

## Kemik Metabolik Belirleyicilerinin Kemik Metastazlı Akciğer Kanseri Olgularındaki Klinik Önemi

Ş. Gülbin Aygencel<sup>1</sup>, Can Öztürk<sup>2</sup>, Hatice Paşaoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Ankara

### ÖZET

Akciğer kanserinde kemiğe metastaz %32-40 oranında bildirilmiştir. Kemik metastazı genellikle görüntüleme yöntemleri ile saptanmaktadır. Kemik metastazı tanısında biyokimyasal kemik metabolik belirleyicilerinin yeri araştırma aşamasındadır. Bu çalışmada, akciğer kanseri olgularında kemiğe metastaz varlığının saptanmasında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kemik metabolik belirleyicilerinin yeri araştırılmıştır.

Kemik metabolik belirleyicilerinin etkinliğini saptamak için 70 akciğer kanseri olgusu incelenmiştir. N telopeptid (NTx) ve kemik spesifik alkalin fosfataz (BAL), kemik metastazı olan 33 ve kemik metastazı olmayan 36 akciğer kanserli olguda incelenmiştir. Kemiğe metastazı olan 16 akciğer kanseri olgusuna pamidronat tedavisi uygulanmıştır. Pamidronat dört kez verildikten sonra yukardaki belirleyiciler tekrar ölçülmüş ve tedavinin izlenmesinde bu belirleyicilerin yeri araştırılmıştır.

NTx ve BAL düzeyleri, kemik metastazı olmayan akciğer kanserli olgularda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca lokal veya multipl kemik metastazı olan olgularda NTx ve BAL serum konsantrasyonlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sadece pamidronat öncesi ve sonrası serum NTx konsantrasyonunda anlamlı değişim görülmüştür. Pamidronat tedavisi sonrası multipl kemik metastazı olan olgularda serum NTx düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarının literatür ile uyumlu olmaması, küçük ve homojen olmayan çalışma grubuna ve kısa tedavi süresine bağlanmıştır. Fakat bu çalışma bize serum NTx düzeyinin izlenmesinin kemiğe metastazlı akciğer kanseri olgularında bifosfonat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde anlamlı olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada kemiğe metastazlı akciğer kanseri olgularında serum NTx düzeyinin izlenmesinin en yararlı belirleyici olduğuna karar verilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** akciğer kanseri, kemik metastazı, kemik metabolik belirleyicileri

*Toraks Dergisi, 2003;4(3):242-247*

### ABSTRACT

#### Clinical Value of Bone Metabolic Markers in Bone Metastasis from Lung Cancer

The prevalence of bone metastasis from lung cancer was reported to range from 32% to 40%. Bone metastasis is usually diagnosed based on imaging studies. Biochemical bone metabolic markers also have been investigated in bone metastasis. In this study we investigated the clinical value of bone metabolic markers for detecting bone metastasis and response to therapy in lung cancer patients.

Seventy patients with lung cancer were evaluated to determine the usefulness of bone metabolic markers. N telopeptide (NTx) and bone specific alkaline phosphatase (BAL) were evaluated in thirty three patients with and

thirty six patients without bone metastasis. Pamidronate was also applied to sixteen lung cancer patients with bone metastasis. After four cycles of pamidronate therapy, we detected again these markers to evaluate the usefulness of these markers in monitoring of therapy.

Serum concentration of NTx and BAL in patients without bone metastasis were significantly higher than in patients with bone metastasis. And also no significant difference was observed in serum concentrations of NTx and BAL between patients with local or multiple sides bone metastasis. But only significant correlation was seen in serum concentration of NTx before and after pamidronate treatment. After pamidronate treatment, NTx level significantly decreased in multiple sides bone metastasis patients. We decided that these results were related with our small and non-homogenous study groups and short therapy period. But this study is important to show that NTx is a useful marker in monitoring of bisphosphonate therapy in lung cancer patients with bone metastasis.

In this study, the measurement of serum NTx level appeared to be the most useful marker in monitoring of therapy for bone metastasis from lung cancer.

**Key words:** lung cancer, bone metastasis, bone metabolic markers

## GİRİŞ VE AMAÇ

İleri evre kanserli hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen iskelet sistemi komplikasyonları ortaya çıkar. İskelet sistemi komplikasyonlarının çoğu ya multipl miyelomda olduğu gibi primerdir ya da metastaza bağlıdır. Metastatik üç tip kemik lezyonu vardır; osteolitik, osteosklerotik (osteoblastik) veya mikst tiptir [1].

Kemik lezyonlarının görüntülenmesinde en sık direkt grafiler ve teknesyum 99m ile yapılan kemik sintigrafisi kullanılmaktadır [2]. Kemik sintigrafisinin her zaman metastazı göstermemesi ve sintigrafide görülen her lezyonun her zaman metastaz lehine alınmaması nedeniyle kemik metabolik belirleyicilerinin tanı ve izlemedeki etkinliklerine yönelik çalışmalara hız verilmiştir [3].

Malignitenin iskelet komplikasyonlarının güncel tedavi seçenekleri arasında bifosfonatlar, radyoterapi, cerrahi ve analjezikler bulunmaktadır [4].

Bifosfonat tedavisine yanıtı değerlendirmede radyolojik ve sintigrafik inceleme yöntemleri kullanılabilir gibi, özellikle erken yanıtı değerlendirmede kemik metabolik belirleyicilerinin de kullanılabilirliği, birçok çalışmada gösterilmiştir.

Akciğer kanseri en sık görülen ve en ölümcül kanser türüdür ve kemik metastazı nadir değildir (%32-40). Kemik metastazları sıklıkla osteolitikdir [5]. Fakat bu kanser grubundaki hastalarda kemik metabolik belirleyicilerinin kemik metastazının saptanmasındaki rolünü saptamaya yönelik çalışmalar çok azdır. Bifosfonat tedavisinin etkinliğini değerlendirmeye yönelik çalışmalar da yetersizdir.

Bu çalışmada, kliniğimizde akciğer kanseri tanısı konulan olgular, kemik metastazı ve bunların kemik metabolik belirleyicileriyle ilişkisi açısından incelenmiştir. Kemik metastazı olan bir grup akciğer kanserli hastaya bifosfonat tedavisi (pamidronat) uygulanarak, kemik metabolik belirleyicilerinin kısa vadedeki yanıtın izlenmesindeki önemi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 2000-2001 yıllarında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Torasik Onkoloji Ünitesi'nce izlenen akciğer kanserli 70 olgu alınmıştır. Hastalara ait klinik ve laboratuvar parametreleri, hastalığa ait özellikler, kemik metastazı varlığı, yaygınlığı, kemik metabolik belirleyicileri incelenmiştir. Hastalar kemik metastazı olan ve olmayan akciğer kanseri gruplarına ayrılmıştır. Gruplar arası farklılıklar araştırılmıştır. Kemik metastazı olan bir grup hastaya pamidronat uygulanmış; tedavi sonrası kemik metabolik belirleyicilerindeki değişiklik saptanmaya çalışılmıştır.

Kemik metabolik belirleyicilerinden yıkım belirleyicisi olarak NTx düzeyi, hasta serumlarında ELISA yöntemiyle incelenmiştir. Osteomark NTx serum (Ostex International Inc, WA,USA) kiti kullanılmıştır. Yapım belirleyicisi olarak BAL, semikantitatif olarak bir çeşit agaroz jel elektroforez düzeniğinde; Titan gel ALP izoenzim kiti (Helena Laboratories, UK) kullanılarak saptanmıştır. Öncesinde, total alkalen fosfataz (TALP), Bayer Adura 1650 ile incelenmiştir.

Tanımlayıcı istatistiklerde sonuçlar sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma şeklinde, sayılabilir değişkenler için ise frekans ve yüzde dağılımı şeklinde verilmiştir. Gruplar arası farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında farklılık olup olmadığı Wilcoxon testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasında yüzdeler yönünden farklılık olup olmadığını saptamak için Pearson kare, Fisher kesin kare ya da olasılık kare testlerinden biri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alınmıştır. Verilerin analizi SPSS 9.0 istatistik programı ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Torasik Onkoloji Ünitesi'nce 2000-2001 döneminde akciğer kan-

seri tanısı ile izlenen 70 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 6'sı kadın (%8.6), 64'ü erkektir (%91.4). Yaş ortalaması  $59.29 \pm 10.68$ 'dir (36-80). Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo I'de ve laboratuvar değerleri Tablo II'de sunulmuştur.

Tanı	Olgu sayısı (n=70)
Epidermoid karsinom	37 (%52.9)
Küçük hücreli akciğer kanseri	13 (%18.6)
Adenokarsinom	10 (%14.3)
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	4 (%5.7)
Bronkoalveolar karsinom	2 (%2.9)
Büyük hücreli akciğer kanseri	1 (%1.4)
Bilinmeyen	2 (%2.9)*
Diğer	1 (%1.4)**

\*Tanı radyolojik ve/veya klinik olarak konulup, doku tanısı elde edilemeyenler  
\*\*Nöroendokrin tümör

Parametre	Değer (min-maks, ortalama±SS)
Hemoglobin (g/dl)	12.9±1.7 (6.8-16.2)
Sedimentasyon (mm/sa)	58.3±33.9 (5-135)
Kalsiyum (mg/dl)	9.47±0.93 (7.8-13)
Albümin (g/dl)	3.65±0.55 (2.3-4.9)
Laktat dehidrogenaz (LDH, IU/L)	524.9±434.7 (245-2905)
Total alkalen fosfataz (IU/L)	109.7±185.45 (47-1587)
Kemik spesifik alkalen fosfataz (IU/L)	45.4±114.3 (2.7-952)
N-telopeptid (nMBCE/L)	22.54±9.28 (7.25-40)

Akciğer kanseri tanısı genellikle bronkoskopi ve bronkoskopik biyopsi ile konulmuştur (%60).

Küçük hücreli akciğer kanseri olgularının %77'si yaygın evre iken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının %68.4'ü evre 4'tür.

Olguların hepsine kemik sintigrafisi yapılmıştır. Bir olgu dışında hepsinin sonucuna ulaşılmıştır. Buna göre, 31 hastada (%44.3) sintigrafide metastaz bulgusu yoktur, 25 hastada kesin kemik metastaz bulgusu vardır (%35.7). Sekiz hastada metastaz şüphelidir (%11.4). Bu hastaların klinik izlemlerinde veya tekrarlanan kemik sintigrafilerinde metastaz varlığı kesinleşmiştir. Beş hastada ise (%7.1) sintigrafik olarak oste-

oartropati saptanmıştır. Sonuçta 36 hastada metastaz yokken, 33 hastada kemiğe metastaz var kabul edilmiştir.

Kemik sintigrafisinde kemik metastazı olan olguların 18'inde (%54.5) tek bir bölgede tutulum varken, 15'inde (%45.5) birden fazla bölgede tutulum bulunmuştur.

Kemik metastazlı olguların 16'sına (%48.4) pamidronat tedavisi uygulanmıştır. Pamidronat 90 mg dozunda ve 500 cc serum fizyolojik içinde 2 saatlik infüzyon şeklinde verilmiştir. Olgulara 3 haftada bir uygulanmıştır, ancak tedavi sonrası 8 olgudan kontrol için kan alınabilmiştir. Pamidronat bu olgulardan 6'sına 4 kez, 2 olguya ise ancak 2 kez uygulanabilmiştir.

Kemik sintigrafisinde metastaz olan grup ile olmayan grup yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, içilen sigara miktarı, tanı, tanı şekilleri, uygulanan tedaviler açısından karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır.

Kemik sintigrafisinde metastazı olan grubun izleme süresi ve sağkalım oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0.012).

Tablo III'te kemiğe metastazı olan ve olmayan akciğer kanseri olgularındaki bazı laboratuvar parametreleri ve bunların gruplar arasındaki farkı gösterilmiştir.

Serum LDH düzeyi, kemik metastazı olan olgu grubunda anlamlı derecede yüksekken (p=0.03); TALP, BAL ve NTx düzeyleri metastaz olmayan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Kemiğe metastaz yapan olgularda kemik metastaz yaygınlığını belirlemede en değerli yöntemin serum LDH düzeyinin incelenmesi olduğu görülmektedir. Kemik sintigrafisinde multipl tutulumu olan olguların LDH düzeyi daha yüksektir (p=0.02) (Tablo IV).

Pamidronat tedavisi uygulanan 8 kemik metastazlı olgunun tedavi öncesi ve sonrası kemik metabolik belirleyicilerinde fark olup olmadığı araştırılmıştır. TALP ve BAL için tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir fark bulunmamıştır. NTx için ise pamidronat tedavisi sonrası değerler tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür (p=0.012) (Tablo V).

Kemik sintigrafisindeki yaygınlık pamidronat tedavisi sonrası kemik metabolik belirleyicilerini etkiliyor mu sorusuna da yanıt aranmıştır. Sonuçta multipl kemik metastazı olan olgularda pamidronat tedavisi sonrası NTx düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir ( $23.05 \pm 6.64$ 'e karşılık  $11.5 \pm 6.04$  nMBCE/L, p=0.04).

## TARTIŞMA

Akciğer kanseri yirminci yüzyılın başlarında nadir görülmesine karşın günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Genel ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Kansere bağlı

**Tablo III. Kemik sintigrafisine göre metastazı olan (+) ve olmayan (-) grupta bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması**

Parametre	Kemik sintigrafisi (metastaz)	n	Ortalama±SS	Mann WU değeri	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	(-) (+)	36 33	13.08±1.5 12.7±2.0	564	0.7
Sedimentasyon (mm/sa)	(-) (+)	36 33	55.78±33.79 60.42±34.71	542	0.5
Kalsiyum (mg/dl)	(-) (+)	36 33	9.32±0.64 9.67±1.14	515	0.3
Albümin (g/dl)	(-) (+)	36 33	3.71±0.5 3.61±0.6	559	0.6
LDH (IU/L)	(-) (+)	36 33	485±418 571±459	422	0.03*
Total ALP (IU/L)	(-) (+)	36 33	123.5±256 96.4±42.3	399	0.02*
Kemik ALP (IU/L)	(-) (+)	36 33	54.91±157 35.86±28.49	431	0.05*
N-telopeptid (nMBCE/L)	(-) (+)	36 33	25.59±8.73 18.87±8.61	317	0.001*

**Tablo IV. Kemik sintigrafisinde metastaz yaygınlığına göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi**

Parametre	Sintigrafik yaygınlık	n	Ortalama±SS	Mann WU değeri	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	Lokal (L) Multipl (M)	18 15	12.82±1.95 12.58±2.23	130.5	0.87
Sedimentasyon (mm/sa)	(L) (M)	18 15	55.5±37.4 66.33±31.4	108	0.34
Kalsiyum (mg/dl)	(L) (M)	18 15	9.58±0.9 9.78±1.32	121	0.63
Albümin (g/dl)	(L) (M)	18 15	3.61±0.54 3.6±0.67	130.5	0.87
LDH (IU/L)	(L) (M)	18 15	457±195 707±632	72	0.02*
Total ALP (IU/L)	(L) (M)	18 15	90.3±33.5 103.6±51.1	118	0.55
Kemik ALP (IU/L)	(L) (M)	18 15	29.86±16.77 43.06±37.58	105.5	0.29
N-telopeptid (nMBCE/ L)	(L) (M)	18 15	17.41±8.96 20.6±8.11	93	0.13

tüm ölümlerin %28'ini oluşturur. Kadınlarda da insidansı giderek artmaktadır. En önemli etyolojik faktör sigaradır. Akciğer kanseri hastalarda genellikle ileri evrede saptanır. İleri evre özellikle metastatik akciğer kanserli hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %20, 2 yıllık sağkalım oranı ise %5'tir. Özel-

likle ileri evre akciğer kanseri hastalarında kemik metastazı sık görülür. Ağrı, immobilizasyon ve patolojik kırıklar yaşam kalitesini olumsuz etkiler [6].

Kemik metastazlarının tanısı genellikle kemik sintigrafisi, kemik grafisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme

Tablo V. Pamidronat tedavisi öncesi (Ö) ve sonrası (S) kemik metabolik belirleyicileri				
Parametre		Değer (ortalama±SS)	Wilcoxon değeri	P değeri
Total alkalen fosfataz (IU/L)	(Ö) (S)	97.13±54.06 94.75±97.28	0.14	0.89
Kemik spesifik alkalen fosfataz (IU/L)	(Ö) (S)	34.55±25.89 64.95±98.8	0.84	0.4
N-telopeptid (nMBCE/L)	(Ö) (S)	22.25±9.43 9.31±5.48	2.52	0.012*

(MRG) gibi yöntemlerle konulmaktadır. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü yeterli değildir. Çünkü travmatik kırıklar ve inflamasyon yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca radyoaktif madde kullanılması nedeniyle bu tür incelemeler her hastanede yapılamamaktadır. Japonya gibi ülkelerde de maliyeti yüksek olduğu için sık kullanılan bir yöntem olarak tercih edilmemektedir. Düz kemik grafilerinin duyarlılığı düşüktür. MRG ise oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen yüksek maliyeti nedeniyle yalnızca seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır [7]. Sonuçta tüm çalışmalar, kemik metastazlarının saptanmasında ve izlenmesinde kullanılacak daha güvenilir, daha ucuz ve temini daha kolay yöntemlerin geliştirilmesine yönelmiştir. Özellikle de kemik metabolik belirleyicilerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır [8]. Bu belirleyiciler kemik yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak gruplandırılmıştır. Kemikte osteolitik lezyonlarla giden kanserlerde kemik yıkım; osteosklerotik lezyonlarla giden kanserlerde ise özellikle kemik yapım belirleyicilerinin yükseldiği gösterilmiştir. İdrarda kalsiyum ve hidroksirolin, idrarda ve serumda kollajen pridinyum çapraz bağları (pridinolin ve deoksipridinolin), idrarda ve serumda N terminal ve C terminal telopeptidler (NTx ve CTx) kemik yıkım belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. TALP ve BAL, osteokalsin ve prokollajen 1 ekstansiyon peptidleri (PICP, PINP) ise kemik yapım belirleyicileri olarak bilinmektedir [9,10,11,12].

Bu belirleyiciler ile ilgili çalışmalar, özellikle bazı metabolik kemik hastalıklarında ve prostat, meme, multipl miyelom gibi kanser hastalarında yapılmıştır. Değişik belirleyiciler kullanılarak yapılan bu çalışmalarla; kemik metabolik belirleyicilerinin kemik metastazını saptamada önemli birer biyokimyasal parametre olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Kemik metabolik belirleyicileri ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde, prognoz belirlenmesinde ve hastalığın ilerlemesini saptamada da kullanılmaktadır [13].

Bu belirleyicilerin akciğer kanserli hastalarda kemik metastazlarının belirlenmesi ve izlenmesindeki yerini gösteren çok az çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri Aruga ve arkadaşları tarafından 1997 yılında Japonya'da yayımlanmıştır.

Toplam 91 akciğer kanserli olguda kemik yıkım belirleyicisi olarak tip 1 kollajen karboksi terminal telopeptid (ICTP) ve deoksipridinolin; yapım belirleyicisi olarak TALP, BAL, osteokalsin, prokollajen 1 ekstansiyon peptidleri (PICP) incelenmiştir. Kemik metastazlı akciğer kanseri olan hastalarda ICTP, deoksipridinolin, TALP ve BAL'ın anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. ICTP'nin aynı zamanda hastalığın ilerlemesini ve yaygınlığını gösterdiği, bu nedenle de izlemede ve tedavinin monitörizasyonunda iyi bir gösterge olduğu öne sürülmüştür [14].

Kobayashi ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada ise akciğer kanserli 59 hastanın serumunda tip 1 kollajen karboksi terminal telopeptid ve prokollajen 1 ekstansiyon peptidlerinden PINP düzeylerini saptamışlardır. PINP ve ICTP düzeylerinin hastalığın evresi, kemikte yaygınlık, sağkalım süresi ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir. PINP'nin kemik metastazlarını saptamadaki etkinliği ICTP'den yüksek bulunmuştur [15].

Üçüncü çalışma ise Izumi ve arkadaşlarının 2001 yılında yine Japonya'da yaptıkları bir çalışmadır. Bu çalışmada 100 akciğer kanserli olgusu incelenmiştir. Kemik metastazlı hastalarda idrardaki deoksipridinolin ve NTx düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [16].

Bizim çalışmamızda ise akciğer kanserli hastalarda kemik metabolik belirleyicisi olarak serumda NTx ve BAL düzeyi seçilmiştir. Bu belirleyicilerin kemik metastazı varlığında ve antirezortif tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki yeri belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuçta seçilen kemik metabolik belirleyicileri ile kemik metastazı varlığı arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Hatta literatürle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bunun çeşitli sebepleri olabileceği düşünülmüştür. Bu sebepler arasında grubumuzun küçük ve heterojen olması, kemik metastazı olmayan hastaların büyük bir kısmında başka sistem metastazlarının da bulunması sayılmaktadır. Tip 1 kollajen kemiğe spesifik olmasına rağmen başka dokularda da görülebilmektedir; bu nedenle, tip 1 kollajen yıkım ürünü olan NTx başka bölge metastazlarında da artabilmektedir.

BAL, alkalen fosfatazın bir izoenzimidir. BAL özgül olsa bile yöntemine göre %15-20 çapraz reaksiyon verebilmektedir. Daha önce belirtildiği gibi kemik metastazı olmayan olgularımızın arasında karaciğer metastazı olan olgularımız da bulunmaktadır. Bu nedenle bir çapraz reaktivite beklenebilmektedir. Kullandığımız yöntem agaroz jel yöntemidir. Semikantitatif ve özgülüğü düşük bir yöntemidir. Yine yöntemine bağlı olarak güvenilir bir sonuç alınmamış olabilir. Başka bir sorun da bifosfanat tedavisi verilen hastaların büyük bir kısmına antitümör tedavisi uygulanmamış olmasıdır (ileri yaş, kötü performans vb. nedeniyle). Dolayısıyla, sadece palyatif pamidronat tedavisi uygulanan hastalarda tümör kontrolü yeterli olmamış ve kemik metastazlarının ilerlemesi artmıştır.

Akciğer kanserinin kemik metastazları osteolitik olarak kabul edilir. Ama artmış yıkıma karşı artmış bir yapım da vardır. Pamidronat tedavisi ile yıkım yavaşlatılmış, ama yapım aynı hızla devam etmiştir.

Pamidronat tedavisi çok az hastaya (8 hasta) ve çok kısa süreli uygulanmıştır (maksimum 4 siklus). Bu nedenle belki daha uzun süreli tedavi, uzun süreli izleme ve daha büyük ve daha homojen hasta topluluğuyla daha iyi yanıt alınabilecektir. Yine de, NTx ile ilgili olumlu sonuçlar alınmıştır. Multipl kemik metastazlı hastaların antirezorptif tedaviye yanıtının izlenmesinde önemli olduğu görülmüştür.

Sonuçta, gerek akciğer kanseri gerekse tüm kanser türlerinde kemik metabolik belirleyicileri ile daha özgül ve uzun vadeli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Amaç ideal, ucuz, izlenmesi kolay bir biyolojik belirleyici bulunmasıdır. Yine bifosfonat tedavisi ve bu tedavinin palyatif ve profilaktik amaçla kullanımına yönelik ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Paterson AHG. Bone metastasis in breast cancer, prostat cancer and myeloma. *Bone* 1987;8 (suppl 1):17-22.
2. Ryan PJ, et al. The bone scan; where are we now?. *Semin Nucl Med* 1995;25:76-91.
3. Demers LN, et al. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995;41:1489-94.
4. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80 (suppl):1588-1594.
5. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;12 (suppl):9-10.
6. Friedberg JS, et al. Epidemiology of lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997;7(1):56-59.
7. Kanis JA. Bone and cancer; pathophysiology and treatment of metastases. *Bone* 1995;17:101-105.
8. Price PA, et al. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980;66: 878-883.
9. Tahtela R, et al. Serum concentration of type 1 of collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type 1 procollagen carboxy and amino-terminal propeptides (PICP and PINP) as a markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16:2289-94.
10. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.
11. Clemens JD, et al. Evidence that serum NTx (collagen type 1 N telopeptide) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem* 1997;43:2058-63.
12. Withold W, et al. Method for determination of bone alkaline phosphatase activity; analytical performance and clinical usefulness in patients with metabolic and malignant bone disease. *Clin Chem* 1996;42: 210-7.
13. Berruti A, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240-47.
14. Aruga A, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow up of bone metastases from lung cancer. *Br J Cancer* 1997;76 (6):760-64.
15. Kobayashi T, et al. Type 1 collagen metabolites as tumor markers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999;85(9):1951-57.
16. Izumi M, et al. Diagnostic value of bone turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2000;91(8):1487-93.