincil metastaza kadar geçen ortalama süre 13,4 ( $\pm$ 23,2) ay olup, ilk tanıdan birincil metastaza kadar geçen en kısa ortalama süre akciğer kanserinde (1,9 $\pm$ 5,6) ay; en uzun ortalama süre meme

kanserinde (26,2±29,7) ay olmuştu. Prostat kanserinde 17,9±23,6 ay, genitoüriner kanserde 19,7±22 ay, gastrointestinal kanserde 8,3±16,3 ay, primeri bilinmeyen kanserde 2,5±6,8 ay, diğer kanserlerde 24,3±27,1 ay olduğu saptanmıştı. Çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında akciğer kanserinde erken dönemde kemik metastazı geliştiği, meme kanserinde ise tanı aldıktan uzun süre sonra kemiğe metastaz geliştiği görülmüştür.

Çalışmamızda tüm kemik metastazlı kanserlerin, metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi 9 aydı. Akciğer, primeri bilinmeyen kanserler ve diğer olarak gruplandırılan kanserlerde kemik metastaz sonrası hastalığın çok hızlı ilerlediği ve medyan hayatta kalma süresinin 6 aydan kısa olduğu görüldü. En uzun metastaz sonrası medyan hayatta kalma süresi meme kanserinde (30 ay) olup; bunu prostat kanseri (18 ay) takip ediyordu. Ayrıca gastrointestinal kanserlerde 8 ay, genitoüriner kanserde 7 aydı. Hong ve ark.'nın Kore merkezli yaptığı çalışmada kemik metastazı sonrası medyan sağkalım mide kanseri hastalarında 3,5 ay, karaciğer kanseri hastalarında 4 ay, akciğer ve kolorektal kanser hastalarında 5 ay, genitoüriner kanser hastalarında 9 ay, prostat kanseri hastalarında 16 ay ve meme kanseri hastalarında 19 ay olarak tespit etmişlerdir[75]. Santini ve arkadaşlarının 264 kolorektal kanserli hastada yaptıkları çalışmada metastaz sonrası genel sağkalım 7 ay olarak bulunmuştur [85]. Çalışmamızdaki medyan sağkalım sürelerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda tanı sonrası hayatta kalma süresi en uzun olan meme kanseri (62 ay), en kısa olan primeri bilinmeyen (8 ay) kanserdi. Ayrıca akciğer kanserinde 11 ay, prostat kanserinde 46 ay, genitoüriner kanserde 32 ay, gastrointestinal kanserde 23 ay ve diğer kanserlerde 40 ay olarak saptanmıştı. Tayland'da 2263 kemik metastazlı hastayı içeren Phanphaisarn ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer ve mide kanserinin hayatta kalma süresinin 3 aydan kısa olduğu, karaciğer kanserinde 3 ile 6 ay arasında değiştiği, mesane kanserinin 6 ile 9 ay arasında, meme ve serviks kanserinin 9 ile 12 ay arasında, rektum, kolon ve prostat kanserinin 12 aydan daha fazla olduğu bildirilmiştir.[86] Yine Kore'de Hong ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada en uzun hayatta kalma süresi meme kanserinde (39 ay), en kısa akciğer kanserinde (10 ay) olduğu bildirilmiştir.[75] Oster ve arkadaşlarının ABD'de iki büyük sağlık sisteminin verilerini kullanarak kemik metastazlı meme, akciğer ve prostat kanserli toplam 1819 hastalık çalışmasında 1 yıllık hayatta kalma oranları meme kanserinde %66,3, akciğer kanserinde %19 ve prostat kanserinde %73,5 olarak bildirilmiştir.[87] Genel olarak literatür ve çalışmamıza bakıldığında tanı sonrası yaşam süresinin meme, prostat ve tiroid gibi kanserlerde uzun olduğu ancak akciğer, mide ve karaciğer gibi kanserlerde oldukça kısa olduğu görülmüştür. Bu durum

akciğer, mide ve karaciğer kanserinin hızlı ilerleyip takiplerinde ya da tanı anında bile metastaz yapmalarından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde solid tümörlü hastalarda kemik metastazının ikincil ve üçüncül tutulumları ile hangi bölgelerde hangi kemik tutulumu yaptığı, ne kadar süre sonra geliştiği ve mortalite ilişkilerini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ikincil ve üçüncül metastazlar ayrı ayrı incelenmişti. Düşük dereceli, ortalama sağ kalım süresi uzun olan tümörlerde, hasta takip, prognoz ve tedavi planlanması açısından bu verilerin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız bu anlamda ileride yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Retrospektif olması, tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, bulguların tüm hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini sınırlayabilir. Farklı merkezlerin farklı tedavi protokolleri ve hasta profilleri bulguları çeşitlendirebileceği aşikardır. Bunun yanında çalışmamızın doğası gereği kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu durum, bulguların karşılaştırılması ve yorumlanması için bir referans noktası eksikliği yaratmaktadır. Ancak çalışmamızda geniş bir hasta grubunu incelemesi, detaylı verilerin toplanması bulgularımızın literatüre katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz. Farklı kanser türlerinden kaynaklanan kemik metastazlarının prognozunu ve yerleşim yerlerini karşılaştırmak prognoz ve hasta takibi açısından geniş bir bakış açısı sunmaktadır.

## 6. SONUÇ

Kanserlerin sıklıkla multipl kemik metastazı yaptığını, birinci metastazda en sık vertebranın tutulduğu tespit edildi. SRE'nin tüm hastaların %45,8 inde geliştiğini ve tüm SRE ler içinde % 41,9 ile en sık kemiğe uygulanan RT olduğu çalışmamızda gösterildi. Metastaz sonrası surveyin; akciğer, primeri bilinmeyen ve diğer kanser türlerinde 6 aydan kısa olduğu, meme (30 ay) ve prostat (18 ay) kanserinde ise oldukça uzun olduğu bulundu.

İkincil metastazın en sık skapulaya olduğu (%33,1) ve üçüncül metastazın en sık yaygın metastaz (%29,8) olduğu tespit edildi. Bildiğimiz kadarıyla bu bulgular literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu bilgiler ışığında metastaz bölgelerinin ve eşlik eden SRE'lerin iyi bilinmesi kemik metastazlı hastalarda ikincil ve üçüncül metastazları önleyici etkin tedavi protokollerinin geliştirilmesinde ve dolayısıyla surveyin artırılmasında önemli katkılar sunacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 2021. 127(16): p. 3029-3030.
2. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
3. Maccauro, G., et al., Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol*, 2011. 2011: p. 107969.
4. Hernandez, R.K., et al., Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 44.
5. Junqueira, L.C.U. and J. Carneiro, *Basic histology: text & atlas*. 2005.
6. Feng, X., *Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease*. *Curr Chem Biol*, 2009. 3(2): p. 189-196.
7. Seeman, E. and P.D. Delmas, Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 2006. 354(21): p. 2250-61.
8. Kini U, N.B., *Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism*, ed. R.a.H.B. *Imaging*. 2012: Fogelman I. et al. eds. .
9. OR., W., *Functional anatomy and physiology of domestic animals*. Fourth edition. ed. (2009).
10. Buckwalter, J.A., et al., Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect*, 1996. 45: p. 371-86.
11. Hadjidakis, D.J. et al., II, Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1092: p. 385-96.
12. Clarke, B., Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3 Suppl 3(Suppl 3): p. S131-9.
13. Buck, D.W., 2nd and G.A. Dumanian, *Bone biology and physiology: Part I. The fundamentals*. *Plast Reconstr Surg*, 2012. 129(6): p. 1314-1320.
14. Mescher, A.L., *Junqueira's basic histology: text and atlas*. 2018: New York: McGraw Hill.
15. TOPALOĞLU, et al., Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2017. 10(1): p. 62-71.
16. Florencio-Silva, R., et al., Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 421746.

17. Baig, M.A., et al., Histology, Bone, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Dhouha Bacha declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
18. Henry, J.P., et al., Histology, Osteoblasts, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Bruno Bordoni declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
19. Datta, H.K., et al., The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*, 2008. 61(5): p. 577-87.
20. Raggatt, L.J., et al., Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*, 2010. 285(33): p. 25103-8.
21. Miller, M., et al., ur. Miller's review of orthopaedics. 7. izd. 2016, Philadelphia (PA): Elsevier.
22. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, I., et al., Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006. 11(1): p. E47-51.
23. Mundy, G.R., Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res*, 1993. 8 Suppl 2: p. S505-10.
24. Yang, Y.Q., et al., The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci*, 2012. 4(2): p. 64-8.
25. SAĞLAM, M., et al., Genel Histoloji. 6. BASKI ed. 2008.
26. Standring, S., Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 2016. p. 81-123.
27. Mackie, E.J., et al., Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008. 40(1): p. 46-62.
28. Vortkamp, A., et al., Recapitulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and in fracture repair. *Mech Dev*, 1998. 71(1-2): p. 65-76.
29. TUNÇAY EKİN, Ö., Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması. 2013. p. 4-7.
30. EŞREFOĞLU, M., Genel Histoloji. 2016, İstaNbul Medikal Yayıncılık.

31. Khosla, S., Minireview: The opg/rankl/rank system. *Endocrinology*, 2001. 142(12): p. 5050-5055.
32. Bhardwaj, A., et al., "Osteomicrobiology": The Nexus Between Bone and Bugs. *Front Microbiol*, 2021. 12: p. 812466.
33. Kim, C.H., et al., Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(12): p. 2116-25.
34. Kim, J.M., et al., Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, 2020. 9(9).
35. Wu, S., et al., Insulin-Like Growth Factor-Independent Effects of Growth Hormone on Growth Plate Chondrogenesis and Longitudinal Bone Growth. *Endocrinology*, 2015. 156(7): p. 2541-51.
36. Botelho, J., et al., Vitamin D Deficiency and Oral Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2020. 12(5).
37. Fügl, A., et al., Alveolar bone regeneration in response to local application of calcitriol in vitamin D deficient rats. *J Clin Periodontol*, 2015. 42(1): p. 96-103.
38. Hachemi, Y., et al., Molecular mechanisms of glucocorticoids on skeleton and bone regeneration after fracture. *J Mol Endocrinol*, 2018. 61(1): p. R75-r90.
39. YILDIRIM, A., et al., Osteogenezde fibroblast büyüme faktörleri (FBF) ve kemik morfojenetik proteinlerin (KMP) rolü. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2009. 16(2): p. 135-140.
40. Hankenson, K.D., et al., Angiogenesis in bone regeneration. *Injury*, 2011. 42(6): p. 556-61.
41. Gentili, C., et al., Cartilage and bone extracellular matrix. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(12): p. 1334-48.
42. Scholtysek, C., et al., Inflammation-associated changes in bone homeostasis. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012. 11(3): p. 188-95.
43. Tsartsalis, A.N., et al., Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? *Hormones (Athens)*, 2012. 11(2): p. 126-39.
44. Majidpoor, J., et al., Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol*, 2021. 38(1): p. 3.
45. Zalpoor, H., et al., The roles of metabolic profiles and intracellular signaling pathways of tumor microenvironment cells in angiogenesis of solid tumors. *Cell Commun Signal*, 2022. 20(1): p. 186.

46. Zarychta, E., et al., Cooperation between Angiogenesis, Vasculogenesis, Chemotaxis, and Coagulation in Breast Cancer Metastases Development: Pathophysiological Point of View. *Biomedicines*, 2022. 10(2).
47. Lan, H., et al., Beyond boundaries: unraveling innovative approaches to combat bone-metastatic cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. 14: p. 1260491.
48. Sun, Y.X., et al., Expression and activation of alpha v beta 3 integrins by SDF-1/CXC12 increases the aggressiveness of prostate cancer cells. *Prostate*, 2007. 67(1): p. 61-73.
49. Chinni, S.R., et al., CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. *Prostate*, 2006. 66(1): p. 32-48.
50. Weilbaecher, K.N., et al., Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(6): p. 411-25.
51. He, Y., et al., IL-20RB mediates tumoral response to osteoclastic niches and promotes bone metastasis of lung cancer. *J Clin Invest*, 2022. 132(20).
52. Nakajima, K., et al., Galectin-3 in bone tumor microenvironment: a beacon for individual skeletal metastasis management. *Cancer Metastasis Rev*, 2016. 35(2): p. 333-46.
53. Isoda, T., et al., Influence of the Different Primary Cancers and Different Types of Bone Metastasis on the Lesion-based Artificial Neural Network Value Calculated by a Computer-aided Diagnostic System, BONENAVI, on Bone Scintigraphy Images. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2017. 5(1): p. 49-55.
54. Coleman, R.E., Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001. 27(3): p. 165-76.
55. Keller, E.T., et al., Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer Metastasis Rev*, 2001. 20(3-4): p. 333-49.
56. Yang, X., et al., Transcription factors in bone: developmental and pathological aspects. *Trends Mol Med*, 2002. 8(7): p. 340-5.
57. Zhang, X., et al., The role of prostate-specific antigen in the osteoblastic bone metastasis of prostate cancer: a literature review. *Front Oncol*, 2023. 13: p. 1127637.
58. Selvaggi, G. , et al., Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. 56(3): p. 365-78.
59. Mandal, C.C., Osteolytic metastasis in breast cancer: effective prevention strategies. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020. 20(9): p. 797-811.
60. Macedo, F., et al., Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev*, 2017. 11(1): p. 321.

61. Sun, P., et al., Endogenous parathyroid hormone (PTH) signals through osteoblasts via RANKL during fracture healing to affect osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020. 525(4): p. 850-856.
62. Jayarangaiah, A., et al., Bone Metastasis, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Alysia Kemp declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Pramod Theetha Kariyanna declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
63. ÖZKAN, K. et al., Metastatik kemik lezyonlarında radyoterapinin yeri. *TOTBİD Dergisi*, 2019.
64. Capanna, R., et al., The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br*, 2001. 83(4): p. 471-81.
65. Muramatsu, K., et al., Treatment of metastatic bone lesions in the upper extremity: indications for surgery. *Orthopedics*, 2010. 33(11): p. 807.
66. Arıkan, M., Kemikteki metastatik tümörler. *TOTBİD Dergisi*, 2014. 13: p. 269-86.
67. Sim, F.H., Metastatic bone disease of the pelvis and femur. *Instr Course Lect*, 1992. 41: p. 317-27.
68. Erler, K., Metastatik tümörlere ortopedik yaklaşım. *TOTBİD*, 2005. 4(3): p. 87-95.
69. Kelly, C.M., et al., Treatment of metastatic disease of the tibia. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(415 Suppl): p. S219-29.
70. Leeson, M.C., et al., Metastatic skeletal disease distal to the elbow and knee. *Clin Orthop Relat Res*, 1986(206): p. 94-9.
71. Aebi, M., Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J*, 2003. 12 Suppl 2(Suppl 2): p. S202-13.
72. Khan, S.N. , et al., Surgical management of metastatic spine tumors. *Orthop Clin North Am*, 2006. 37(1): p. 99-104.
73. Weinstein, J.N., Differential diagnosis and surgical treatment of pathologic spine fractures. *Instr Course Lect*, 1992. 41: p. 301-15.
74. Ulucaköy, C., et al., Demographic features of metastatic bone tumors. *Acta Oncologica Turcica*, 2021. 54(1): p. 98-102.
75. Hong, S., et al., Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One*, 2020. 15(7): p. e0234927.

76. Kakhki, V.R., et al., Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2013. 16(2): p. 66-9.
77. Koizumi, M., et al., Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2003. 14(8): p. 1234-40.
78. Takagi, T., et al., Skeletal Metastasis of Unknown Primary Origin at the Initial Visit: A Retrospective Analysis of 286 Cases. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0129428.
79. Zacharia, B., et al., Skeletal Metastasis-an Epidemiological Study. *Indian J Surg Oncol*, 2018. 9(1): p. 46-51.
80. Başdelioğlu, K., Bone metastasis: evaluation of 1100 patients with breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021. 14(3): p. 338-347.
81. Tsuda, Y., et al., Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. *Int J Clin Oncol*, 2017. 22(3): p. 548-553.
82. Yamashiro, H., et al., Prevalence and risk factors of bone metastasis and skeletal related events in patients with primary breast cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*, 2014. 19(5): p. 852-62.
83. Imura, Y., et al., Prognostic factors and skeletal-related events in patients with bone metastasis from gastric cancer. *Mol Clin Oncol*, 2020. 13(4): p. 31.
84. Harries, M., et al., Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol*, 2014. 38(4): p. 427-34.
85. Santini, D., et al., Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study. *Ann Oncol*, 2012. 23(8): p. 2072-2077.
86. Phanphaisarn, A., et al., Prevalence and Survival Patterns of Patients with Bone Metastasis from Common Cancers in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016. 17(9): p. 4335-4340.
87. Oster, G., et al., Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer*, 2013. 21(12): p. 3279-86.