

Meme Karsinomunda Kemik Metastazlarının Topografik Dağılımı

Entok E., Etiz D., Üstüner Z., Bal C., Vardareli E.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp Kliniği'nde, Ocak-1997 ile Aralık-2002 tarihleri arasında ilk tanı veya takip sırasında 380 ayrı anatomik lokalizasyonda kemik metastazı tanısı almış 173 kadın meme karsinom vakası retrospektif olarak incelenmiştir.

Kemik sintigrafilerinde anatomik dağılımlarına göre lezyonlar tek ve çoğul olmak üzere sınıflandırıldılar. Tüm grupta tutulum alanları; %11 kranium, %29 kosta-sternum-skapula, %29 vertebra, %17 pelvis, % 1 üst ekstremiteler ve %13 alt ekstremiteler şeklindedir. Tek ve çoğul metastaz bölgelerinde vertebra ve kosta-sternum-skapula bölgesi en sık iskelet metastaz bölgesidir.

Torakal ve lomber vertebralar, vertebral metastazı olan vakalarda en sık tutulan bölgedir (%77)(150/194)($\chi^2=58.660$, $sd=3$, $p<0.001$). Kosta metastazları, kosta-sternum-skapula bölgesindeki en sık metastazdır (%54)(86/158) ($\chi^2=86.101$, $sd=3$, $p<0.001$).

Kemik metastazlarının, meme karsinomunda altı ana iskelet bölgesindeki dağılım oranları farklıdır. Takip sırasında metastatik komplikasyonlardan kaçınmak için torakal ve lomber vertebralara yakın takip gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: meme karsinomu, kemik metastazı, retrospektif inceleme

TOPOGRAPHIC DISTRIBUTION OF BONY METASTASES IN BREAST CARCINOMA

We reviewed retrospectively 173 female breast cancer patients with 380 metastatic bone lesions at different areas which were diagnosed first visit or follow-up between January 1997 and December 2002, at University of Eskişehir Osmangazi, Department of Nuclear Medicine.

The lesions were classified solitary or multiple, based on bone scan results and then according to anatomical distribution. The sites of involvement in whole group are cranium 11%, rib-sternum-scapula 29%, vertebrae 29%, pelvis 17%, upper extremities 1% and lower extremities 13%. The vertebrae and rib-sternum-scapula regions were a frequent site for solitary and multiple skeletal metastases.

Thoracic and lumbar vertebral skeletal sites (77%) (150/194) were most frequent in patients with vertebral metastasis ($\chi^2=58.660$, $df=3$, $p<0.001$). Rib metastasis were most frequent in rib-sternum-scapula skeletal region (54%) (86/158) ($\chi^2=86.101$, $df=3$, $p<0.001$).

Bone metastasis has a different distributions ratio in six main anatomical part of skeletal system in breast cancer. Thoracolumbar vertebral sites need to special attention for follow up avoiding for metastatic complications.

Key words: breast cancer, bone metastasis, retrospectively analyses

GİRİŞ

Meme kanseri kadında en sık görülen malignensidir. Kemik, en sık görülen uzak metastaz bölgesidir, postmortem çalışmalarda % 70 oranında tutulum saptanmıştır.¹⁻³ Kemik metastazlarının (KM) prognozu, visseral metastazlara göre daha iyidir.⁴ KM olan hastalarda sağkalım süresinin 90 ay'a kadar çıkması ve her üç kemik tutulumu olan vakanın birinde komplikasyon beklenmesi uygun yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır.⁵ Erken tanı ile uygulanacak tedavi; ağrı, fraktür, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu gibi olası komplikasyonları azaltarak hayat kalitesini arttıracaktır.⁶ Bu çalışmada amaçlanan me-

me kanserli hastalarda KM'larının iskelet sisteminde topografik dağılımını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Anabilim Dalımızda Ocak 1997-Aralık 2002 tarihleri arasında histopatolojik meme karsinomu tanılı, 771 vakanın kemik sintigrafisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tarama sonrasında kemik metastazı tanısı almış 173 olgu çalışmaya alınmıştır. Kemik metastazları anatomik lokalizasyonlarına göre; kranium (K), Kosta + sternum + skapula (KSS), vertebra (V), pelvis (P), alt ekstremiteler (AE) ve üst ekstremiteler (ÜE) şeklinde altı grupta incelenmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Emre Entok, Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

Yrd. Doç. Dr. Durmuş Etiz, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.

Yrd. Doç. Dr. Zeki Üstüner, Dabiliye Anabilim Dalı.

Uzm. Dr. Cengiz Bal, Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Prof. Dr. Erkan Vardareli, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tablo 1. İskelet sistemindeki metastazların tek ve çoğul tutulumlarına göre anatomik dağılımları

Metastaz bölgesi	Tek tutulum	Çoğul tutulum	Tüm metastatik bölgeler
Kranium	5	36	41 (%11)
Kosta_sternum_skapula	32	77	109 (%29)
Vertebra	33	76	109 (%29)
Pelvis	4	61	65 (%17)
Üst ekstremité	-	6	6 (%1)
Alt ekstremité	6	44	50 (%13)
Toplam	80	300	380 (%100)

On beş mCi Tc-99m enjeksiyonundan 2-4 saat sonra anterior ve posterior projeksiyonlarla tüm vücut kemik sintigrafisi gerçekleştirilmiştir (GE 400 AC/T Starcam). Dejeneratif değişiklik, travma sonrası değişiklik ve osteoporotik fraktür nedenli olmayan multifokal ve diffüz tutulumlar, metastaz olarak kabul edilmiştir. İsole pozitif tutulum gösteren lezyonlarda, klinik bulgu (ağrı), biyokimyasal parametre (Alkalemi fosfataz, kalsiyum), radyolojik inceleme (Tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve gerekli vakalarda biyopsi ile metastaz tanısı doğrulanmıştır.

Tutulmuş bölgeleri arasındaki istatistiksel farklılıklar ki-kare uygunluk testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık için $p=0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Vakaların %27'sinde ($n=47$) tek, %73'ünde ($n=126$) çoğul metastaz saptanmıştır. Toplam olarak 380 anatomik lokalizasyonda kemik tutulumu belirlenmiştir. Metastaz bölgelerinin dağılımları; %11 K (41), %29 KSS (109), %29 V (109), %17 P (65), %13 AE (50) ve %1 ÜE (6) şeklindedir (Tablo1).

Tüm metastaz bölgeleri arasındaki dağılım incelendiğinde, KSS ve V bölgelerinin diğer bölgelerden yüksek oranda tutulum gösterdiği belirlenmiştir ($\chi^2=128.48$, $sd=5$, $p<0.001$).

Metastaz dağılımlarına göre incelendiğinde, tek metas-

taz yapan kemik bölgeleri arasında V ve KSS bölgeleri diğer bölgelerden anlamlı derecede yüksektir ($\chi^2=56.875$ $SD=4$ $p<0.001$). Çoğul kemik metastazlarına göre bölgeler incelendiğinde V ve KSS bölgeleri anlamlı derecede yüksek iken, P bölgesindeki tutulum değerlerinin de belirgin arttığı tespit edilmiştir ($\chi^2=73.880$ $SD=5$ $p<0.001$). P bölgesinde metastaz saptanan 65 vakanın sadece dört tanesi tek metastaz iken geri kalan 61 vaka da pelvis metastazına başka bölgelerdeki kemik metastazları da eşlik etmiştir (Tablo2).

Toplam 109 vakada V tutulum saptanmıştır. V tutulumu olan alanların dağılımı; %13 servikal ($n=25$), %37 torakal ($n=72$), %40 lomber (78) ve %10 sakral vertebra (n=19) şeklindedir. Torakolomber vertebralardaki tutulum diğer vertebralara göre anlamlı derecede yüksektir ($\chi^2=58.660$, $sd=3$, $p<0.001$)(Tablo 3).

Toplam 109 vakada KSS metastazı tespit edilmiştir. Anatomik alanlardaki dağılımı; %25 sternum ($n=39$), %55 kosta ($n=86$), %16 skapula ($n=26$) ve %4 klavikula ($n=7$) olarak belirlenmiştir. Kostalardaki infiltrasyon belirgin derecede yüksektir ($\chi^2=86.101$, $sd=3$, $p<0.001$)(Tablo 4).

TARTIŞMA

Radyoterapi ve sistemik tedavideki gelişmeler malign hastalıklarda hayatı uzatmakta ve metastatik süreçteki sağkalım süresi belirgin olarak artmaktadır. Kemiğe en sık metastaz yapan malignensiler; prostat, meme ve akciğer yerleşimlidir.⁷ Tümörlerin metastaz yaptığı kemikler sırasıyla vertebra, pelvis, femur, humerus ve kraniumdur.⁸ Tümör tiplerine göre metastaz yapma eğilimi değerlendirildiğinde; meme kanserinin, kranium tutulumunu daha fazla, pelvis tutulumunu ise gruptaki diğer tümörlere göre (prostat, akciğer ve renal hücreli karsinom) daha az yaptığı bildirilmiştir.⁹

Her 10 meme kanserli vakanın birinde kemik metastazı gelişmesi, her 5.8 metastatik hastadan 1'inde patolojik fraktür ve/veya nörolojik defisit gelişmesi, sağkalımın metastazdan sonra ortalama 2.2 yıl olması ve kemik metastazı tedavi maliyetinin tüm tedavi maliyetinin %63'üne ulaşması bu grup hastaların yakın takip gerekliliğini ortaya koymaktadır.^{10,11}

Tablo 2. İskelet sistemindeki metastazların çoğul tutulum derecelerine göre anatomik dağılımları

Metastaz bölgesi	Tek bölge tutulum	Çoğul Tutulum					Toplam
		iki bölge tutulum	üç bölge tutulum	dört bölge tutulum	beş bölge tutulum	altı (Tüm) bölge tutulum	
Kranium	5	1	10	9	13	3	41
Kosta_sternum_skapula	32	21	24	14	15	3	109
Vertebra	33	25	21	12	15	3	109
Pelvis	4	10	20	13	15	3	65
Üst ekstremité	-	-	1	-	2	3	6
Alt ekstremité	6	7	11	8	15	3	50
Toplam	80	64	87	56	75	18	380

Tablo 3. Vertabral sütündeki metastazların tek ve çoğul tutulumlarına göre dağılımları

Anatomik bölge	Tek bölge tutulum	Çoğul Tutulum			Toplam
		iki bölge tutulum	üç bölge tutulum	dört (tüm vertebra) bölge tutulum	
Servikal V.	4	5	6	10	25 (%13)
Torakal V.	21	31	10	10	72 (%37)
Lomber V.	29	29	10	10	78 (%40)
Sakral V.	-	5	4	10	19 (%10)
Toplam	54	70	30	40	194 (%100)

Tablo 4. Kosta-sternum-skapula bölgesindeki metastazlarının tek ve çoğul tutulumlarına göre dağılımları

Anatomik bölge	Tek bölge tutulum	Çoğul Tutulum			Toplam
		iki bölge tutulum	üç bölge tutulum	dört (tüm) bölge tutulum	
Sternum	16	14	8	1	39 (%25)
Kosta	51	25	9	1	86 (%55)
Skapula	5	13	7	1	26 (%16)
Klavikula	1	2	3	1	7 (%4)
Toplam	73	54	27	4	158 (%100)

Kemikte, selektif metastaz oluşumu, kompleks ve henüz tam anlaşılmamış mekanizmalarla meydana gelir. Bununla birlikte KM lokalizasyonu, kan akımı ile ilişkili olduğu ve genellikle komplikasyonların kemik iliği içeren kemiklerde ortaya çıktığı bildirilmektedir.¹² Pediatrik yaş grubunda kemik metastazlarının yaygın şekilde tüm kemiklerde görülmesi de bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Burada kemik medüllerinin vaskülarizasyonu önemlidir. Nutrisyonel epifiz ve metafiz arterleri tek tabaka medüller sinüzoidleri ve kortikal kapillerleri yaparlar. Bu tek tabakalı yapı, ekstrasvazasyonu artırıp tümör hücrelerinin kemik iliğinde yerleşmesine yol açabilir.¹³ Bir diğer sorumlu tutulan mekanizma retrograd venöz akımdır. Bu mekanizma; abdomen içi basınç artışı durumlarında venöz akımın

özellikle paravertabral bölgedeki valvül içermeyen venöz pleksuslarda (Baston pleksusu), terse dönmesi ve bunun da vertebraardaki yoğun tümör hücresi implantasyonundan sorumlu olması şeklindedir.¹⁴

Jacobson ve ark.¹⁵ inceledikleri 54 kemik metastazlı meme kanseri vakasında, %53 oranında vertebra, %15 oranında kranium, %18 oranında ekstremite, sternum ve kosta metastazı bildirmişken, 160 vakalı Boxer ve ark.¹⁶ serilerinde %87 oranında vertebra metastazı bildirilmiştir. Özbarlas ve ark.¹⁷ incelediği 62 metastatik kemik tümörlü hastanın 17'sinde primer akciğer, 12'sinde meme kanseridir. Bu grupta toplam 93 kemik metastaz bölgesi saptanmış ve en sık tutulum olan iki bölge AE (n=36, %39) ve V (n= 22, %24) şeklinde bildirilmiştir. Sunulan seride V'lardaki tutulum oranı uyumlu (%28) olmakla beraber AE'lerdeki göreceli az tutulum (%13), farklı primer malignensilerin farklı lokalizasyonda KM yapması veya Özbarlas ve ark.larının sunduğu serinin cerrahiye gönderilen seçilmiş vakalardan (yük taşıyan fraktür riski olan KM'ları) meydana gelmesi şeklinde açıklanabilir.

Özpaçacı ve ark.larının¹³ 130 meme kanseri vakasında, sırasıyla, %11 kranium, %29 KSS, %34 V, %8 pelvis, %6 ÜE ve %12 oranında AE kemik metastazı bildirilmiş ve bildirilen oranlar sunulan seri ile benzerlik göstermektedir (Tablo 5).

Sunulan seride, isole metastazların % 81 oranında (65/80) KSS ve kolumna vertebrae gibi santral yerleşimli iskelet sisteminde görülmesi erişkinde bu bölgelerdeki yoğun kemik iliği yerleşimi ile ve üst ekstremite metastazının sadece altı vakada görülmesi, bu vakaların beşinde yaygın kemik metastazı olması (dört ve beş metastaz bölgesinde tutulum) ve bu bölgede isole tutulumun hiç sap-

Tablo 5. Kemik metastazlarının bölgesel dağılımları

	Kemik metastazlı Hasta sayısı	Gruptaki meme kanseri oranı	Kranium tutulum oranı	Vertebra tutulum oranı	Pelvis tutulum oranı	Kosta-Sternum-Skapula tutulum oranı	Alt Ekstremité tutulum oranı	Üst Ekstremité tutulum oranı
Tuncay ve ark. ²¹	38	11(%28.9)	%0	%7.9	%18.4	%5.3	%44.7	%23.7
Özbarlas ve ark. ¹⁷	62	12 (%19.4)	*	%24	*	*	%39	*
Özpaçacı ve ark. ¹³	130	130(%100)	%11	%34	%8	%29	%12	%6
Jacobson ve ark. ¹⁵	54	54(%100)	%15	%53	*	%	18	**
Boxer ve ark. ¹⁶	160	160(%100)	*	%87	*	*	*	*
Kolbl ve ark. ²²	192	192(%100)	*	%58.3	*	*	*	*
Sunulan Seri	173	173(%100)	%11	%29	%17	%29	%13	%1

.*: Makalede bilgi saptanmamıştır.

** :Tüm ekstremiteler ve kosta-sternum-skapula bölgesindeki tutulum oranı

tanmaması erişkinde bu bölgelerdeki kırmızı kemik iliğinin azlığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Tablo 2).

Yedi yüz üç KM'lı meme kanserinde isole tutulum olan 289 hastada en yoğun tutulan alan sternum olarak bildirilmiştir (%34)(98/289).¹⁸ Sternum'un isole tutulumuna ait literatürde spesifik bilgi olmamakla beraber KSS bölgesine genel metastaz oranları % 5.3 - % 29 arasında değişmektedir.^{13,21} Sternum'un göreceli olarak bu bölgenin genel tutulum oranlarından daha aşağıda olacağı çıkarımı yapılır; sunulan serideki KSS bölgesinin isole tutulum değeri olan % 9 (16/173) literatürdeki bilgilerle daha uyumlu olarak görülmektedir.

"Carnsten ve ark" 81 meme kanserli hastanın kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) imajlarını incelemişler ve sonuç olarak spinal vertabralar, pelvis ve femur bölgesine yoğun metastaz olması ve bu bölgedeki metastazlarda yüksek komplikasyon (fraktür, kord basısı) saptanması nedeniyle meme kanserli hastalarda rutin olarak bu bölgelerin MRG ile taranmasını önermişlerdir.¹⁹ Yaygın vertabral metastaz yapmış ve kompresyon gelişmiş vakalarda; cerrahi fiksasyon üst veya alt mesafelerde sağlam vertebra bulunamaması nedeniyle teknik olarak da çok güç olmakta bazı durumlarda fraktür iyileşmesi sağlanamamaktadır.²⁰ Tüm bu etyolojik sebepler (sık metastaz, fraktür riski fazlalığı, tedavi güçlüğü) özellikle yük taşıyan kemiklerin yakın takip gereksinimi ortaya koymaktadır.

Metastatik meme kanserinde tedavide, KM'larının anatomik yerleşimi kadar (yük taşıyan, yük taşımayan), metastazın tipi (litik, blastik, miks), boyutu (kemik çapının <1/3, 1/3-2/3, >2/3 den fazla invazyon), eşlik eden ağrı semptomu (hafif, orta, şiddetli) ve eşlik eden visseral organ metastaz varlığı da dikkate alınması gereken ek faktörlerdir.²¹⁻²²

SONUÇ

Meme kanseri seyrinde, yüksek olasılıkla KM yapabilecek anatomik bölgelerin saptanması, takip sırasında olması metastazın erken tanısını sağlayacaktır. Erken tanı ile kemik bütünlüğü bozulmadan tümörün sadece radyoterapi ile kontrol edilebilmesi de ortopedik cerrahi gerekliliğini azaltarak, hastaya ek cerrahi morbidite sorununu engelleyecek bunun dışında daha erken ağrının tedavisi, daha az sayıda vakada hastane gerekliliği, daha az tedavi maliyeti, daha kısa sürede fonksiyonların geri dönmesi ve daha başarılı rehabilitasyon sağlanacaktır.

Sonuç olarak meme kanserli vakalarda en yoğun metastaz -ve olası en yüksek komplikasyon- beklenen iskelet bölgesi olarak torakal ve lomber vertabraların yakın takip edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
2. Ahmed A, Glynne-Jones R, Ell PJ. Skeletal scintigraphy in carcinoma of the breast -a ten year retrospective study of 389 patients. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 421-6.
3. Galasko C. The anatomy and pathways of bone metastases. In Weiss L, Gilbert A. Eds. *Bone Metastases*. Boston, GK Hall, 1981: 49-63.
4. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. *Am J Med* 1986; 58: 178-82.
5. Coleman R, Rubens R. The clinical course of bone metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 77: 336-40.
6. Gilbert HA, Kagan R. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 1095-6.
7. Sim FH, Pritchard DJ. Metastatic disease in the upper extremity. *Clin Orthop* 1982; 169: 83-94.
8. Johnston AD. Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin Orthop* 1970; 73: 8-32.
9. Bontoux D, Plazanet F, Azais L. Distribution of bone metastases of cancers. A scintigraphic study of 376 cases. *Bull Acad Natl Med*; 1998; 182: 997-1008.
10. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer*; 2000; 36: 476-82.
11. Biermann WA, Cantor RI, Fellin FM, et al. An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast. *Bone* 1991; (suppl 2)12: 37-42.
12. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer (Suppl)* 1997; 80: 1547-56.
13. Özpaçacı T, Aran M, Şablan S, ve ark. Kanser Metastazlarının Kemiklerdeki dağılımı. *Türk Onkoloji Dergisi* 1987; 1: 149-52.
14. Berrettoni BA, Carter JR. Mechanism of cancer metastasis to bone. *J Bone Joint Surg* 1986; 68: 308-12.
15. Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson MS, et al. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 387-92.
16. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989; 26: 1140-3.
17. Özbarlas S, Ege A, Demirtaş M, ve ark. Metastatik kemik tümörleri. *THOD* 1993; 1: 22-6.
18. Kouzumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1234-40.
19. Alteboefer C, Ghanem N, Högerle S, et al. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Radiology* 2001; 40: 16-23.
20. Kanis JA. Bone and Cancer: pathophysiology and treatment of metastases. *Bone* 1995; 17:101-5.
21. Tuncay CI, Conrad EU. Metastatic bone disease. *Arthroplasty Arthroscopic Surgery* 1993; 4: 80-8.
22. Kolbl O, Kiricuta IC, Willner J, et al. Bone metastasis in breast carcinoma. *Zentralbl Chir* 1997; 122:97-102.