

Ekstremitede Metastatik Hastalıkların Güncel Tanı ve Tedavisi: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Current Diagnosis and Treatment of Metastatic Diseases in the Extremity: Review of the Literature

¹Orhan Balta, ²Mehmet Burtaç Eren, ³Kürşad Aytekin, ⁴E.Çağatay Zengin, ⁵Recep Kurnaz, ¹Murat Aşçı, ¹Bora Bostan

Özet

Metastaz saptanan bireyde tedavi amacımız hastayı erken süreçte yakalayıp lokal hastalığın progresyonunu ve ilişkili morbidite faktörlerini önleyebilecek, lezyon herhangi bir fonksiyon değişikliğine neden olmuşsa hastayı daha önceki fonksiyonel seviyesine geri getirebilecek bir tedavi yöntemi seçmektir. Kırık olasılığının saptanmasına ve bu olasılığın cerrahi stabilizasyon kararına klavuzluk etmekte yardımcı çok sayıda algoritma ve skorlama sistemi mevcuttur. Literatürde ensiklopedik Mirels'in skorlama sistemi kullanılır. Tedavi kararının her hasta için özel olarak düşünülmesi önemlidir. Tedavide onkolojik prensipler takip edilmelidir. İntramedüller fiksasyon, plak veya protez rekonstrüksiyonu; lezyonun yeri, kemik yıkımının derecesi ve kişinin ömrünü uzatma kabiliyetine göre seçilmelidir. Tedavi seçeneği etkilenen kemiğe, kemikle ilişkili anatomik alana, hastalığın derecesine ve yumuşak dokunun bütünlüğüne bağlıdır. Kanser hastalarında komplikasyonların tedavisi daha da problemlidir olduğundan dolayı cerrahi komplikasyonlar en aza indirilmelidir. Seçilen rekonstrüksiyon tipi dayanıklı olmalı ve hastanın kalan ömrü boyunca revizyon gerektirmemelidir. Radyoterapi ve embolizasyon çoğu zaman cerrahi tedavi sonrası veya palyasyon için lokal bir adjuvan olarak kullanılır.

Bu makalede ekstremitte metastazı olan hastaların sistematik değerlendirilmesi sırasındaki risk yönetimi, tanı-tedavi yararlığı, ameliyat ve ameliyat dışı tedavi seçenekleri ve yaşam şansını öngören kılavuzlar sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ekstremitte, metastaz, tedavi

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji
A.D, Tokat

²Tatvan Devlet Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji
Kliniği, Bitlis

³Giresun Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji A.D, Giresun

⁴Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Atatürk
Eğitim Araştırma
Hastanesi, Ortopedi ve
Travmatoloji A.D, İzmir

⁵Acıbadem Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji
Kliniği, Eskişehir

Sorumlu Yazar

Yrd. Doç. Dr. Orhan Balta
Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji
A.D, Tokat

Tel: 03562129500

Fax: 03562120046

E-mail:

drorhanbalta@hotmail.com

Abstract

The goal of treatment in extremity metastasis is to prevent the progression of local disease and related morbidity. Treatment of choice should enable the patients to reach previous functional state. There are a large number of algorithms and scoring systems that help guide the decision making in terms of fracture probability and surgical stabilization. The Mirels scoring system is often used for long bones. When surgical decision is made, it should be planned on individual basis. The treatment option depends on the affected bone, the anatomical location, the extent of the disease, and the involvement of soft tissue. Since treatment of complications in cancer patients is even more problematic, surgical complications should be minimized. The type of reconstruction chosen should be durable and revision should be avoided throughout the life whenever possible. Radiotherapy and embolization are often used as a local adjuvant after surgery or for palliation. Following oncologic principles in treatment is crucial. Type of fixation or prosthetic reconstruction should be chosen according to location of the lesion, grade of bone destruction, and life expectancy. In this article, diagnostic and therapeutic guidelines during systematic evaluation of patients with extremity metastasis were reviewed.

Keywords: Extremity, metastasis, treatment

Giriş:

İskelet sisteminde sıklık sırasına göre torakal omurgalar, kostalar, pelvis ve proksimal uzun kemiklerde metastatik lezyonlar görülür (1-8). Diz ve dirseğin distalinde metastaz nadirdir fakat metastaz

oluştığında patolojik kırık olasılığı yüksektir (5,7,8). El ve ayak bileğinin distalinde metastaz akciğer kanserinin bulgusu olabilir (3,7,9). Diz altında en sık tibiada metastaz görülür (5,8,10).

Kemik metastazları kemikte farklı mekanizmalarla litik, blastik (sklerotik) ve mikst olarak 3 tip lezyon oluştururlar (6,11). Kemik destrüksiyon mekanizması (osteoliz) osteoklastların tümörle indüklenmiş aktivasyonu ve rank, rankl ve osteoprotegrin yolu ile olur (5,6,12,13). Endotelin-1 osteoblastik kemik metastazından sorumludur (9,12-14). Osteolitik metastazda kemikteki osteoliz metastatik tümör hücreleri tarafından salınan sitokin ve büyüme faktörlerinin osteoklastları aktive etmesiyle olur (6,8). Kemikte rezorbsiyonun en önemli stimülatörü PTHRP dir. Osteoblastlardan rank ligand salgılanmasını uyarır (6,8,13). RANKL osteoklastik matürasyon ve aktivasyonu sağlayan önemli bir sitokindir. Rezorbsiyon esnasında kemikte depolanmış olan TGF-B, IGF I -II, FGF, BMP gibi faktörler açığa çıkar. Bu faktörler tümör hücrelerinin daha da çoğalmasını sağlar. Osteoblastik metastaz ise osteoblastların osteoklastlara üstün geldiği durumda görülür. Osteoblastları uyaran endotelin-1, PSA, IGF I-II, PDGF gibi faktörlerdir (1,7,13,15).

Klinik semptomlar lezyonun osteolitik veya osteoblastik olmasına göre değişir (3,5,16). Ağrı sıklıkla intermittandır (8,16). Tümör hücrelerinden salınan sitokinlerin intraosseöz sinirleri stimülasyonu, kemik içindeki tümör dokusunun basıncı ve kitle etkisi, mekanik instabiliteye neden olan kemik

destrüksiyonu ve patolojik kırık sonucu olmaktadır (8,16-18).

Ekstremitelerde Metastatik Hastalıkların Değerlendirilmesi

Genel olarak bilinmeyen orijinli kemik lezyonlarında tetkikler öykü ve fizik muayene ile başlar (19). Laboratuvar, görüntüleme ve biyopsisi ile devam edilir (19). Primeri bilinmeyen hastada hemogram, biyokimya, KCFT, TM markerleri serum/idrar PE, PSA, TFT, pıhtılaşma profiline bakmak gerekir (4,13,14,20). Serum protein elektroforezi multipl myelom tanısında önemlidir (21).

Önceden kanser öyküsü olan hastalarda kemik metastazı ihtimalini belirlemeye yardımcı olan osteoprotegerin, prostat spesifik antijen (PSA), CA 15-3 ve kansere ait tümör belirteçleri göz önünde bulundurulmalıdır (5,22). Laboratuvar bulgusu olarak alkalen fosfataz yüksektir (20).

Serum alkalen fosfataz kemik yıkımına dolaylı olarak osteoblastik yanıtın bir yansımasıdır. Miyelomalar gibi tamamen litik tümörlerde yükselmez (23). Tip II kollajenin n-telopeptidi kemik rezorpsiyon belirteçidir fakat yaygın olarak kullanılmamaktadır. SGOT, LDH, ürik asit yüksektir (24). Asit fosfotaz yükselir (25). Trombositopeni görülebilir. Periferik kanda eritroblast ve immatür granülositler dolaşır. Lökoeritroblastik değişikliklerin sebebi tümör hücrelerinin mekanik olarak kemik iliğini istilası veya tümör hücresi ile hemopoetik sitokinler arasındaki etkileşimidir (20,25).

Değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tetkikleri ile kemiğin bütünüyle görüntülenmesi, toraks, alt ve

üst batin tomografileri,tüm vücut kemik sintigrafisi,pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılır (20,26). Metastatik tümörü ispatlanmış fakat primeri bulunamayan hasta %5-15 arasındadır (8,14,20,26). Torako-abdomino-pelvik BT bunların bir kısmında primer odağı tespiti yardımcı olabilir (12,27). Laboratuvar ile birlikte bu radyolojik tetkikler sonucu olguların %85'inde lezyonun tabiatı ve primerin lokalizasyonu ortaya konabilmektedir. %10 olgu identifikasyon için histopatolojik tanı gerektirir. %5 olgunun ise tüm incelemelere rağmen tanı alamadığı bildirilmiştir. Tanı konulmayan metastatik hastalık ve çoklu kemik metastazlarının varlığı hayatta kalmanın daha kötü bir göstergesi olarak bulunmuştur (11,28-35).

Ekstremitedeki Metastatik Hastalıkların Radyolojik Değerlendirilmesi

Preoperatif hazırlık sırasında yapılacak radyolojik tetkiklerde kemiğin bütünüyle görüntülenmesi skip metastazlar ve ileride kırık riski ortaya koyabilecek lezyonların tümünün tedavi planına dahil edilebilmesi için gereklidir (9,11,23,26). Bir litik lezyonun radyografik olarak gösterilebilmesi için demineralizasyonun %30-50 olması gerekir (3,8,20). Radyografilerde özellikle de reaktif yeni kemik oluşumu veya kortikal tutulum bulunmadığında kansellöz kemiğin ileri yıkıcı lezyonları görüntülenemeyebilir (19). Osteolitik tutulum amiloidoz, kistik anjiomatoz ve infiltratif kemik iliği lezyonlarındada görülebilir. Sklerotik metastazları kemik adaları, tuberöz skleroz, mastositoz ve osteopoikiloz da görülebilir.

Akciğer, tiroid ve böbrek kanser metastazları kemiğin mineral faz kaybının engellendiği alanlar olan primer

radlyolusen ve osteolitik lezyonlara sebep olur. Meme kanseri iskelet metastazları herhangi bir yerde lizisden sklerosize uzanan görünüm oluşturur.

Kemik sintigrafisi metastatik lezyonları genel olarak röntgenografiden erken gösterir. Eozinofilik granüloma, fibröz displazi, enkondrom gibi lezyonlar benign olmasına rağmen sintigrafide bu lezyonlarda aktivite tutulumu gözlenebilir. Bu yüzden bize benign veya malign ayırımını kesin olarak vermez. Çok hızlı gelişen osteolitik metastazlar, kemik turnoverı yavaş olan lezyonlar ve avasküler lezyonlarda kemik sintigrafisi yanlış negatif sonuç verebilir. Bu yüzden sensisitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür. Renal hücreli karsinom, tiroid karsinoma, histiositozis, nöroblastoma ve multiple myelom gibi yüksek dereceli agresif tümörlerde sintigrafi yanlış negatiflik gösterebileceği akılda tutulması gereken önemli bir husustur. Tarama ve takip için sintigrafi akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi kemiğe sık metastaz yapan tümörlerde kullanılmaktadır. Meme kanserli bir hastada sternumda izlenen tek lezyon yüksek olasılıkla metastatiktir oysa kostalarda sıralı olarak izlenen lezyonlar çoğu zaman travmaya bağlıdır. Kolon, serviks, uterus, baş ve boyun kanserleri gibi nadiren kemik metastazı yapan tümörlerde klinik olarak şüphe var ise sintigrafi yapılmalıdır (12).

PET maliyet olarak yüksek bir tetkik olması nedeniyle metastazların araştırılmasından daha çok canlı tümör dokusunu gösterebildiği için kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde faydalıdır. 18F-FDG PET/BT belirgin kemik destrüksiyonu oluşmadan kemik iliği tutulumunu erken

tespit edebilir (36). 18F-FDG PET'in dezavantajı inflamasyon ve infeksiyon alanlarında ve metabolik olarak aktif dokularda da tutulabilmesidir. 18F-FDG osteoblastik metastazların görüntülenmesinde daha az duyarlı iken osteolitik metastazlar için çok daha fazla duyarlıdır. Prostat metastazlarını değerlendirmede 18F-Florid yüksek düzeyde sensitif ve spesifiktir (37).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yüksek düzeyde yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle rezolüsyonu oldukça iyidir (38). Detaylı anatomik değerlendirme imkanı veren noninvaziv görüntüleme yöntemidir (38). MR kemik metastazlarının saptanmasında 99m tc kemik taramasından daha duyarlıdır. Tüm vücut difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme metastatik hastalığın tüm iskeletinin değerlendirilmesinde TC 99m kemik taramasının bir alternatifidir (39).

MR erken dönemde intramedüller malign kemik lezyonunu tespit edebilir. MR da kemik metastazları T1-ağırlıklı görüntülerde fokal veya diffüz hipointens alanlar olarak görülür. MR kortikal kemik destrüksiyonunun tespitinde BT'ye göre daha az sensitiftir.

BT lezyonların iğne biyopsilerine klavuzluk etmekte yaygın olarak kullanılmaktadır. BT vertebral kemik kollapsının riskini belirleyebilir (26). Bilgisayarlı tomografi trabeküler ve kortikal kemik yıkımının, yumuşak doku genişlemesinin ve nörovasküler yapıların tutulumunun saptanmasında radyografiden oldukça üstündür (5). BT'de kemik metastazının görünür hale gelmesi için kortikal harabiyetin oluşması gereklidir. BT taraması radyografiden üstün olmasına

rağmen kansellöz kemiğin bazı gelişmiş destrüktif lezyonları özellikle reaktif yeni kemik veya kortikal tutulum bulunmadığında BT taramalarında görülmeyebilir.

Biyopsi perkutan ya da açık yaklaşım ile yapılabilir. Genellikle sarkoma yanlışlıkla metastaz muamelesi yapılmaması için şüpheli metastatik hastalığın olduğu alandan biyopsi yapılması önerilebilir. Perkutan iğne aspirasyon biyopsi (FNAB) veya core biyopsi BT eşliğinde yapılmalıdır. FNAB biyopsi örneklerinde hücresel yapı görünümü hakkında yeterli patolojik veri sağlamada sınırlıdır. Daha çok primeri bilinen ekstremiteler için yapılır. Açık biyopsilerde kesinlik oranı daha yüksektir. Biyopside onkolojik prensiplere bağlı kalınmalıdır. FNAB ile tesbit edilen sitolojik tanı görüntüleme, fizik muayene ve öykü sonucu şüphe edilen tanı ile uyumsuz ise her hangi bir major cerrahi prosedür uygulanmadan önce açık biyopsi yapılmalıdır (4,6,20).

Ekstremiteler Metastatik Hastalıklarında Prognostik Faktörler

İtalyan ortopedi ve travmatoloji derneği (SIOT) kemik metastazlı hastaları incelemek ve tedaviyi iyileştirmek için kemik metastazı çalışma grubu'nu kurdu (6,20). İskelet metastazlı hastalar için ameliyattan sonraki 3. ve 12. aylarda hayatta kalma olasılığını tahmin edebilen bir klinik karar destek aracı geliştirdiler (www.pathfx.org) (40).

Hayatta kalma visseral metastaz varlığı, patolojik kırık, çoklu metastazlar, hastanın performans puanı, primer sahip olduğu tümör, preoperatif kan elemanları seviyesi, yaş ve gerçekleştirilen ameliyatın

tipine bağlıdır (3,17,41-45). Visseral veya non-osseöz metastaz varlığı sağ kalımı olumsuz etkilemektedir (29,44-53).

Ameliyat öncesi hemoglobin düşüklüğü kötü prognoz işretidir (3,43-45,47,54). Metastazlı hastada trombosit <100,000/μl, serum kalsiyum ≥ 10.3 mg/dl, total bilirubin ≥ 1.4 kritik prognoz olarak değerlendirilirken crp ≥ 0.4 mg/dl, ldh ≥ 250 IU/L, serum albumin <3.7 g/dl olması anormal prognostik faktördür (14,18,23-25,43-45).

Performans skorunun sağkalımın bir öncüsü olduğu ve daha yüksek bir performans skorunun anlamlı olarak daha iyi bir prognoz gösterdiği bulunmuştur (14,18,26,37,44,45,55,56). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası skoru 3 (kişisel bakım faaliyetlerini kısıtlı olarak gerçekleştirebilirken uyanık olduğusaatlerin %50'sinden fazlasında yatağa ya da sandalyeye bağlı olma) veya 4 (tamamen yetersiz kişisel bakım faaliyetlerinin hiçbirini yapamama, tamamen yatağa ya da sandalyeye bağımlı), önceki kemoterapi, multipl iskelet metastazı önemli prognostik faktördür (18,23,41,44,45,57). Ortopedik tedaviden önce Karnofsky performans skoru ile de değerlendirilebilir (58).

Hedefe yönelik ilaç ile tedavi edilmeyen akciğer, kolorektal, gastrik, pankreas, baş-boyun, özafagus, ürogenital, melanom, hepatoselüler, safra kesesi, serviks, primeri bilinmeyen metastazlar hızlı büyüme gösterir (44,45). Hedefe yönelik ilaç ile tedavi edilen akciğer, hormon bağımsız meme ve prostat, renal hücreli, endometrial ve over, sarkomlar ve diğerleri orta hızda büyüme gösterir (6,9,18,37,39). Meme kanseri metastazından sonra 1 yıllık sağkalım

ortalama oranı %50 civarındadır (32,35). Prostat kanseri metastaz yaptıktan sonra 1 yıllık sağkalım oranı %30 civarındadır (54). Akciğer kanseri ve melanom için metastaz sonrası 1 yıllık sağkalım oranı daha düşüktür (28,59). Miyelom, lenfoma, meme kanseri ve böbrek kanseri bulunan hastalarda bir yıllık hayatta kalma oranları daha yüksek iken prostat, akciğer veya bilinmeyen primer hastalar ise bir yılda hayatta kalma oranının daha düşüktür (44,45,47). Beklenen sağ kalım süresi uzadıkça, kırık iyileşme potansiyeli artar (3,4,7,8,11,18,19,26,58).

Fottner ve ark.renal hücreli karsinomda metastatik hastalık nedeniyle tümörsüz enblok rezeksiyon uygulanan hastaların sağkalımının anlamlı düzeyde daha iyi olduğunu buldular (33). Les ve ark.intralezyonel prosedürleri doğrudan tümörlerin daha marjinal veya geniş rezeksiyonu açısından karşılaştırmış ve lezyona daha geniş rezeksiyon veya marjinal yaklaşım ile tedavi edilenler arasında anlamlı şekilde artmış sağkalım süresi bulmuşlardır (60). Szendroi ve ark. tek metastazın radikal rezeksiyondan sonra, daha uzun sağkalım bulmuşlardır (61).

Wegener ve ark.meme kanseri metastazı ile başvuran hastalarda daha iyi bir sağkalım için geniş rezeksiyon önerdiler (51). Satcher ve ark. tiroid kanseri metastazı ile başvuran hastalar için tümörün eksizyonunun önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır (62).

Visseral metastaz ve çoklu metastaz varlığı daha geniş bir tümör yükü anlamına

gelir ve bu nedenle kötü bir prognoz göstergesidir (14,18,23,37,38,44). Plevral, peritoneal, leptomeningeal gibi dissemine metastazlar nodüler, viseral veya serebral metastaza göre daha ciddi bir prognostik faktördür (37,38,44).

İskelet metastazı için prognostik faktörler (Katagiri skorlaması) ile değerlendirilebilir (tablo 1). Katagiri ve ark.'nın tanımladığı bu skorlama sistemi iskelet metastazlı hastaların hayatta kalma oranlarını önceki skorlama sistemlerine göre daha doğru bir şekilde tahmin edebilmektedir. 0-3 puan, 4-6 puan ve 7-10 puan almasına göre yaşam süresini tahmin edip optimal bir tedaviyi seçmek için yararlı olabilir (44).

Hızlı büyüme (karaciğer, akciğer ve mide karsinomu) yavaş büyüme (meme, prostat, tiroid karsinomu, lenfoma, myelom) orta hızlı büyüme (diğer karsinom ve sarkomlar)da görülür (23-26,36-40). Beklenen sağ kalım süresi uzadıkça, kırık iyileşme potansiyeli artar. Metastatik patolojik kırıklar kötü sağkalımın bağımsız bir prediktörüdür (3). Patolojik kırık travmatik kırık gibi değildir, patolojik kırıkta hastalar daha düşkündür (26,36-40). İkinci bir cerrahi genellikle mümkün olmaz (57). Tekrar ameliyat riski daha fazladır. Patolojik kırık geçirmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi kırıklı hastalara göre anlamlı ölçüde uzundur. Kirkinis 462 hastalık serisinde patolojik kırığın sağkalım süresini olumsuz etkilediği ifade etmiştir (3).

Faktör	skor
Hızlı büyüme (karaciğer, akciğer ve mide karsinomu) Moleküler hedefli ilaçlar ile tedavi edilmeyen akciğer kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, pankreas kanseri, baş ve boyun kanseri, özofagus kanseri, diğer ürolojik kanserler, melanom, hepatosellüler karsinom, safra kesesi kanseri, serviks kanseri ve köken bilinmeyen kanserler	3
Yavaş büyüme Hormon bağımlı meme ve prostat kanseri, tiroid kanseri, multipl miyelom ve malign lenfoma	0
Orta hızlı büyüme Moleküler hedefli ilaçlar tedavi edilen akciğer kanseri, hormondan bağımsız meme ve prostat kanseri, renal hücreli karsinom, endometriyal ve over kanseri, sarkom ve diğerleri	2
İç organlar ya da beyine metastaz Dissemine metastaz: Plevral, peritoneal veya leptomeningeal yayılım varsa 2 puan	1
Laboratuvar verileri Anormal: CRP \geq 0.4 mg/dL, LDH \geq 250 IU/L, or serum albumin $<$ 3.7 g/dL ise 1 Kritik: trombosit $<$ 100,000 / μ L, serum kalsiyum \geq 10.3 mg / dL veya total bilirubin \geq 1.4 ise 2 puan	1
Performans durumu (ECOG* 3 veya 4)	1
Önceki kemoterapi	1
Multipl iskelet metastazı	1

Tablo 1. İskelet metastazı için prognostik faktörler (Kategori skorlaması) (44).

Kırık Tehdidi

Harrington kırık tehdidi (impending) risk faktörleri kriterleri olarak BT'de %50 üzerinde diafizyel korteks yıkımı; proksimal femurda 2.5 cm'nin üzerinde metafizyel lezyon, litik lezyon, trokanter minör avülziyon kırığı olarak tanımlamıştır (63). Subtrokanterik bölgede permeatif kemik yıkımı ve radyoterapi sonrası kalıcı ağrı kırık için önemli risk oluşturur (64).

Mirels skorlaması yerleşim, ağrı, lezyon tipi, boyut, kırık tehdidi (impending) risk faktörleri tanımlamıştır (65,66). Bununla birlikte, bu yöntem hastanın ömrünü hesaba katmaz ve hangi profilaktik cerrahinin kullanılmasının daha iyi olduğu hakkında bilgi vermez. Mirel skorlamasının (duyarlılık %91, özgüllük %35) özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle kırık riskini abarttığı ve hastaları bu nedenle gereği olmayan cerrahilere yönelttiği ileri sürülmektedir (65-67). 9 puan ve üstünde profilaktik internal fiksasyon yapılmalı, 8 puan: internal fiksasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Mirel sınıflamasının özgüllüğü düşük olduğundan hastayı gereksiz profilaktik çivilemeye açık hale getirmektedir (68).

BT görüntülerinde dayanıklılık analizleri yapılan yöntemlerin Mirels sınıflamasına göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler alanlarında daha üstün bulunduğu bildirilmiştir. Rutin kullanıma henüz girmeyen BT'ye dayalı yapısal rigidite analizinden elde edilen BT görüntülerinin sağlıklı kemik ile karşılaştırılması ve belirlenen zayıf noktaların torsiyon, bending ve aksiyel kompresyon kuvvetlerine karşı dayanıklılığının ölçülmesi esasına dayanır. Mirels

skorlamasına göre daha yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer sunar (68).

Profilaktik internal tespit ile bir kanser hastasının patolojik kırıktan korunmasının birçok avantajı vardır (63,64). Bunların başında kırık geçirmeyen hastalarının sağkalımlarının kırıklı hastalara göre daha uzun olması gelir (3,17,41-43). Kirkinis ve ark.'nın 462 kanser hastasına ait verileri retrospektif olarak derledikleri çalışmalarında patolojik kırık sağkalım süresini olumsuz etkileyen bağımsız bir değişken olarak ortaya konmuştur (25,26). Uzun intramedüller çivileme uzun kemiklerde daha az agresif olması, kapalı cerrahi olanağı, hızlı rehabilitasyon izin vermesi nedeni ile daha avantajlıdır. Plak femur dışındaki uzun kemiklerin metafizyel lezyonlarında tercih edilebilir (3). İntramedüller çiviler statik kilitlenmeli, kilitli plak ile rijid fiksasyon sağlanmalıdır. Komplikasyonların en aza indirgenmesi ve rekonstrüksiyonun dayanıklı olması ve hastanın kalan ömrü boyunca revizyon gerektirmemesi çok önemlidir (39). Fiksasyonun mümkün olmadığı eklem tutulumu veya epifizyal yerleşimlerde artroplasti yapılmalıdır (7,19).

Temel Cerrahi İlkeler

Metastatik patolojik kırığın tedavisi cerrahidir (3). Ortalama ömrü 3-12 ay olan hastalarda daha uzun süreli rehabilitasyona ihtiyaç duymayan daha az invazif cerrahi rekonstrüksiyon prosedürleri tercih etmek gerekir (7). Daha uzun yaşam beklentisine sahip hastalar için (12 ay) soliter metastazda metastazın rezeksiyonu yapılmasını ve protez rekonstrüksiyonu gibi dayanıklı rekonstrüksiyon prosedürlerini tercih edilmelidir (12).

Cerrahi işlem, beklenen yaşam süresi; alt ekstremitte lezyonlarında 6 hafta, vertebrada 2-3 ay, üst ekstremitte lezyonlarında 3 aydan fazla ise yapılmalı ve yapılacak cerrahi ikincil girişime gereksinim bırakmamalıdır (26,37). Olabildiğince erken cerrahi girişim yapılmalıdır (37,38). Konservatif tedavi terminal dönemdeki hastalara uygundur (36-41). Patolojik kırık sonrası sağ kalım için en önemli faktör primer tümörün prognozudur (43-45).

Metastatik kırıklar düşük enerjili travmalarla bazen de spontan olarak gerçekleşir. Yumuşak doku hasarı minimaldir. Metastatik kırık tedavisinde amaç, hastayı en kısa sürede kırık öncesi aktivite seviyesine ulaştırmaktır (23-26,36). Metastatik kanser bir sistemik hastalıktır, hasta global olarak değerlendirilmelidir (23-26,36,37). Enfeksiyon, kanama ve pulmoner emboli riski daha yüksektir (36-41). Metafizler kırıklarda genellikle çimentolu endoprotetik rekonstrüksiyon, diafizler kırıklarda genellikle tüm segmenti stabilize edici ve özellikle hastayı yatmaktan kurtarıcı olan intramedüller tespit uygulanır (3). Metastatik kemik hastalığında ortopedik tedavinin amacı metastatik bir ortamda ağrıyı hafifletmek, hareketliliği artırmak ve fonksiyonel bağımsızlığı sağlamaktır (17,38-41). Metastatik kemik hastalığının başlangıç zaman farkı yüksek olması sağkalım açısından pozitif prediktör olduğu tespit edilmiştir (28,31,48,61).

Planlamada hastanın daha önceki komorbiditeleri, hastanın immün sistemini baskılayan ve ya kardiyak fonksiyonlarını etkileyen mevcut kemoterapi rejimleri, özellikle hiperkalsemi ve koagülopatiyeye

yönelik rutin labratuvar değerleri, beslenme durumu ve önerilen cerrahi alanda yumuşak doku kılıfının bütünlüğü dikkatle incelenmelidir (13,14,18-20,22-25). Renal ve tiroid karsinomaları hızlı ve hayati tehdit edebilecek potansiyeldeki hacimlerde kan kaybı meydana gelebilir. Arteriyel embolizasyon intraoperatif kanama riskini en aza indirmek için ameliyat öncesi düşünülmelidir.

Uzun süreli sağkalımı olan hastalarda daha dayanıklı bir tespit seçme ihtiyacı vardır (6-9,11-13). Genellikle protez replasmanı osteosentetik cihazlarla karşılaştırıldığında daha düşük reoperasyon oranı ve daha düşük implant başarısızlığı ile daha güvenilir bir yöntemdir (69).

Protez rekonstrüksiyonunun osteosentetik cihazlara kıyasla daha yüksek bir komplikasyon oranı ile sunduğunu tespit edilmiştir (46,70). Özellikle alt ekstremitte ve vertebra metastazları varlığında hastanın 6 ile 12 haftalık yaşam beklentisi söz konusu ise internal fiksasyon uygulanmalıdır (6-9,11-13). Üst ekstremitede özellikle kısıtlı yaşam beklentisi olan hastalarda konservatif yaklaşımların başarı oranı daha yüksektir (6-9,11-13).

Soliter metastatik lezyon, primer tümörden en az 3 yıl sonra metastaz tespit edilmiş tümörler, primeri iyi prognoza sahip kanser türleri (iyi diferansiye tiroid, prostat, adjuvan tedavilere duyarlı meme, rektum, berrak hücreli renal, lenfoma, myeloma) Capanna tedavi değerlendirme kriterleri sınıf 1 olarak sınıflamış ve sınıf hastalar için primer tümör gibi amaç hem onkolojik hem de mekanik olarak uzun süreli kür geniş cerrahi sınırlar ile artiküler ya da interkalar rezeksiyon çimentolu mega protez/interkalar spacer ile

rekonstrüksiyon fibula, klavikula, sınıf 1'e ait skapula ve kosta lezyonları ile iliak kanat ve anterior pelvik ark lezyonlarına

geniş rezeksiyon önermiştir (71,72).

Capanna tedavi değerlendirme kriterleri önemli uzun kemiklerdeki patolojik kırık Capanna tedavi değerlendirme kriterleri sınıf 2, majör yük alan bir kemikte (önemli uzun kemik veya periasetabuler bölge) kırık tehdidini sınıf 3 olarak sınıflamıştır (71,72). Capanna tedavi değerlendirme kriterleri sınıf 2/3, epifizometafizer humerus/femur proksimal uç: erken fonksiyonel iyileşme geç dönemde hastalığın progresyonu nedeniyle gelişebilecek bir yetmezliğin önlemi. Rezeksiyon ve prostetik replasman ile agresif tedavi ameliyat sonrası radyoterapi

(RT) (3000 ile 5000 cgy). Dirsek, diz, ayak bileği kemiğin yarısından azını ilgilendiriyorsa küretaj, defektin çimento ile doldurulması ve plak osteosentez kemiğin yarısından fazlasını ilgilendiriyorsa distal humerus, distal femur ve proksimal tibia için eklem içi rezeksiyon ve prostetik rekonstrüksiyon ayak bileği için artrodezlokal adjuvanlar; fenol, kriyoterapi, ameliyat sonrası RT (3000 ile 5000 cgy). Capanna tedavi değerlendirme kriterleri sınıf 2 / 3, diafizer lezyonlarda ise beklenen sağ kalım, lokalizasyon, boyut, adjuvan tedaviye olan yanıtı göre tedavi seçilmektedir (71,72). Sınıf 2/3, diafizer 3-5 puan; minimal ya da basit osteosentez, 5-10 puan; güçlendirilmiş osteosentez, 10-15 puan; megaprotez ya da interkalar spacer önerilmektedir (71,72).

Tablo 2. Capanna tedavi değerlendirme kriterleri.

Tahmini yaşam	Biyomekanik	Defekt boyutu	Adjuvan tedaviye Tahmini yanıt
<1 yıl, 1 puan	Tibia, 1 puan	Küçük (1/3), 1 puan	Var, 0 puan
1-2 yıl, 3 puan	Femur ve humerus, 2 puan	Büyük (1/2), 2 puan	Yok, 3 puan
>2 yıl, 6 puan	Subtrokanterik ve Suprakondiler alan, 3 puan	Defektli veya patolojik kırık,3 puan	

Capanna tedavi değerlendirme kriterleri:

Tüm osteoplastik lezyonlar yapısal olmayan (yük taşımayan) kemiklerin (fibula, klavikula, sternum, kosta) osteolitik veya mikst lezyonları sınıf 4 olarak sınıflamıştır (8,71,72). Majör yük alan kemiklerde kırık tehdidi yaratmayan osteolitik lezyonlariliak kanat, anterior pelvis ve skapula lezyonları (sınıf 1 hastalar hariç) sınıf 4 radyoterapi ve onkolojik tedavi önermektedir (8,71,72).

Primeri bilinmeyen metastaz, akciğer, melanom, pankreas,mide, tiroid (undiferansiye) tahmini yaşam beklentisi 1 yıldan az iken, kolon, karaciğer, meme (adjuvanlara yanıtız), uterus (adjuvanlara yanıtılı) tahmini yaşam beklentisi 1 ile 2 yıl arası, tiroid (diferansiye), myeloma, lenfoma, meme (adjuvanlara yanıtılı), rektum, prostat, böbrek tahmini yaşam beklentisi 2 yıldan fazladır (26,40). Meme, tiroid, myeloma, lenfoma, prostat adjuvan tedaviye tahmini yanıt var iken, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer, uterus, pankreas adjuvan tedaviye tahmini yanıt yoktur (8,40). Bazı çalışmalar, ileri yaşın metastatik kemik hastalığı ile başvuran hastaların daha sonra sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur (28,33,35,62,73).

Alt Ekstremitte Metastazi Cerrahi Yönetimi

Pelvis Asetabulum

Pelvis omurgadan sonraki en sık metastatik karsinom alanıdır. Pelvik metastatik hastalık nadiren ameliyat gerektirir, ancak patolojik kırık, dayanılamayacak ağrı veya bazı tekli

metastaz gibi durumlarda cerrahi hasta için faydalı olabilir.

Enneking sınıflamasına göre pelvik kuşak 4 farklı bölgeye ayrılmıştır (74). Enneking bölge 1 ve 3 ekstremitenin ve gövdenin ağırlık taşımayan kemikleri (klavikula, göğüs kafesi ve fibula) gibi tedavi edilebilir (75). Bölge 1 ve 3'teki metastatik lezyonlar osteolitik olsalar bile pelvisin mekanik olarak stabilitesini ortadan kaldırmazlar (75). Periasetabular (bölge 2) lezyonlar kalça eklemine ilerleyici yıkımına sebep olarak mekanik yetmezlik meydana getirebilir (75). Enneking pelvis 2. Bölge uzun kemik eklem kısmı gibi tedavi gerektirir (humerus, femur, tibia) (75).

Asetabulum stabilitesinden ödün vermeyen kubbe, posterior kolon veya medial duvarın büyük bölümlerini içermeyen ve kırılma riski taşımayan ağırlı metastatik asetabular lezyonlar için ilk yönetim narkotik analjezikler, bifosfonatlar ve radyoterapidir (76).

Radyoterapi tedavisine rağmen ağrı devam eden hastalarda perkütan sementoplasti ve radyofrekans ablasyon da dahil olmak üzere girişimsel teknikler tedavi için kullanılır (76). Minimal invaziv tedaviler etanol ve termoterapi, radyofrekans ablasyon, elektrokemoterapi ve asetabuloplastidir.

Colman ve ark. perkütan asetabuloplasti ile açık rekonstrüksiyonu karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında tümör histolojisi, hangi tedavinin en uygun olabileceğini gösteren en önemli işaret olarak bulunmuştur.

Meme ve renal hücreli karsinom gibi daha iyi prognoza sahip olan primer kanser metastazları için açık

rekonstrüksiyon için daha uygun olabileceğini belirtmişlerdir (77). Daha agresif histolojileri olan hastalar metastatik akciğer karsinoması gibi kısa ömür beklentili hastalarda asetabuloplasti için daha uygun olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada ayrıca açık rekonstrüksiyonunkısa vadede ambulatuvar statünün restorasyonu ve muhafaza edilmesinde (77)kısa ve orta vadede ağrı kontrolünde daha güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır.

Asetabulum stabilitesinden ödün veren geniş metastatik lezyonların yanı sıra patolojik asetabular kırıklar veya radyoterapi dirençli tümörler bireyin genel durumu iyi olması ve ömrünün ≥ 3 ay olması koşuluyla cerrahi stabilizasyon için adaydırlar (76). Sağlam subkondral kemik ile asetabüler kubbe içerisinde kaviter bir lezyon lezyonun sementasyonu ile ve ardından TKP ile tedavi edilebilmektedir (76). Kubbe defekti olan medial duvar defektleri (tip 2) cuplarla (76) tedavi edilebilmektedir (76). Anterior ve/veya posterior sütunlardaki (yani tip 3 [tek kolon tutulumu], tip 4 [her iki kolon tutulumu]) defektler steinmann çimento takviyeli tka ve kafes desteği ile idare edilebilir (76). Çok kısa ömürlü (<3 ay) hastalar epidural analjezi için adaydır (76).

Sınıf	Lezyon yeri	Tedavi önerisi
0	Supra-asetabular defekt Asetabulum subkondral alana penetre olmamış	Ameliyatsız bakım Küretaj sementasyon ve güçlendirme amaçlı pin veya mesh tedavisi
I	Asetabulumu ilgilendiren lezyon fakat rim, lateral korteksler ve superior dome ve medial asetabular duvar sağlam	Küretaj defektin sementle doldurulması Klasik çimentolu total kalça artroplastisi Protrusio ring gerekebilirde gerekemeyebilirde
II	Medial duvar defektli	Sementli protrüzyo çageli total kalça artroplastisi
III	Rim yada dome eksikliği Lateral korteksler ve superior duvar defektli	kürete edilen supraasetabular kemge güçlendirici pinler uygulanması ile birlikte sementli protrüzyo çageli total kalça artroplastisi yada saddle protezi
IV	Tedavi için lezyonun rezeksiyonu gereken	saddle protezi veya allogreft asetabular protez total kalça artroplastisi kompozit rekonstrüksiyonu

Tablo 3: Harrington'un patolojik asetabulum lezyonları ve tedavi (78).

Harrington'un patolojik asetabulum lezyonları ve tedavi öneri sistemi yaygın kullanılan sistemdir (79). Harrington sınıf I'de (79) klasik çimentolu total kalça artroplastisi, Harrington sınıf II lezyonları antiprotrüzyon kap, çimentolu total kalça artroplastisi, harrington III lezyonları 4. 8 mm steinmannpinleri ile destekli antiprotrüzyonkap, çimentolu total kalça artroplastisi, Harrington sınıf IV

lezyonları girdlestone ya da saddle protezi ya da özel yapım protezler ile tedavi önerilmektedir. İliyumda yeterli kemik stoğu olan hastalar da kolonlarda devamlılığı sağlayacak eksiklikler mevcut ise saddle protezi ile tedavi edilebilir (76). Porous tantal kafes yapıları bu zor rekonstrüksiyon için rekonstrüksiyon aracı olarak stabilite sağlayabilir (76).

Sınıf	Uzun kemik	Pelvis
1	Soliter metastatik lezyon İyi prognoza sahip primer tümörler (iyi diferansiye tiroid, prostat, adjuvanlara duyarlı meme kanseri rektum, clear-cell renal, lenfoma ve myeloma) Primer odağı saptanmasında 3 yıl geçmiş tümörle	Soliter metastatik lezyon İyi prognoza sahip primer tümörler (iyi diferansiye tiroid, prostat, adjuvanlara duyarlı meme kanseri rektum, clear-cell renal, lenfoma ve myeloma) Primer odağı saptanmasında 3 yıl geçmiş tümörler
2	Patolojik kırık	Periacetabular patolojik kırık
3	Yük taşıyan bölgelerde kırık riski (impending kırık)	Supra-asetabular osteolitik lezyon
4	Multipl osteoblastik lezyon Nonstructural kemikte osteolitik yada mikst lezyon Yük taşıyan bölgelerde kırık riski (impending kırık) riski olmaması durumunda	Multipl osteoblastik lezyon Anterior pelvis ya da iliak kanatta osteolitik ya da mikst lezyon Büyük periasetabular osteolitik lezyon

Tablo 4. Muller DA, Capanna R.sınıflama sistemi (75).

Muller DA, Capanna (75) peri asetabular defektler için rekonstrüksiyona yol gösterecek bir dizi değerlendirme kriterleri sunmuşlardır (75). Sınıf 1, 2 ve 3'teki tüm hastalar, cerrahi tedavi için bir ortopedik onkologa öncelikli başvuruda bulunmalıdır cerrahi planlanmalıdır (75). Radyoterapi sonrası mekanik yetmezlik

yapan patolojik kırık, lokal progresyon veya failure durumunda cerrahiye yönlendirilmelidir (75).

Radyoterapiden sonra ağrı sebat ediyor ise minimal invaziv cerrahiye yönlendirilmelidir. Sınıf 1, 2 ve 3'teki hastalar cerrahi sonrası adjuvant tedavinin

değerlendirilmesi için bir onkolog ve bir radyoterapistle geri gönderilecektir (75). Sınıf 4'teki hastalar ilk önce konservatif

olarak kemoterapi, hormonoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilir (75).

Sınıf 1	Pelvis enneking zon 1,3	Geniş rezeksiyon	Rekonstrüksiyona gerek yok
	elvis enneking zon 2 P	Geniş rezeksiyon	Harrington prosedürü megaprotez Saddleprotez TKR büyük allogreft ile birlikte
Sınıf 2,3	Pelvis enneking zon 2	Marginal, intralezyoner geniş rezeksiyon	Harrington tip 1 defekt Küretaj Klasik çimentolu total kalça artroplastisi Harrington tip 2 defekt Reinforcement ring ve çimentolu total kalça artroplastisi Harrington tip 3 defekt Harrington prosedürü defekti sement veya greftle doldurup TKP Harrington tip 4 defekt Megaprotez Saddleprotez TKR büyük allogreft ile birlikte

Tablo 5. Muller DA, Capanna tedavi özeti (75).

Yaşam beklentisi	Defekt bulunan alan	Defektin büyüklüğü	Adjuvan tedaviye tanıt
<1 yıl=1 1-2 yıl=2 >2 yıl=3	Periasetabular=1	Büyük supra-asetabular yada medial duvar =2 Medial ve lateral duvar=4 Protruzyo asetabuli=6	Var=0 Yok=3
5 puan altında: küretaj Klasik çimentolu total kalça artroplastisi 5- 10 puan: kompleks kalça artroplastisi (reinforcement ring, harrington prosedürü 10-13 puan megaprotez Saddle protez TKR büyük allogreft ile birlikte			

Tablo 6. Muller DA, Capanna R. sınıf 2 ve sınıf 3 hastalarda tedavi planlaması (75).

Yaşam beklentisi	<1 yıl (1 puan)	1-2 yıl (2 puan)	2 yıl üstü (3 puan)
Metastaz kaynağı	Sebabı bilinmeyen melanoma Akciğer Pankreas Tiroid(undifferansiye) Mide	Kolon Adjuvanlara yanıtız meme Karaciğer Adjuvanlara yanıtız uterus	Kolon Adjuvanlara yanıt veren meme Karaciğer Adjuvanlara yanıt veren uterus

Tablo 7. Muller DA, Capanna yaşam beklentisi (75).

Adjuvant terapiyedyarlı (0puan)	Meme Tiroid Myeloma Lenfoma Prostat
Adjuvant terapiye dirençli (3puan)	Böbrek Gastrointestinal tumor Akciğer Uterus Pankreas

Tablo 8. Muller DA, Capanna R. adjuvan terapi (75).

Literatürdeki çalışmalar genel olarak büyük defektteki tedavi seçenekleri hakkında yoğunlaşmaktadır. Literatürde metastatik hastalığın vidalı-çimento (PMMA)-all-polietilen kap tekniği (80) ile yapılan asetabuler rekonstrüksiyon çalışmalarında tedavide nispeten başarılı ve ucuz rekonstrüksiyon opsiyonu olduğu

(80) fakat bu teknik yüksek başarısızlık oranları ile ilişkili olduğu görülmektedir (80).

Protrusio cageler (81)ek fiksasyona gerek kalmaksızın sabit fiksasyon sağlayabilir (81). Modifiye Harrington 3 pin tekniği pahalı implantlara ihtiyaç

duyulmadığı için etkin maliyetle (82) hastaları mobil hale getirerek, kişisel bakım ve destek ihtiyaçları çok azaltılır. Standart primer kalça protezi implantları kullanılarak, gerektiğinde çimento ve çelik mesh, tamamen dişli çelik çubuklarla zenginleştirilerek de uygulanabilir (82).

İleri periasetabular metastatik hastalıkta modifiye Harrington prosedürü postoperatif fonksiyonel puanlarda belirgin iyileşme sağlamıştır (83). Burch–Schneider cage bir protrusio implantasyonu (84) protrusio kafes implantasyonu hareketi artırarak asetabulumda metastatik hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini artırır ve ağrı azaltır. Dondurma konisi pelvis rekonstrüksiyonu pelvik devamsızlığı olan hastalarda yeni tip pelvik replasman (85) aracıdır. Mortalite oranı tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek olduğuna dair şüpheler mevcuttur. Metastazlara bağlı periasetabular yıkım hastalarında fayda sağlamakla birlikte bu protezi kullanarak ekstremitenin kurtarılması sağlanabilir. Daha pahalı pelvik endoprotezlere kıyasla kullanım esnekliği ve daha düşük komplikasyon oranları nedeniyle pelvik rekonstrüksiyon için tercih edilmelidir (85). Periasetabular metastatik karsinomda posterior asetabular kolon rekonstrüksiyonu için retrograd iskioacetabular steinmann pin ve sementli total kalça artroplastisi kombine edilebilir (86). Bu rekonstrüksiyonlar yeterince dayanıklıdır, çoğu hastanın ömrünü aşar ve ağrıyı etkili bir şekilde hafifletir (86). Porous tantalum rekonstrüksiyon destrüktif metastatik lezyonlar için kullanılabilen etkili bir metoddur (87). Defektli asetabular metastazlar için kullanılan saddle and periasetabular endoprotezi kullanabilmek için (88) en az 4 cm iliaks sağlam kemiğe ihtiyaç vardır.

Femur

İntertrokanterik femur patolojik kırıklarında DHS, plak vida ve sement veya femoral rekonsitriksiyon çivisi fiksasyon için yeterli proksimal kemik stoğu var ise kullanılır. Kırık kaynamaz ise implant yetmezliği gelişir. Kalkar replasmanlı uzun sementli stemli hemiarthroplasti mutlak stabilite sağlar (89). Megaprotez ile gerçekleştirilen proksimal femoral replasman trokanter minörün altına uzanan geniş tutulum varsa kullanılır (89).

Distal femur patolojik kırıklarında küretaj ve sementleme küçük metafizyel veya epifizyel ekzantrik defektlerde kullanılır. Küretaj sementleme plak vida fiksasyonu proksimal lezyon olmaksızın distalde fiksasyon için yeterli sağlam kemik olan olgularda kullanılır. Retrograd intramedüller femoral çivileme çivilemeye engel olmayan distal diafizel lezyonlarda kullanılır. Çivi proksimalinde kırık gelişebilir. Megaprotez ile gerçekleştirilen distal femoral replasman aşırı destrüksiyon varsa kullanılır (89).

Chandrasekar başarısız fiksasyonlu hastalarda ve proksimal femurun geniş litik tutulumu olan hastalarda modüler endoprotez cihazlarının kullanılmasını önermektedirler (90). Proksimal femur trokanter minör avülzyon kırığı olan vakalardaradyoterapiye rağmen geçmeyen ağrı ve skip lezyonlara dikkat edilmelidir. Wedin ve ark. özellikle proksimal femur üzerine odaklanıldığında osteosentezde (%16.2) protezlere (%8.3) göre daha yüksek bir reoperasyon oranı buldular (91). Proksimal femur 6 haftadan az sağkalım öngörülen ve yürüme potansiyeli olmayan hastalarda internal fiksasyon ile birlikte çimento (PMMA) uygulanabilir (92).

Sonuçları basit internal fiksasyondan farklı değildir. İntrakapsüler ise çimentolu bipolar protez, ekstrakapsüler ise proksimal femur rezeksiyonu uygulanabilir. Proksimal femurda total ve parsiyel protez uygulaması tartışmalıdır. Genel olarak sağ kalım 2 yıl üzeri ise veya asetabulum etkilenmiş ise total protez tercih edilir. Genellikle femur shaftında kilitli intramedüller çivi ve sement kullanılır. Sarahrudi ve ark. osteosentezle tedavi edilen hastaların %4.2'sinde endoprotez ile tedavi edilenlerin %4'ünde tümör progresyonunun ana komplikasyon olduğunu bulmuşlardır (29). Harvey ve ark. ameliyattan 1 yıl sonra bakıldığında endoprotez ile tedavi edilenlere kıyasla intramedüller çivi ile tedavi edilenlerde komplikasyon oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu buldular (93). Tiroid veya böbrek kaynaklı soliter diafiz lezyonlarında interkalar rezeksiyon yapılabilir. femur diafizi küçük lezyonlarda kapalı küretaj, sement, plak-vida kullanılabilir (92). Proksimal tibia metafizinde lezyonları olan hastaların küretaj ve simantasyon ile plak tespiti veya intramedüller çivi ile iyi şekilde tedavi edilebilir. Wedin ve ark.'nın çalışmasında intertrokanterik bölgedeki kırıklarda protez prosedürlerinin başarısızlık oranı %10.7 iken, osteosentetik cihazların başarısızlık oranı %25 idi (91). Subtrokanterik kırıklarda protez başarısızlık oranı %7.4, osteosentez başarısızlık oranı %12.5 idi. Dijkstra ve ark, 4 yılda implant failureyi endoprotik replasman için %10, femurda kullanılan osteosentezde %70 olduğunu bulmuşlardır (94). Kemik kırığı riski taşıyan veya ağrılı olan diafiz lezyonlarında tedavisi küretaj ile birlikte veya küretaj olmaksızın profilaktik çivi stabilizasyonu ve defektin çimento ile replasmanı tercih edilebilir (73).

Tibia

Proksimal tibia patolojik kırıklarında küretaj ve sementleme küçük epifizyal ve metafizyal ekzantrik defektler de kullanılır (89). Sadece patolojik kırık oluşturmak üzere olan kemiklerde mutlak stabilite sağlar. Lezyon ilerlese kırık oluşur. Küretaj, sementleme ve plak vida fiksasyonu distal uzunamı olmayan proksimalde sınırlı uygun lezyonlarda kullanılır (89). Kırık kaynaması olmazsa implant yetmezliği olur (89). Tibial intramedüller çivileme proksimal giriş için yeterince sağlam kemik doku olan distal metafizyel defektlerde kullanılır. Proksimal tibia replasmanı yapan megaprotezlerle gerçekleştirilen total dizartroplastisi ekspansil proksimal tibial tutulum da gereklidir (89).

Üst ekstremitte metastazı cerrahi yönetimi

Skapula

Skapular lezyonlar daha az yaygındır. Skapular metastazlar için skapula cerrahi rezeksiyonu ile ilişkili morbidite göz önüne alındığında ilk basamak tedavisi radyoterapi ve multimodal ağrı tedavisini içermelidir. Glenohumeral eklem tutulumunda cerrahi müdahale gerekebilir. Debulking, sementoplasti ve radiofrekans ablasyon eklem korunması istenen glenoid çevresinde küçük lezyonlarda özellikle yararlıdır. Skapular metastazların cerrahi tedavisine ilişkin endikasyonlar radyoterapi sonrası iyileşme başarısız olduğunda, büyük tümörlerde tolere edilemeyen kitlenin bası etkisini veya glenohumeral eklem tutulumundan kaynaklanan ciddi sakatlıklar cerrahi müdahaleyi gerektirebilir. Metastatik

hastalık için forequarter amputasyon çok işlevsiz bir uzuvu olanlarda, aksiller radyasyona bağlı tolere edilemeyen lenfödem veya ikincil anjiyosarkomun gelişmesine bağlı nadiren amputasyon gerekebilir.

Humerus

Humerus proksimal femurdan sonra uzun kemikler arasında semptomatik metastatik lezyonların en sık görülen ikinci alanıdır (73,92). Humeral stabilizasyon ile ilgili olarak wedin ve ark.ostesentetik cihazlara karşı protez kullanımı ile daha dayanıklı bir yapı olduğunu bulmuştur (30). Miyeloma semptomatik humeral lezyonların yaklaşık %20-25'ini oluşturur.

Humerusda metastaz gelişen hastalar için 1 yıllık sağkalım %30-40 ve 2 yıllık sağkalım %10-25 civarındadır. Humerus ağırlık taşımayan bir kemik olduğundan, humerusun semptomatik metastatik ve myelomatöz lezyonlarını radyoterapi, splintleme ve/veya geçici bir aktivite modifikasyonu ile tedavi etme olasılığı daha fazladır.

Proksimal humerusta omuz fonksiyonlarının korunması için endoprotezik replasman önerilir. Cannon proksimal humerusun endoprotez replasmanı ile rekonstrüksiyonun dayanıklı bir rekonstrüksiyon sunduğunu ve düşük bir revizyon oranının eşlik ettiğini bildirdi (97).

Proksimal humerus patolojik kırıklarında cerrahi seçenekler	Endikasyon	Humeral diyafiz patolojik kırıklarında cerrahi seçenekler	Endikasyon	Distal humerus patolojik kırıklarında cerrahi seçenekler	Endikasyon
Uzun stemli sementli hemiarthroplastisi	Epifizyel ve sınırlı metafizyel etkilenim	İntramedüller çivileme	Mid diafizler lezyonlar	Retrograd çift rod ve kemik sement	Lezyon proksimalinde gerçekleşen distal 1/3 kırıklar
Plak vida ve kemik çimentosu	Yeterli intakt proksimal kemik stoğunun bulunduğu metafizyel lezyonlar	Plak vida ve kemik çimentosu	İntramedüller çivileme için çok proksimal veya distalde olan lezyonlar	90:90 çift plak vida ve sement	Distal 1/3 kırıklar
Endoprotezik proksimal humeral replasman (EPHR)	Geniş epifizyel metafizyel ve proksimal diafizel yayılım vedestruksiyon	İnterkalar spacer endoprotezler	Segmental kemik kaybı	Tek plak vida ve sement desteği	Diğer tekniklerin kullanımı mümkün olmadığında
Allogreft protezik bileşim	EPHR ile aynı endikasyon daha uzun yaşama beklentisi olan hastalarda				

Tablo 9. Humerus cisim patolojik kırıklarına cerrahi yaklaşım.

Humerus metastazı konseravatif tedavi edilecekse kemik kaybının konsolidasyonunu veya patolojik kırıkların iyileşmesi için alttaki histolojinin adjuvan tedaviye (ya lokal ya da sistemik) yanıt vermesi gerekir. Patolojik kemik kırığı için düşük risk olduğu düşünülen veya anestezi alamayacak veya tedavi tolerans göstermeyen veya sınırlı ömür beklentisi olan hastalarda humerusun semptomatik lezyonlarında radyoterapi ile tedavi düşünülür. Tek fraksiyon terapisi daha az lokal toksisite ile ilişkilidir, ancak mutifraksiyon yapılan dozlara kıyasla daha yüksek tekrar tedavi ve tedavi sonrası artmış kırık oranları ile ilişkilidir. Humerus lezyonlarının tedavisinde Wedin ve ark. %6'lık bir endoprotez başarısızlık oranına kıyasla osteosentetik başarısızlık oranını %10 buldular. Osteosentezde; intramedüller çivilerin %7'sinde başarısızlık ve plak fiksasyonunun %22'sinde başarısızlık olduğunu saptadılar (30). Bifosfonatlar da dahil olmak üzere sistemik ajanlar, tedavinin genel başarısı üzerinde de etkili olabilir. Humerusta multipl miyelom metastazı konservatif olarak tedavi edilebilir. Fonksiyonel durum, aktivite beklentileri, el hâkimiyeti ve analjezik gerekler konservatif tedavi kararı üzerinde etkili olabilir. Metafizyoepifizyal proksimal humerus lezyonları, plak ve vida yapıları veya endoprotez rekonstrüksiyonları kullanılarak yönetilmektedir. Diyafizyal ve metafizodiyafiz lezyonları, intramedüller çivi fiksasyonu veya plak ve vida fiksasyonu, humerus distal lezyonları, plak vida veya dirsek artroplastisi teknikleri kullanılarak stabilize edilebilir. İntramedüller çiviler tuberkulum majusdan 2-3 cm uzakta, olekranon fossasının kabaca 5 cm proksimaline yerleşen lezyonlar için humerusta patolojik kırık

riskinde veya kırıkta stabilizasyon için ideal bir yöntemdir. Lezyonun proksimal-distal konumuna ek olarak, rijid fiksasyon için çivinin her iki tarafında 4-5 cm sağlam kortikal kemik gereklidir. Tümör debulking ve çimento ile güçlendirme eklenmelidir. Mümkün olduğunca, özellikle komple kırıklarda, proksimal ve distal kilitleme vidaları kullanılmalıdır (73).

Modüler tümör protezleri kullanılarak humerusun proksimal ve distal endoprotez rekonstrüksiyonu önemli tedavi seçenekleridir. İnternal fiksasyon yöntemlerinin kemikte dayanıklı stabilite ve ağrı azalması sağlama olasılığı düşük olduğunda düşünülmelidir. Humerusun protez rekonstrüksiyonu için endikasyonlar, humerus başının veya eklem eilenmesi ve artiküler kayıp, büyük segmental kortikal defektler, başarısız intramedüller çivi ve/veya plak ve vida stabilizasyonlarının revizyonu dur. proksimal humerus rekonstrüksiyonunda deltopektoral yaklaşım kullanılır. Proksimal humerus için protez seçimi proksimal kemik kaybı derecesi, hastanın yaşam süresi, yumuşak doku durumuna bağlıdır.

Totaldirsek artroplastisi, genellikle distal humeral metafizin daha büyük ve daha yıkıcı lezyonlarında troklea ve kapitellumun lezyonlarında, tümörün tamamen çıkarılması gereken distal humeral lezyonlarda tercih edilir. Total dirsek artroplastisi dirsek fonksiyonunun hızlı bir şekilde restore edilmesini sağlar. Önemli bir kısıtlılığı kaldırma kabiliyetlerinin azalmasıdır (10). Ekstremiteler distale metastazlar çok nadirdir. Bu bölgedeki çoğu metastaz

primer akciğer karsinomasından gelmektedir çoğu semptomatik ön kolmetastazı intralezyonel eksizyon ile tedavi edilebilir ve metil metakrilat ile plak stabilizasyonu artırılabilir. Çivi minimal invaziv bir tarzda yaklaşmakta olan kırığı stabilize etmek için de yararlı olabilir radyoterapi, iskelet metastazının diğer yerlerine benzer şekilde akrometastazın palyatif tedavisi için geçerlidir radyoterapiye eldeki toleransı biraz zayıf olsa da palyasyonda kullanımı bildirilmiştir.

Ekstremitte Metastatik Hastalıkların Palyatif Tedavi

İskelet metastazları için cerrahi olmayan tedavinin içeriği gözlem, hastalığın sistemik tedavisi, bifonotlar, radyoterapidir. Tedaviye uygun lezyonlar genellikle küçük lezyonlar, tesadüfen bulunan lezyonlar, iskeletin düz kemik lezyonları (kostalar, alt skapula), ağırlık taşımayan kemiklerdeki lezyonlar (normal günlük aktivitesi olan hastanın humerusu). Metastatik alana odaklanan iyonize radyasyonun kolajen proliferasyon döngüsünde yer alan kemik rejenerasyonunu, damar stromal doku üretimini, osteoblast /osteoklast remodellingi takiben, tümörü direk öldürdüğü düşünülür. Hastanın aldığı tedavi dozları tekli veya çoklu fraksiyonlarda olabilmektedir. Palyatif radyoterapide amaç;adjuvan RT'den farklı olarak daha kısa sürede daha az doz verilerek,kısa süreli tedavi protokolleri ile hızlı semptomatik iyileşmeyi sağlamaktır.Hastalığın ilerleyişini yavaşlatır, implant yetersizliğini önler. Postoperatif radyoterapinin kallus formasyonuna etkisi yoktur (95).

Radyasyon miktarı ile hücre ölümü sağlanabilen tümörlere radyosensitif adı verilir. Radyosensitif: daha düşük doz radyasyona duyarlı tümörler, myeloma, lenfoma, meme, prostat, renal hücreli karsinom ve sarkomlar radyoterapiye dirençli tümörlerdir. Radyoterapi uygulamaları tek doz hipofraksiyone uygulanabileceği gibi, standart 2 haftalık kürler halinde de uygulanabilir.Bu iki yöntem arasında üstünlük varlığı halen araştırılmaktadır. Yaygın kemik metastazı olan, narkotiklere yanıt vermeyen ağırlı metastazlarda, yaş < 75, Karnofsky performans skoru > 70, kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonları yeterli, yaşam beklentisi altı haftadan fazla olan hastalara yarım/tüm vücut radyoterapi uygulanabilir. Yanıt oranları lokal ışınlamaya benzer ancak yanıt 24-48 saat gibi kısa bir sürede başlar.Önerilen dozlar; üst vücut yarısı için 6-7 gy, alt vücut yarısı için 7-8 gy'dir.

Palyatif radyoterapi %60'ında ağrıyı azaltır, %25'inde tamamen yok eder. Ağırlı, komplike olmamış kemik metastazlarının palyasyonunda tek fraksiyone 8 gy önerilmekte. Tek fraksiyon sonrası tekrarlayan semptomlar yeniden irradie edilebilir. Palyatif radyoterapi de tek veya multipl fraksiyone radyoterapi arasında ağrı palyasyonu açısından fark saptanmamıştır (96).

Metastatik kırıkların önlenmesini amacıyla kırık riski bulunan metastatik hastalıkta destek tedavisi olarak radyoterapi tercih edilen palyasyon yöntemidir. Ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ağrı veren kemikte ağrıyı ortadan kaldırır, tümör büyümesini önler.İki farklı yolla DNA'ya hasar verir. Direkt etki: DNA'da sentez inhibisyonu ve fonksiyon kaybı indirekt etki: serbest radikallerin

oluşması (hidrojen, hidrojen peroksit vb.) Kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz, proliferatif fibröz doku (kollajen fibrilleri oluşur, kanlanma artar) osteoblastik aktivite artar, kemik trabekülleri çoğalır, kalsifikasyon ve mineralizasyon meydana gelir. Osteoklastik inhibisyon radyoterapi sonrası kırık riski ilk 4 ay yüksek, kemikte tekrar kalsifikasyon 1. ayda başlıyor 3. ayda pik yapıyor, remodelizasyon 6 ay sonra gelişir. Metastatik meme kanserinin başlangıçtaki sistemik tedavisi genellikle anti-östrojenik hormon uygulamasıdır. Hastalık hormonal tedaviye dirençli hale geldiğinde genellikle kemoterapi kullanılır. Meme kanseri tümörözenezine katkıda bulunan insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü 2'ye (her 2/neu) yönelik monoklonal antikolar palyatif tedavi için kullanılabilir (89). Meme kanserinin kemik metastazları radyoterapiye cevap verir. Tiroid kanseri metastazlı hastalar için radyoaktif iyot tedavisi tedavide önemlidir. Diferansiye troid karsinom (papiller, foliküler, miks papiller-foliküler, hurthle hücreli) tedavisinde öncelikle radyoaktif iyot uygulanır. Tekrar uygulama gereksinimi olursa EBRT uygulanır. EBRT başarısız olursa. Kemoterapiye geçilir. Medüller Tiroid Karsinomda EBRT uygulanır. anaplastik tiroid karsinomda multi ajan kemoterapi ve EBRT uygulanır (89).

Küçük hücreli akciğer kanseri kemoterapi ile tedavi edilir. Unrezektable küçük hücreli olmayan akciğer karsinomasının tedavisinde radyoterapiye ek olarak kemoterapi kullanılmasını önerilmektedir (89). Akciğer kanserinden metastazlar son derece kötü bir prognoz gösterir ve medyan sağkalım yalnızca 3-6 aydır. Kemoterapi multipl miyelomalı hastalar

için tedavinin temel noktasıdır(89). Otolog kök hücre transplantasyonu bu hastalarda sağkalım avantajı sağlar. Multipl miyelomda allojenik kemik iliği nakilleri gerekebilir. Kemikte tek plazmasitomu olan veya ekstramedüller plazmositomalı hastalar eksternal ışın radyoterapi ile tedavi edilmektedir (89). Metastatik renal karsinomun cerrahi dışı tedavisi için sınırlıdır. İmmünoterapi tartışmalıdır. İnterlökin-2, interferon-2 veya kombinasyonları tedavide kullanılabilir. Kemoterapinin etkinliği henüz saptanmamıştır. Renal metastazlar için radyoterapi ile ağrı giderilmesi hastaların %50'sinde gözlenir. Genellikle 60 Gy'den yüksek radyasyon dozları gereklidir. Radyoterapi yanıtının süresi sıklıkla sınırlıdır. Anti-anjiyojenikler metastatik renal karsinomun cerrahi dışı tedavisinde kullanılmaktadır(89).

Multiple myeloma tanı kriterleri pozitif olduğunda kemoterapi ve bifosfanat tedavisi başlanır. Sonrasında kemoterapi sabit doza geçilerek otolog kemik iliği nakli gerçekleştirilir. Kemiğin soliter plasmasitomunda rezeksizyon ve EBRT uygulanır (89). Bifosfonatlar osteoklastik apoptozu takiben osteoklastik geri alım yolu ile osteoklastik mekanizmanın aşırı aktivasyonunu durdurur (97,98). Metastatik hastalıkların tedavisinde bifosfonat kullanımını inceleyen kanıtların büyük bir kısmı, özellikle meme kanseri literatüründe görülür. 12 aylık kullanımı sonrası patolojik fraktürlerde anlamlı bir azalma olduğu kaydedilmiş, 24 ay sonra ortopedik cerrahi gereksiniminde azalma bildirilmiştir. Bifosfonatlar alkil zincirinde nitrogen varlığına göre etki eder itrogen içeren bifosfonat mekanizması; osteoklasttaki kolesterol yolağında etkili mevalonat için gerekli bir

enzim olan farnezil pirofosfat sentaz enzimini inhibe eder. GTPaz formasyonunun inhibe eder. Nitrogen içermeyen bifosfonat mekanizması; osteoklastların prematür ölümünü ve apoptozunu indükler. Toksik bir adenozin trifosfat analogu oluştururlar (99). Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır, patolojik kırık riskini azaltır. IV zoledronik asit en sık kullanılanıdır. Bifosfonatlar yaygın metastazı olup nonmekanik kemik ağrısı olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneğinitümör tipinden ve metastazın mekanizmasından (litik/blastik) bağımsız olarak etki göstererek analjezik ihtiyacı ve radyoterapi gereksiniminde azalma sağlar. Santini ve ark. metastatik renal hücreli karsinom için zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların, zoledronik asit ile tedavi edilmemiş hastalara kıyasla anlamlı olarak daha uzun bir medyan sağkalım oranına sahip olduklarını bulmuşlardır (100). Metastatik kemik hastalığında adjuvan tedavide meme kanseri ve multipl miyelomda tedavi protokollerinde yer almaktadır (101).

Metastatik prostat kanserinde sistemik tedavide metastatik prostat kanser tedavisini takiben endokrin terapi başlanır. Andojen supresyonu yapan ilaçlar kullanılır. Eğer hastalık hormon refraktör ise kemoterapi verilir (4). Denosumab kemik metastazlarında kullanılabilir. Denosumab, osteoklast maturasyonunu engeller. RANKL'ye karşı insan monoklonal antikordur. Rankl'nin inhibe edilmesi osteoklastik aktiviteyi baskılamaktadır. İskelet-ilişkili olayları önlemede en az zoledronik asit kadar etkilidir.

Prostat kanserli hastalarla, denosumab ile zoledronik asit

karşılaştırılarak yapılmış, denosumabın zoledronik aside göre ilk iskelet ilişkili olay gelişene kadarki süreyi daha fazla uzattığı bulunmuştur. Ayrıca, kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyinde daha fazla azalma sağlamıştır. 60 mg, subkütan, altı ayda bir yapılan denosumabprostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Metastatik prostat kanseri için spesifik anti-tümör tedavisi öncelikle hormonal manipülasyon yoluyla androjen baskılanmasından oluşur (89). Kemoterapi kombinasyonları son yıllarda hormona dirençli hastalığa karşı bir umut vermektedir. Bisfosfonatlar prostat metastazı ile ilişkili kemik ağrısını azaltmakta oldukça başarılıdır (89). Radyoterapi prostat kanseri için çok yararlıdır. Ağrılı tek lezyonda eksternal ışın radyoterapisi faydalıdır. Hastalarda birden fazla semptomatik yaygın kemik metastazı olduğunda sistemik radyonüklid terapi yararlı olabilir. Stronsiyum-89 sistemik radyoterapi için kullanılan en yaygın radyonükliddir(89).

Strontium-89 dichloride (89SR), samarium-153 lexdronam (153SM-EDTMP) kemik-spesifik radyofarmasötik ajanlar multipl ağrılı kemik metastazlarında kemoterapi, bifosfonatlar ve radyoterapiyle kombine edildiğinde daha etkili olmaktadır. Ağrı tedavisinde erken dönemde kullanımı, yeni metastaz gelişimini önleyerek kanser progresyonunu yavaşlatmaktadır. Böylece morbiditeyi azaltıp sağkalımı artırmak mümkün olabilir. Osteoblastik aktivitenin amplifiye olduğu hedef bölgelerde selektif olarak iyonize radyasyon salarlar. Hedefi olan CA-OH-apatit sklerotik metastazlarda yoğun olarak bulunur (prostat ca met, mikst sklerotik/litik meme met). Litaratürde kemik metastazı ile ilgili

çalışmalar devam etmektedir. TGF- β antikörünün meme kanserli hayvanda kemik kaybını azalttığı ve kemiğe metastazı engellediği saptanmıştır. Trombin inhibitörü olan argatroban verilen grupta metastaz daha az bulunmuştur.

Palyatif embolizasyon kanama kontrolünü, tümör büyümesinin engellenmesini, ağrının giderilmesini (tümör hacminin azalması, periost üzerindeki basıncın azalması) sağlar (102,103).

Primer veya cerrahiye/radyoterapiye adjuvan olarak kullanılabilir. Preoperatif embolizasyon tümörün devaskülarizasyonunu sağlar; cerrahi 24-48 saat içinde yapılmalı (rekanalizasyonu engellemek için), seri embolizasyon cerrahiye aday olmayan hastalarda ağrı palyasyonu ve tümörün daha fazla büyümesini engellemek için de kullanılır. Ağrı palyasyonu 4-6 hafta aralıklarla; semptomlar kaybolana ve/veya görüntüleme (anjio/BT/MR) tümörün vaskülaritesi kaybolana kadar uygulanır (1-9 ay). Embolizasyon sağkalıma etki etmez.

Palyasyon sağlar ve yaşam kalitesini belirgin olarak artırır. elektrokemoterapi yüksek intrinsik sitotoksik antikanser ajanların (bleomycin) lokal potansiyellerinin, lokal olarak salınan elektrik dalgalarıyla artırılmasıdır. Radyoterapinin artık etkili olamayacağı, cerrahinin ise zor veya tartışmalı olduğu (derin lezyon/küçük lezyon) durumlarda kemik metastazlarının kontrolü ve ağrı palyasyonu için kullanılabilir (104). Metastatik lezyona kemik iğne elektrotları yerleştirilerek elektrik dalga jeneratöründen 8 elektrik dalgası/100 mikrosaniyede gönderilir. Bleomycin 15 mg/m² elektrik dalgasından 8 dakika

öncesinden IV.verilir. Ablasyon yapılan bölgede osteojenik aktivitenin ve yapısal kemik bütünlüğünün 30 gün içerisinde geri kazanıldığı gösterilmiştir. Radyofrekans ablasyon termal ablasyona dayalı yüksek frekanslı radyodalgalardan (>10 khz) bir elektrot ucundan dokulara gönderildiği ve ısı enerjisinin dağıtıldığı yöntemdir. Derin yerleşimli (pelvis, omurga) metastazlara bağlı ağrının palyasyonunda iyi bir seçektir. 4-8 dakika 50°C'den yüksek ısı hücre ölümü için yeterlidir (105). Odaklanmış yüksek yoğunluklu ultrason (USG) tedavisinde amaç sitotoksik seviyeye ulaştıracak enerjiyi göndererek tümör hücrelerini nekroze etmektir. Odaklanmış yüksek yoğunluklu USG doku ısısını 1 saniyede 60°C üzerine çıkararak termal etkiyle koagülasyon nekrozu ile geri dönüşümsüz hücre ölümü sağlar (106).

Sonuçlar

Hastanın tedavi kararında temel belirleyici kırık riski ve yaşam beklentisidir. Kemik metastazlı bir hastaya yaklaşım tamamen kişiye özgüdür (26,36-40). Deplase kırık olan lezyonlarda, kırılma riski olan yük taşıyan kemiklerdeki lezyonlarda,vertebral kolonun mekanik kaybı açısından risk taşıyan spinal lezyonlar da ve konservatif tedaviye rağmen ilerleyici bir lezyonda,cerrahi göz önünde bulundurulmalıdır (26,36-40). Cerrahi müdahalenin birincil hedefleri lokal tümör yükünü kontrol eden, ani ve dayanıklı stabilite sağlayan, ağrıyı azaltacak ve günlük yaşam aktivitelerine hızlı bir dönüş sağlayacak bir prosedür sağlamaktır. Bu hedeflerden herhangi birinin başarısız olması genellikle revizyon ameliyatını gerektirir (3,17,41-45,53). Zaten yaşam kalitesi bozulmuş bireylerde tedavi sonrası iyileşmeyi uzatır. Ortopedik

tedavinin dayanıklı olması ve implant başarısızlığından dolayı reoperasyon ihtiyacını engellemesi gerekir. Revizyon operasyonları daha uzun yaşayan hastalarda meydana gelir (107,108).

Kaynaklar

1. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment: Springer Science & Business Media, 2013.
2. Ashford RU, and R. Lor Randall. Bone Metastases: Epidemiology and Societal Effect. *Metastatic Bone Disease*; Springer New York, 2016. 3-11.
3. Kirkinis MN, Lyne CJ, Wilson MD, Choong PF. Metastatic bone disease: A review of survival, prognostic factors and outcomes following surgical treatment of the appendicular skeleton. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2016;42:1787-97.
4. Agarwal MG, Nayak P. Management of skeletal metastases: An orthopaedic surgeon's guide. *Indian journal of orthopaedics* 2015;49:83-100.
5. Tins BJ. Bone metastases 2: pelvis and appendicular skeleton. *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions* Springer Berlin Heidelberg, 2009 481-502.
6. Kardamakis D, Vassilios Vassiliou, and Edward Chow, eds. *Bone metastases: a translational and clinical approach*. . Vol 12 Springer Science & Business Media, 2009.
7. Weber KL, Randall RL, Grossman S, Parvizi J. Management of lower-extremity bone metastasis. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88 Suppl 4:11-9.
8. Randall RL, ed. *Metastatic Bone Disease: An Integrated Approach to Patient Care*. Springer, 2015.
9. Ward R. *Metastatic Bone Disease: Forearm, Hand* Metastatic Bone Disease Springer New York, 2016 319-321.
10. Ashford RU, Pendlebury S, Stalley PD. Management of metastatic disease of the appendicular skeleton. *Current Orthopaedics* 2006;20:299-315.
11. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment reviews* 2001;27:165-76.
12. Clohisy DR. Metastatic bone disease: future directions. *Clinical orthopaedics and related research* 2003;S95-9.
13. Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *British journal of cancer* 2003;89:2031-7.
14. Zhang Q, Cai YB, Niu XH, Hao L, Ding Y. [Surgical management of metastatic disease of long bone]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2003;41:134-8.
15. Cirakli A, Dabak N, Gocer H. The analysis of operative metastatic tumors in the skeleton. *Foot/Ankle*;1:0.4.
16. van der Vliet QM, Paulino Pereira NR, Janssen SJ et al. What Factors are Associated With Quality Of Life, Pain Interference, Anxiety, and Depression in Patients With Metastatic Bone Disease? *Clinical orthopaedics and related research* 2017;475:498-507.
17. Piccioli A. CORR Insights(R): What Factors are Associated With Quality Of Life, Pain Interference, Anxiety, and Depression in Patients With Metastatic Bone Disease? *Clinical orthopaedics and related research* 2017;475:508-510.
18. Buga S, Sarria JE. The Management of Pain in Metastatic Bone Disease. *Cancer Control* 2012;19:154-66.
19. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, et al. Management of Metastatic Bone Disease Algorithms for Diagnostics and Treatment. *Anticancer research* 2016;36:2631-7.

20. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology* 2015;16:81-6.
21. Vilanova JC, Luna A. Bone marrow invasion in multiple myeloma and metastatic disease. *Radiologia* 2016;58 Suppl 1:81-93.
22. Nagykalnai T, Landherr L. [Management of bone metastases]. *Orvosi hetilap* 2014;155:217-25.
23. Vilanova JC, Luna A. Bone marrow invasion in multiple myeloma and metastatic disease. *Radiologia* 2016;58:81-93.
24. Coleman RE. The role of bone markers in metastatic bone disease. *Cancer treatment reviews* 2006;32 Suppl 1:1-2.
25. Coleman RE. Conclusion: Bone markers in metastatic bone disease. *Cancer treatment reviews* 2006;32 Suppl 1:27-8.
26. Capanna R, Piccioli A, Di Martino A et al. Management of long bone metastases: recommendations from the Italian Orthopaedic Society bone metastasis study group. *Expert review of anticancer therapy* 2014;14:1127-34.
27. Rougraff BT, Frassica FJ. Presentation and staging of metastatic bone disease. *Clinical orthopaedics and related research* 2003;415:129-31.
28. Wedin R, Falkenius J, WEiSS RJ, Hansson J. Surgical treatment of skeletal metastases in 31 melanoma patients. *Acta Orthop Belg* 2012;78:246-53.
29. Sarahrudi K, Greitbauer M, Platzer P, Hausmann J-T, Heinz T, Vécsei V. Surgical treatment of metastatic fractures of the femur: a retrospective analysis of 142 patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;66:1158-63.
30. Wedin R, Hansen BH, Laitinen M et al. Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the humerus. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2012;21:1049-1055.
31. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:1103-1109.
32. Dürr HR, Maier M, Pfahler M, Baur A, Refior HJ. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clinical orthopaedics and related research*. 1999;367:283-290.
33. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC musculoskeletal disorders*. 2010;11:145.
34. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1794-1801.
35. Weiss RJ, Tullberg E, Forsberg JA, Bauer HC, Wedin R. Skeletal metastases in 301 breast cancer patients:: Patient survival and complications after surgery. *The Breast* 2014;23:286-290.
36. Chang CY, Gill CM, Joseph Simeone F et al. Comparison of the diagnostic accuracy of 99 m-Tc-MDP bone scintigraphy and 18 F-FDG PET/CT for the detection of skeletal metastases. *Acta Radiol* 2016;57:58-65.
37. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. 18F-NaF-PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Seminars in nuclear medicine*. 2016;46:491-501.
38. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer

- imaging group. *Eur J Cancer*. 2014;50:2519-31.
39. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol*. 2016;55:59-67.
 40. Piccioli A, Spinelli MS, Forsberg JA et al. How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations. *BMC cancer*. 2015;15.
 41. Ghert M. CORR Insights(R): Can We Estimate Short- and Intermediate-term Survival in Patients Undergoing Surgery for Metastatic Bone Disease? *Clinical orthopaedics and related research*. 2016.
 42. Forsberg JA, Wedin R, Boland PJ, Healey JH. Can We Estimate Short- and Intermediate-term Survival in Patients Undergoing Surgery for Metastatic Bone Disease? *Clinical orthopaedics and related research*. 2016.
 43. Sorensen MS, Hovgaard TB, Hindso K, Petersen MM. Prognostic value of biochemical variables for survival after surgery for metastatic bone disease of the extremities. *J Surg Oncol*. 2016.
 44. Katagiri H, Okada R, Takagi T et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer medicine*. 2014;3:1359-67.
 45. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87:698-703.
 46. Ratasvuori M, Wedin R, Keller J et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surgical oncology*. 2013;22:132-138.
 47. Hansen B, Keller J, Laitinen M et al. The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthopaedica. Scandinavica* 2004;75:11-15.
 48. Nakayama R, Horiuchi K, Susa M et al. Clinical Outcome after Bone Metastasis (BM) Surgery in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC): A Retrospective Study of 40 Cases. *Japanese journal of clinical oncology* 2014:hyu099.
 49. Ghert M, Alsaleh K, Farrokhyar F, Colterjohn N. Outcomes of an anatomically based approach to metastatic disease of the acetabulum. *Clinical orthopaedics and related research*. 2007;459:122-127.
 50. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2000;82:642-642.
 51. Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, Jansson V, Dürr HR, Pietschmann MF. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC musculoskeletal disorders* 2012;13:232.
 52. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *Bone & Joint Journal* 2002;84:521-529.
 53. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006;12:6243-9.
 54. Weiss RJ, Forsberg JA, Wedin R. Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer: Indications, complications, and survival. *Acta orthopaedica*. 2012;83:74-79.

55. Forsberg JA, Wedin R, Bauer HC et al. External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. *BMC cancer*. 2012;12:493.
56. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D. Metastatic disease of the femur: surgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research* 2003:S230-44.
57. Creek AT, Ratner DA, Porter SE. Evaluation and Treatment of Extremity Metastatic Disease. *Orthopaedic Oncology*: Springer, 2014:151-170.
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5:649-55.
59. Weiss RJ, Wedin R. Surgery for skeletal metastases in lung cancer: complications and survival in 98 patients. *Acta orthopaedica* 2011;82:96-101.
60. Les KA, Nicholas RW, Rougraff B et al. Local progression after operative treatment of metastatic kidney cancer. *Clinical orthopaedics and related research*. 2001;390:206-211.
61. Szendrői A, Dinya E, Kardos M et al. Prognostic factors and survival of renal clear cell carcinoma patients with bone metastases. *Pathology & Oncology Research* 2010;16:29-38.
62. Satcher RL, Lin P, Harun N, Feng L, Moon BS, Lewis VO. Surgical management of appendicular skeletal metastases in thyroid carcinoma. *International journal of surgical oncology* 2012;2012.
63. Harrington KD. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management. *Instructional course lectures* 1986;35:357-81.
64. Piccioli A, Spinelli MS, Maccauro G. Impending fracture: A difficult diagnosis. *Injury* 2014;45 Suppl 6:S138-41.
65. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clinical orthopaedics and related research*. 2003:S4-13.
66. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989:256-64.
67. MIRELS H. Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989;249:256-64.
68. Damron TA, Nazarian A, Entezari V et al. CT-based Structural Rigidity Analysis Is More Accurate Than Mirels Scoring for Fracture Prediction in Metastatic Femoral Lesions. *Clinical orthopaedics and related research*. 2016;474:643-51.
69. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, Pritchard DJ, Sim FH, Shives TC. Metastatic Bone Disease: A Study of the Surgical Treatment of 166 Pathologic Humeral and Femoral Fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 1990;251:213-219.
70. Kelly M, Lee M, Clarkson P, O'Brien PJ. Metastatic disease of the long bones: a review of the health care burden in a major trauma centre. *Canadian Journal of Surgery* 2012;55:95.
71. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 2001;83:471-81.
72. Capanna R, and Domenico A. Campanacci. Indications for the surgical treatment of long bone metastases. *Textbook of Bone Metastases*. 2005:133-46.
73. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *Journal Of Bone And Joint Surgery-British*. 2001;83:471-481.

74. W. Enneking WD, M. Gebhardt, M. Malawar, and D. Pritchard, "A system for the classification of skeletal resections," *La Chirurgia degli Organidi Movimento*, vol.75, no.1, pp.217-240, 1990.
75. Muller DA, Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases. *Advances in orthopedics*. 2015;2015:525363.
76. Issack PS, Kotwal SY, Lane JM. Management of metastatic bone disease of the acetabulum. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2013;21:685-95.
77. Colman MW, Karim SM, Hirsch JA et al. Percutaneous Acetabuloplasty Compared With Open Reconstruction for Extensive Periacetabular Carcinoma Metastases. *The Journal of arthroplasty* 2015;30:1586-91.
78. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *The Journal of bone and joint surgery American*. 1981;63:653-64.
79. Quinn RH. Metastatic Disease to the Hip and Pelvis: Surgical Management." *Techniques in Orthopaedics* 22.2 (2007): 78-87.
80. Bernthal NM, Price SL, Monument MJ, Wilkinson B, Jones KB, Randall RL. Outcomes of Modified Harrington Reconstructions for Nonprimary Periacetabular Tumors: An Effective and Inexpensive Technique. *Annals of surgical oncology*. 2015;22:3921-8.
81. Clayer M. The survivorship of protrusion cages for metastatic disease involving the acetabulum. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468:2980-4.
82. Tillman RM, Myers GJC, Abudu AT, Carter SR, Grimer RJ. The three-pin modified 'Harrington' procedure for advanced metastatic destruction of the acetabulum. *Journal of Bone and Joint Surgery-British*. 2008;90B:84-87.
83. Ho L, Ahlmann ER, Menendez LR. Modified Harrington Reconstruction for Advanced Periacetabular Metastatic Disease. *J Surg Oncol* 2010;101:170-174.
84. Hoell S, Dedy N, Gosheger G, Dieckmann R, Daniilidis K, Harges J. The Burch-Schneider cage for reconstruction after metastatic destruction of the acetabulum: outcome and complications. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2012;132:405-410.
85. Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement EARLY RESULTS. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume* 2011;93B:684-8.
86. Lozano-Calderon SA, Kaiser CL, Osler PM, Raskin KA. Cemented Total Hip Arthroplasty With Retrograde Ischioacetabular Steinmann Pin Reconstruction for Periacetabular Metastatic Carcinoma. *Journal of Arthroplasty*. 2016;31:1555-1560.
87. Khan FA, Rose PS, Yanagisawa M, Lewallen DG, Sim FH. Surgical Technique: Porous Tantalum Reconstruction for Destructive Nonprimary Periacetabular Tumors. *Clinical orthopaedics and related research* 2012;470:594-601.
88. Benevenia J, et al. "Treatment of advanced metastatic lesions of the acetabulum using the saddle prosthesis." *Clinical orthopaedics and related research* 426 (2004): 23-31.
89. Damron TA. . *Oncology and basic science*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
90. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu AT. Modular endoprosthetic replacement for metastatic tumours of the proximal femur. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2008;3:1.
91. Wedin R, Bauer HC. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal

- femur. *Bone & Joint Journal*. 2005;87:1653-1657.
92. Quinn RH, Randall RL, Benevenia J, Berven SH, Raskin KA. Contemporary management of metastatic bone disease: tips and tools of the trade for general practitioners. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1887-1895.
 93. Harvey N, Ahlmann ER, Allison DC, Wang L, Menendez LR. Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 2012;470:684-691.
 94. Dijkstra S, Wiggers T, Van Geel B, Boxma H. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *The European journal of surgery. Acta chirurgica*. 1994;160:535-42.
 95. Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clinical Oncology*. 2011;23:399-406.
 96. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:1423-1436.
 97. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:3150-7.
 98. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:1458-1468.
 99. Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer cell*. 2002;1:117-123.
 100. Santini D, Procopio G, Porta C et al. Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey. *PLoS ONE* 2013;8:e83026.
 101. Einhorn TA, Buckwalter JA, O'Keefe RJ. *Orthopaedic basic science: foundations of clinical practice*: Amer Academy of Orthopaedic, 2007.
 102. De Vries MM, Persoon AC, Jager PL et al. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin. *Thyroid*. 2008;18:1277-84.
 103. Rossi G, Mavrogenis A, Casadei R et al. Embolisation of bone metastases from renal cancer. *La radiologia medica*. 2013;118:291-302.
 104. Giardino R, Fini M, Bonazzi V, Cadossi R, Nicolini A, Carpi A. Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2006;60:458-462.
 105. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:300-306.
 106. Zhou Y, Zhai L, Simmons R, Zhong P. Measurement of high intensity focused ultrasound fields by a fiber optic probe hydrophone. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2006;120:676.
 107. Miller BJ, Soni EEC, Gibbs CP, Scarborough MT. Intramedullary nails for long bone metastases: why do they fail? *Orthopedics* 2011;34:274.
 108. Wedin R, Bauer HC, Wersäll P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clinical orthopaedics and related research*. 1999;358:128-139.

