

Metastatik kemik tümörlü 129 olgunun retrospektif olarak incelenmesi\*

Retrospective analysis of 129 patients with metastatic bone tumors\*

Zeliha Esin Çelik<sup>1</sup>, İsmail Harmankaya<sup>1</sup>, Bahattin Kerem Aydın<sup>2</sup>, Ahmet Yıldırım<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Konya

Zeliha Esin Çelik orcid.org/ 0000-0002-3220-7845

İsmail Harmankaya orcid.org/ 0000-0003-2796-1250

Bahattin Kerem Aydın orcid.org/ 0000-0002-0973-3249

Ahmet Yıldırım orcid.org/ 0000-0002-6644-9148

## Öz

**Amaç:** Kemiğin metastatik tümörleri, primer kemik malignitelerinden daha sık görülmektedir. Bu çalışmada kemiğin metastatik tümörlerinin sıklığı, yaş, cinsiyet ve lokalizasyona göre dağılımı ve semptomlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2009 - Aralık 2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda biyopsi alınan ya da opere edilen ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanısı konulan 129 hasta dahil edilmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 64.8 dir. Hastaların 112'si (%87) 50 yaş ve üzerindedir. 50 yaş altı hastaların % 42 sinin tanısının meme kansinomu metastazı olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda kemik metastazı yapan en sık 4 tümör sırasıyla meme (%43), primeri bilinmeyen tümörler (%16), akciğer (%14) ve böbrek (%9) tir. Erkeklerde kemik metastazı yapan en sık 4 tümör sırasıyla akciğer (%35), prostat (%15), böbrek (%11) ve primeri bilinmeyen tümörler (%9) dir. Tümörlerin en sık üç metastaz bölgesi sırasıyla femur (%33), vertebra (%25) ve humerus (%18) tur. Olguların %84'ünde başvuru şikayeti olan ağrı, lokalizasyona bakılmaksızın en sık semptom iken, humerus, femur ve tibia gibi uzun kemiklerde kırık sıklıkla eşlik etmektedir. Vakaların 37'si (%29) kırıkla prezente olmuştur ve bunların 11'i (%30) akciğer, 9'u (%24) meme, 4'ü (%10) böbrek, 2'si (%5) prostat kansinomlarından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda primeri bilinmeyen tümörlerin oranı literatürden yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik; metastaz; tümör

## Abstract

**Objective:** Metastatic tumors of the bone are more frequent than primary malignant bone tumors. In the present study, we aimed to investigate the frequency of metastatic bone tumors and its relation with patient age, sex, tumor location and symptoms.

**Material and Methods:** One hundred and twenty nine patients included the study biopsied or operated at Selçuk University Faculty of Medicine Orthopedics and Traumatology Department and diagnosed at Pathology Department between January 2009 and December 2017.

**Results and Conclusions:** In the present study, the mean age of the patients is 64.8. Of the patients, one hundred and twelve (87%) are older than 50 years old. 42% of patients under 50 years old are diagnosed as metastatic breast cancer. In women, most frequent metastatic bone tumors are breast (43%), tumors with unknown primary origin (16%), lung (14%) and kidney (9%), while in men they were as; lung (35%), prostate (15%), kidney (11%) and tumors with unknown primary origin (9%). The most frequent metastatic sites in bone are; femur (33%), vertebrae (25%) and humerus (18%), respectively. Pain is the most frequent presentation symptom with 84% frequency. Bone fracture in long bones as femur, humerus and tibia accompanies to pain. The presentation symptom was fracture in 37% of the cases. Of those, the fracture was due to lung cancer in 11 (30%), breast cancer in 9 (24%), renal cell carcinoma in 4 (10%) and prostate cancer in 2 (5%) of the cases. In our study, the rate of the tumors with unknown primary origin is higher than the literature.

**Key words:** Bone; metastasis, tumor

## Giriş

Kemik metastazları tüm malign kemik lezyonlarının yaklaşık %70-80'ini oluşturarak primer kemik maligniteleri ile kıyaslandığında çok daha sık görülmektedir (1, 2). Kemik dokusu vücutta akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir. Bunun sebeplerinin başında kemik mikroçevresinin tümörlerin büyümesi için gereken ortamı sağlamaya uygun olması, tümörlerin drenaj yolları ve bir takım kemotaktik faktörlerin etkisi sayılabilir (1-5)

Tüm kanser tipleri kemiğe metastaz yapabilmekle birlikte, başta meme ve prostat olmak üzere akciğer, böbrek ve tiroid kanserleri tüm metastazların %80'ini oluşturur. Meme kanserinde ileri evrede kemik metastazı gelişme oranı %85'lerde iken, bu oran prostat kanserinde %50-70'lerde-dir (2,6).

Kemik metastazlarında klinik oldukça farklı olup metastaz bölgesine göre değişkenlik gösterebilir. Temel şikayet ağrı olmakla birlikte bazı hastalar asemptomatik seyredip, patolojik kırık ile prezente olabilirler. Yaklaşık %25 olguda ise lezyonlar ağrısız progresse olup radyolojik taramayla tesadüfen tespit edilirler (2,5). Ağrı yanı sıra ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı, medulla spinalis basısı ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı kemik iliği supresyonu da metastatik kemik lezyonu olan hastalarda sık karşılaşılan bulgulardır (3).

Biz bu çalışmada fakültemizde tanı alan ve tedavi edilen metastatik kemik tümörlü 129 hastayı klinik ve patolojik yönleriyle inceleyerek literatürle olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2009 - Aralık 2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda biyopsi alınan ya da opere edilen ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanısı konulan 129 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait patoloji verilerine Tıbbi Pa-

toloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan patoloji raporlarından, klinik verilere ise Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda bulunan hasta dosyalarından ulaşılmıştır.

Kemik metastazı olan 129 hastada, yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, metastaz bölgesi gibi parametrelerin metastatik tümör tipi ile ilişkisi incelenmiştir.

## Bulgular

129 olgunun 85'i (%66) erkek, 44'ü (%34) kadındır.

Tanı konan olgularda tanı koydurucu biyopsi çeşitleri; hastanın kliniğine göre değişmektedir. Primer tümör tanısı önceden bilinen ve kırık ile prezente olan olgularda rezeksiyon tercih edilirken, primer odak önceden bilinmeyen veya multipl metastazları olan olgularda Jamshidi iğne biyopsisi ya da açık biyopsi uygulanmıştır.

Kadınlarda kemik metastazı yapan en sık 4 tümör sırasıyla meme (%43), primeri bilinmeyen tümörler (%16), akciğer (%14) ve böbrek (%9) tir. Erkeklerde kemik metastazı yapan en sık 4 tümör sırasıyla akciğer (%35), prostat (%15), böbrek (%11) ve primeri bilinmeyen tümörler (%9) dir.

Olguların tümü ele alındığında % 90'ı meme, akciğer, böbrek, prostat gibi parankimatöz organlardan kaynaklanan karsinom metastazları, %8'i hematolojik malignite ve % 2'si sarkom metastazı şeklindedir. Tümörlerin orijinlerine bakıldığında ise kemiğe en sık metastaz yapan tümörler sırasıyla; 36 (%28) olguda akciğer, 19 (%15) olguda meme ve 15 (%11) olguda primer odak bulunamayan tümörler olarak tespit edilmiştir (Şekil 1).

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde yaşları 36-93 arasında değişmekte olup ortalama 64.8 dir. Hastaların 112'si (%87) 50 yaş ve üzerindedir. 50 yaş altı hastaların % 42 sinin tanısının meme karsinomu metastazı olduğu tespit edilmiştir.

Metastatik tümörlerin 48 (%37) inde öncesinde tümör tanısı almamış hastalara kemik metastazı sonucunda tanı

konmuştur. Metastaz sonucunda tanı konan hastaların %21'i Hematolojik malignite (Multipl myelom, lenfoma), %21'i akciğer ve böbrek karsinomu, %12'si prostat ve meme karsinomları, %16'sı da diğer bölgelerin karsinom metastazlarından oluşmaktadır. Öncesinde malignite tanısı almamış ve metastaz sonucunda primer odağı tespit edilememiş tümörlerin oranı ise %11'dir.

Tümörlerin en sık üç metastaz bölgesi sırasıyla femur (%33), vertebra (%25) ve humerus (%18) tur (Şekil 2). Metastatik tümörlerin %52'si multiple, %48'i tek kemik metastazı şeklindedir. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde en sık metastatik tümör olan akciğer tümörlerinin metastaz yaptığı ilk 3 kemik; 18 olguda (%50) femur, 7 olguda (%19,4) vertebra, 5 olguda (%13,8) humerustur. Kadınlarda en sık metastatik tümör olarak saptadığımız meme karsinomlarının metastaz yaptığı kemikler ise; 7 olguda (%36,8) femur, 4 olguda (%21,05) vertebra, 4 olguda (%21,05) humerus, 3 olguda (%15,7) asetabulum ve 1 olguda (%5,26) tibiadır (Tablo).

Vakaların büyük çoğunluğu ağrı, patolojik kırık veya kırığa bağlı ağrı, yürüyememe, hissizlik ve şişlik şikayetleri ile başvurmuştur. Olguların %84'ünde başvuru şikayeti olan ağrı, lokalizasyona bakılmaksızın en sık semptom iken, humerus, femur ve tibia gibi uzun kemiklerde kırık sıklıkla eşlik etmektedir. Vakaların 37'si (%29) kırıkla prezente olmuştur ve bunların 11'i (%30) akciğer, 9'u (%24) meme, 4'ü (%10) böbrek, 2'si (%5) prostat karsinomlarından kaynaklanmaktadır. Vertebra metastazlarında ise uyumsuzluk, yürüyememe, parapleji gibi belirtiler ağrıdan sonra gelmektedir ve hastaların %7'sinin başvuru semptomlarıdır.

## Tartışma ve Sonuç

İskelet sistemi, metastatik hastalık için akciğer ve karaciğerden sonra 3. en sık lokalizasyondur (1). Kemik metastazı pek çok kanser hastası için kötü bir komplikasyondur ve çeşitli ek semptomlara sebep olmakla kalmayıp, hastalığın kürabl olmadığına da habercisidir (1,5). Kemik metastazı olan meme karsinumlu hastaların ancak %20'si teşhisten beş yıl sonra hala hayatta kalabilmektedir (7). 1000 olguluk bir otopsi serisinde çeşitli organ karsinomlarının metastazları incelenmiş, kemik metastazları 272 olgu ile 6. sırada yer almıştır (6).

Kemiklere kan akımı parankimal organlara göre daha az olduğu için, kemik yapılar metastaza daha yatkındır. Kemige olan metastazlar genellikle multifokaldır ve genellikle uzun kemiklerin proksimalinde ve aksiyel iskelette (vertebra, pelvis, kaburgalar ve kraniyum) hematopoetik ilik bölgelerinde başlar (7). Kemik matriksinin ve iliğinin devamlı ve dinamik dönüşüm hali, tümör hücrelerinin sitokinler, reseptörler ve büyüme faktörlerini kullanarak yerleşmesi ve proliferasyonu için uygun bir ortam sağlamaktadır.

Metastatik bir kemik tümörü üç şekilde prezente olabilir: 1) Kanser tanısı ile takipte olan bir hastada, kemik metastazı olasılığı dikkate alınarak yapılan kontroller sırasında (kemik sintigrafisi vb. ile); 2) Kanser tanısı bilinen bir hastada, ortaya çıkan ağrı, fonksiyon kayıpları veya patolojik kırık gibi şikayetlerin değerlendirilmesi sonucunda; 3) Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan bir kişide aniden ortaya çıkan ağrı, fonksiyon kayıpları veya patolojik kırık gibi şikayetlerin değerlendirilmesi sonucunda olayın esas kaynağının başka yerdeki bir kanser olduğunun tespit edilmesi ile (1,7). Kemik metastazlarında klinik bulgular, tutulan kemiğe göre değişkenlik göstermekle birlikte ağrı en sık semptomdur (2,5,8,9). Olgularımızın %84'ünde görülen ağrı, bizim çalışmamızda da en sık klinik başvuru nedeni idi. Literatürde bazı derlemelerde (9,10) kemik metastazlarında kırığın %10-30 oranında görülen bir bulgu olduğu vurgulanmıştır. Aynı derlemelerde (9,10) kırığın solid tümörlerden %60 oranla en sık meme, daha sonra %10'luk oranla akciğer kanserlerine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda kırık, %29'luk görülme oranıyla benzer oranda saptanmakla birlikte, bu derlemelerde ifade edildiğinin tersine %30'luk oranla en sık akciğer, daha sonra %24'lük oranla meme kanserine bağlı ortaya çıkmıştır.

Kemik metastazı tanısı konulan hastalardan yaklaşık %3-4'ünde biyopsi yapılmasına rağmen primer tümör bulunamayabilir (2). Çalışmamızda 129 olgunun 48'inde başvuru sırasında primer odak bilinmemekte idi. Bunların 15'inde (%11,6) yapılan taramalar sonucunda herhangi bir odak tespit edilemedi ve 'primeri bilinmeyen' tümörler olarak kabul edildi. Bu olgularda en sık metastaz bölgesi humerus ve vertebralar olarak saptandı (tablo).

Çalışmamızda primeri bilinmeyen tümörlerde erkek/kadın oranı 3/2 dir. Primer odak bilinmeden kemik me-

tastazı ile gelen hastalarda odağı tespitiye yönelik kemik sintigrafisi, MR, PET gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Kemik biyopsisi ya da rezeksiyonu yapılan hastalarda ayrıca patolojik olarak immunohistokimyasal boyamalar uygulanarak primer tümör hakkında fikir elde edilebilir. Örneğin kemik metastazı ile gelen yaşlı erkek hastada primer odak olarak prostat mutlaka sorgulanmalıdır. Biyopsi materyaline uygulanacak immunohistokimyasal PSA boyaması ile bu olasılık doğrulanabilir veya dışlanabilir (Resim). Çalışmamızda primeri bilinmeyen tümörlerin oranının literatürden fazla oluşunun sebepleri; iğne biyopsisi ile yeterli materyalin elde edilememiş olması, tümörün çoğunun nekroze olup odağa yönelik immunohistokimyasal çalışmaların yapılamamış olması şeklinde sayılabilir.

Kanser tiplerine göre kemik metastazı insidansı ve kemik kanserlerinin prognozu değişkendir. Kemik metastazları kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir. İskelet metastazı, ileri evre meme ve prostat kanserlerinde hastaların %70 inde, akciğer, kolon, tiroid ve böbrek gibi diğer kanser tiplerinde ise hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (3). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı kemik metastazlarına rastlanmıştır. Balcı ve ark.ları (4) ve Kakhki ve ark.larının (11)

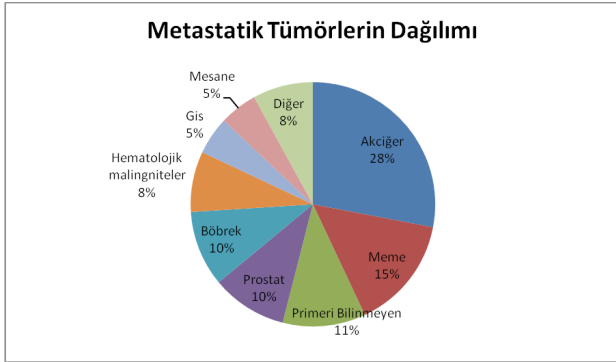
çalışmalarında meme kanserlerinin en sık vertebralara metastaz yaptığı bildirilmekte iken, bizim çalışmamızda farklı olarak meme kanserlerinin en sık femura metastaz yaptığı görülmektedir. Aynı çalışmalarda (4,11) akciğer kanserlerinin en sık vertebra ve kostalara metastaz yaptığı vurgulanırken, bizim çalışmamızda meme kanserlerinde olduğu gibi akciğer kanserlerinde de en sık metastaz alan kemik femur olarak saptanmıştır. Balcı ve ark.larının çalışmasında (4) prostat kanserlerinin en sık ekstremitelere, daha sonra vertebralara yayıldığı ortaya konmuştur. Kakhki ve ark.ları (11) ise prostat kanserlerinin en sık vertebra ve pelvise metastaz yaptığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da Balcı ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde prostat kanserleri en sık femur, humerus ve tibiaya metastaz yapmakta, bunu vertebralara takip etmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kadınlarda metastatik kemik tümörlerinin en sık meme kanserlerine, erkeklerde ise en sık akciğer kanserlerine bağlı olduğu ortaya konmuştur. Metastatik kemik tümürlü hastalarda kemik ağrısı en sık klinik semptomdur. Bunu kırık takip etmekte olup en sık akciğer ve meme kanserli hastalarda ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak femur en sık metastaz bölgesi olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, bazen biyopsiye rağmen primeri tespit edilemeyen hastaların da olabileceği unutulmamalıdır.

**Tablo.** Metastatik tümörler ve tümörlerin metastaz bölgelerine göre dağılımı.

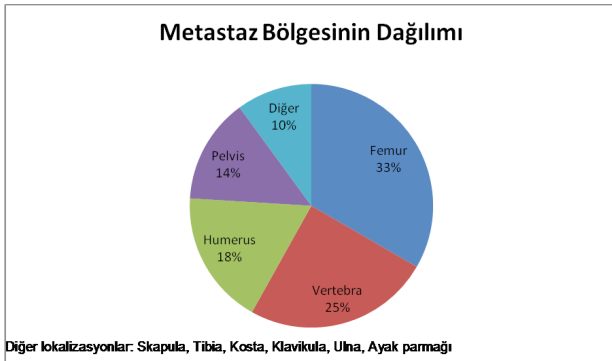
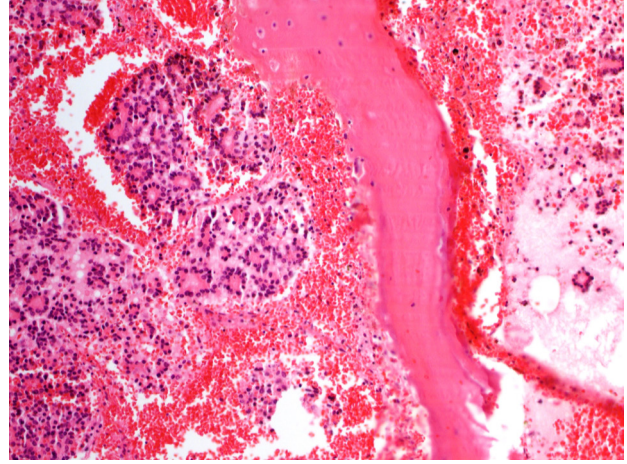
	Sayı	Metastaz Bölgesi									
		Femur	Vertebra	Humerus	Pelvis	Tibia	Skapula	Kosta	Ulna	Klavikula	Ayak
Tümör Lokalizasyonu	129	43	32	23	18	4	4	2	1	1	1
Akciğer	36	17	8	6	2	0	2	1	0	0	0
Meme	19	7	4	4	3	1	0	0	0	0	0
Primeri Bilinmeyen	15	2	3	4	3	2	0	0	0	1	0
Prostat	13	4	5	2	1	1	0	0	0	0	0
Böbrek	13	6	1	5	0	0	0	0	0	0	1
Hematolojik Malignite	10	3	1	2	2		1		1		
GİS	6	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0
Mesane	6	0	4	0	2	0	0	0	0	0	0
Karaciğer	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Pankreas	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Tiroid	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Nöroendokrin	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Larenks	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sarkom	3	1 Melanom	2 Anjio-sarkom, endometrial stromal sarkom								





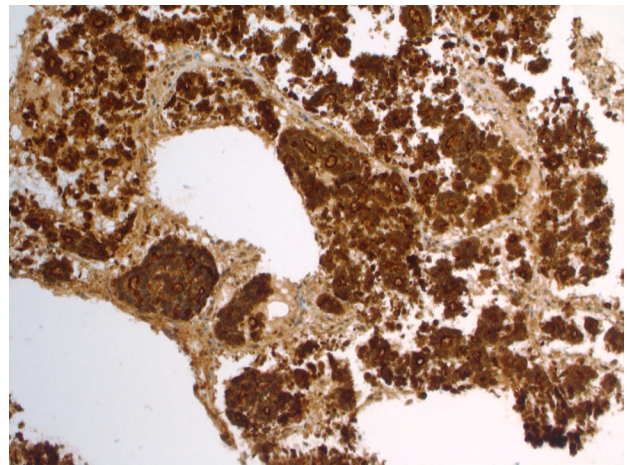
**Şekil 1.** Metastatik Tümörlerin Orijinlerine Göre Dağılımı.

**Resim 1.** Bilinen kolon karsinomu öyküsü olan ve femur boyun kırığı ile gelen 65 yaşında erkek hastanın femur rezeksiyon materyalinden alınan örnekte kemik trabekülü çevresinde rozet yapıları oluşturmuş tümöral yapı görülüyor (HEX200).

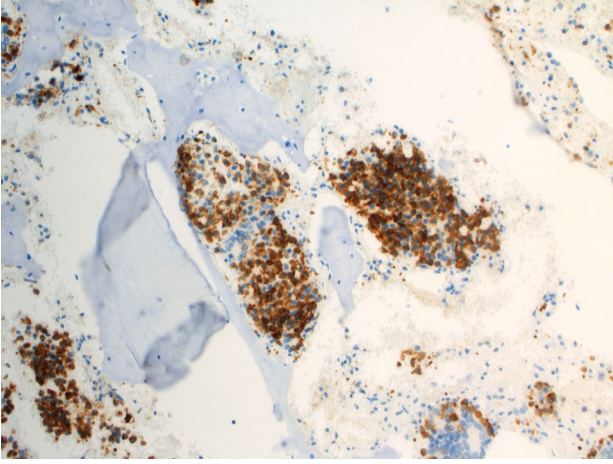


**Şekil 2.** Metastaz Bölgesinin Dağılımı.

**Resim 2.** Aynı olguda kolon karsinomu metastazı açısından uygulanan immunohistokimyasal boyamaların negatif gelmesi üzerine olası prostat karsinomu yönünden PSA boyaması uygulanıyor. Tümör hücrelerinde diffüz PSA pozitivitesi görülüyor (X200).



**Resim 3.** Aynı olguda tümörün rozet yapıları oluşturması, nöroendokrin diferansiyasyonu akla getiriyor. İmmünohistokimyasal Sinaptofizin boyama ile tümör hücrelerinde yaygın pozitiflik saptanması üzerine olgu 'Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat adenokarsinomu metastazi' olarak tanı alıyor.



tases: an overview Oncology Reviews 2017; volume 11:321.

11. Kakhki V, Anvari K, Sadeghi R et al. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. Nuclear Medicine Review 2013, 16, 2: 66-69, 10.5603/NMR.2013.0037.

## Kaynaklar

1. Erler K, Metastatik Tümörlere Ortopedik Yaklaşım. TOT-BİD Dergisi, 2005. 4:87-95.
2. Mayadağlı A, Bulut G, and Ekici K, Metastatik kemik tümörlerine yaklaşım. J Kartal TR, 2011. 22 49-55.
3. YILDIZ, İ. ve S. BAVBEK, Kanser hastalarında kemik sorunları. Klinik gelişim, 2011. 24: 21-4.
4. Balcı T, Uzar E, Koç ZP, Demirel BB, Taşdemir B. İskelet sistemindeki metastaz dağılımının tüm vücut kemik sintigrafisi ile değerlendirilmesi. FÜ Sağ Bil Tıp Derg, 2011. 25: 67-71.
5. Mundy G.R, Mechanisms of bone metastasis. Cancer, 1997. 80(S8):1546-56.
6. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastasis in carcinoma :Analysis of 1000 Autopsied cases. Cancer 1950, 3:74-85.
7. Arıkan, M., Kemikteki metastatik tümörler. TOTBİD Dergisi, 2014. 13: 269-86.
8. Güney Y, Yılmaz S ,Türkçü ÜÖ, Kurtman C , Kemik metastazlarında tanı ve tedavi. Acta Oncologica Turcica, 2008. 41(1):1-6.
9. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review Critical Reviews in Oncology/Hematology 56 - 2005; 365-78.
10. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N ve ark. Bone metas-