

METASTATİK OMURGA TÜMÖRLERİ HİSTOPATOLOJİSİ

HISTOPATOLOGY OF METASTATIC SPINAL TUMORS

Handan DOĞAN⁽¹⁾

ÖZET:

Malign tümörlerin en önemli özelliği, tümör hücrelerinin metastaz oluşturabilme yetenekleridir. Kemiğin metastatik tümörlerine, primer tümörlerinden daha sık rastlanır. Metastazın, akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta geliştiği bölge iskelet sistemidir. İskelet sisteminde metastazın en sık gözlemlendiği bölge ise omurgadır. Bazı tümörler kemiğe metastaz yapma eğilimi gösterirken bazıları ise nadiren metastaz yaparlar. Metastatik kemik tümörlerinin % 80'ini meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörlerinin metastazları oluşturur. Klinik ile birlikte değerlendirildiğinde multiple olmaları ve başka bir yerde bilinen bir tümörü olması nedeniyle genellikle metastatik malign tümörlerin tanısını belirlemek zor değildir. Metastatik malign tümörlerin % 85'inde primer tümör önceden bilinmektedir. Bu da tanı koymada yardımcı bir unsurdur. Kemik biyopsisi, kemik tümörlerinin tanısında en sık kullanılan metottur. Metastatik bir lezyon düşünülüyorsa ve hastanın primeri biliniyorsa, tanıyı doğrulamak veya hormonal değerlendirme yapmak için doku sağlamak amacıyla biyopsi yapılır. Metastatik vertebra tümörlerinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu ekip içinde ortopedistler, beyin cerrahları, medikal ve radyasyon onkologları yer almalıdırlar. Tanı koyma aşamasında da patoloğlara önemli rol düşmektedir. Son yirmi yılda, kemik metastazı bulunsa bile, genel olarak kanserin palyatif te-

davisinde belirgin bir gelişme kaydedilmiştir. Tedavi seçenekleri arasında radyoterapi, hormonal tedavi, kemoterapi ve cerrahi girişim ya da sıklıkla bu tedavilerin ikili ve üçlü kombinasyonları uygulanır. Bu derlemede omurganın metastatik tümörlerinin gelişim süreci incelenecektir. Ayrıca omurganın metastatik tümörlerinin klinik özellikleri, radyolojik ve patolojik tanı yöntemleri, ayırıcı tanıları irdelenecektir. Omurgaya metastaz yapma eğiliminde olan bazı spesifik tümörler gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Metastaz, omurga, tümör, histopatoloji

Kanıt Düzeyi: Derleme, Düzey V

SUMMARY:

The most distinguishing characteristic of cancer is its ability to produce metastases. After the lung and liver, the skeletal system is the third common site of cancer metastases. Metastatic tumors of the bone are more frequently observed as compared to the primary ones. The spine is the most common site of the skeletal metastases. Some tumors are more likely to metastasize to the bone whereas some of them seldom cause metastasis. More than 80 % of all bone metastases are caused by the metastasize of the breast, lung, prostate, thyroid and kidney tumors. Since in most cases the lesions are multiple and the tumor elsewhere is known, it is not

⁽¹⁾ Uzm.Dr. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

much difficult to diagnose the metastatic malign tumors. The primary tumors are always identified in advance regarding the 85 % of the metastatic tumors and this certainly facilitates the diagnose. Bone biopsy is the most widely used method in the diagnose of bone tumors. If the history of the patient is known and a metastatic lesion is suspected, biopsy is implemented to verify the diagnose or to obtain tissue for hormonal evaluation. The treatment of metastatic spinal disease requires a multidisciplinary approach. This team includes orthopedic surgeons, neurosurgens and medical and radiation oncologists. Pathologists play important part on the precise diagnosis of the tumor. In the last 20 years, even in the cases of bone metastases, success has been

achieved in the paliative treatment of cancer. The treatment options available for metastatic spinal disease include radiation therapy, hormonal treatment, chemotherapy and surgery, or most commonly, a combination two or more of these treatment modalities. In this review pathways of metastatic spinal disease will be studied. Furthermore clinical characteristics, radiological and pathological diagnosis modalities and differential diagnosis of vertebral metastases will be discussed. The more common metastatic tumors to the spine will be analysed.

Key Words: *Metastase, spine, tumor, histopathology*

Level of Evidence: *Review Article, Level V*

GİRİŞ:

Malign tümörlerin en önemli özelliği, tümör hücrelerinin primer tümör odağından ayrı bir doku ya da organda ikincil bir tümör odağı ya da odakları oluşturabilmeleridir. Dünyada senede bir milyondan fazla yeni kanser tanısı konmakta ve bunların üçte ikisinde metastaz olduğu bilinmektedir⁽¹⁰⁴⁾. Tümörün ve lokal rekürrenslerin tedavisinde son yıllardaki gelişmeler sayesinde hastalar daha uzun yıllar yaşamakta ve bu nedenle de semptom oluşturan uzak metastazlar için daha sıklıkla tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Metastazın, akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta geliştiği bölge iskelet sistemidir⁽¹⁹⁾. İskelet sisteminde metastazın en sık görüldüğü bölge ise omurgadır^(16,17,69). Kemiğin metastatik tümörlerine, primer tümörlerinden daha sık rastlanır⁽¹¹⁶⁾.

Çoğu olguda metastatik lezyonlar çok sayıda odak halinde gelişir. Eğer primer lezyon önceden saptanmış ve tanı almış ise, metastatik lezyonun tanısı da büyük oranda aynı olacaktır. Primeri bilinmeyen gizli ("occult") bir tümörün soliter metastazı, primer kemik tümörleri ile karışabilir (Şekil-1)⁽⁹¹⁾. Ancak bu konuda güvenilir bir istatistiksel veri henüz bulunmamaktadır. Karsinoma nedeniyle ex olmuş 1000 olgulu bir seride yapılan otopsi sonuçlarında, % 27 oranında kemik metastazı saptanmıştır⁽¹⁾.

Bazı tümörler, kemiğe metastaz yapma eğilimi gösterirken; bazıları ise nadiren metastaz yaparlar. Meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörleri özellikle kemik metastazı eğilimi gösteren ("bone seeking") tümörler olarak bilinirler.

Kolon, mide tümörleri ve malign melanoma ise klinik olarak daha az kemik metastazı oluştururlar. Ancak malign melanomalı hastaların otopsilerinde % 23-49 oranında iskelet metastazı saptanmıştır⁽³⁷⁾. Kolon karsinomu nüksü, direkt yayılım yoluyla sakrumu tutabilir.



Resim-1. Metastatik tümörler omurganın primer malign tümörleri ile karışabilir. Bu şekilde vertebra cismini tutan dev bir prostat kanseri metastazı izleniyor.

Yaşlılarda Paget hastalığı ile birlikte metastatik karsinom ortaya çıkabilse de, pagetoid kemikte metastatik karsinom oldukça seyrek izlenir. 987 olgulu bir seride 6 metastatik karsinom, 62 sarkom saptanmıştır. Metastaz izlenen 6 olgunun ikisine Paget hastalığının eşlik ettiği gözlenmiştir⁽¹⁰¹⁾.

Metastatik kemik tümörlerinin % 80'ini meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörlerinin metastazları oluşturur. Bu metastazlar eş zamanlı olarak visseral metastazlarla beraber izlenirler veya dissemine hastalığın tek belirtisi olabilirler^(51,124,90). İntrakraniyel meningiomaların rekürrent lumbosakral metastazlar oluşturduğu

gözlenmiştir⁽³²⁾. Bunun gibi normalde kemik metastazı yapma eğilimi olmasa bile farklı tümörlerin insidental olarak omurga metastazları oluşturdukları gözlenmiştir. Yumuşak doku sarkomları nadiren iskelet sistemi metastazı oluştururken,⁽⁷³⁾ çocuklarda görülen embriyonel rabdomyosarkom kemik metastazı yapabilir.

Kemik metastazlarının % 70'i aksiyel iskeleti (kranium, kaburga, omurga ve sakrum) tutar. Geri kalan % 30'u ise uzun kemiklerde veya her iki bölgede birden tutulum oluşturur. Metastaz, tüm kemiklerde, kemik iliği bölgesini tercih etmektedir⁽⁹¹⁾.

Brihaye ve arkadaşları, epidural tutulumu olan 1477 olguluk bir seride % 6.5 oranında meme, % 15.6 akciğer, % 9.2 prostat ve % 6.5 oranında böbrek karsinomu metastazı saptamışlardır. % 12.1 olguda ise primer tümör saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 50-60 olup, kadın:erkek oranının eşit olduğu gözlenmiştir⁽²⁴⁾.

Brihaye ve arkadaşlarının inceledikleri 1585 olguluk diğer bir seride ise % 70.3 oranında torasik ve torakolomber bölge tutulumu izlenirken, % 21.6 oranında lomber bölge ve % 8.1 servikal ve servikotorasik bölge tutulumu gözlenmiştir⁽²⁴⁾.

Metastatik tümörün torasik bölgeyi tuttuğu durumlarda sıklıkla nörolojik defisit izlenir. Bu konuda öne sürülen teori, anatomik olarak torasik bölgenin daha dar olması ve daha az damarlanma göstermesi nedeniyle bu bölgenin epidural baskıya daha yatkın olmasıdır. Dommisse, T4-T9 arasındaki bölgenin spinal kanalın kritik vasküler bölge olduğunu ve bu bölgede dolaşım engellendiğinde hastaların paraplejik olabileceklerini ileri sürmüştür⁽³⁹⁾.

Torasik bölge lezyonlarında parapleji gelişiminin daha sık olmasının, vasküler nedenlerden çok çok biyomekanik nedenlere bağlı olduğu da ileri sürülmektedir. Normal anatomik durumda,

servikal ve lomber bölgede lordoz, torasik bölgede ise kifoz vardır. Torasik bölgede kifozun varlığı, vertebra korpusunda kırık oluşmasını kolaylaştırır. Omurgada kifotik deformite, neoplastik epidural kompresyonla birlikte, nörolojik disfonksiyona zemin hazırlar.

Metastatik vertebra tümörlerinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu ekip içinde ortopedistler, beyin cerrahları, medikal ve radyasyon onkologları yer almalıdırlar.

Tedavi seçenekleri arasında radyoterapi, hormonal tedavi, kemoterapi ve cerrahi girişim ya da sıklıkla bu tedavilerin ikili ve üçlü kombinasyonları uygulanır. Standardize edilmiş bir metod bulunmaması nedeniyle, tedavilerde elde edilen başarıyı değerlendirmek tam olarak mümkün olamamaktadır^(59,60).

Ancak son yirmi yılda, kemik metastazı bulunsa bile, genel olarak kanserin palyatif tedavisinde belirgin bir gelişme kaydedilmiştir. Cerrahi tedavide geliştirilen yeni tekniklerle, genellikle dış desteğe gereksinim olmaksızın, hastaların ağrıları azaltılıp hastanın geri kalan yaşam süresini çok daha kaliteli bir şekilde geçirmesi sağlanabilmektedir.

A- METASTATİK OMURGA TÜMÖRLERİNİN GELİŞİM SÜRECİ

1- METASTAZ OLUŞUM MEKANİZMASI

Tedavi yöntemlerinin etkili olup olmadığını anlamak için hastalığın doğal sürecinin bilinmesi bir klinisyen için önem taşımaktadır. Metastaz oluşumunda dört önemli mekanizma vardır: Direkt yayılım, arteriyel yayılım, lenfatik yayılım ve venöz yayılım. Arteriyel yol ile vertebra korpusuna yayılım gösteren tümörler, bu bölgeye besleyici arterler aracılığıyla gelirler. Bu durumun, akciğer kanserinin yayılımında sıklıkla izlendiği ve prostat kanserinin metastaz yapma sürecinde de olasılıkla işleyen mekanizma olduğu düşünülmektedir^(30,31).

Retroperiton ve mediasten yerleşimli tümörler ise vertebra korpusunu erode ederek direkt yayılım gösterirler. Tümör spinal kanala nöroforaminalar aracılığı ile yayılır. Kemikte lenfanjiyografi yapılarak lenf kanalları olduğu gösterilmiş olmakla beraber, bu yolla tümörün metastatik embolizasyon yaptığı gösterilememiştir⁽³⁴⁾.

Omurgada metastatik embolizasyonun en sık olarak gözleendiği yol venöz sistemdir. Kan, vertebra korpusuna girdikten sonra büyük santral basivertebral ven ve daha küçük paraartiküler venlerle drene olur^(34,35). Bu venöz kanallar, epidural venöz pleksus ile ilişkilidir. Bu kapakçığı olmayan venöz pleksus sisteminin Batson tarafından metastatik embolizasyon olasılığı açısından potansiyel bir yol oluşturduğu düşünülmüştür. 1940 yılında Batson kadavra üzerinde bazı çalışmalar yapmıştır. Erkeklerde penis veninden, kadında ise meme venlerinden boya enjekte etmiş ve vertebral venlerde bu boyayı gözlelemiştir. Karın içi herhangi bir basınç artışında kanın epidural venöz pleksusu geçebileceğini, prostat ve meme kanserinin metastazlarının bu yolla olabileceğini öne sürmüştür^(12,13).

Comon ve deLong tarafından yapılan bir çalışmada ise farelerin femoral venlerine tümör enjekte edildiğinde, 16 farenin 15'inin akciğerlerinde tümör embolizasyonu saptanmıştır. Aynı deney, farelere intraabdominal basınç uygulanarak tekrar edildiğinde, 14 farenin 12'sinde vertebral embolizasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, Batson'un teorisini destekler niteliktedir^(29,30).

Portal ve kaval sistemlerdeki kan, normal koşullarda % 10 oranında vertebral venöz sisteme kanalize olurken, intraabdominal ve intratorasik basınç artışında bu oran artar.

Vertebral venöz pleksus, üst ve alt ekstremitelerde, gövde, pelvis, baş ve boyun venleri ile ilişki halindedir. Bu da aksiyel iskelete bu bölgedeki tümörlerden metastaz olabileceğini göstermektedir. Metastatik emboli sonrasında, tümör, ke-

miğin tüm yapılarına yerleşir. Epidural, subdural ve intramedüller metastaz görülebilir. Bunlar arasında epidural metastaz daha fazla oranda görülmektedir. Intramedüller metastaz ise çok nadir olmakla birlikte izlenebilmektedir⁽²⁴⁾.

Prostat kanserinde omurgaya metastazın klasik akciğer pasajı üzerinden vena kava yoluyla hematogen metastaz dışında arka taraftaki venler yoluyla olduğu düşünülmektedir. Çünkü omurga ve akciğer metastazları arasında birbirinin zıt yönünde bir ilişki olduğu saptandığından, omurga ve akciğer metastazlarının birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Omurgaya metastaz yapan tümörlerin çapının diğer bölgelere metastaz yapan tümörlerden daha küçük olduğu (4-6 cm) gözlenmiştir. Akciğer metastazı yapan tümörler 6-8 cm iken karaciğer metastazı yapan tümörlerin 8 cm'den daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu durum, omurgaya metastazın akciğer ve karaciğere olan metastazdan daha önce gerçekleştiğini göstermektedir⁽²⁵⁾. Prostat kanserinde omurgaya metastaz, böbrek ve mesane kanserlerinden çok daha sık gelişir. Şöyle ki, prostat kanserlerinde omurga metastazına rastlama oranı % 87 iken, böbrek tümörlerinde bu oranın 247 dissemine böbrek tümörü içinde % 36 ve 206 metastatik mesane tümörü içinde % 39 olduğu bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Tüm bu bulgular, prostat kanserinde metastatik yayılımın, Batson'un 1940 yılında ortaya atmış olduğu geriye doğru ("backward") venöz yolla Batson pleksusu aracılığı ile omurganın alt kısmına olduğunu destekler niteliktedir.

Prostat kanserini nedeniyle ölmüş ve otopsi yapılmış olan 1593 olguluk seride % 35 hematogen metastaz saptanmış, bu metastazların en sık kemiğe (% 90), akciğerlere (% 46), karaciğere (% 25, ve adrenal glandlara (% 13) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada incelenen tüm olgular arasında prostat kanserinin oranı % 8.2 olarak bulunmuştur. Prostatın tümünün histolojik

olarak incelendiği otopsi çalışmalarında % 19.2 oranında prostat karsinomuna rastlanmıştır⁽²⁵⁾.

2- TÜMÖRLER NASIL METASTAZ YAPAR?

Kemik metastazının patogenezi ile ilgili olarak çok az şey bilinmektedir.

Duktuslardan kaynaklanan bir meme karsinomunda, tümör kritik bir boyuta ulaştığında tümörün daha da büyümesini sağlamak amacıyla tümör kaynaklı anjiogenik faktör salınımı ile tümör içinde damar gelişimi stimule olur. Anjiogenez ile, tümörün sistemik sirkülasyona embolizasyonunun da yolu açılır. Tümörün özellikle rezorbsiyon aşamasında kemikte kemokaktik faktör salgıladığı bilinmektedir⁽⁸⁴⁾. Tümörlerin, özellikle kemiğin ilik içeren alanlarına metastaz yaptıkları bilinmektedir.

Normal hücrelerin büyümesi, genetik mekanizmalarla kontrol edilmekle birlikte, çevredeki hücrelerin davranışları ve karakteristik özelliklerinden de etkilenir; hücreler arası etkileşim gözlenir. Malign hücreler, genetik değişimleri sonucunda hem invazyon ve metastaz yapma eğilimi göstermekte, hem de çevrelerindeki hücrelerden etkilenmektedirler. Bu davranış şekilleri yapılan hücre kültürü çalışmalarıyla da gösterilmiştir⁽¹¹⁸⁾.

Kemik yeniden oluşumu ("remodeling"), kemik rezorbsiyonu ile yeni kemik oluşumu arasındaki ilişki sonucunda gerçekleşir. Hasarlı kemik alanlarında osteoklast prekürsör hücreleri oluşarak, hasarlı kemiği o bölgeden uzaklaştırır; böylece, kemik rezorbsiyonu gerçekleşir (Şekil-2)⁽⁷⁸⁾.

Malign hücreler kemiği infiltre ettiklerinde, yeni kemik oluşumu ile kemik destrüksiyonu arasındaki denge bozulur ve anormal kemik dönüşümü olur.

Anormal kemik oluşumu, üç farklı mekanizma ile meydana gelir:



Resim-2. Metastazın ortaya çıkışından sonra omurga cisminde belirgin destrüksiyon oluşur.

1) Rezorbsiyonun daha fazla olması nedeniyle kemik kaybının oluşması,

2) Kemik rezorbsiyonu ile formasyonu arasındaki normal ilişkinin bozulup, kemik rezorbsiyonu olması gerekirken, kemik formasyonunun gözlenmesi,

3) Oluşan yeni kemik miktarının kantitatif olarak rezorbe olan kemik miktarıyla uyumlu olmaması

Karsinom hücreleri, parathormon-related peptid (PTHrP), prostaglandin E, transforming growth faktör (TGF) salgılayarak otokrin ve parakrin mekanizmalarla tümörün gelişimini sağlayıcı maddeleri salgılamakta ve eş zamanlı olarak osteoklast aktivitesini stimule etmektedirler. Tüm bu etkiler lokal olarak oluşmaktadır. Ancak bu faktörler, sistemik olarak da salgılanmakta ve kemik metabolizması üzerinde humoral bir etkiye de yol açmaktadır⁽⁷⁹⁾.

Prostat karsinomunda osteosklerotik metastaz gelişir. Aşırı kemik oluşumu nedeniyle kemikte kalsiyum depolanması olur. Plazma kalsiyum seviyesi normal seviyenin altına düşer ve parathormon seviyesinde yükselme olur. Gelişen sekonder hiperparatiroidizm osteosklerotik metastaz olmasına karşın, genel olarak kemiklerde osteoporoza neden olur⁽⁸⁴⁾.

Meme kanserlerinde PTHrP salınımı, kalsiyumun böbrekte proksimal tübüllerden aşırı reab-

sorbsiyonuna yol açar. Bu da meme kanserlerinde ve diğer kanserlerde hiperkalseminin en önemli nedenini oluşturur⁽⁷⁰⁾.

Myelomda, malign plazma hücreleri osteoklast aktive edici faktör salgılayarak kemik metabolizmasına direkt etki oluşturur.

3- METASTATİK TÜMÖR EKİMİ ("SEEDİNG") VE KONAK YANITI

Metastatik tümör embolisinin, özellikle kemik iliği bölgesine afinite gösterdiği bilinmektedir. Vertebra, yaşam süresince kemik iliğine sahip olduğundan kemik metastazı için ideal yerlerden biridir. Vertebra'nın korpus kısmı metastazın en çok görüldüğü yerdir. Burada tümör yerleşimine, posterior elemanlara göre 20 kat daha fazla rastlanır^(9,23).

Travmanın da tümör yerleşimine neden olabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Vertebra korpusundaki trabeküllerde, sürekli mikrofraktür gelişir. Bu da metastatik "seeding" için uygun ortamı sağlar⁽¹¹⁷⁾.

Kanselöz kemikte metastaz geliştikten sonra direkt ya da indirekt olarak kemik rezorpsiyonu başlar⁽⁴²⁾. Kemiğin ground substans harabiyeti nedeniyle kollajenaz düzeyi yükselir ve bu durum, tümörün invaziv niteliği ile korelasyon gösterir⁽⁴³⁾. Tümör hücrelerinin osteoklast aktive edici faktör salgıladığı gösterilmiştir. Kemik rezorpsiyonu osteoklast aktivasyonu ile başlar⁽⁴⁹⁾.

Yapılan deneysel çalışmalarda meme ve böbrek kansinomlarında osteolizisin tümörden prostaglandin salınımıyla ilgisi olduğu saptanmıştır^(15,56). Ayrıca tümör dokusu trabeküllere direkt bası yaparak da iskemi ve rezorpsiyona neden olur.

Tümör ekimi ("seeding") kanselöz kemikte başlar; kortikal kemiğe invazyon genellikle sekonder olarak gelişir⁽¹²¹⁾.

Kortikal kemik içeren pedikülde metastazın nadiren tek başına izlendiği ve metastazın çoğunlukla vertebral korpus veya posterior elemanlardan direkt yayılım sonrası geliştiği gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Kemik yapımı şeklinde oluşan konak yanıtı, kanser invazyonu sonrasında gelişen hasarı tamire yöneliktir. Hızlı gelişim gösteren agresif lezyonlarda minimum reaktif kemik oluşur ve radyolojik olarak litik bir lezyon izlenir. Yavaş gelişen veya daha az agresif tümörlerde reaktif kemik oluşumu daha belirgindir ve radyolojik olarak blastik görünümündedir. Mikst alanlar içeren tümörler de mevcuttur.

Histolojik olarak osteoplastik veya osteolitik lezyonlardaki reaktif kemik aynı özelliktedir. Ancak, konak tarafından oluşturulan reaktif kemik miktarı osteoplastik lezyonlarda daha fazladır⁽⁷⁵⁾. Prostatik kansinomun kemik metastazlarında genellikle osteoplastik aktivite izlenir. Tümör, direkt olarak osteoplastik aktiviteyi stimüle eder⁽⁵³⁾. Prostat dokusunda prostatik osteoplastik faktör izole edilmiştir^(66,67). Sadece osteoplastik aktivite gösterir nitelikte metastaz oluşturan tümörler prostatik kansinom, kansinoid tümör ve diğer nöroendokrin kansinomlar ve daha az sıklıkla meme kansinomlarıdır^(27,112).

Konağın verdiği yanıt, oluşabilecek olan spinal deformitenin derecesini belirler. Agresif tümörlerin oluşturdukları litik lezyonlarda vertebral korpus kollabe olabilir ve omurga hasarına yol açabilir. Osteoplastik nitelikteki lezyonlarda ise vertebral korpus bütünlüğü korunur ve omurgada deformite oluşma riski çok daha azdır.

B- KLİNİK ÖZELLİKLER:

Klinikte hikâyenin değerlendirilmesi, muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile % 85 olguda operasyon öncesinde primer tümör saptanabilmiştir.

Çoğu hastanın primer tümörü bilindiğinden, kemik metastazı, klinik bulgu vermeden tespit edilir. Metastatik omurga tümörlerinde en sık rastlanan klinik semptom ağrı olup, hastaların % 96'sında gözlenmiştir. Nadiren, ilk bulgu patolojik kırık olabilir. Sistemik semptom ise hiç bulunmayabilir^(18,19,33,48,54,58,59,85,87,104,126).

Omurga boyunca orta hattan başlayan ağrı sinsi karakterde olup, özellikle geceleri artan niteliktedir. Hastalık ilerledikçe ağrının şiddeti artar ve sürekli hale gelir. Lokal ağrı vertebra perios-tunun, ligamanların ve çevreleyen visseral yapıların irritasyonu nedeniyle gelişir. Hastada mekanik tipte bir ağrı bulunuyor ise genellikle bu durum yaygın kemik harabiyeti ve omurga harabiyeti olduğunu gösterir; bu ağrı hastayı günlük işlerini yapmaktan alıkoyar⁽⁵⁰⁾. Hastalarda tutulan bölgenin hareketiyle, basınçla ya da ağırlık taşımakla artan keskin bir ağrı vardır. Sinir kökü basısına bağlı gelişen ağrı tek veya çift taraflı olabilir. Bu tip ağrı öksürme, hapşırma ve gövdenin hareket etmesiyle artar. Spinal dengesizlik oluştuğunda, hasta hareketsiz yatınca rahatlar, hareketle ağrı olur. Lezyon C7-T1 vertebralar arasında olduğunda ağrı interskapular bölgede, T12-L1 vertebralar arasında olduğunda ise iliak krest ve sakroiliak bölgelerde ortaya çıkar. Sakral bölgede yerleşimli lezyonlarda ise ağrı daha çok kalçalar, perine ve baldırların arkasında hissedilir.

C- TANI YÖNTEMLERİ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), omurgadaki metastatik tutulumun saptanmasında ve değerlendirilmesinde kullanılan en uygun tanı yöntemidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) myelografide sadece şüpheli bölge izlenebilir.

Sintigrafi ile tüm iskelet sistemi kontrol edilebileceğinden, kemik metastazlarının tespitinde bu yöntem öncelikli olarak kullanılmaktadır. An-

cak MRG yönteminin kemik metastazlarının tespitinde sintigrafiye göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir (Teknisyum 99m difosfanat radyonüklid görüntüleme ile metastatik kemik tümörlerinin kemikte yol açtığı artmış osteoblastik aktivite saptanır. Oysa MRG ile, tümörün kemikte henüz bir aktivasyon oluşturmaksızın kemik iliğine erken hematojen yayılımını göstermek mümkündür^(3,115). MRG ile aynı zamanda malign ya da osteoporotik vertebral kollaps, spinal stenoz ve spinal kord kompresyonu gösterilebilir (Şekil-3)^(11,120,125).



Resim-3. Kolon kanseri olan hastanın L5 omura metastazının MR incelemesinde elde edilen sagittal kesiti

MRG'nin avantajları yanında bazı dezavantajları da vardır. Torasik bölgede solunum ve kalbin hareketleri nedeniyle rezolusyonda azalma meydana gelebilir. Çelik implantlar çevresindeki bölgede sinyal artefaktı gelişebilir, klostrofobi nedeniyle hastanın intoleransı olabilir. Hastada "pace maker", ferromanyetik anevrizma çipi gibi hayatı destekleyici cihazları bulunuyor ise MRG yapılamaz. MRG ile kanselöz kemik görüntülenemesine karşın, kortikal kemik BT kadar net olarak görüntülenemez. MRG, spinal epidural hastalıkları net olarak göstermekle birlikte, intradural lezyonları (gadolinium kullanılmadığı takdirde) miyelografi kadar net olarak değerlendiremez^(55, 108).

PET ve kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kemik metastazları sintigrafi ile % 66 oranında saptanabilirken, PET ile bu oran % 96'ya çıkmaktadır. PET, giderek primer tümörün evrelendirmesinde ilk basamakta kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede, kemik de dahil olmak üzere, çoğu organda asemptomatik metastazların saptanma oranı giderek artacaktır (Şekil-4).



Resim-4. Akciğer metastazı olan hastanın torakal omurlarında ve akciğerde tutulum gösteren PET görüntüsü

Metastatik tümör tümüyle medüller bölgede yerleşim gösteriyorsa, bu olgularda lezyon sadece kemik iliğinde bulunacağı için, direkt radyografide ve kemik sintigrafisinde saptanması mümkün olmayabilecektir⁽¹²³⁾. Yapılan bir çalışmada intramedüller yerleşimli metastatik tümörler direkt radyografi ile % 7.1, sintigrafi ile % 4 ve MRG ile % 100 oranında tespit edilebilmiştir.

Radyolojik olarak soliter veya multiple lezyonlar izlenebilir. Lezyonun medüller kaviteden başladığı, sınırlarının iyi seçilemediği, kortekste sıklıkla destrüksiyon oluşturduğu ve yumuşak doku kitlesi meydana getirdiği izlenir. Lezyon tümüyle litik ya da blastik olabilir. Meme veya prostat tümörleri osteoplastik, metastatik hipernefromalar ise litik metastaz oluşturma eğilimi gösterirler.

Akciğer karsinomları, çoğunlukla uzun kemiklere ve el-ayak kemiklerine metastaz yaparlar. Meme ve prostat karsinomlarının periferik iskelet sisteminde oluşturduğu asemptomatik metastazlar nedeniyle, klinikte nadiren patolojik kırık olduğu gözlenmiştir⁽¹¹⁵⁾. Bu nedenle de, MRG'nin özellikle meme ve prostat karsinomlarının kemik metastazlarını değerlendirmede ilk seçenek olabileceği vurgulanmaktadır⁽¹¹⁵⁾.

D- KEMİK BİYOPSİSİ

Kemik biyopsisi, kemik tümörlerinin tanısında en sık kullanılan metoddur. Metastatik bir lezyon düşünülüyorsa ve hastanın primeri biliniyorsa, tanıyı doğrulamak veya hormonal değerlendirme yapmak için doku sağlamak amacıyla biyopsi yapılır.

Bu yöntemle maksimum miktarda doku sağlanır^(10,20,36,38,47).

Operasyon sırasında biyopsi traktının çıkarılabilmesi için biyopsi önceden planlanmalıdır. Bu aşamada radyolog, patolog ve ortopedist biyopsiyi birlikte planlamalıdır.

Biyopsi görüntüleme yöntemi eşliğinde yapılmalı, biyopsi sırasında patolojik çıkan dokuyu donuk kesit ("frozen section") ile değerlendirmek için hazır olmalıdır. Materyalin yeterli olup olmadığının anlaşılması açısından çıkarılan doku örneği incelenmelidir. Patolojik tarafından donuk kesitler değerlendirilerek, intraoperatif olarak materyalin tanı için yeterli ve uygun olup olmadığı anlaşılır.

Açık insizyonel biyopsi sıklıkla cilt altına kadar büyümüş ve palpe edilebilir tümörlerde uygulanabilir.

Perkütan iğne biyopsisi (PIB), ilk kez 1931 yılında Coley ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. PIB, büyük (örneğin Turner, Ackerman, Cray) veya küçük (22 veya 23 gauge) iğne ile yapılabilir^(2,71). Biyopside kullanılacak olan iğnenin boyutu, tanı için gerekli olan materyalin miktarına ve dokuya ulaşabilme kolaylığına göre seçilir.

Servikal ve torakal vertebralarda küçük iğne kullanılması önerilir.

Özellikle metastatik tümörlerin tanısında PIB etkili ve güvenilir bir tekniktir.

Yeni görüntüleme yöntemlerinin desteğiyle, daha küçük ve etkili iğneler kullanılarak biyopsinin doğru yerden alınması sağlanabilmekte ve sitopatolojik eşliğinde biyopsinin yeterliliği değerlendirilebilmektedir^(38, 80, 110, 127).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik inceleme, metastatik kemik lezyonlarının tespitinde faydalıdır. Bu yöntemle metastatik tümör yanı sıra, primer tümör de saptanabilir. Skuamöz, glandüler veya melanositik diferansiyasyon gösteren ya da küçük hücreli, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli karsinomlar, sitolojik preparatların incelenmesi ile tanı alabilirler. Sitolojik inceleme, primer tümörün saptanması açısından klinik ve radyolojik olarak incelenmesi gereken doğru yerlere yöneltmede yardımcı olabilir^(20,86,119).

PIB'de, uygun iğneler kullanıldığında hem sitolojik inceleme hem de histolojik incelemeyi sağlayacak daha fazla doku elde edilebilmesini sağlar. Elde edilen materyal ile, hücre bloğu ve sitolojik imprint preparatlar hazırlanabilir. Bu da sadece sitolojik incelemeye göre daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlar⁽⁶²⁾. PIB ile metastatik lezyonların tanısında % 95 oranında başarı sağlanmıştır⁽⁷⁷⁾.

Osteoblastik lezyonlardan biyopsi yaparken büyük uçlu iğnelerin kullanılması ve bu tip lezyonlarda iğne biyopsisi ile yeterli materyal alınma oranının düşük (% 20-25) olması nedeniyle, çok sayıda örnekleme yapılması önerilir⁽¹⁹⁾.

Özellikle primer tümörün bilinmediği durumlarda gerekli patolojik özel histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemeler için yeterli miktarda ve nitelikte materyal olması gerekir. Materyal rutin olarak kültüre de gönderilmelidir.

Kemik biyopsisi yapılırken sitolojik analiz için bir miktar kan aspire edilmesi yararlı olacaktır. Bu miktar yaklaşık 5 mililitre olmalıdır. Böyle bir materyalden elde edilen yayma preparatlarda, tümör dokusu trokar biyopsi ile elde edilen materyaldeki dokuya göre daha iyi korunmuş olacağından ve ezilme artefaktı içermeyeceğinden, tümör morfolojisini daha iyi görebilmek mümkün olacaktır.

Vertebra posterior elemanlarında yerleşmiş lezyonlardan kolaylıkla biyopsi alınabilirken, vertebra korpusu yerleşimli lezyonlardan ancak transpediküler yaklaşım veya transkostovertebral girişim ile biyopsi alınabilir.

Torakotomi ve retroperitoneal girişimlerde morbidite riski ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu tip girişimler yerine direkt cerrahi girişimi tercih etmek gerekebilir. Servikal lezyonlarda ise girişimler ön taraftan güvenle yapılabilir.

Bir çalışmada, biyopsi sırasında veya sonrasında % 0.7 oranında kanama meydana geldiği

bildirilmiştir⁽⁷⁷⁾. Murpy ve arkadaşlarının yaptığı 9500 olguluk bir çalışmada, % 0.2 oranında komplikasyon saptanmış, 4 olguda sürekli nörolojik defisit geliştiği ve 2 olgunun ise ex olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁰⁾.

Vertebral lezyonlara uygulanan biyopsi girişimlerinden sonra oldukça ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Fyfe ve arkadaşları "trephine" iğnelerle yaptıkları 100 vertebral biyopsi sonrasında, 8 olguda nörolojik defisit geliştiğini bildirmişlerdir⁽⁴⁷⁾.

E- OPERASYON SPESİMENİNİN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ:

1- MAKROSKOBİK BULGULAR

Metastatik omurga tümörlerinde, patolojik incelemeye gelen operasyon materyalinin makroskopik görünümü genellikle bir özellik göstermez. Tiroid kanseri metastazında, materyalin kesit yüzü tiroid dokusuna benzeyebilir. Renal hücreli karsinom metastazında ise lezyon sarı renkte izlenir.

2- MİKROSKOBİK BULGULAR

Metastatik tümörler, histopatolojik olarak primer tümörü taklit ederler⁽¹¹⁴⁾.

Bazı metastatik tümörlerde histopatolojik özellikler primer tümörü saptamaya yardımcı olur. Bu grup tümörlere, metastatik renal hücreli karsinom ve tiroidin folliküler karsinomu en iyi örnektir.

Tanıda immünohistokimyasal yöntemlerden faydalanılır. Örneğin prostat kanseri için PSA, akciğer kanseri için TTF kullanılır.

Bazen metastatik karsinomlarda hücreler iğsi şekilli olup sarkomu taklit edebilir. Bu olguların genellikle sarkomatoid renal hücreli karsinom olduğu saptanır.

Bazı metastatik karsinomlar ise osteoblastik reaksiyona yol açarlar ve osteosarkom ile ayırıcı tanılarının yapılmasını gerektirirler.

F- AYIRICI TANI:

Klinik ile birlikte değerlendirildiğinde genellikle metastatik malign tümörlerin tanısını belirlemek zor değildir. Metastatik malign tümörlerin % 85'inde primer tümör önceden bilinmektedir. Bu da tanı koymada yardımcı bir unsurdur.

Yaşlı hastalarda saptanan metastatik lezyonlarda iğsi hücreli bir tümör ile karşılaşıldığında renal hücreli karsinom akla gelmelidir. Bu tür lezyonların mikroskopik incelemesinde bazı alanlarda tipik şeffaf hücre görmek mümkündür. Epitelyal belirteçlerle ("marker"larla) pozitif boyanma tanıyı destekler.

Bazı metastatik karsinomlarda yaygın kemik yapımı görülebilir. Bu tümörlerde oluşan kemik dokusu genellikle trabekülerdir. Osteosarkomlarda izlenen dantel-benzeri görünüm yoktur. Klinik özellikler ve epitelyal belirteçlerle ayırıcı tanıya gidilir.

G- SPESİFİK TÜMÖRLER

İskelet sistemine her tip tümör metastaz yapabilir. Her tümörün prognozu ve tedaviye vereceği yanıt farklılık gösterebilir. Bu nedenle metastaz yapmış olan bu tümörlerin kesin tanıları konulması gereklidir. Tümör tedavi protokollerini belirleyebilmek amacıyla, daha sık kemik metastazı yapma eğilimi gösteren tümörlerin davranışlarını ve özelliklerini belirlemek yararlı olacaktır.

1- AKCİĞER KANSERİ

Akcığer kanserinin 2003 yılı verilerine göre görülme sıklığı erkeklerde % 14 iken kadınlarda % 12 olarak tespit edilmiştir. Olguların % 90'ının 40 yaş üstünde olduğu gözlenmiştir⁽⁹²⁾. Tümör agresif olduğu için tedaviye rağmen 5 yıllık yaşam süresi % 10'un altında kalmaktadır⁽¹⁰⁵⁾.

Akciğer kanserleri 4 ana grupta topladığında her grubun farklı patolojik davranışı olduğu gözlemlenir. Bunlar:

1- Skuamoz hücreli karsinom, en sık görülen tiptir. Santral bölgede yerleşimlidir ve nadiren erken metastaz yapar.

2- Adenokarsinom, sıklıkla akciğerin periferinde yerleşimlidir ve agresif metastaz yapma eğilimindedir.

3- Küçük hücreli karsinom, hızlı büyüyen bir tümördür ve genellikle tanı sırasında metastazını yapmış olur.

4- Andiferansiye büyük hücreli karsinom, agresif bir tümör olup hızlı metastaz yapma eğilimindedir.

Akciğer kanserli olgularda % 90 oranında metastaz gelişir (Şekil-5). Hatta, olguların % 50'sinde tanı konduğu sırada metastaz mevcuttur. Hızla metastaz gelişebileceği için tanı konduğunda kemoterapiye başlanır. Ancak küçük hücreli karsinom dışındaki tümörlerde kemoterapi etkili değildir^(28,57). Radyoterapi diğer tedaviler-



Resim-5. Servikal bölgeye olan akciğer kanseri metastazının MR görüntüsü. Kanal tutulumu ve vertebral destrüksiyon görülüyor.

le birlikte planlanabilir veya sadece semptomların hafifletilmesi amacıyla planlanabilir. Akciğer kanserleri arasında en çok radyosensitif olma özelliği gösteren tümör, küçük hücreli karsinomdur⁽⁹⁸⁾.

Akciğer tümörlerinde, tümörün klinik olarak ilk bulgusu vertebra metastazı ve ona bağlı klinik semptomlar olabilir. Bu durum % 40 olguda karşılaşılabilen bir özelliktir. Vertebra metastazı yapan bir tümör, paraplejiye neden olabilir ve hasta paraplejiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilebilir⁽¹⁰⁹⁾.

Küçük hücreli dışındaki akciğer kanserlerinde, evre, en önemli prognostik belirleyicidir. Vertebrada tümör metastazı olması olgunun ileri evrede olduğunu gösterir.

Normalde skuamoz hücreli karsinom akciğer kanserlerinin en tedavi edilebilir formudur^(52,95,111). İyi diferansiye skuamoz hücreli karsinomda 5 yıllık yaşam süresi % 40, orta derece diferansiye olanlarda % 20, ve az diferansiye olanlarda ise % 7'dir.

Andiferansiye büyük hücreli karsinomda 5 yıllık yaşam süresi % 15'tir. Küçük hücreli karsinomda 5 yıllık yaşam süresi vermek ise güçtür. Ancak tümör çok erken evrede yakalandıysa % 2 gibi bir oran verilebilmektedir⁽⁵²⁾.

Akciğerlerin ileri evre olgularında prognoz oldukça kötü olduğu için metastazların tedavisinde de kötü sonuçlar alınmaktadır^(33,40).

Cerrahi girişimle, ancak hastayı rahatlatmak mümkün olabilmektedir.

2- MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda % 32 oranında gözlenir. Kanser nedeniyle ölüm oranı ise % 15 olarak saptanmıştır. ABD'de her 11 kadından 1'inde meme kanseri izlenir. Kadınlarda en sık akciğer kanseri nedeniyle (% 25) ölüm meydana gelir. Meme kanseri nedeniyle ölüm ikinci sırada yer alır.

Otopsi çalışmalarında meme kanserinden ölenlerin % 85'inde iskelet metastazı tespit edilmiştir^(121,124). Bunların % 19 ile % 70 arasında değişen oranlarda omurgayı tuttuğu gösterilmiştir (Şekil-6)⁽⁷⁶⁾.



Resim-5. Torakolomber bölgede meme kanseri metastazı, aksiyel MR görüntüsü

% 21 olguda saptanan soliter metastaz aynı zamanda hastalığın rekürrens gösterdiğinin tek belirtisidir. Bu soliter metastazların da % 51'i vertebrada gözlenmektedir⁽²²⁾. Meme kanserinde 5 yıllık yaşam süresi % 75 civarındadır⁽¹⁰⁵⁾.

Metastatik meme kanserinde, kemik metastazının tespitinden sonra ortalama yaşam süresi % 21.4'tür. Yaşam süresinin belirlenmesinde ağırlıklı olarak nörolojik defisit oluşup oluşmaması belirleyici olmaktadır.

Meme kanserlerinde metastazdan sonra bile uzun bir yaşam beklenebildiği için epidural metastatik hastalıkların tedavisinde agresif girişimlerden kaçınılması önerilmektedir⁽⁸⁾.

Bu kanserlerde, uzak metastaz primer lezyonun tedavisinden uzun yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Radyolojik olarak omurga metastazı litik, blastik veya karışık tipte olabilmekte ve sıklıkla omurganın farklı bölgelerinde farklı

görünümde ortaya çıkabilmektedir. Arseni ve arkadaşlarının 27 olguluk bir çalışmada, hastaların % 63'ünde litik, % 7'sinde blastik ve % 30'unda ise litik-blastik karışık lezyonların olduğu tespit edilmiştir. Litik lezyonların, tipik olarak spinal hasarı gösterdiği saptanmıştır⁽⁶⁾.

Genel olarak kemiğin metastatik lezyonları hormonal tedaviye, kemoterapiye ve radyoterapiye iyi yanıt verirler. Meme kanserlerinde sitotoksik ilaçlar ya da hormonlar, genellikle hastanın menopoz durumu ve tümörün hormonal durumuna göre kombine edilerek kullanılırlar. Eğer tümör östrojen ve progesteron reseptörü pozitif ise hormonal tedaviye iyi yanıt verecektir. Bu nedenle, metastatik lezyona ait materyalde de hormonal değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Genellikle primer tümörün hormon profilinin, metastatik tümörün hormonal profilini yansıttığı saptanmıştır⁽⁹³⁾.

Meme kanserlerinde farklı kemoterapi protokolleri kullanılabilir. Bu tümörler, orta derecede radyosensitiflerdir. Meme kanserlerinde radyoterapi, iskelet metastazları sonrasında ağrıları azaltmak amacıyla kullanılabilir^(61,113).

3- PROSTAT KANSERİ

Prostat kanseri, % 33 oranında görülür. Erkek popülasyonunda hayatlarının herhangi bir döneminde klinik olarak prostat kanseri gelişme oranı % 9.5 olarak bildirilmiştir^(99,103). 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanseri insidansı artar. Erkeklerde kanser nedeniyle ölüm % 10 oranında prostat kanseri nedeniyledir. Otopsielerde % 46 oranında prostat kanserine rastlanmıştır. Prostat kanseri lenf düğümlerinden sonra, en sık kemiğe metastaz yapar⁽⁴⁶⁾. Yüksek dereceli ("grade"li) ve evreli prostat kanserleri, radikal prostatektomi veya radyasyon tedavisi başarısız olan ve hormon tedavisi sonrasında biyokimyasal rekürrens gösteren olgular yüksek kemik metastazı riski

taşırılar⁽⁸⁸⁾. Prostat kanserinin kemik metastazında P53 gen mutasyonu tespit edilmiş ve bu mutasyonu yapmış tümörlerin metastaz yapma potansiyelinin daha kuvvetli olduğu düşünülmüştür⁽⁸¹⁾.

Prostat kanseri nedeniyle ex olmuş hastaların otopsilerinde % 85 oranında kemik metastazı izlenmiştir^(1,41,65). Metastazlar en sık omurgayı etkiler. Semptom oluşturan metastazlar ise en sık torasik bölgede izlenir. Torasik bölge metastazlarının % 67'si, lomber bölge metastazlarının % 27'si ve servikal bölge metastazlarının ise % 6'sı semptomatiktir⁽⁷⁴⁾.

Serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi, prostat kanserinde kemik metastazı şüphesini oluşturacağından oldukça değerlidir. Eğer serum PSA seviyesi 100 ng/mL'nin üzerinde ise % 74 oranında pozitif, 10 ng/mL'nin altında ise % 98 oranında negatif tanısal gösterge değeri taşımaktadır^(88,122).

Metastatik tümörlerde spinal kord kompresyonu, en önemli komplikasyonlardan biri olup yüksek morbidite ve kötü prognoz riski taşımaktadır^(14,64,68). Bu kötü prognoz, spinal kord kompresyonuna mı bağlı olduğu, yoksa zaten gelişmiş olan yaygın metastaz yüzünden mi olduğu halen sorgulanmaktadır⁽⁶⁴⁾.

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta spinal kord kompresyonuna yol açmakta ve spinal kord kompresyonu ile gelen olguların % 1-12'sini oluşturmaktadır^(45,72,94,97).

Prostat kanseri nispeten yavaş seyirli olan ve prognozu diğer tümörlere göre çok daha iyi olan bir tümör olduğu için böyle bir durumda daha agresif bir tedavi yapılması gerekmektedir⁽⁴⁵⁾. Diğer taraftan da spinal kord kompresyonu daha yaşlı hastalarda genellikle tümörün yaygın metastaz yaptığı dönemde karşımıza çıkmakta ve bu yüzden de kötü bir prognoza neden olmaktadır.

Spinal kord kompresyonunda genelde tedavi yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve radyoterapi

piyi içermektedir⁽²⁷⁾. Opere edilen hastaların çoğunluğunu, primer tümör bilinmediği veya radyoterapiye rağmen hastalık progresyon gösterdiği için operasyona alınan hastalar oluşturmaktadır.

Spinal kord kompresyonu gelişmeden önce hormon tedavisi almamış olanların prognozunun, hormon tedavisi almış olanlara göre çok daha iyi olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁴⁾. Hormon tedavisi sonrasında relaps gösteren hastaların prognozu daha kötü olarak tespit edilmiştir⁽⁶⁴⁾. Prostat karsinomunda spinal kord kompresyonunun klinik prognozla ilişkili olmayıp prognozun direk olarak hastalığın seviyesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir⁽⁶⁴⁾. Ancak zamanında yapılan tedaviyle, spinal kord kompresyonu olan olgular % 70 oranında mobil hale getirilebilmekte ve bu hastaların prognozu kord kompresyonu olmayan hastalarla aynı düzeye ulaştırılabilmektedir⁽⁶⁴⁾.

4- BÖBREK KANSERİ:

Böbrek kanserleri, tüm kanserler içinde % 2-3 oranında ve sıklıkla 60-70 yaş grubunda izlenir. Renal hücreli karsinom (hiper nefroma) böbrek tümörlerinin % 80'ini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülebilir. Beş yıllık sağkalım oranı % 10-50 iken 10 yıllık sağkalım % 5-30 arasında seyretmektedir. Sağkalım oranı tanı verildiğinde Tümörün evresi ile ilişkilidir⁽¹⁰⁵⁾. Tanı konulduğunda hastaların üçte birinde uzak metastaz saptanmıştır⁽⁶³⁾. Uzak metastazın en sık olarak görüldüğü organlar akciğerler ve iskelet sistemidir. Tümörün yayılımı primer olarak arteriyel ve venöz sistemler aracılığıyla hematojen yolla karaciğer, akciğerler ve kemiklere olmaktadır. Batson, subaraknoid mesafeye tümör yayılımının, sekonder olarak periferik sinirlerdeki lenfatik kanallar aracılığıyla gerçekleştiğini bildirmiştir^(12,13).

Renal hücreli karsinomların metastazları primer tümörde olduğu gibi vaskülerdir. Bu neden-

le operasyon sırasında yoğun kanama gelişebilir (21). Renal hücreli karsinom metastazı düşünülen olgularda preoperatif angiografi yapılarak transkateter arterial oklüzyon yapılması önerilmektedir. Bu yöntem inoperable hastalarda paliyatif tedavi olarak da önerilmektedir⁽⁸³⁾.

Omurganın metastatik karsinomları arasında en sık spinal kord tutulumu yaparak nörolojik defisit oluşturan tümör renal hücreli karsinom (hipernefroma) olarak saptanmıştır^(82,100,102).

Primeri belli olmayan 'occult' bir tümör varsa primerin renal hücreli karsinom olabileceği aklımıza gelmelidir⁽⁹⁶⁾.

H- TEDAVİ VE PROGNOZ:

Yaygın kanser olgularında omurgada % 70'e varan oranlarda metastatik hastalık görülebilmekte ve bu da vertebral kollaps, spinal instabilite veya progresif nörolojik defisitlere yol açabilmektedir^(5,26,59,60).

Vertebral kollapsın benign veya malign olduğunu ayırt etmede MRG oldukça yardımcı olmaktadır.

Radyoterapiye ve 'bracing'e dirençli nörolojik defisit varlığı ya da dindirilemeyen mekanik omurga ağrısı oluşan durumlarda operasyon endikasyonu vardır. Dekompresyon, özellikle kemik veya disk fragmanlarının spinal kord veya kök basısı yaptığı ya da spinal instabilitenin nöral defisit oluşturduğu durumlarda uygulanır. Bu uygulama genellikle anterior dekompresyon ve stabilizasyon şeklindedir. Çünkü vertebranın posterior elemanlarından çok, sıklıkla korpusu etkilenmiştir; posterior stabilite intakttır. Böyle bir durumda anterior girişim ile omurganın stabilizasyonunu sağlamak mümkündür. Ancak nadir de olsa posterior elemanlar, özellikle de pediküller etkilenebilir. Bu durumda hem anterior hem de posteror girişim yapılması gerekmektedir.

Patolojik kırık varsa ve 'imminent' özellikteyse ameliyat endikasyonu vardır. Lezyon kürete edilebilir veya kırık bölgesi rezeke edilebilir. Primer maligniteye bağlı olarak tedavi yönlendirilir. Prostat kanserinde hormonal tedavi yapılabilir. Prognoz primer malignitenin tipine bağlı olarak değişir. Meme, prostat ve tiroid kanserlerinde yaşam süresi uzunken, melanom ve akciğer kanserlerinde ise hasta terminal dönemdedir.

Omurga metastazı oluşan hastaların oldukça az bir kısmında cerrahi girişime ihtiyaç duyulmaktadır. Pek çoğunda da lokal ağrı ve nöral defisit olmasına karşı böyle bir operasyonu gerektirecek kadar uzun bir yaşam beklentisi yoktur. Birçok hasta, vertebral kollaps bulunmasına karşın, dinlenme ve lokal radyasyon tedavisini takiben ağrılarından kurtulabilmekte ve bu hastalarda nörolojik defisit gelişimi de izlenmemektedir.

Hastanın multidisipliner olarak iyi değerlendirilmesi ve hayatının son döneminde dahi olsa daha kaliteli bir yaşam sürdürebilmesi için gerekli girişimler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abrams HL, Spino R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3: 74-85.
2. Ackerman W. Vertebral threphine biopsy. *Ann Surg.* 1956; 143: 373.
3. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndth JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR Imaging and bone sintigraphy. *Radiographics* 1991; 11 (2): 219-232.
4. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localised prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-980.
5. Alexander E, Davis CH, Field CH. Metastatic lesion of the vertebral column causing cord compression. *Neurology* 1956; 6: 103-107.

6. Arseni CN, Simionescu MD, Horwath L. Tumors of spine. A follow-up study of 350 patients with neurosurgical considerations. *Acta Psychiatr Scand* 1959; 34:398-400.
7. Asdourian PL. Metastatic disease of the Spine. In: Bridwell KH, DeWald RL (eds.). *The textbook of Spinal Surgery*. Second edition, Lippincott- Raven Published, Philadelphia, 1997.
8. Asdourian PL, Mardjetko S, Rauschnig W, Johnson H Jr, Hammerberg KW, DeWald RL. An evaluation of spinal deformity in metastatic breast cancer. *J Spinal Disord* 1990; 3 (2): 119-134.
9. Asdourian PL, Weidenbaum M, DeWald RL, Hamerberg KW, Ramsey RG. The pattern of vertebral involvement in metastatic vertebral breast cancer. *Clin Orthop* 1990; 250: 164-170.
10. Ayala AG, Zornosa J. Primary bone tumors; percutaneous needle biopsy. Radiologic-pathology study of 222 biopsies. *Radiology* 1983; 149(3): 675-679.
11. Baker LL, Goodman SB, Perkas I. Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assesment with conventional spin echo chemical-shift, and STIR MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 495-502.
12. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138.
13. Batson OV. The role of the vertebral veins in the metastatic processes. *Ann. Intern Med* 1942; 16: 38.
14. Benjamin R. Neurologic complications of prostate cancer. *Am Fam Physician* 2002; 1: 65(9): 1834-1840.
15. Bennet A, McDonald AM, Simpson JS, Stamford IF. Breast cancer, prostaglandins and bone metastases. *Lancet* 1975; 1: 1218-1220.
16. Berettoni BA, Carter JR. Mechanisms of cancer metastases to bone *J Bone Joint Surg (Am)* 1986; 68: 308-312.
17. Bhalla SK. Metastatic disease of spine. *Clin Orthop* 1970; 73: 52-60.
18. Black P. Spinal metastases: current status recommended guidelines for management. *Neurosurg* 1979; 5 (6): 726-746.
19. Boland PJ, Lane JM, Sunderasan N. Metastatic disease of the spine. *Clin Orthop* 1982; 169: 95-102.
20. Bommer KK, Ramzy J, Mody D. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and manege-ment of bone lesions. A study of 450 cases. *Cancer* 1997; 81: 148-156.
21. Bowers TA, Murray JA, Charnsagavey C, Soo CS, Chuang VP, Wallace S. Bone metastases from renal carcinoma. The preoperative use of chatater arterial occlusion. *J Bone Joint Surg* 1982; 64(A)(5):749-754.
22. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer; the solitary metastases. *J Nuc Med* 1989; 30(8): 1318-1320.
23. Braunstein EM, Kuhns LR. Computed tomographic demostration of spinal metastases. *Spine* 1983; 8 (8): 912-915.
24. Brihaye J, Ectors P, Lemort M, Van Houtte P. The management of spinal epidural metastases. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1988; 16: 121-176.
25. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostat cancer: an autopsy study of 1.589 patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 578-583.
26. Byrne TN. Spinal cord compression from epidu-ral metastases. *N Engl J Med* 1992; 327(9): 614-619.
27. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skle-tal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2989-2994.
28. Carter D. Squamous cell carcinoma of the lung. An update. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 226-234.
29. Coman DR, deLong RP, McCutcheon J. Studi-es on the mechanism of metastases. The distri-bution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Res* 1951; 11 (8): 648-651.

30. Coman DR, deLong RP. The role of vertebral venous system in the metastases of cancer to the spinal column. *Cancer* 1951; 4: 610-618.
31. Coman DR, deLong RP. The role of vertebral venous system in the spinal metastases of cancer *Am J Pathol* 1951; 27 (4): 733-745.
32. Conrad MD, Schnauer C, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Madarrassy G, Deruty R. Recurrent lumbosacral metastases from intracranial meningioma. Report of a case and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143(9): 935-937.
33. Constans JP, de Divitiis E, Donzelli R, Spaziant R, Meder JF, Haye C. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983; 59 (1): 111-118.
34. Crock HV, Yoshizawa H, The blood supply of the vertebral column and spinal cord in man. Newyork; Verlag, Sprinter, 1977.
35. Crock HV, Yoshizawa H, Kame SK. Observation on the venous drainage of human vertebral body. *J Bone Joint Surg* 1973; 55B(3): 528-533.
36. Çağlı S, Zileli M, Başdemir G, Öztop F. Computed tomography guided spinal biopsy. *J Neurol Scien* 1999; 16: 4-15.
37. De Boer DK, Schwartz HS, Thelman S, Reynolds VH. Heterogenous survival rate for isolated skeletal metastases from melanoma. *Clin Orthop* 1991;15: 397-399.
38. De Santos LA, Luckerman JM, Wallace S, Murray JA, Ayala AG. Percutaneous needle biopsy of bone in the cancer patient. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130 (4): 641-44.
39. Domisse GF. The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. *J Bone Joint Surg* 1974; 56B(2): 225-235.
40. Dunn RC Jr, Kelly WA, Wohns RNW, Howe JF. Spinal epidural neoplasia. A 15 year review of the results of surgical therapy. *J Neurosurg* 1980; 52 (1): 47-51.
41. Eklin M, Mueller HP. Metastases from cancer of the prostate: autopsy and roentgenological findings. *Cancer* 1954; 7: 1246-1248.
42. Faccini JM. The mode of growth of experimental metastases in rabbit femora. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1974; 364 (3): 249-263.
43. Fielding JW, Pyle RN Jr, Fietti VG Jr. Anterior cervical vertebral body resection and bone grafting for benign and malignant tumors. A survey under the auspices of the Cervical Spine Research Society. *J Bone Joint Surg* 1979; 61A (2): 251-253.
44. Fisher B, Fisher ER, Feduska N. Trauma and the localization of the tumor cells. *Cancer* 1967; 20 (1): 23-30.
45. Flynn DF, Shipley WU. Management of spinal cord compression secondary to metastatic prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 145-152.
46. Franks LM. Latent carcinoma of prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954; 68: 603-616.
47. Fyfe IS, Henry APS, Mulholland RC. Closed vertebral biopsy. *J Bone Joint Surg* 1983; 65B 82): 140-143.
48. Galasko CS Spinal instability secondary to metastatic cancer. *J Bone Joint Surg* 1991; 73B (1): 104-108.
49. Galasko CS. Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature* 1976; 263 (5577): 507-508.
50. Galasko CS. The role of orthopaedic surgeon in the treatment of bone pain. *Cancer Surv* 1988; 7 (1): 103-125.
51. Ganly I, Crowther J Insular carcinoma of thyroid presenting as cervical cord compression. *J Laryngol Otol* 2000 Oct;114(10): 808-10.
52. Gazdar AF. Molecular markers for the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 1592-1595.
53. Gharhon SA, Chapuy MC, Devlin E, Valentin-Opran A, Edouard CM, , Meunier P. Histomorphometric analysis of iliac bone metastases of prostatic carcinoma special reference to osteomalasia. *Cancer* 1983; 51(5): 918-924.
54. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978; 3 (1): 40-51.

55. Godersky JC, Smoker WRK, Knutzon R. Use of magnetic resonance imaging in the evaluation of metastatic spinal disease. *Neurosurg* 1987; 21 (5): 676-680.
56. Greaves M, Ibbotson KJ, Atkins D, Martin TJ. Prostaglandins as mediators of bone resorption in renal and breast tumours. *Clin Sci* 1980; 58 (3), 201-210.
57. Greco FA, Richardson RL, Snell JD, Stroup SL, Oldham RK. Small cell lung cancer. Complete remission and improved survival. *Am J Med* 1979; 66(4): 625-630.
58. Hammerberg KW. Surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine* 1992; 17 (10): 1148-1153.
59. Harrington KD. Anterior decompression and stabilisation of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. *Clin Orthop*. 1988; 233: 177-197.
60. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (suppl); 1614-27.
61. Hendrikson FR, Shehata WM, Kirchner AB. Radiation therapy for osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1(3-4): 275-278.
62. Hewes RC, Vigorita VJ, Freiburger RH. Percutaneous bone biopsy: the importance of aspirated osseous blood. *Radiol* 1983; 148 (1): 69-72.
63. Holland JM. Cancer of the kidney. Natural history and staging. *Cancer* 1973; 32: 1030-1042.
64. Huddart RA, Rajan B, Law M, Meyer L, Dearnaley DP. Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiat Oncol* 1997; 44: 229-236.
65. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to the bone. *Urology* 1983; 21(4): 337-344.
66. Jacobs SC, Lawson RK. Mitogen factor in human prostate extracts. *Urology* 1980; 15(5): 488-491.
67. Jacobs SC, Pikna D, Lawson RK. Prostatic osteoblastic factor. *Invest Urol*. 1979; 17(3): 195-198.
68. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen year survival in prostate cancer: a prospective, population based study in Sweden. *JAMA* 1997; 277: 467-471.
69. Johnston AD. Pathology of metastatic tumors in bone. *Clin Orthop Relat Res* 1970; 73: 8-32.
70. Kanis JA, Percival RC, Yates AJP, Urwin GH, Handy NAT. Effects of diphosphonates in hypercalcemia due to neoplasia. *Lancet* 1989; i: 571-573.
71. Lieberman RP, Hafez GR, Crummy AB. Histology from aspiration biopsy: Turner needle experience *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138 (3): 561-564.
72. Liskow A, Chang CH, DeSanctis P, Benson M, Fetell M, Housepian E. Epidural cord compression in association with genitourinary neoplasms. *Cancer* 1986; 58: 949-954.
73. Lucas DR, Kolodziej P, Gross ML, Mott MP, Budev H, Zalupski MM, Ryan JR. Metastatic uterine leiomyosarcoma to bone: a clinicopathologic study. *Int J Surg Pathol* 1996-1997; 4: 159-168.
74. Martenson JA Jr, Evans Rg, Lie MR, Ilstrup DM, Dinapoli RP, Ebersold MJ, Eark JP. Treatment outcome and complications in patient treated for malignant epidural spinal cord compression (SCC). *J Neurooncol* 1985; 3 (1): 77-84.
75. Milch RA, Changus G. Response of bone to tumor invasion. *Cancer* 1956; 9(2): 340-351.
76. Miller F, Whitehill R. Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton. *Clin Orthop* 1984; 184: 121-127.
77. Mink J. Percutaneous bone biopsy in the patient with known or suspected osseous metastases. *Radiol* 1986; 161 (1); 191-194.
78. Mundy GR. Bone resorption and turnover in health and disease. *Bone* 1987; 8 (suppl 1): S9-S16.
79. Mundy GR. Hypercalcemia of malignancy revisited. *J Clin Invest* 1988; 82: 1-6.
80. Murphy WA, Destouet JM, Gilula LA. Percutaneous skeletal biopsy 1981: a procedure for radiologists- results, review and recommendations. *Radiology* 1981; 139 (3): 545-549.

81. Navone NM, Labate ME, Troncoso P, Pisters LL, Conti CJ, von Esenbach AC. P53 mutations in prostate cancer bone metastases suggest that selected p53 mutants in the primary site define foci with metastatic potential. *J Urol* 1999; 161: 304-308.
82. Nottebaert M, von Hochstetter AR, Exner GU, Schreiber A. Metastatic carcinoma of the spine. A study of 92 cases. *Int Orthop* 1987; 11(4): 345-348.
83. O'reilly GV, Kleefield J, Klein LA, Blume HW, Dubiosson D, Cosgrove GR. Embolisation of solitary spinal metastases from renal cell carcinoma: alternative therapy for spinal cord or nevre root compression. *Surg Neurol* 1989; 31(4): 268-271.
84. Paterson AH. The potential role of Bisphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastases. *Cancer* 2000, June 15; Vol 88 (12 suppl.): 3038-3046.
85. Perrin RG, McBroom RJ. Anterior versus posterior decompression for symptomatic spinal metastasis. *Can J Neurol Sci.* 1987; 14 (1): 75-80.
86. Phadke DM, Lukas DR, Madan S. Fine needle aspiration biopsy of vertebral and intervertebral disc lesions: specimen adequacy, diagnostic utility and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1463-1468.
87. Phillips E, Levine AM. Metastatic lesions of the upper cervical spine. *Spine* 1989; 14 (10): 1071-1077.
88. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
89. Prostate Cancer trialists' collaborative group. Maximum androgen blocade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-269.
90. Punyayoravut V, Nelson SD. Diffuse bony metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder: a case report and review of literature. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (8): 839-843.
91. Rosai J. Chapter 24, Bone and Joints, metastatic tumours. Ninth edition Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology Vol two*; Mosby, 2004; pp: 2186-2188.
92. Rosai J. Chapter 7, Respiratory tract, Lung and Pleura ,Carcinoma. Ninth edition Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology Vol one*; Mosby, 2004; pp: 387-406.
93. Rosen PP, Menendez Botet CJ, Urban JA, Fracchia A, Schwartz MK. Estrogen receptor protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39 (5): 2194-2200.
94. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, Lricester J, Duval P, Beser B, Pearson B. Spinal cord compression in prostate cancer: A ten year experience *Br J Urol* 1992; 69: 530-533.
95. Rosenthal SA, Curan WJ. The significance of history in non small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17: 409-425.
96. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA Skletal metastases of unknown origin. A prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1276-1281.
97. Rubin H, Lome LG, Presman D. Neurological manifestation of metastatic prostatic carcinoma. *J Urol* 1974; 111: 799-802.
98. Salazar OM, Creech RH. "The state of the art" toward defining the role of radiation therapy in the manegement of the small cell bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6 (8): 1103-1117.
99. Scardinino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989; 16; 713-734.
100. Schaberg J, Gainor BJ. A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine* 1985; 10(11): 19-20.
101. Schajowicz F, Velan O, Santini AE, Plantalech L, Fongi E, Ottolenghi E, Fromm GA. Metastases of carcinoma in the pagetic bone. *Clin. Orthop Relat Res* 1988; 228: 290-296.
102. Schijns OE, Kurt E, Wessels P, Luickx GJ, Beuls EA Intramedullary spinal cord metastasis as a first manifestation of a renal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102 (4): 249-254.

103. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer- United States, 1985. *CA Cancer J Clin* 1985; 35: 36-56.
104. Shaw B, Mansfield FL, Borges L. One stage posterolateral decompression and stabilization for primary and metastatic vertebral tumors in the thoracic and lumbar spine. *J Neurosurg* 1989; 70(3): 405-410.
105. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics.1987. *CA Cancer J Clin* 1987; 37(1): 2-19.
106. Simon MA, Bartucci EJ. The search for the primary tumor in patients with skeletal metastases of unknown origin. *Cancer* 1986; 58: 1088-1095.
107. Simon MA, Karluk MB. Skeletal metastases of unknown origin. Diagnostic strategy for orthopedic surgery *Clin Orthop* 1982; 166: 96-103.
108. Smoker WR, Godesky JC, Knutzon RK, Keyes WD, Norman D, Bergman W. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of metastatic spinal disease. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149 (6): 1241-1248.
109. Sundereson N, Bains M, McCormack P. Surgical treatment of spinal cord compression in patient with lung cancer. *Neurosurg* 1985; 16 (3): 350-356.
110. Tehranzadeh J, Freiburger RH, Ghelman B. Closed skeletal needle biopsy review of 120 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140 (1): 113-115.
111. Temeck BK, Flehinger BJ, Martini N. A retrospective analysis of ten year survivors from carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 53: 1405-1408.
112. Thomas BM. The unusual carcinoid tumours with particular reference to osteoblastic bone metastases. *Clin Radiol* 1968; 19: 221-225.
113. Tong D, Gillick L, Hendricson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases; final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50(5): 893-899.
114. Torma T. Malignant tumours of the spine and the spinal epidural space. Study based on 250 histologically verified cases. *Acta Chir Scand* 1957; 225: 1-176.
115. Traill ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clin Radiol* 1999; 54: 448-51.
116. Unni KK, Inwards Y, Bridge JA, Kingblom LG, Wold LF. *AFIB Atlas of tumor pathology Series 4: Tumors of the Bones and Joints*, 2005.
117. Vernon-Roberts B, Pirie CJ. Healing trabecular microfractures in the bodies of lumbar vertebrae. *Ann Rheum Dis* 1973; 32 (5): 406 - 412.
118. Wicha MS, Liotta LA, Vonderhaar BK, Kidwell WR. Effects of inhibition of basement membrane collagen deposition on rat mammary gland development. *Dev Biol* 1980; 80: 253-266.
119. Willen H. Fine needle aspiration in the diagnosis of bone tumors. *ACTA Orthop Scand Suppl.* 1997; 273: 47-53.
120. Williams MP, Cherryman GR, Husband JE. Magnetic resonance imaging in suspected metastatic spinal cord compression. *Clin Radiol* 1989; 40(3): 286-290.
121. Willis RA. Secondary tumors of bones. In the spread of tumours in the human body.3rd ed. London: Butterworth, 1973; 229.
122. Wolf JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate –specific antigen as a marker of bone metastases in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56: 169-173.
123. Yamaguchi T, Tomai K, Yamatao M, Hnma K, Ueda Y, Saotoma K. Intertrabecular pattern of tumors metastatic to bone. *Cancer* 1996; 78: 1388-1394.
124. Yamashita K, Ueda T, Komatsubara Y, Koyama H, Inaji h, Yonenobu K, Ono K. Breast cancer with bone-only metastases. Visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastases. *Cancer* 1991; 68: 634-637.
125. Yuh WT, Zachar CK, Barloon TJ, et al. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malingnant causes with MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 215-218.
126. Zevallos M, Chan PY, Munoz L, Wagner J, Kagan AR. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(6): 875-578.
127. Zormoza J. Needle biopsy of metastases. *Radiol Clin North Am* 1982; 20 (3): 569-590.