



Meme kanseri kemik metastazlarının tanı ve tedavisi

Breast cancer metastasis to bones –diagnosis and treatment

Ulukan İnan, Aytek Hüseyin Çeliksöz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Meme kanserli hastalarda en sık metastaz görülen bölge/alan iskelet sistemidir. Meme kanserinden kaynaklanan kemik metastazı; ağrı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemiyi içeren ‘iskelet-ilişkili olaylar’ ile bağlantılıdır. Bu ciddi iskelet-ilişkili olaylardan hastaları korumak, hastaların hayat kalitesini artırmak ve sağkalımını uzatmak için erken tanı veya erken koruyucu tedavi gereklidir. Hastanın tanı ve uygun tedavisindeki gecikmeler, yaşam kalitesinin düşmesine ve özürlülük durumu oluşmasına neden olacaktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, sitokinezis 4 de-dikatörünün erken meme kanserinde kemik metastazı riski açısından potansiyel bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Memenin kemik metastazı olduğu durumlarda; bisfosfonatlar, denosumab, analjezikler, hormonal tedaviler, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Bütün bu tedavi seçeneklerinin son hedefi, hastaların metastaz olmadan önceki sosyal fonksiyon seviyelerine bir an önce gelebilmeleridir. Bu makalenin amacı, meme kanseri nedeniyle iskelet sisteminde metastatik hastalığı olan bir hastanın multidisipliner olarak tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesidir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri; metastatik kemik hastalığı; prognoz; klinik seyir

Skeleton is the most frequent site of metastases in patients with breast cancer. Bone metastases from breast cancer are associated with skeletal-related events (SREs) including pain, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia. To avoid serious SREs causing impairment in quality of life and survival, early diagnosis and prophylactic approach are required. Delays in the diagnosis and appropriate treatment of the patient will lead to a decrease in the quality of life and cause disabilities. Recently, some studies have focused on dedicator of cytokinesis 4 as a potential biomarker for risk of bone metastasis with early breast cancer. Treatment options for metastatic bone disease for these patients include bisphosphonates, denosumab, analgesics, hormonal therapy, radiotherapy, and surgical techniques. The ultimate goal of all these treatment modalities is to get patients back to their previous level of function as soon as possible. The purpose of this article is to discuss the evaluation of patients with breast cancer metastasis, and their orthopaedic treatment as a part of a multidisciplinary team.

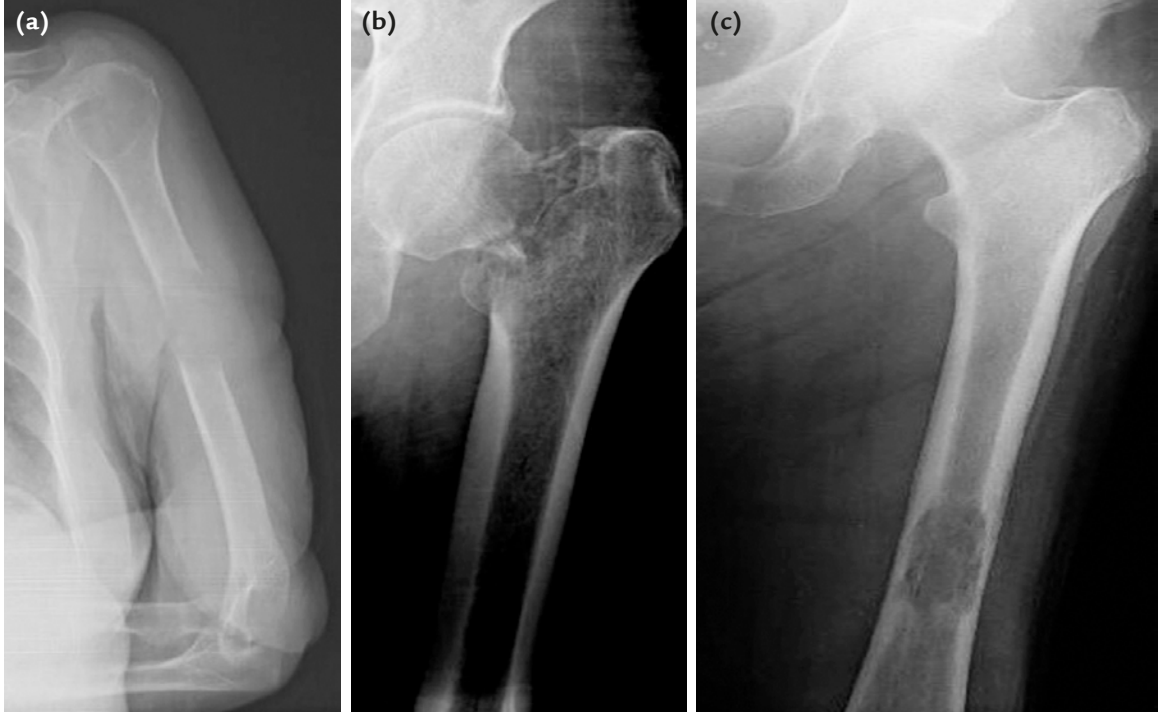
Key words: breast cancer; metastatic bone disease; prognosis; clinical course

Kemik; meme, prostat ve tiroid gibi kanserlerin en yaygın metastaz yaptığı bölgedir. Özellikle meme kanseri kemiğe metastaz yapmayı sıklıkla sever ve araştırmalarda primer meme kanserlerinin %60-75'inin tanısının kemik metastazları ile konulduğu gösterilmiştir.^[1] Ciddi kemik ağrıları, patolojik kırıklar, sinir basıları, kemik metastazlarının yaygın belirtilerindedir. Kemik metastazları, artmış iskelet sistemi komplikasyonuna ve hastaların yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olur. Ancak, kemik metastazı yapmış meme kanserleri her zaman semptom vermeyebilir ve bu nedenle atlanabilir. Bununla birlikte, meme kanserli hastaların ölüm sonrası incelemelerinde %70'lere varan kemik metastazları bulunmuştur.^[2]

Meme kanserinin iskelet sisteminde oluşturduğu tüm olumsuzluklarla başa çıkmak, hastanın hayat kalitesi açısından oldukça önemlidir. Bu durumlara yönelik tedavilerde, lokal (radyoterapi, cerrahi) ve sistemik (hormonoterapi, kemoterapi, antiosteolitik tedavi) seçenekler mevcuttur. Son yıllarda, bisfosfonat tedavisinin iskelet sistemi komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.^[3]

HEDEFLER

Meme kanserinin ortaya çıkardığı kemik metastazları; inatçı ciddi ağrı, patolojik kırık, spinal kord ve sinir basısı, hiperkalsemi, kemik iliği aplazisi ile sonuçlanabilir ve



Şekil 1. a–c. Meme kanserine ikincil; humerus lateral görünümü, orta hatta defektif osteolitik alan (a); femur proksimalinde osteoblastik metastaz görünümü ve patolojik kırık (b); femurda geniş tutulumla, osteosklerotik ve litik lezyonların karışık görünümü (c).

bu durumlar “iskelet ilişkili olaylar” olarak tanımlanır. Özellikle meme kanseri için, kemik en sık metastatik bölgedir. Kemik metastazı ve iskelet sistemiyle ilişkili durumlar mevcutsa, tedavinin; ağrıyı kesmek, fonksiyonu korumak veya restore etmek, iskelet stabilizasyonu ve lokal tümör kontrolü olmak üzere dört ana amacı olur.^[4] Her ne kadar bu tedavi yöntemlerinin agresifliği ile ilgili sorular sorulabilirse de, sağlık hizmeti veren hekimlerin, metastaz tanısı almış hastalarında yaşam süresinin giderek arttığını bilmeleri gerekir. Kemik metastazı yapmış meme kanseri hastası için ortalama (medyan) sağkalım 24 ay ile 54 ay arasında değişmektedir.^[5] Bu durum, tedavi seçeneklerinin güncel takip edilmesinin ve detaylı hale getirilmesinin önemini vurgular.

DEĞERLENDİRME

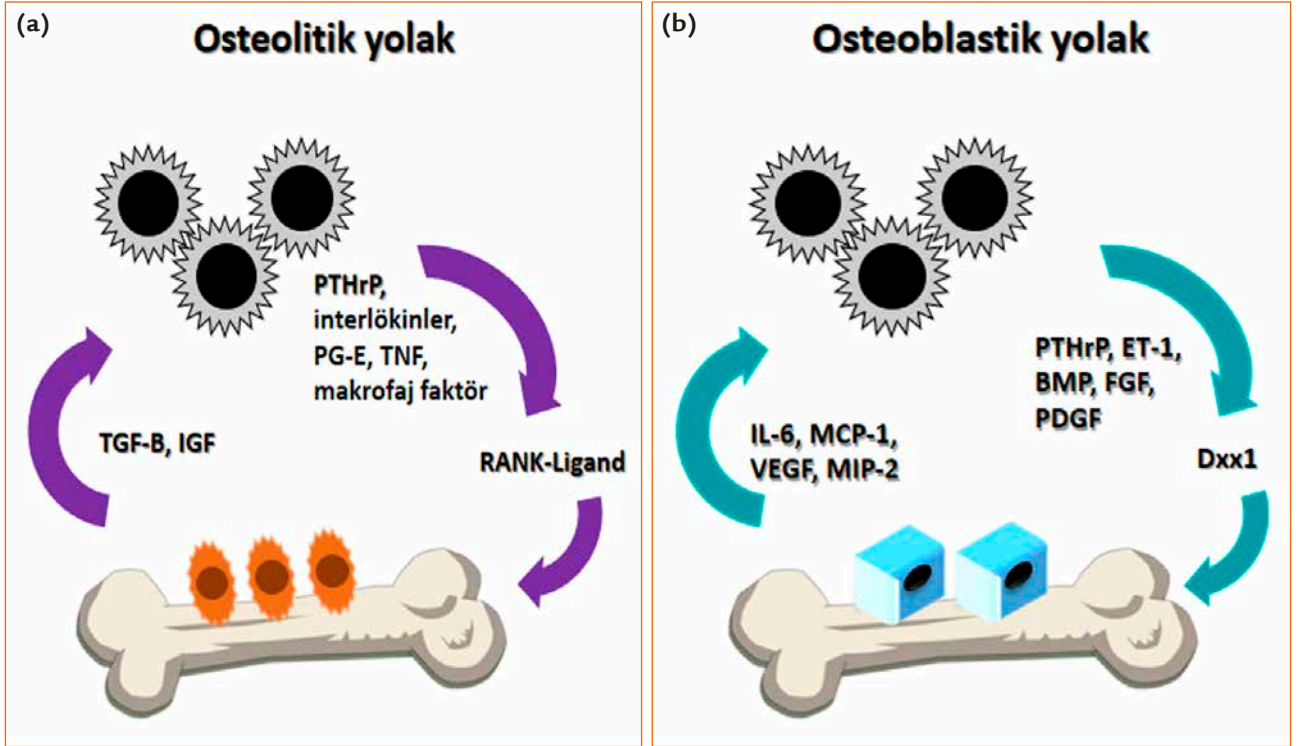
Genellikle kökeni bilinmeyen kemik lezyonlarında iyi bir anamnez, muayene ile başlamalı; bunu laboratuvar (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı [ESR], C-reaktif protein [CRP], prostata özgü antijen [PSA], serum ve idrar elektroforezi) ve görüntüleme (röntgen), ardından tüm vücut kemik sintigrafisi takip etmeli; daha sonra, ileri tetkikler (manyetik rezonans [MR] görüntüleme, bilgisayarlı tomografi [BT],

pozitron emisyon tomografisi - bilgisayarlı tomografi [PET-BT], meme görüntülemesi) ve en son, kesin tanı için biyopsi yapılmalıdır.

Primer meme kanseri olan, kemik ağrısı gelişen, röntgende çoklu osteolitik, osteosklerotik veya karışık tip lezyonları saptanan, kemik taramada birden fazla bölgeyi tutan, asimetrik tutulumu olan, artmış biyobelirteçleri olan hastaya biyopsi gerekmezken, bazen biyopsi olmasına rağmen tanı kesinliği için ileri testler gerekebilir.

Asemptomatik, röntgen bulgusu dahi olmayan, kemik taramada metastazdan şüphelenilen olgularda tanı çok daha zordur. Osteoporoz zemininde vertebra kırığı bu şekilde ortaya çıkabilir. Hattâ iki tanı birlikte de görülebilir. Bu durumlarda kemik biyopsisi pratik ve başarılı olmaz; tanıyı belirleyebilecek yöntem seri kemik taramaları olacaktır.

Kadınlarda teşhisi en zor olgulardan bazıları da, kemik taramasında birkaç tutulum alanı olan, fakat asemptomatik veya minimal radyolojik değişikliği saptananlardır. Bu gibi durumlarda, BT veya MR rehberliğinde biyopsi yardımcı olur. Bazen, primer meme kanseri tanısı olan hastalarda kemiğe metastaz yapmış ikinci bir kanser de olabilir (Şekil 1).



Şekil 2. Meme kanserinin kemik metastazında osteolitik (a) ve osteoblastik (b) yollar.^[7]

Böyle zamanlarda, genellikle kemik metastazı olan olgularda, biyopsi ciddi olarak düşünülmelidir.^[6]

Kemik Metastazının Patofizyolojisi

Kang ve ark.'nın fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, transkripsiyonel proliferatif edici faktör CXCR4 ve invazyonda gözlenen MMP1 ile, anjiyogenez ve osteoliz genlerinin oluştuğu gösterilmiştir.^[3] Fareler ve insanların genetik benzerliklerinden yola çıkılarak önleyici tedaviler geliştirilmektedir. Meme kanser hücreleri paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP) salgılayarak, osteoblastlardan salınan reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand / osteoprotegerin (RANK-L/OPG) salınımına zarar verir ve RANK-L salınımını artırarak osteoklast fonksiyonunu artırır. Bu da kemik rezorpsiyonunun artmasına ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforme edici büyüme faktör-beta (TGF-β) ve kalsiyum gibi faktörlerin aşırı salınımına neden olur (Şekil 2). Bu dengesiz salınım, tümörün çoğalmasına, kemikte yapım yıkım dengesizliğine ve hattâ patolojik kırıklara neden olur.^[6]

Kemik Metastazının Tahmini

Primer meme kanserinin kemik metastazı tanısı için kemik iliği aspirasyon incelemesi ile yeterli oranda

başarı sağlanamadığından, rutin kullanımda önermek için yeterli kanıtın olmadığı belirtilmiştir.^[8]

Kemik belirteçleri N- veya C-telopeptidlerin klinik olarak geniş bir kullanım alanı yoktur, bu peptidlerin seviyelerinin kemik ağrısı ile ilişkisi gösterilmiştir.^[9]

Son dönemlerde yapılan araştırmalarda sitokinezis 4 dedikatörünün (*dedicator of cytokinesis 4, DOCK4*) önemli bir prognostik ve öngörülse belirteç olduğu gösterilmiştir.^[10,11]

MEMENİN KEMİK METASTAZLARINDA TEDAVİ

Meme kanserinden kaynaklanan kemik metastazında optimal tedavi, lokal ve sistemik anti-kanser tedavisi içerir. Bu tedavi için ortopedik onkologlar, radyasyon onkologları, palyatif bakım uzmanları ve radyologları içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.^[12] Tedavi, ağrıyı ve özürülülüğü azaltmak, yaşam kalitesini artırmak gibi palyatif yaklaşımlara veya iskelet-ilişkili olayları önlemeye yöneliktir.

Kemik metastazı ile en uygun şekilde başa çıkmak için başlangıç hedefleri göz önüne alındığında; genel olarak tedavi seçenekleri, 'cerrahi olan' ve 'cerrahi olmayan' olarak ikiye ayrılır.

Cerrahi olmayan tedavi (Tablo 1); radyasyon tedavisi, bisfosfonat ve kemik aktif ajanların kullanımı, kombine birkaç tedavi veya sadece hastayı izlemek olabilir.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, kemikteki hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite ile bağlanarak normal kemik ve patolojik kemikte rezorpsiyonu azaltır. Bunların ilk hücresel etkisi osteoblast üzerinden olur; osteoblast üzerinden salgılattığı RANK-L/RANK/osteoprotegerin aksı üzerinden osteoklast fonksiyonunu kontrol eder. Pamidronat, klodronat, zoledronat ve ibandronat sık kullanılan moleküllerdendir. Pamidronat ve aminobisfosfonat oral olarak kullanılmaz. Uzun dönem bisfosfonat kullanımları hastalar, bu moleküllerle birlikte takviye kalsiyum (1–1,5 g/gün) ve vitamin D₃ (1000 IU/günlük) almalıdırlar. Ayrıca, bisfosfonatlar hücre proliferasyonunu ve apoptozis ile hücre ölümünü inhibe eder.^[6,7,13] Bisfosfonatlar, kemik ağrıları ve kemik metastazlarında giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

Denosumab

Tamamı humanize edilmiş monoklonal antikor subkutan olarak yapıldığında, yarı ömrü iskelet üzerinde 12 haftaya ulaşabilir. Denosumab RANK (osteoklastlarda eksprese olur) nükleer reseptör aktivatörüne karşı gelir ve RANK-L (osteoblastlarda üretilir) etkileşimini önleyerek osteoklast görevine de engel olur.^[13] Dev hücreli tümörün tedavisinde geniş yer tutan denosumabın subkutan, zoledronatın intravenöz olarak kullanımının yararı gösterilmiştir.^[6,13]

Eksternal Radyasyon Terapisi

Kemik ağrısı ve lokal kanser progresyonunda kullanılır. Cerrahi olmayan tedavi algoritmasında sorulacak sorular “İyileştirmeyi destekliyor mu?”, “Stabiliteye katkısı var mı?” ya da “Hastalık kötüleşecek mi?” dir.

Cerrahi Tedavi

Kemik metastaz tedavisinde karar vermek, her onkolojik cerrah için kafa karıştırıcı olabilir. Günümüzde, karar vermeyi kolaylaştıracak skorlama sistemleri cerrahları bir miktar rahatlatmıştır. Hastanın iç organ metastazını göz önüne alarak hastanın hayatta kalma oranını anlatan Katagiri skorlama sistemi, radyolojik değerlendirme ile kemiğin kırılma ihtimalini gösteren Mirels skorlama sistemi, ameliyat sonrası hastanın fonksiyonel indeksini gösteren Kas İskelet Sistemi Tümör Grubu (MSTS) puanlaması, günümüzde ortopedik onkologları cerrahi öncesi ve sonrası karar vermede rahatlatan skorlama sistemleridir.^[14–16] Hastanın sağkalım beklentisi vertebra için en az altı, uzun kemik için en az üç ay ise hastaya cerrahi plan yapılmalıdır.

Metastazın kemikteki anatomik tutulum alanına, kanserin yayılımının genişliğine, metastatik kanserin yumuşak doku tutulumuna, tümörün radyoterapi ve kemoterapi duyarlılığına, tümörün biyolojik davranışına göre amputasyon veya rekonstrüksiyon, ortopedik onkoloğun karar vermede bir sonraki adımıdır. Terminal dönemdeki, cerrahi kaldıramayacak hastada, cerrahi sahada enfekte yara, akut derin ven trombozu ya da nörovasküler yapıların geniş tutulumu durumunda cerrahi düşünülmemelidir.

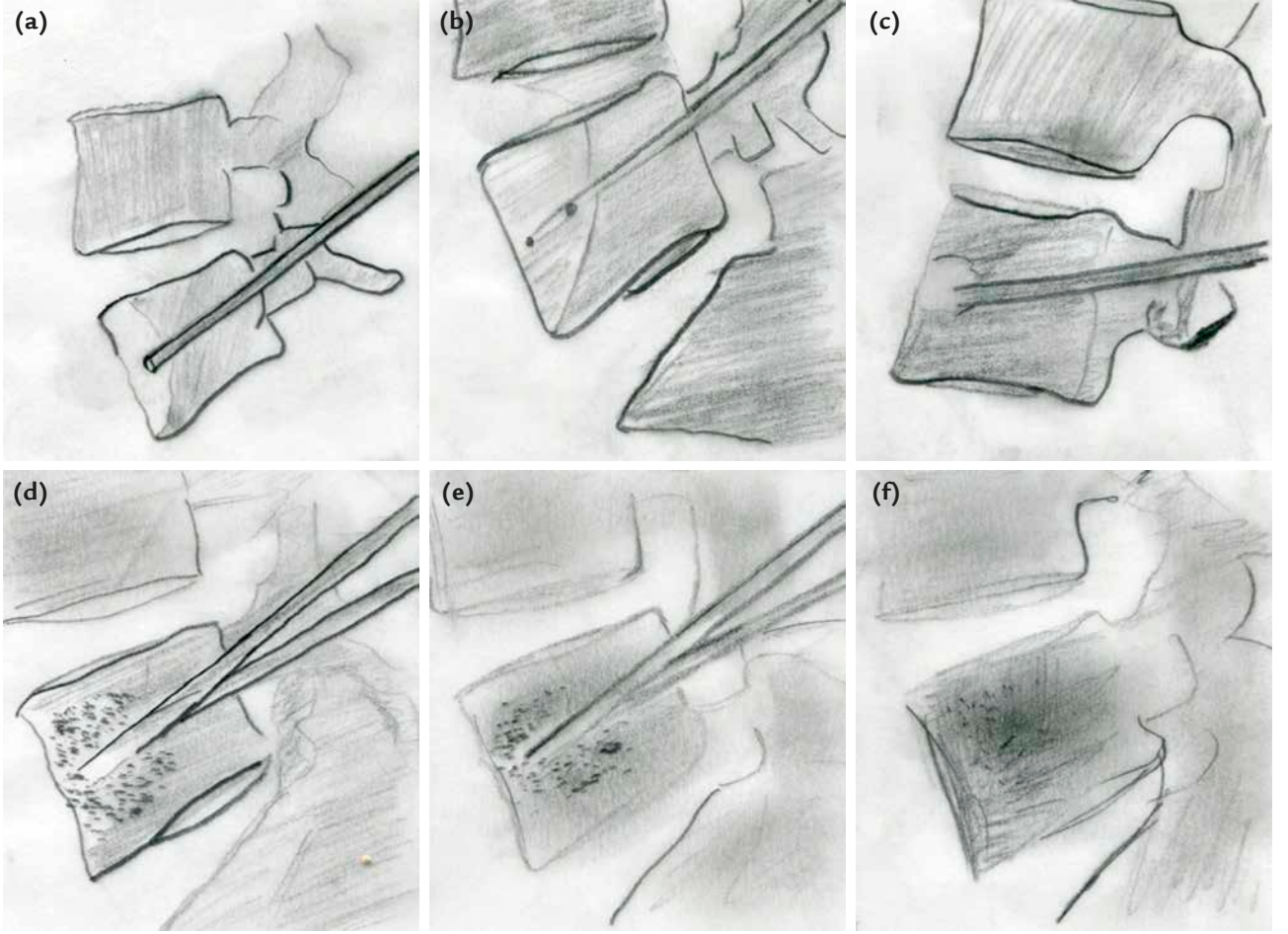
Ortopedinin diğer tüm alt dallarında olduğu gibi, tümör cerrahisinde de tanı ve tedavide minimal invaziv işlemler tartışılmaktadır. Termal ablasyon, MR yardımcı yüksek enerjili ultrasonografi, vertebranın/omurun kemik çimentosu (polimetilmetakrilat –PMMA) ile güçlendirilmesi, selektif arteriyel embolizasyon, Y⁹⁰ radyo-embolizasyon gibi işlemler literatürde bildirilmiştir (Şekil 3).^[17]

Cerrahi işlem; kırık olduğunda mümkünse en erken zamanda, kırık olacak ise hastanın fonksiyonu bozulmadan, kırık hematoma ile çevredeki dokular kirlenmeden, anatomik yer belirteçleri bozulmadan yapılmalıdır (Şekil 4). Profilaktik cerrahi için Mirels sınıflaması,

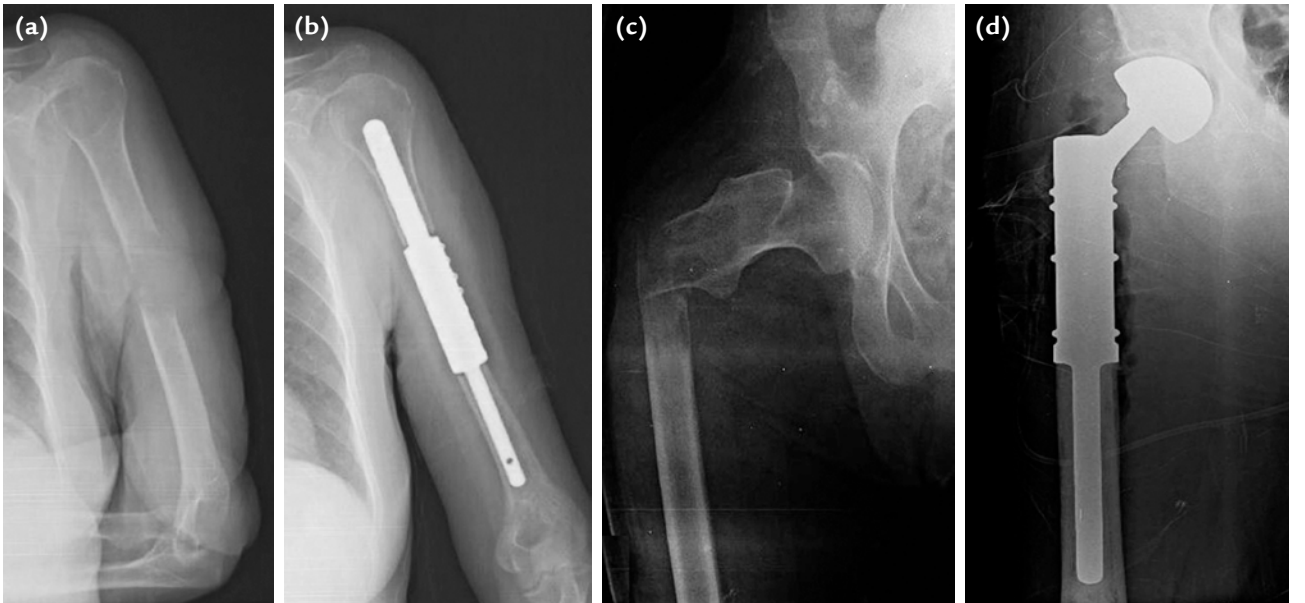
Tablo 1. Memenin kemik metastazının cerrahi olmayan tedavi seçenekleri¹²

İskelet ilişkili olay	Tedavi yöntemi	Etkisi
Kemik ağrısı	NSAİİ, opioidler Bisfosfonatlar, denosumab Radyasyon tedavisi	Analjezik etki Patolojik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu Tümör bükülmesine karşı analjezik etki
Patolojik kemik kırığı	Cerrahi Radyasyon tedavisi	Kemik kırığı stabilizasyonu Lokal rekkürrensi engellemek için destek tedavisi
Spinal kord kompresyonu	Bisfosfonat, denosumab Steroidler	Profilaksi Vasküler membranların stabilizasyonu, ödem ve inflamasyonu azaltmak
Hiperkalsemi	Bisfosfonat, denosumab Hidrasyon, loop diürez Bisfosfonat, denosumab	Profilaksi Renal kalsiürezis Patolojik kemik rezorpsiyonu engellemek

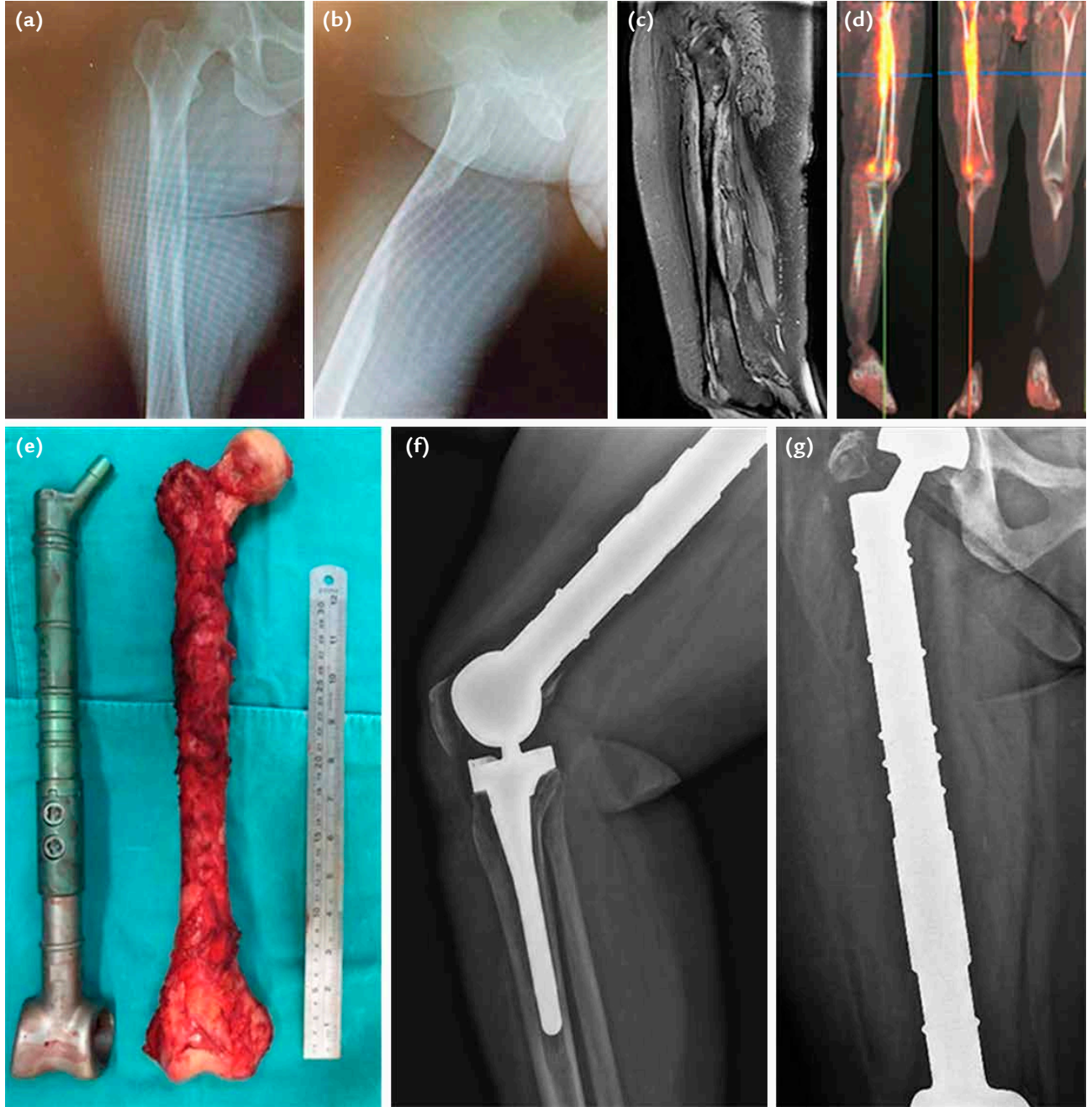
NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar



Şekil 3. a-f. Patolojik vertebra çökme kırığı sonrası PMMA ile minimal invaziv güçlendirme.^[17]



Şekil 4. a-d. Humerusa osteolitik metastaz yapmış meme kanserli hastanın radyolojik görünümü (a). Aynı hastanın interkalar modüler endoprotez ile tedavisi (b). Primer meme kanserli hastanın femur proksimalinde patolojik kırık oluşmuş grafisi (c). Bu hastanın proksimal femur rezeksiyon protezi ile tedavisi (d).



Şekil 5. a–g. Elli yedi yaşındaki kadın hastada meme kanserinin femura metastazı mevcuttu (a, b). MR görüntülemeye, distal femurda patolojik sinyal görüldü (c). PET görüntüsünde atlayan metastazları saptandı (d). Femur total olarak çıkarıldı (e). Total femur protezi ile cerrahisi yapıldı; takiplerinin 2,5. yılında görüntülendi (f, g).

sık kullanılan ve kırık riskini iyi anlatan bir puanlama sistemidir.^[16]

Patolojik kırıklarda tedavi planı farklı olmalıdır. Hastalara hemen yük verdirecek, mobilize olmasını kolaylaştıracak tedaviler tercih edilmelidir. Ekleme

yakın bölgelerdeki patolojik kırık veya kemik metastazının varlığında artroplasti tercih edilmeli, ekstremitelerde kanal içi çiviler, plaklar PMMA ile kullanılmalıdır (Şekil 5). Kaynama beklenmemeli; yük verdirebilmek önceliğimiz olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Xiong Z, Deng G, Huang X, Li X, Xie X, Wang J, Shuang Z, Wang X. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018;10:287–95. [Crossref](#)
2. Solomayer E-F, Diel I, Meyberg G, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59(3):271–78. [Crossref](#)
3. Peabody TD, Attar S. *Orthopaedic Oncology*. Switzerland: Springer; 2014. pp.151–70. [Crossref](#)
4. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases: Surgical management. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2940–51. [Crossref](#)
5. Ahn SG, Lee HM, Cho S-H, Lee SA, Hwang SH, Jeong J, Lee H-D. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer. *Yonsei Med J* 2013;54(5):1168–77. [Crossref](#)
6. Paterson AH. Bone-targeted agents and skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. In: Heymann D. *Bone Cancer: Primary Bone Cancers and Bone Metastases*. Nantes: Elsevier; 2015. pp.665–75.
7. Li B, Wong M, Pavlakis N. Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: a comprehensive review of evidence for clinical practice. *J Clin Med* 2014;3(1):1–24. [Crossref](#)
8. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF, Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Salomon AV, Pantel K. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(8):793–802. [Crossref](#)
9. Brown JE, Coleman RE. Assessment of the effects of breast cancer on bone and the response to therapy. *Breast* 2002;11(5):375–85. [Crossref](#)
10. Brown JE, Westbrook JA, Wood SL. Deducator of Cytokines 4: A Potential Prognostic and Predictive Biomarker Within the Metastatic Spread of Breast Cancer to Bone. *Cancer Inform* 2019;18:1176935119866842. [Crossref](#)
11. Westbrook JA, Wood SL, Cairns DA, McMahon K, Gahlaut R, Thygesen H, Shires M, Roberts S, Marshall H, Oliva MR, Dunning MJ, Hanby AM, Selby PJ, Speirs V, Mavria G, Coleman RE, Brown JE. Identification and validation of DOCK4 as a potential biomarker for risk of bone metastasis development in patients with early breast cancer. *J Pathol* 2019;247(3):381–91. [Crossref](#)
12. Kimura T. Multidisciplinary approach for bone metastasis: a review. *Cancers* 2018;10(6):156. [Crossref](#)
13. Gnant M. Bone metastases, clinical trials II. Zoledronic acid and denosumab in the prevention of bone metastases. In: Heymann D. *Bone Cancer: Primary Bone Cancers and Bone Metastases*. Nantes: Elsevier; 2015. pp.685–89.
14. Clara-Altamirano M, Garcia-Ortega D, Martinez-Said H, Caro-Sánchez C, Herrera-Gomez A, Cuellar-Hubbe M. Surgical treatment in bone metastases in the appendicular skeleton. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl)* 2018;62(3):185–89. [Crossref](#)
15. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(5):698–703. [Crossref](#)
16. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture 2010;468(10):2825–7. [Crossref](#)
17. Filippiadis D, Mavrogenis AF, Mazioti A, Palialexis K, Megaloikonomos PD, Papagelopoulos PJ, Kelekis A. Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27(6):729–36. [Crossref](#)