



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PELVİK HALKA MALİGN KEMİK METASTAZLARININ
TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS ABLASYON VE
ÇİMENTOLAMA KOMBİNE TEDAVİSİNİN BAŞARISI VE
GÜVENİLİRLİĞİ**

DR. ALİ OKAN GAZELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PELVİK HALKA MALİGN KEMİK METASTAZLARININ
TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS ABLASYON VE
ÇİMENTOLAMA KOMBİNE TEDAVİSİNİN BAŞARISI VE
GÜVENİLİRLİĞİ**

DR. ALİ OKAN GAZELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. AHMET MAZHAR TOKGÖZOĞLU

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Başta Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım olan Prof. Dr. Ahmet Mazhar Tokgözoğlu olmak üzere, teze dahil olan hastaların önemli kısmının cerrahisini gerçekleştiren Prof. Dr. Mehmet Ayvaz' a, üzerimde emeği geçen bilgi ve deneyimleri ile iyi bir eğitim almamı sağlayan anabilim dalımızın bütün öğretim üyelerine,

Beş yıl boyunca beraber çalışma şansına sahip olduğum her biri çok iyi birer meslektaş olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca en mutlu ve en zor anlarımda daima yanımda olan sevgili annem Zöhre Gazeloğlu ve sevgili babam Eba Müslüm Gazeloğlu' na,

En güzel ve en stresli anlarımızı beraber geçirdiğimiz, yoğun çalışma temposunu beraber göğüslediğimiz, bana her zaman destek olan hayat arkadaşım Araş. Gör. Zuhâl Aybüke Gazeloğlu' na,

Hepsinden önemlisi bugün bu topraklarda özgürce yaşamamızı, bilimsel araştırmalarımızı yürütmemizi sağlayan, Türk gençliğinin ebedi lideri Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk' e

Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

GAZELOĞLU A. O. Pelvik Halka Malign Kemik Metastazlarının Tedavisinde RF Ablasyon Ve Çimentolama Kombine Tedavisinin Başarısı Ve Güvenilirliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023. Akciğer ve karaciğerden sonra malign tümörlerin en sık metastaz yaptıkları organlardan biri kemiktir. Malign tümörlerde görülen kemik metastazları ciddi morbidite yaratan ağrı ve yürüme problemleri gibi sıkıntılara neden olmaktadır. Malign metastazlara bağlı kronik kemik ağrısının yönetiminde cerrahi, radyasyon tedavisi (RT), medikal tedaviler ve ablasyon tedavileri gibi çok yönlü ve çok disiplinli bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Ağrı palyasyonunda medikal tedavilere dirençli hastalarda minimal invaziv cerrahi işlemlerin gün geçtikçe önemi artmaktadır. Bu tez kapsamında temel olarak kombine perkütan RF ablasyon ve çimentolama, malign pelvis ve sakrum metastazlarının ağrı palyasyonu ve hastaların fonksiyonel kapasitesinin artırılmasında etkin bir tedavi olduğunun gösterilmesi hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında Ocak 2014 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi'nde ameliyat edilen pelvik kemiklere ve sakruma kemik metastazı olan malign tümöre sahip 20 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamı RF ablasyon ve çimentolama tedavilerinin kombine uygulandığı, 18 yaşın üzerinde, 1 ay üzerinde yaşam beklentisi olan, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasındaki ilk 1 ay takipleri mevcut olan hastalardan seçildi. Hasta kayıtları üzerinden hastaların ameliyat öncesi ve sonraki kontrollerindeki VAS, Karnofsky Performans ve MSTS skorları hesaplandı. Ayrıca hastaların ameliyat öncesi ve sonraki kontrollerindeki yürüme kapasitesi; merdiven çıkabilme, toplu taşıma kullanabilme, çorap giyebilme kabiliyetleri; destek cihaz kullanımı ve topallama durumları değerlendirildi. Hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında aldıkları KT, RT ve bifosfonat tedavileri tespit edildi. Çalışmada ameliyat öncesi VAS değeri ortalaması 7,15 (Ss=2,834), ameliyat sonrası ilk kontrol VAS değeri ortalaması 4,7 (Ss=1,922), 3. aydaki VAS değeri ortalaması 3,06 (Ss=2,323), 6. aydaki VAS değeri ortalaması 2,17 (Ss=2,443) ve 12. aydaki VAS değeri ortalaması 2,5 (Ss=3,423) olarak hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi değerle ameliyat sonrası 3., 6. ve 12. aylardaki değerler arasındaki azalma ise anlamlı olarak bulunmuştur (p=0,006). Hastaların ameliyat öncesi Karnofsky Performans (KP) değeri ortalaması 61,5 (Ss=25,189), 3.

aydaki KP değeri ortalaması 81,88 (Ss=19,738), 6. aydaki KP değeri ortalaması 86,670 (Ss=10,731) ve 12. aydaki KP değeri ortalaması 83,75 (Ss=16,850) olarak hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası KP değerleri karşılaştırıldığında 3., 6. ve 12. ay değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ameliyat sonrası MSTS değerlerinde ameliyat öncesine göre yükselme görüldüğü halde istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,083$). Hastaların ameliyat öncesine göre sonraki takiplerinde merdiven çıkabilme ve yürüme kapasitelerinde artış gözlenirken destek cihaz kullanımı belirgin şekilde azalmıştır. Lezyon dışına çimento sızıntısı hastaların 5' inde (%25,0) gözlenmiş ve hastalarda buna bağlı semptom görülmemiştir. Lezyonun çimento doluluk oranı ortalaması $0,708\pm 0,236$ (0,18-1,0) olarak bulunmuştur. Lezyon doluluk oranı ile VAS, KP ölçeği ve MSTS skorları arasındaki korelasyon ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). 3. aydaki MSTS ölçümü ile yaş arasında $r=-0,577$ negatif yönde, orta ($p=0,019<0,05$); KP değerinin ameliyat sonrası 3. aydaki değeri ile yaş arasında $r=-0,796$ negatif yönde yüksek ($p=0,000<0,05$) düzeyde korelasyon bulunmuştur. Yaş ile VAS arasındaki korelasyon ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda kombine RF ablasyon ve perkütan çimentolama tedavisinin ağrı ve fonksiyonellik üzerine etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Hastaların fonksiyonel durumlarını araştıran çalışmaların oldukça yetersiz sayıda olduğunu göz önüne alındığında çalışmamızda bunun 2 farklı skorla bunun değerlendirilmiş olması önem arz etmektedir. Yaş, lezyon doluluk oranı, çimento sızıntısı gibi değişkenlerin ağrı ve fonksiyonel skorlar üzerine etkileri değerlendirilmiş ve sonraki çalışmalara öncü olması bakımından önemli sonuçlara ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pelvik Kemik, Çimentolama, Ağrı giderme, Radyofrekans ablasyon, Palyatif bakım

ABSTRACT

GAZELOĞLU A. O. Success and Reliability of Combined Treatment with RF Ablation and Cementoplasty in the Management of Pelvic Ring Malignant Bone Metastases. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, Thesis, Ankara 2023. After the lungs and liver, one of the most common organs for malignant tumors to metastasize is the bone. Bone metastases seen in malignant tumors cause significant morbidity, leading to problems such as pain and walking difficulties. Managing chronic bone pain associated with malignant metastases requires a multidisciplinary approach involving surgery, radiation therapy (RT), medical treatments, and ablation therapies. The importance of minimally invasive surgical procedures is increasing over time, particularly for patients resistant to medical treatments. Within the scope of this thesis, the main aim is to demonstrate that combined percutaneous RF ablation and cementoplasty is an effective treatment for pain palliation and enhancement of functional capacity in malignant pelvic and sacral metastases. The study retrospectively evaluated data from 20 patients with bone metastases to pelvic bones and sacrum who underwent surgery at Hacettepe University between January 2014 and December 2021. All patients were selected based on the combination of RF ablation and cementoplasty treatments, being above the age of 18, having a life expectancy of more than 1 month, and having preoperative and postoperative follow-ups for the first month. Using patient records, VAS, Karnofsky Performance Status (KP), and MSTTS scores were calculated for preoperative and subsequent follow-up visits. Additionally, the walking capacity of patients, including abilities to climb stairs, use public transportation, and put on socks, as well as the use of assistive devices and limping, were evaluated for preoperative and postoperative follow-ups. The KT, RT and bisphosphonate treatments received by patients before and after surgery were identified. In the study, the average preoperative VAS value was calculated as 7.15 (SD = 2.834), the average VAS value at the first postoperative control was 4.7 (SD = 1.922), the average VAS value in the 3rd month was 3.06 (SD = 2.323), the average VAS value in the 6th month was 2.17 (SD = 2.443), and the average VAS value in the 12th month was 2.5 (SD = 3.423). The reduction in values between preoperative and postoperative in 3, 6, and 12 months was statistically significant ($p = 0.006$). The average preoperative Karnofsky Performance (KP) value

was 61.5 (SD = 25.189), the average KP value in the 3rd month was 81.88 (SD = 19.738), the average KP value in the 6th month was 86.670 (SD = 10.731) and the average KP value in the 12th month was 83.75 (SD = 16.850). When comparing preoperative and postoperative KP values, the increase in values in 3, 6, and 12 months was statistically significant ($p < 0.05$). While an increase in postoperative MSTS values compared to preoperative values was observed, it was not statistically significant ($p = 0.083$). An increase in the ability to climb stairs and walk was observed in postoperative follow-ups compared to preoperative ones, while the use of assistive devices significantly decreased. Cement leakage outside the lesion was observed in 5 patients (25.0%), and no symptoms related to this leakage were observed in the patients. The average lesion cement filling ratio was found to be 0.708 ± 0.236 (Min = 0.18; Max = 1). Correlation relationships between lesion filling ratio and VAS, Karnofsky Performance Scale, and MSTS scores were not statistically significant ($p > 0.05$). A negative correlation was found between the 3-month MSTS measurement and age, $R = -0.577$, moderate ($p = 0.019 < 0.05$); a strong negative correlation ($R = -0.796$) was found between postoperative 3-month KP value and age, at a high level ($p = 0.000 < 0.05$). Correlation relationships between age and VAS were not statistically significant ($p > 0.05$). In our study, it has been shown that combined RF ablation and percutaneous cementoplasty treatment is an effective treatment for pain and functionality. Considering the scarcity of research focused on patients' functional well-being, the substantial significance lies in our study's dual-score assessment of this aspect. Our investigation delved into the impact of factors such as age, lesion-filling ratio, and cement leakage on pain and functional metrics, yielding noteworthy findings that have the potential to pave the way for forthcoming research endeavors.

Keywords: Pelvic bone, Metastasis, Cementoplasty, Pain relief, Radiofrequency ablation, Palliative care

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Pelvik Kemiklerin Anatomisi ve Biyomekaniği	3
2.1.1. Pelvik Kemikler ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.2. Pelvik Kemiklerin Embriolojisi ile Pelvis Damar ve Sinir Sistemi Hakkında Genel Bilgiler	8
2.2. Kemik Metastazları Hakkında Genel Bilgi	11
2.2.1. Kemik Metastazlarının Patofizyolojisi	11
2.2.2. Kemik Rezorpsiyonunun Patofizyolojisi	12
2.3. Kemik Metastazlarının Prevalansı	15

2.4. Kemik Metastazına Bağlı Ağrıya Genel Yaklaşım	15
2.5. Ağrılı Kemik Metastazlarına Farmakolojik Açıdan Yaklaşım	16
2.5.1. Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)	17
2.5.2. Opioidler	17
2.5.3. Bifosfonatlar	18
2.5.4. Denosumab	20
2.5.5. Trisiklik antidepresanlar	20
2.5.6. Kortikosteroidler	20
2.5.7. Büyüme Faktörleri ve Sinyal Molekülleri	21
2.5.8. Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri	21
2.6. Radyoterapi	21
2.7. Embolizasyon	22
2.8. Elektrokemoterapi	23
2.9. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (YYOU)	24
2.10. Alkolizasyon	24
2.11. Termal Ablasyon Yöntemleri	25
2.11.1. Kriyoablasyon	25
2.11.2. Mikrodalga Ablasyon	25
2.11.3. Radyofrekans Ablasyon	26
2.12. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolama Tedavisi	27
2.12.1. PMMA Çimentolamanın Tarihçesi	27
2.12.2. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolama Hakkında Genel Bilgi	28

2.12.3. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolamanın Ağrı Tedavisindeki Etki Mekanizmaları	30
2.12.4. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolamanın Kemiğe Metastazı Olan Hastalarda Etkinliği ve Yaşam Beklentisinin Değerlendirilmesi	30
2.13. Cerrahi Teknik	31
2.13.1. Sakroplasti	31
2.13.2. İlioplasti	31
2.13.3. Puboplasti	32
2.13.4. İskiyoplasti	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Hasta Seçimi ve Hasta Gruplarının Oluşturulması	33
3.2. Cerrahi Teknik	37
3.3. İstatistiksel Analizler	37
4. BULGULAR	
4.1. Demografik Bilgiler	38
4.2. Lokalizasyon ve Tümör Tipi Bilgileri	39
4.3. Cerrahi Teknik ve Görüntüleme ile Alakalı Bulgular	41
4.4. KT, RT ve Bifosfonat Kullanımı Durumu Bilgileri	42
4.5. Destek Cihaz Kullanımı	44
4.6. Merdiven Çıkabilme	46
4.7. Kendi Başına Çorabını Giyebilme	47

4.8. Topallama	48
4.9. Toplu Taşıma Aracı Kullanabilme	49
4.10. Yürüyebilme Mesafesi	50
4.11. VAS Skorunun Zamana Bağlı Değişimi	51
4.12. MSTS Skorunun Zamana Bağlı Değişimi	52
4.13. Karnofsky Performans (KP) Skorunun Zamana Bağlı Değişimi	53
4.14. Lezyon Dışına Çimento Sızıntısının Fonksiyonel Skorlar ve Lezyon Doluluk Oranı ile İlişkisi	55
4.15. Yaş ve Lezyonun Çimento Doluluk Oranının Fonksiyonel Skorlarla İlişkisi	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	66

SİMGE VE KISALTMALAR

RF: Radyofrekans

KP: Karnofsky Performans

VAS: Visual Analog Scala

MSTS: Musculoskeletal Tumor Society Score

PİİS: Posterior İnferior İliak Çıkıntı

ASIS: Anterior Superior İliak Çıkıntı

PSIS: Posterior Superior İliak Çıkıntıda

HKH: Hematopoetik Kök Hücreleri

SDF-1: Stromal Kaynaklı Faktör 1

OPG: Osteoprotegerin

uPA: Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü

MMP: Matriks Metalloproteinaz

SAT: Sistemik Antikanser Tedavisi

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

vb.: ve benzeri

COX: Siklooksijenaz

NMDA: N Metil-D-Aspartat

FPP: Farnesil Pirofosfat

ark.: arkadaşları

TSA: Tri-siklik Antidepresanlar

RANKL: Reseptör Aktivatörü Nükleer faktör-Kappa B Ligandı

ET-1: Endotelin-1

DG: Direkt Grafi

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DIRT: Dış Işın Radyoterapisi

YVI: Yarı Vücut Işınlaması

gy: gray

YYOU: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason

MRgFUS: MR eşliğinde Odaklanmış Ultrason Cerrahisi

PMMA: Polimetilmetakrilat

Ort.: Ortalama

Ss: Standart sapma

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No.
Şekil 2.1. Pelvis anatomisi önden görünüş.....	3
Şekil 2.2. Pelvis anatomisi medialden bakış	5
Şekil 2.3. Pelvis lateral görünüş	6
Şekil 2.4. Pelvis arkadan görünüş	7
Şekil 2.5.1. Pelvis bölgesi arterleri 1.....	8
Şekil 2.5.2. Pelvis bölgesi arterleri 2.....	9
Şekil 2.6. Pelvik sınırlar	10
Şekil 2.7. Osteoklastik kemik yıkımı	13
Şekil 2.8. c-Src nin etki yolları	14
Şekil 2.9. Bifosfonatların etki mekanizması	19
Şekil 3.1. VAS (Visual Analog Skala) Ağrı Skoru	35
Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı.....	38
Şekil 4.2. Destek Cihaz Kullanımı.....	44

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No.
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	33
Tablo 3.2. Karnofsky Performans Ölçeği	35
Tablo 3.3. Performans Değerlendirmede Ek Kriterler	36
Tablo 3.4. MSTS Alt Ekstemite Fonksiyonel Skorlaması	36
Tablo 4.1. Demografik Bilgiler	39
Tablo 4.2. Lokalizasyon Bölgesi	39
Tablo 4.3. Primer Tümör Tipi	40
Tablo 4.4. Lezyon Tipi	40
Tablo 4.5. Cerrahi Teknik Bulguları	41
Tablo 4.6. Görüntüleme Bulguları 1	41
Tablo 4.7. Görüntüleme Bulguları 2	42
Tablo 4.8. KT, RT ve Bifosfonat Kullanımı Durumu	43
Tablo 4.9. Destek Cihaz Kullanımı	45
Tablo 4.10. Merdiven Çıkabilme	46
Tablo 4.11. Çorap Giyebilme	47
Tablo 4.12. Topallama	48
Tablo 4.13. Toplu Taşıma Kullanabilme	49
Tablo 4.14. Mesafe Katetme 1.....	50
Tablo 4.15. Mesafe Katetme 2.....	51
Tablo 4.16. VAS Ölçümlerine Göre Farklılaşma Durumu	52

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No.
Tablo 4.17. MSTS Ölçümlerinin Gruba Göre Farklılaşma Durumu	53
Tablo 4.18. Karnofsky Ölçümlerinin Gruba Göre Farklılaşma Durumu.....	54
Tablo 4.19. Yumuşak Doku Sızıntısına Göre Farklılaşma Durumu	55
Tablo 4.20. Yaş ve Lezyon Doluluk Oranı İle Ölçümler Arasında Korelasyon Analizi 1	56
Tablo 4.21. Yaş ve Lezyon Doluluk Oranı İle Ölçümler Arasında Korelasyon Analizi 2	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer ve karaciğerden sonra malign tümörlerin en sık metastaz yaptıkları organ kemiktir. Kemiğe en sık metastaz yapan tümörler ise meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörleridir. Bunlar içinde kemiğe afinitesi en yüksek olan tümörler meme ve prostattır [1]. Kemik metastazı olması ciddi morbidite yaratan ağrı ve yürüme problemleri gibi sıkıntılara sebep olmanın yanında, 5 yıllık hayatta kalım oranlarının %20' lere kadar düştüğü durumlar olmaktadır [2].

Malign metastazlara bağlı kronik kemik ağrısının yönetimi cerrahi, radyasyon tedavisi, medikal tedaviler ve ablasyon tedavileri olmak üzere tedavi ediciler ve destek tedavileri içeren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir.

Radyofrekans ablasyon, sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış ablatif yöntemlerden biridir. Yöntemde dokuları 60 °C' nin üzerinde bir sıcaklığa maruz bırakarak doku nekrozu hedeflenir [3]. Bu şekilde hem tümör nekrozu sağlanarak tümör yükü azaltılır hem de endosteumdaki sinir uçları nekroze edilerek ağrı palyasyonu sağlanır. İzole RF ablasyon uygulanan çalışmalarda ise ilk ölçüme göre hastaların ağrısında ortalama %79 azalma olduğu gösterilmiştir [4].

Perkütan çimentolama mikrokırıkların mekanik stabilizasyonunu sağlayıp kemik gücü ve sertliğini yeniden kazandırır. 70° C sıcaklığa ulaşarak serbest sinir uçlarına termal nekroz yapar. Kompresyon kırıkları sebebiyle artan kemik içi basıncı düzeltir. Ayrıca lokal antitümör etkisi vardır. Muhtemel ağrı giderici mekanizmaların bunlar olduğu düşünülmektedir [5]. Malign metastazlara bağlı ağrı tedavisinde etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir [6].

RF ablasyon ve perkütan çimentolamanın kombine kullanımının ağrı üzerine anlamlı etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma literatürde mevcuttur [7], [8], [9]. Ağrılık taşıyan bölgelerde ve litik lezyonlarda uygulandığında perkütan ablasyonun ve sonrasında çimentolamanın, tümöre bağlı kemik yıkımından dolayı olan kırık riskini azaltarak tedaviyi desteklediği düşünülmektedir. Ağrı tedavisi üzerine olan etkiler birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber hastaların yürüme ve fonksiyonel kapasitesindeki artışları inceleyen çalışmalar yeterli sayıda değildir. Sınırlı çalışmada

kombine tedavinin hastaların fonksiyonel kapasitesinde de artış sağladığı gösterilmiştir [7].

Çalışmamızda kombine RF ablasyon ve çimentolama uygulanan hastalarda ağrı ve fonksiyonel kapasite üzerine olan etkileri araştırdık. Özellikle fonksiyonel kapasiteyi Karnofsky Performans ve MSTTS olmak üzere 2 ayrı skorla araştırdık. Ayrıca merdiven çıkabilme, yürüme kapasitesi, destek cihazı kullanımı gibi faktörler ameliyat öncesi ve sonrası kontrol muayenelerinde sorgulanarak kaydedildi. Bu şekilde tedavinin fonksiyonel kapasite üzerine etkisinin daha detaylı araştırılması hedeflendi.

Literatürde ağrı ve fonksiyonel skora lezyon doluluk oranı, çimento sızıntısı ve yaş gibi faktörlerin anlamlı bir etkisi olup olmadığı sınırlı bilgi sahibi olunan bir başka konudur [10]. Çalışmamızda bu değişkenlere göre skorlarda korelasyon olup olmadığını da değerlendirmeyi amaçladık.

Bu tezin hipotezleri;

- Kombine perkütan RF ablasyon ve çimentolama, malign pelvis ve sakrum metastazlarının ağrı palyasyonu ve hastaların fonksiyonel kapasitesinin artırılmasında etkin bir tedavi yöntemidir (Temel hipotez),
- Kombine perkütan RF ablasyon ve çimentolama tedavisi majör komplikasyonların görülmediği güvenli bir tedavi yöntemidir,
- Hastaların yaşı, lezyonun çimento ile doluluk oranı ve çimento sızıntısı olup olmaması ağrı ve fonksiyonel skorlar üzerine anlamlı etki göstermez şeklinde belirlendi.

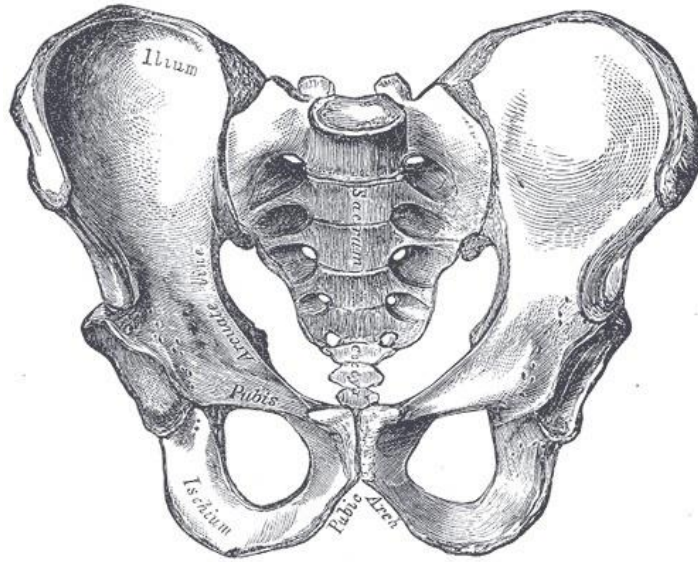
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pelvik Kemiklerin Anatomisi ve Biyomekaniği

2.1.1 Pelvik Kemikler ile İlgili Genel Bilgiler

Pubis, ileum ve iskium kemikleri kaynaşarak ön tarafta simfisis pubisle birbirine bağlanırlar. Arka tarafta ise sakrumla sakroiliak eklemi oluşturarak stabil ve sağlam bir pelvik halka yapısı meydana gelir. Bu yapı aksiyel ve apendiküler iskeleti birbirine bağlayarak yük iletimini sağlar [11].

Kemik pelvis fonksiyonel açıdan vücut için tartışılmaz bir öneme sahiptir. Karın ve alt ekstremiteler arasında geçiş alanı; hareket sırasında omurga ve alt ekstremitte kuvvetlerinin birleşim noktası; dişi üreme organları, rektum, mesane gibi hayati organların bulunduğu önemli bir yapıdır [12] (Şekil 2.1.).



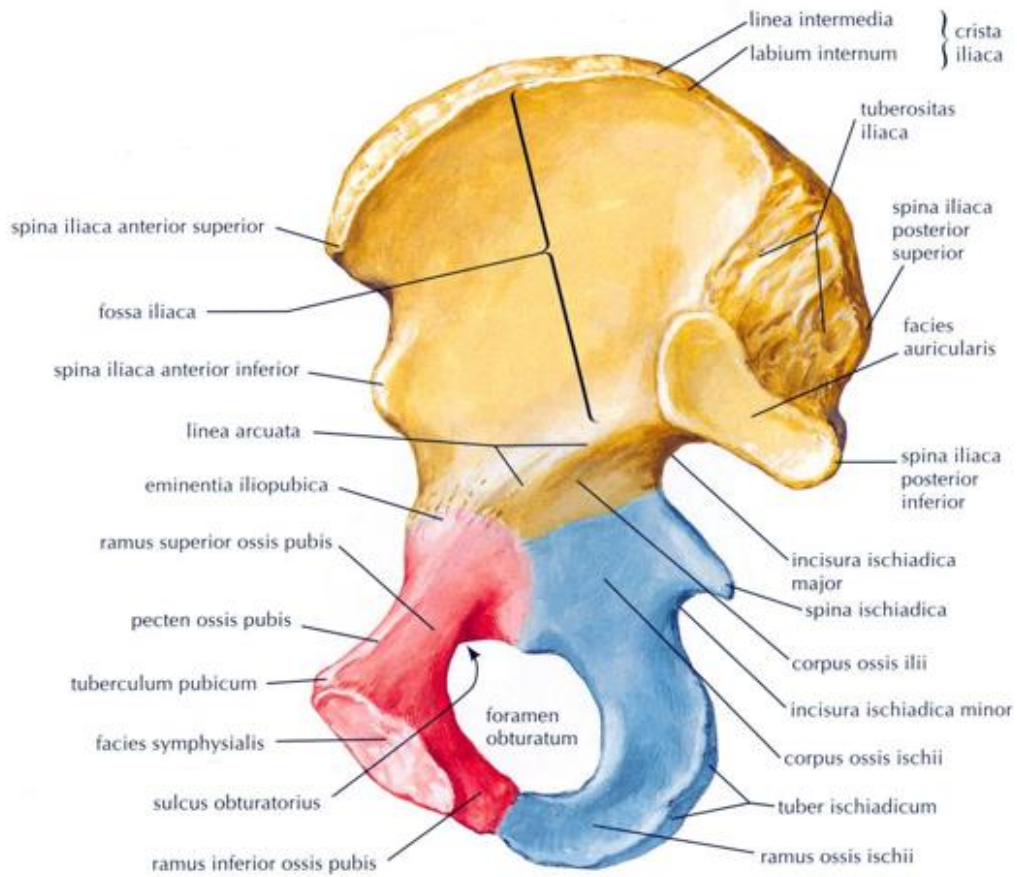
Şekil 2.1. Pelvis anatomisi önden görünüş (Gray's Anatomy)

Pelvik kenar, pubik kemiğin pektineal hattı, ileumun arkuate hattı ve sakrum alasının oluşturduğu yapıdır. Bu kenarın altı gerçek pelvis olarak tanımlanırken üzeri

ise yalancı pelvis olarak tanımlanır ve bu kısım aslında abdominal boşluğa ait kabul edilir [2].

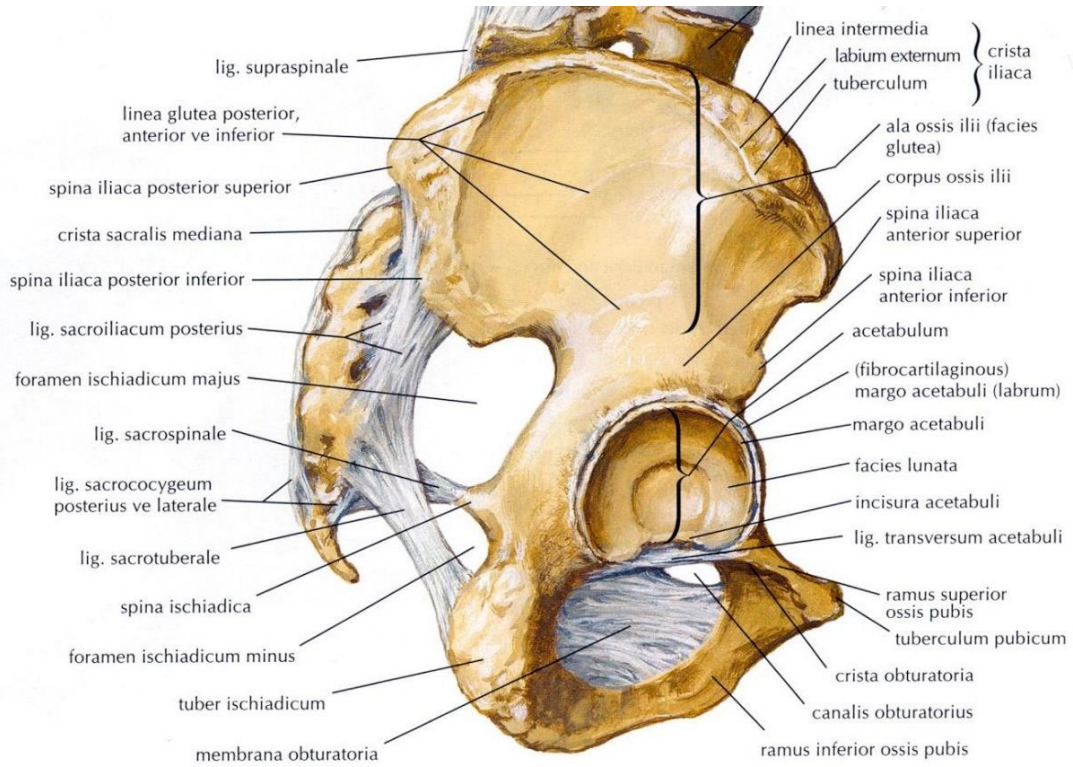
Pubis, pelvisin ön-alt kısmını oluşturan kemik olup kendi içinde superior ramus, inferior ramus ve gövde kısımlarından oluşur. Superior ramus, asetabulumun yapısına katılır ve üstte pektineal çizgi ile altta obturator çıkıntı ile devam eder. İnférieur ramus ishiumun inferior ramusu ile birleşir ve birlikte obturator deliğini oluşturur. Sağ ve sol pubis gövdeleri ise orta hatta eklemleşerek simfızis pubisi meydana getirir. Her iki gövde de hyalin kıkırdakla kaplı olup aralarında ise fibrokıkırdak bir disk bulunur [13].

Pelvisin posteroinferiorunu oluşturan ishium, süperior gövde ve inferior ramus kısımlarından oluşur. Bu iki kısmının birleşim noktasında iskial çıkıntı bulunur ve bununla iliak kemikteki posterior inferior iliak çıkıntı (PIİS) arasında büyük siyatik çentik meydana gelir. İskial çıkıntı ile inferior ramusu arasında ise küçük siyatik çentik oluşur. İskiumun posterior alt kısmında iskial tüberkül yer alır ve buranın medialine hamstring kasları tutunurken, lateraline sakrotüberöz ligaman yapışır [14] (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Pelvis anatomisi medialden bakış (Netter Atlas of Human Anatomy)

Pelvik kemiklerin en büyüğü olan ileum, ala ve gövde kısımlarından oluşur. İliak alanın kenar kısmına iliak krest denir ve anteriorda anterior superior iliak çıkıntı (ASIS) ile posteriora posterior superior iliak çıkıntıda (PSIS) sonlanır. Medialde iliak fossaya iliacus kası yapışır. Kemiğin posteromediali ise sakrumla sakroiliak eklemi oluşturur. Bu kısımdan başlayan arkuat çizgi öne doğru pelvik kenar olarak devam eder [15] (Şekil 2.3.)



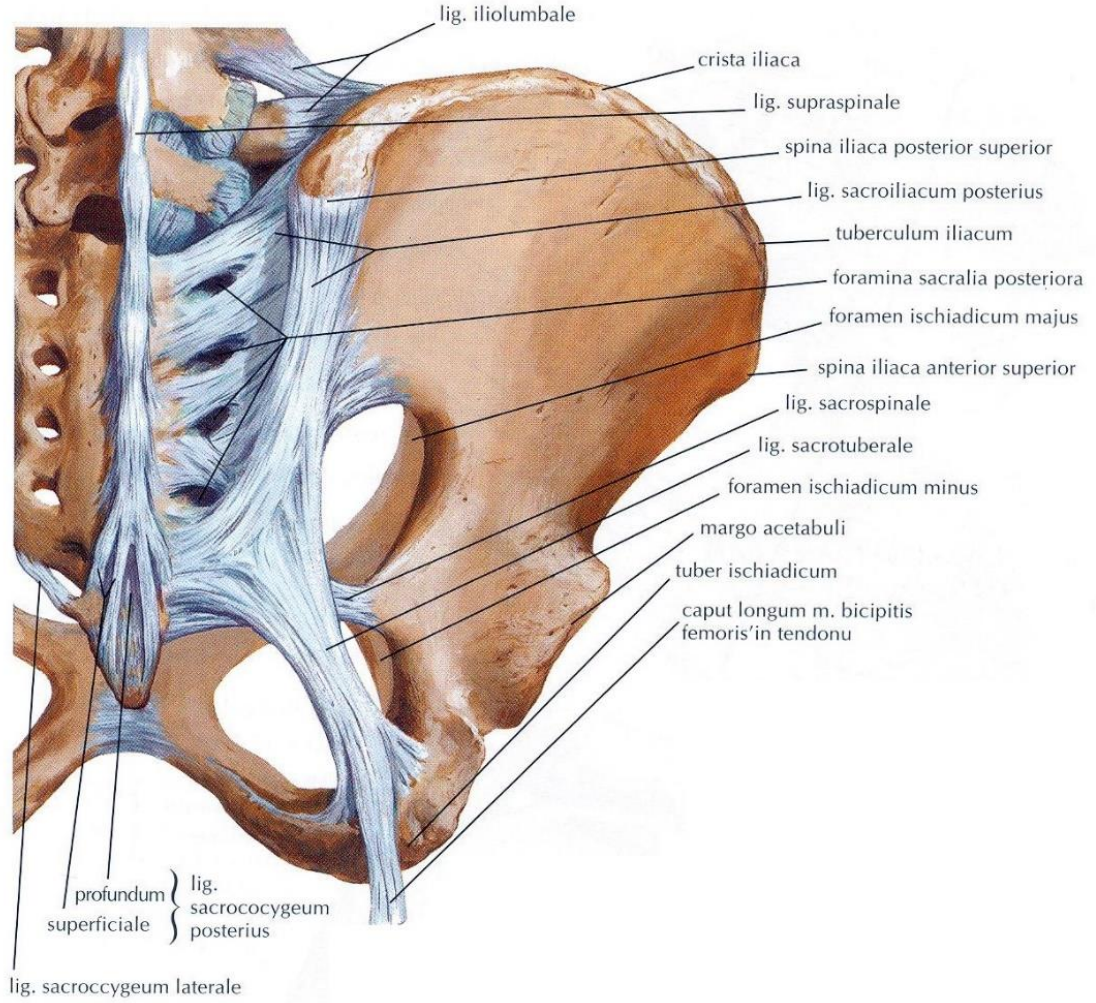
Şekil 2.3. Pelvis lateral görünüş (Netter Atlas of Human Anatomy)

Sakrum, 5 sakral omurganın füzyona uğraması sonucu oluşan hafif iç bükey bir kemik yapıdır. Üzerinde bölgesel sinir köklerinin geçtiği 4 adet bilateral foramen bulunur [16]. En üstteki S1 en büyükleri olup önce promontoryumu oluşturur ve her iki tarafında alalar uzanır. Her bir ala lumbosakral sinir pleksusunu, sempatik pleksusu ve obturator siniri önden keser. Foramenlerin laterallerine ilgili kaslar yapışır. Her iki lateral kısımlarda sakroiliak eklem yapısına katılan eklem yüzleri bulunur [17]. Sakroiliak eklem ön taraftan anterior sakroiliak ligament; dorsal yüzünden ise posterior sakroiliak ligament ile interosseöz sakroiliak ile sağlamlaştırılır ve eklemin stabilitesi sağlanır [14]. Dorsal yüzde ise medial, ara ve lateral krestler olmak üzere 3 adet dikey kemik çıkıntı vardır [17]. Sakrumun aksiyal kesitinde ise içinde filum terminale, meninkslar, venöz pleksus ve yağ dokusunun olduğu üçgenimsi bir şekli olan sakral kanal bulunur [18].

Koksiks 4 adet koksigeal omurun füzyonuyla oluşur ve superiorunda sakrokoksigeal eklemlerle pelvis yapısına dahil olur. Ön ve arka yüzlerinde

sakrokoksigeal bağlarla eklem desteklenir. Bunun yanında koksiksin her iki yanındaki foramenlerinde S5 sinir kökleri çıkar [14].

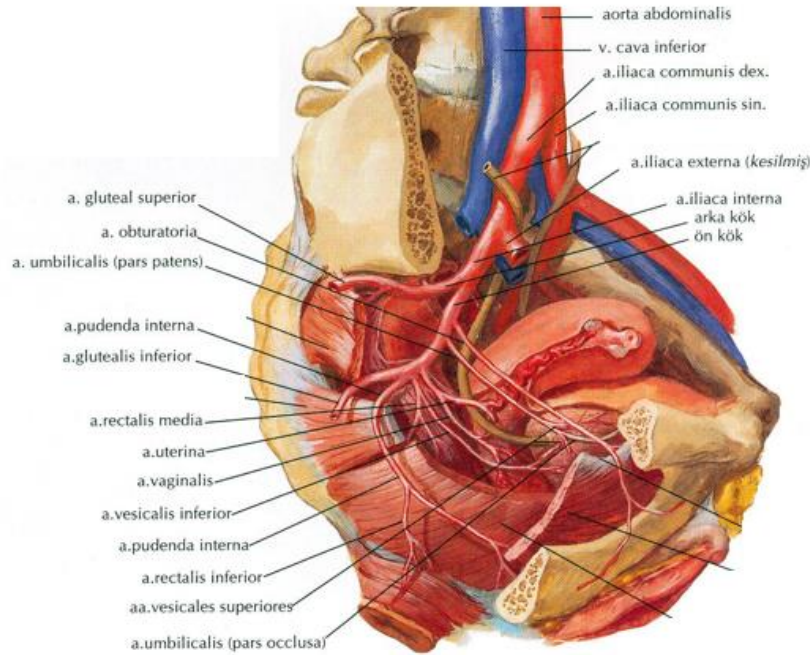
Sakrotüberöz, sakrospinöz ve iliolumbar ligamanlar bölgenin stabilite artırıcı diğer bağlarıdır. Sakrotüberöz ligaman; ileumun PSIS ve PIIS' lerine, sakrumun sakroiliak eklem altındaki transvers tuberküllerine ve koksiksin üst kısmına yapışır. Ayrıca posterior sakroiliak ligaman ile lifleri karışır [19]. Sakrospinöz ligaman pelvik yüzünden sakrotüberöz ligamanı keser ve koksiksin üst kısmıyla sakrumun alt kısmından iskiyumun çıkıntısı arasında uzanır. İliolumbar bağ, L5 vertebra transvers çıkıntısından başlayıp üst bandı ilial kreste, alt bandı ise anterior sakroiliak bağa bağlanır [14] (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Pelvis arkadan görünüş (Netter Atlas of Human Anatomy)

2.1.2 Pelvik Kemiklerin Embriolojisi ile Pelvis Damar ve Sinir Sistemi Hakkında Genel Bilgiler

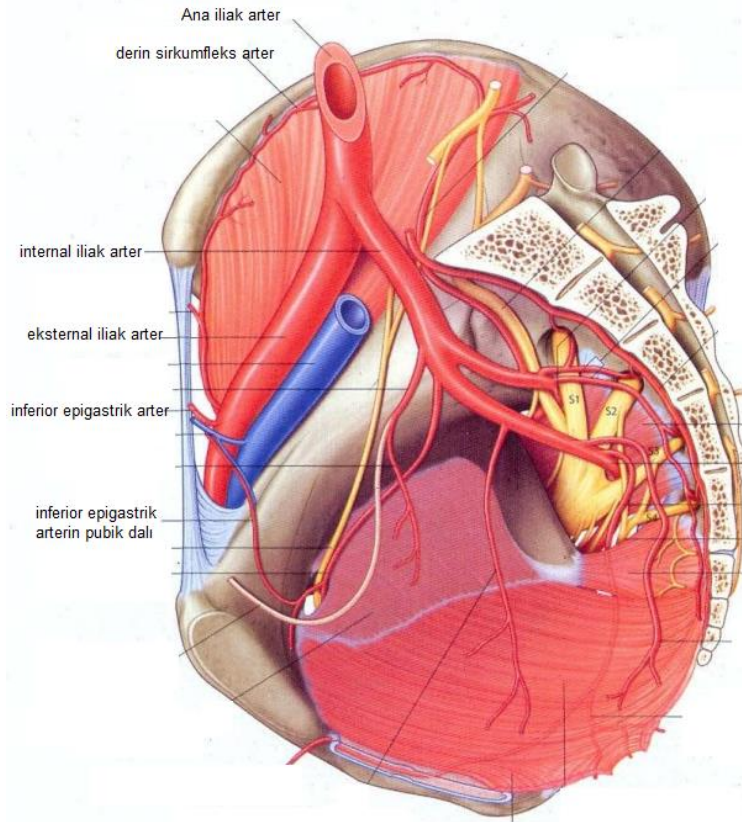
İleum, iskium ve pubis lateral plak mezoderminden köken alır. Bu kemikler tıpkı uzun kemiklerin oluşumuna benzer şekilde endokondral kemikleşmeye uğrar. Sakrumda da benzer kemikleşme döngüsü görülür. 8. haftada tek bir kıkırdak temel açık şekilde görülür. Kemikleşmenin ilk belirtileri 10. hafta dolmadan iliumda görülür. Burada periostal doğrudan kemik oluşumu olur. Kısa süre sonra iliumun ortasında hücresel ve damarsal invazyona uğrar ve burada dejenerasyona uğramış kondrositler görülür. Endokondral kemikleşmenin başlangıç evresi bu şekildedir. Gardner iliumun osifikasyon başlangıcınının 9. hafta, ASIS' in gelişmeye başlanmasınının 3. ayın sonunda olduğunu belirtir. Pubis yaklaşık 12. haftada, iskium ise 15. haftada kemikleşmeye başlar [20].



Şekil 2.5.1. Pelvis bölgesi arterleri 1 (Netter Atlas of Human Anatomy)

Bu kemiklerin damarsal beslenmesinden internal ve eksternal iliak arterler sorumludur. Bu arterler ortak iliak arterin L5-S1 hizasında ikiye ayrılması ile oluşur.

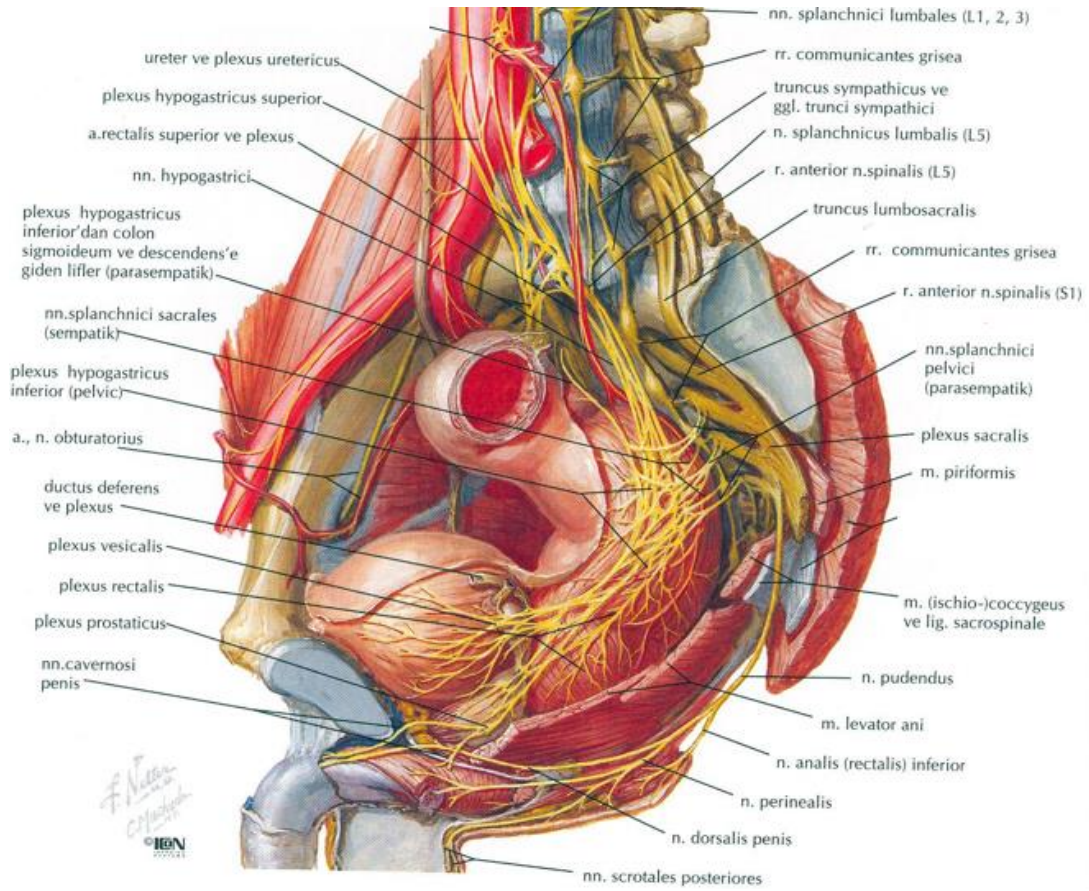
Eksternal iliak arter pelvik kenar boyunca hareket ederek inferior epigastrik damar ve derin sirkumfleks iliak arter dallarını verir. İnguinal bağın altından geçtikten sonra da femoral arter olarak isimlendirilir. İnternal iliak arter ise pelvis posteromedialine doğru yönelerek anterior ve posterior birçok dala ayrılır. Bu dallardan anterior olanları umbilikal, obturator, inferior vezikal, uterin, vaginal, orta rektal, internal pudental ve inferior glutealdir. Posterior dallar ise iliolumbar, lateral sakral ve süperior gluteal arterlerdir. Sakrumun beslenmesinden lateral sakral arter ve median arter sorumludur. Pelvisin lenfatik drenajından internal iliak lenf nodları, eksternal iliak lenf nodları, sakral lenf nodları ve ortak iliak lenf nodları sorumludur [21] (Şekil 2.5.1. ve 2.5.2.).



Şekil 2.5.2. Pelvis bölgesi arterleri 2 (Netter Atlas of Human Anatomy)

Pelvisi sakral ve koksigeal pleksuslar inerve eder. Sakral pleksus L4-S4 sinir köklerinden dal alıp priformis kasının iç kısmında yer alır. Bu pleksustan çıkan sinirlerin çoğu sonrasında büyük siyatik çentiği geçer [22].

Koksigeal pleksus S4-S5 sinir köklerinden oluşur ve koksiksin pelvik yüzünde yer alır. Otonom sinir sistemi de inervasyona katkı sağlar. Katkının büyük kısmı inferior hipogastrik pleksus yoluyla olur. Bu sempatik splanknik, parasempatik splanknik ve hipogastrik sinirleri içerir. Bu splanknik sinirlerle iç organların inervasyonu sağlanır [23].



Şekil 2.6. Pelvik sinirler (Netter Atlas of Human Anatomy)

2.2. Kemik Metastazları Hakkında Genel Bilgi

2.2.1 Kemik Metastazlarının Patofizyolojisi

Kemik metastazının olabilmesi için kanser hücrelerinin öncelikle hematopoetik kök hücrelerinin (HKH'ler) bulunduğu kemik iliğine metastaz yapması gerekmektedir. Kemik iliği, osteoblastik ve vasküler niş olarak adlandırılan 2 ayrı biyolojik yapıdan oluşmaktadır [24]. Osteoblastlar ve diğer tümör stromal hücreleri ile HKH' ler arasındaki iletişim, öncelikle stromal hücrelerde bulunan stromal kaynaklı faktör 1 (SDF-1) ve HKH' lerde bulunan reseptörü CXCR4 gibi kemotaktik faktörler aracılığıyla meydana gelir. Kanser ve kemik arasındaki etkileşimde SDF-1'in CXCR4'e bağlanması ve sonuçta CXCR4 sinyalizasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Osteoklastların kemik ile bağlanması ve yapışması büyük ölçüde avb3'ün sonucudur. Osteoklast aktivasyonunun osteolitik lezyon ve ağrıya katkıda bulunduğu görülmektedir. İntegrin bağlanması ve RANKL-RANK etkileşimi sonucunda c-Src kinaz aktivitesi artar ve artmış c-Src, osteoklast aktivasyonunu artırır [25].

Kemik metastazlarının gelişimi, şu olayların sırasını içeren çok adımlı bir süreçtir: tümör büyümesi, kanser hücrelerinin ayrılması ve doku stromasına invazyonu, neoanjiojenez, doku içinden intravazasyonla kaçış, dolaşımda hayatta kalma, kemotaksis ve kemik iliği endotel damar duvarında tutunma ve hapsedilme, ekstrasvazasyon ve kanser ve kemik hücreleri arasındaki iletişim yoluyla metastatik mikroçevrenin (osteoblastik metastaz) oluşturulması [26].

Tümör hücreleri, osteoklast öncü hücrelerini (pre-osteoklastlar) kemotaksisle çekerek lokal kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirir ve onların birleşerek olgun osteoklastların oluşumunu uyarır. Bu osteoklastogenez süreci, nükleer faktör kappa b ligandı (RANKL)- RANK- osteoprotegerin (OPG) sistemi tarafından düzenlenir. RANKL, osteoblastların yüzeyinde bulunurken spesifik reseptörü (RANK) osteoklast öncülerinde bulunur. Ligandı tarafından RANK'in uyarılması, osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu indükler [27]. Çözünebilir glikoprotein OPG, RANKL'ye bağlanarak RANKL-RANK etkileşimini engelleyen bir yalancı reseptördür. OPG uygulaması, tümör hücrelerinin göçünü ve kemik rezorpsiyonunu

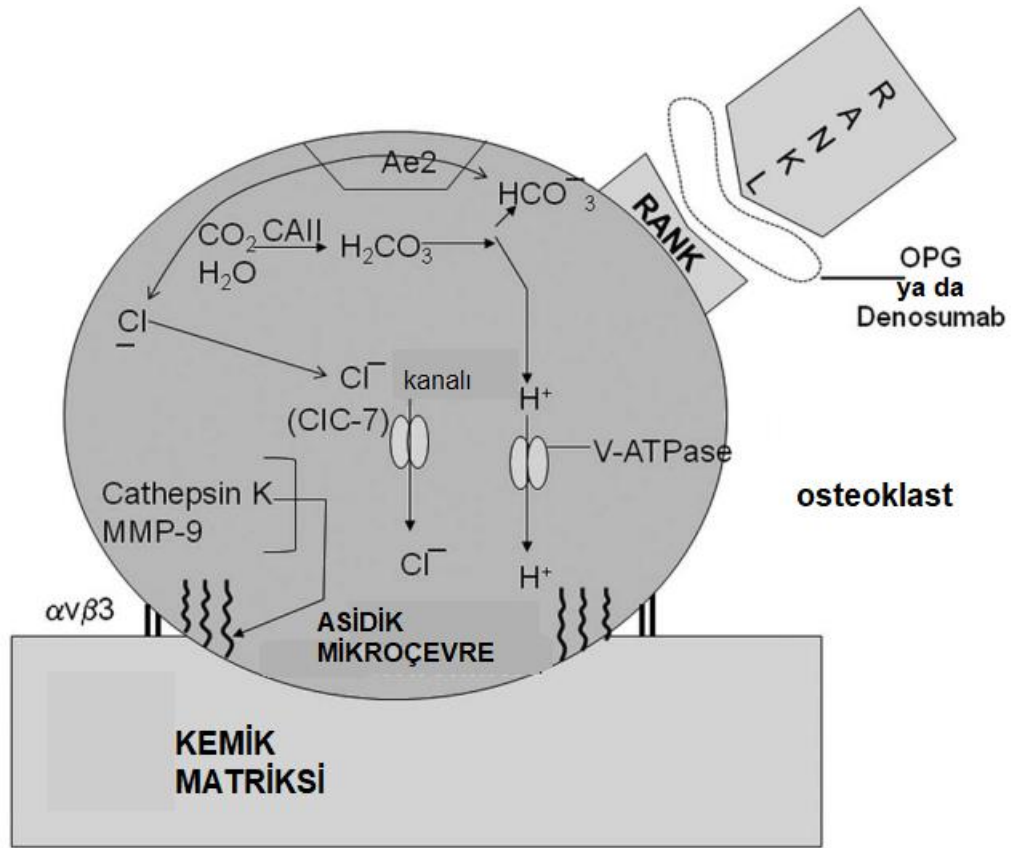
engellediği için prostat kanserinin kemiklerde ilerlemesini önemli ölçüde azaltır [28]. Salgılanan ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), osteoblastların yüzeyindeki reseptörüne (uPA-R) bağlanarak osteoblastlara komşu bölgelerde proteolitik aktiviteyi artırır ve doğrudan uPA'nın proteaz aktivitesi veya dolaylı olarak uPA aracılığıyla plazminin oluşumu ve ardından matriks metalloproteinazların (MMP'ler) aktivasyonu ile yerel olarak proteolizin artmasına neden olur [29].

2.2.2 Kemik Rezorpsiyonunun Patofizyolojisi

Kemik metastazları, ağrı mediyatörlerinin (sitokinler, prostaglandin E, bradikinin, serotonin, madde P) nöropatik uçları uyararak ağrıya neden olabilir. Sinirler, damarlar ve periost gibi ağrıya duyarlı yapıların invazyonu, gerilmesi veya sıkışması ve çeşitli eklem yapılarında mikrokırıklar da ağrıya yol açabilir. Kemik metastatik lezyonlarından kaynaklanan ağrı, "zayıflamış kemik" veya yüksek intraosseöz basınçlar (50 mm Hg) nedeniyle mekanik yetmezlikten de kaynaklanabilir [30].

Kemik metastazlarında ağrının önemli bir kısmı osteoklastik kemik rezorpsiyon ile ilişkilidir. Osteoklastlar, minerali (örneğin hidroksiapatit) çözer ve organik matriksi sistein proteazlarla parçalar. Kemik rezorpsiyonu, osteoklastik membranlardaki vakuolar H^+ ATPazlar aracılığıyla proton salgısıyla oluşan asidik bir mikroçevrede gerçekleşir. Kemik rezorpsiyon sürecinde ilk adım, osteoklastın kemik yüzeyine yapışmasıdır. Bu yapışma, spesifik membran reseptörleri tarafından gerçekleştirilir. Osteoklastlardaki kemiğe birincil bağlanma bölgeleri podozomlardır.

Podozomlar integrinler, vinculin ve talin tarafından çevrelenmiş aktin mikrofilamentler oluşur [31] (Şekil 2.10.).

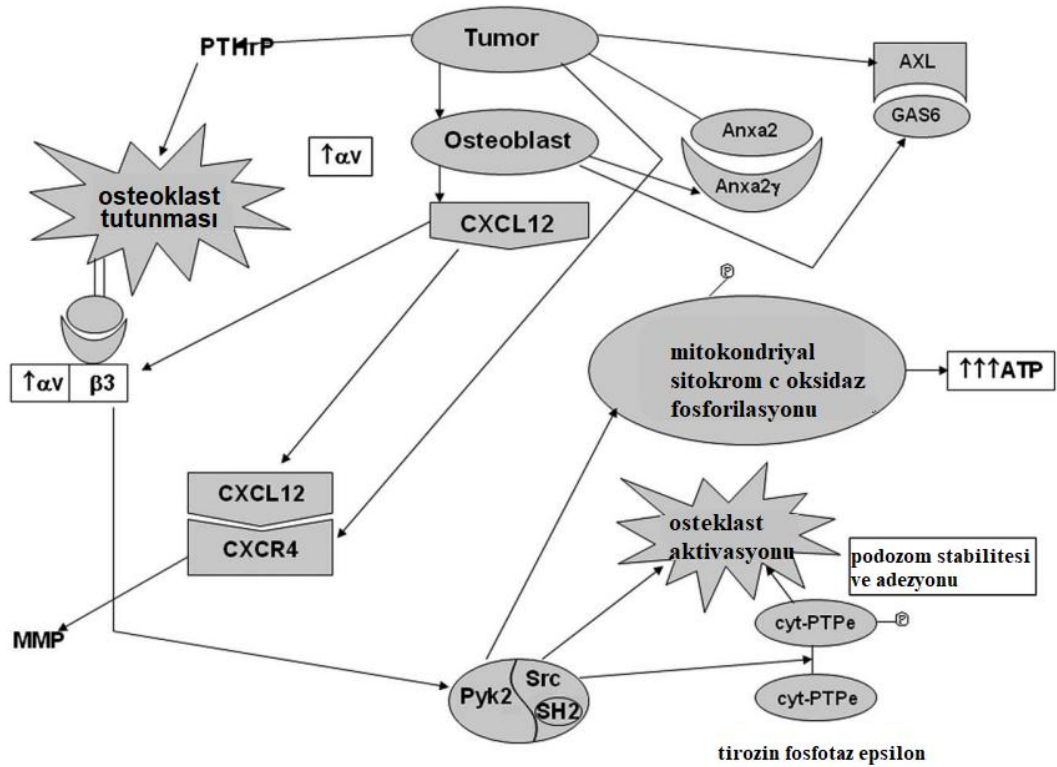


Şekil 2.7. Osteoklastik kemik yıkımı (Howard S. Smith, 2012) [30]

Çeşitli kemik matriks proteinlerindeki (osteopontin, vitronectin, kemik sialoprotein) RGD (Arg-Gly-Asp) amino asit dizisini tanıyan vitronectin reseptörleri (örneğin $\alpha\beta3$ integrin) ana bağlanma bölgelerini oluşturur [31]. İntegrin aktivasyonu, Pyk2 bağımlı olarak c-Src'nin plazma membranına çekilmesine ve c-Src'nin aktive olmasına ve Pyk2 ile birleşmesine ve ardından tirozin fosfataz epsilon'un (cyt-PTPe) terminal Y638 kalıntısının c-Src bağımlı fosforilasyonuna yol açarak osteoklast yapışması ve aktivasyonunu destekler ve podozomların uygun yapısı, stabilitesi ve dinamiği sağlanır [32].

Vaküolar H^+ ATPaz ve karbonik anhidraz kemiklerin "sindirilmesi" ve sonrasında osteolitik süreç için kritiktir. c-Src farklı yollarla kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunabilir. Osteoklast fonksiyonu üzerindeki kalsitoninin inhibe edici etkisini önleyerek ve osteoklast aktivasyonunu kolaylaştırarak kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur. Osteoklast aktin sitoskeletonunun normal düzenini artırır ve

"brushed border " oluşturulmasına katkıda bulunur. Aktin lifleri ile kararlı fokal adezyonlardan daha dinamik podozom düzeneklerine geçişi teşvik ederek podozom aktivitelerini kolaylaştırır. Mitokondri içinde sitokrom c oksidazı fosforile eder, böylece sitokrom c oksidaz aktivitesini artırır ve osteoklastların kemik rezorpsiyonu için gereken yüksek düzeyde ATP üretimine katkıda bulunur. Bunlar c-Src' nin katkılarından bazılarıdır [33], [34]. c-Src'nin indüklediği sitokrom c oksidaz aktivitesiyle üretilen ATP, V-ATPaz tarafından, proton pompasına kemik yüzeyine hidrojen iyonları salmak için enerji sağlamak amacıyla kullanılabilir. Ayrıca, üretilen ATP, purinerjik reseptörlere bağlanarak nörosensasyona da katkı sağlayabilir (Şekil 2.11.).



Şekil 2.8. c-Src nin etki yolları (Howard S. Smith, 2012) [30]

Kemikte yerleşen metastatik hücreler, hayatta kalmak ve kemik içinde büyümek için sert kemik dokusunu doğrudan yok edemezler. Bunun yerine, paratiroid hormonuyla ilişkili peptit ve interlökin-6 gibi parakrin faktörler salgırlar, bu faktörler doğrudan veya dolaylı olarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarır [35].

2.3 Kemik Metastazlarının Prevalansı

Kemik, akciğer ve karaciğerden sonra metastazdan etkilenen üçüncü organdır. Meme, prostat, akciğer, tiroid ve böbrek kanserlerine bağlı kemik metastazları, tüm organ kanserlerindeki kemik metastazlarının %80' inini oluşturur. Primer bölgeler arasında meme ve prostat kanseri olan hastaların %70' inin kemik metastazı geliştirdiği tahmin edilmektedir, oysa bu oran akciğer veya gastrointestinal kanseri olan hastalarda %20 ila 30' u kadardır. Ayrıca, meme kanseri ve kemik metastazı olan hastaların sadece %20' sinin 5 yıl hayatta kaldığı tahmin edilmektedir [2]. Böbrek kanseri ve jinekolojik kanserler gibi diğer organ kanserleriyle de kemik metastazının sıklığında artma görülmektedir [36]. Ölüm sonrası çalışmalar, meme veya prostat kanseri olan hastaların %70- %90' ında kemik metastazı olduğunu göstermektedir [1].

Son zamanlarda, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin gelişmesiyle birlikte, iç organ kanserlerinde sağ kalım oranı ve buna paralel olarak kemik metastazı insidansı artmıştır. Hernandez R.K. ve ark. çalışmalarında, tanı konulduktan 30 gün içindeki kemik metastazlarının kümülatif insidansının, 10 yıllık takip döneminde %2,9' dan %8,4' e yükseldiğini göstermiştir. Bu insidans özellikle ilk 2 yılda en hızlı şekilde artmaktadır [37]. Kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkan kronik kemik ağrısı önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Sağ kalım süresindeki artış ve yaşlanan bir kanser hastası popülasyonu nedeniyle önümüzdeki yıllarda da bu yükün artması beklenmektedir [38].

2.4 Kemik Metastazına Bağlı Ağrıya Genel Yaklaşım

Kronik kemik ağrısının yönetimi, cerrahi, radyasyon tedavisi (RT), medikal tedaviler ve ablasyon tedavileri olmak üzere tedavi ediciler ve destek tedavileri içeren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Medikal tedaviler, sistemik antikanser tedavisi, analjezikler, osteoklast inhibitörü tedavisi ve kemik hedefli radyofarmasötik tedavi şeklinde olabilir. Ablasyon tedavileri içerisinde

kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, radyofrekans ablasyon ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonu vardır [38].

Destek tedavileri yoğun egzersizlerden, hareketlerden ve manuel işlerden kaçınmayı, atak ağrı dönemlerinde dinlenmeyi veya uyumayı, baston veya yürüteç gibi uygun destekleri kullanmayı içeren davranış değişikliklerini içerir. Bunlar kemik metastazı olan hastaların fonksiyon ve yaşam kalitesini korumaya yardımcı olur ve tüm hastalara önerilmelidir [39].

2.5. Ağrılı Kemik Metastazlarına Farmakolojik Yaklaşım

Kanserin metastazı nedeniyle ortaya çıkan ağrı, önemli bir komplikasyondur. İstatistiksel olarak, ileri evre kanserli hastaların yaklaşık olarak %60-%90' ı hayatları boyunca değişken derecelerde ağrı komplikasyonu yaşarlar, bunların neredeyse %30' u sürekli şiddetli ağrı çekmektedir [40]. İleri evre kanserli hastaların üçte ikisi kemik metastazlarına eğilimlidir. Kemik metastazı yapan en yaygın organlar akciğer, meme, prostat ve overlerdir [41].

Ağrı, günlük aktiviteleri ve sosyal yaşamı etkileyen fiziksel, psikolojik ve duygusal etkilere sahip karmaşık bir belirtidir. Ağrı, vücuda bir şeylerin yanlış olduğu konusunda uyarı işaretidir. Ağrı, birçok farklı şekilde kendini gösterebilir. Spontan ağrı, hiperaljezi ve alodini gibi ağrı davranışları, “substance P” ve c-Fos gibi nörokimyasalların salınımı ve “dynorphin” salınımıyla ilişkilidir [42].

Ağrı derecesine göre hastalara non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) (hafif ağrı) ve/veya opioid tedavisi (orta ve şiddetli ağrı) verilir. Bununla birlikte, "ayna ağrısı", morfin toleransı, kabızlık, opioid ilaçlar için solunum depresyonu, NSAİİ' ler için mide ülseri ve böbrek toksisitesi gibi tedavinin diğer komplikasyonlarıyla birlikte dirençli kanser ağrısı çeken birçok hasta bulunmaktadır [43]. Bu yan etkiler ilaçların uzun süreli kullanımını sınırlandırır [44]. Bu yan etkiler ve tedavi yöntemlerinin yetersizliği sebebiyle kansere bağlı ağrısı olan hastaların %45' inin ağrısı kontrol altına alınamamaktadır [45].

Primer kanserin tipi, ağrı şiddeti ve hastaya spesifik özelliklere bağlı olarak tedavide kullanılan bir çok ilaç mevcuttur.

2.5.1. Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Uzun süredir NSAİİ ağrı kontrolünde kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı kanser türlerinin neden olduğu yaygın doku istilası ve tahribat sırasında oluşan enflamasyonu azaltmakta etkilidir, bundan dolayı ideal bir ilaç olabilirler. NSAİİ'lerin kanser ağrısı üzerindeki etkilerini değerlendiren 25 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, NSAİİ'lerin plasebodan daha fazla kanserle ilişkili ağrıyı azalttığını belirtmiştir, ancak metastaz kaynaklı kemik ağrısının tedavisindeki rolü hala tartışmalıdır [46]. NSAİİ'lerin kanser ağrısındaki etkinliği üzerine 42 klinik çalışmayı içeren bir Cochrane derlemesinde, NSAİİ'ler opioidlerle tek başlarına veya kombinasyon halinde test edilmiştir. Ana sonuç, bir NSAİİ'nin diğerine göre etkililik veya güvenilirlik bakımından üstünlüğünü gösteren kanıtlar yetersiz olduğudur [47]. NSAİİ'lerin temel mekanizması, ağrı algısını düzenleyen prostaglandinlerin üretiminde rol alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmektir. Tümör hücrelerinde COX-2 aktivitesi arttığından, COX aktivitesinin azaltılması ağrı algısını engelleyebilir. Bu fikri desteklemek için, kanser kaynaklı kemik ağrısı olan farelere seçici COX-2 inhibitörlerinin akut olarak uygulandığı çalışmada, farelerde ağrının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, kronik NSAİİ tedavisinin tümör yükünü ve osteoklast yıkımını da azaltması gösterilen önemli sonuçlardandır [48]. Fakat NSAİİ'lerin etki sürelerinin kısıtlılığı önemli bir dezavantaj olmaktadır.

2.5.2. Opioidler

En yaygın kullanılan ikinci ilaçlar opioidlerdir. Opioid ilaçlar uzun süreli analjezik etki üretir. Bu nedenle kanser hastalarının %80' den fazlası yaşamlarının bir döneminde bir şekilde ağrıyı iyileştirmek veya kontrol altına almak için opioidlere ihtiyaç duyar. Opioid ilaçlarının analjezik etkisi büyük ölçüde μ -reseptör saturasyonuna bağlıdır ve dolayısıyla ağrının türü ve şiddeti, önceden opioidlere

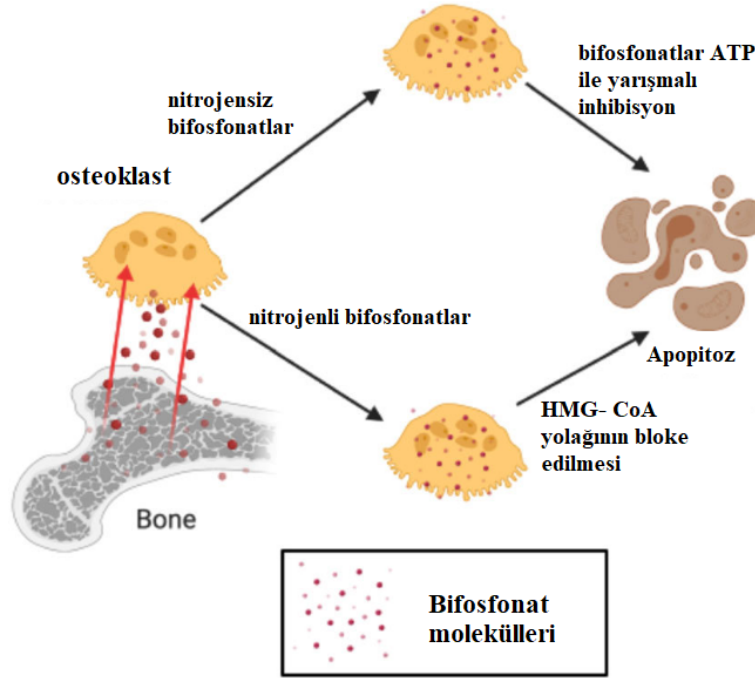
maruz kalma ve bireysel reseptör dağılımı gibi durumlardan etkilenir. Opioid ilaçlarının başlıca yan etkileri fizyolojik bağımlılık, tolerans, bağımlılık, sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma ve solunum depresyonudur. Bunlar ilacın kullanımını sınırlandırır. Klinik uzmanlar kanser türüne dayalı farmakogenomik çalışmalarla bireyselleştirilmiş tedavi ile en iyi analjezik etkiyi minimal yan etkilerle sağlayabilirler. İkinci olarak, ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmaları ile opioidlerin en iyi performansı minimal dozlarda elde edebiliriz. Yan etkiler açısından, bulantı için metoklopramid, kabızlık için laksatifler ve sedasyon için metilfenidat gibi çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Opioid duyarlılaşması, uzun süreli kullanımda ilacın etkinliğinin azalmasına neden olan önemli bir sorundur. Bu durumda N metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aktif olarak yer alır. Uzatılmış opioid tedavisi, ağrının ilerlemesinden bağımsız olarak analjezik etkinin görünür bir şekilde azalmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bazı durumlarda artan ağrıyı aynı opioidin dozunu artırarak tedavi etmek boşuna olabilir [49].

2.5.3.Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoklast fonksiyonunu bozarak kemik yıkımı sürecini inhibe eder. Osteoprotegerin (OPG) üretimini uyararak da osteoklastik aktiviteyi inhibe edebildiği gösterilmekle beraber bu, etki mekanizmasının küçük bir kısmını oluşturabilir [50].

Erken jenerasyon bifosfonatlar (klodronat ve etidronat gibi), azot içermez ve kemiklere yapışarak osteoklastlar tarafından metabolize edilir. Metabolik ürünler, mitokondriyal membran potansiyelini değiştiren sitotoksik ATP analogları içerir ve osteoklast apoptozuna yol açar. Daha sonraki jenerasyon, azot içeren bifosfonatlar (pamidronat, ibandronat ve zoledronat gibi), farklı bir mekanizma ile osteoklastları inhibe eder. Osteoklastlar tarafından internalize edilir, ancak metabolize edilmez ve daha sonra farnesil pirofosfat (FPP) sentaz adı verilen bir enzimi inhibe ederler [51]. Ayrıca, azot içeren bifosfonatlar, adenozin monofosfat ile konjuge edilebilen izopentil pirofosfatın birikmesine yol açıp endojen bir ATP analogu olan trifosforik asit 1-adenozin-59-il ester 3-(3-metilbut-3-enil) ester [ApppI]'yi oluşturabilir. Bu

bileşik, mitokondriyal adenin nükleotid translokazı inhibe edebilir ve osteoklast apoptozuna neden olabilir [52] (Şekil 2.12.).



Şekil 2.9. Bifosfonatların etki mekanizması [53]

Geçici grip benzeri bir hastalık, ateş, artan kemik ağrısı, üşüme, kas ağrılarıyla karakterizedir ve hastaların %30' unda ortaya çıkabilir. Bunun geçici sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir ve asetaminofen ile kolaylıkla tedavi edilebilir. Bifosfonat tedavisiyle ilişkili diğer nadir yan etkiler arasında atipik femoral kırıklar, göz toksisiteleri ve atriyal fibrilasyon yer alır [54], [55].

Birçok çalışmada kemik metastazlarına bağlı iskelet komplikasyonları ve ağrı üzerine bifosfonatların etkili olduğu gösterilmiştir [56]. Zoledronat (zoledronik asit), azot içeren bifosfonatlardan en etkili olanıdır ve FPP sentaz aktivitesini engelleme, kemik yıkımını azaltma ve diğer bifosfonatlar (klodronat ve pamidronat gibi) ile karşılaştırıldığında ağrıyı hafifletme konularında üstün etkinlik gösterir [57].

2.5.4. Denosumab

Monoklonal antikor denosumab, kanser nedenli kemik ağrısı için kullanılan başka bir osteoklast inhibitörüdür. Denosumab, osteoklast aktivasyon yolunda temel bir bileşen olan RANKL antagonistidir. Denosumab, bifosfonatlara göre analjezi açısından ortalama bir iyileşmeye yol açar ve orta- şiddetli ağrının tekrarlamasını fazladan 3 ay geciktirir [58]. Kullanımında akut faz tepkisi görülmez ve deri altı yoluyla uygulanabilir. Böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve önceden mevcut böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerektirmez. Hipokalsemik ataklar, bifosfonatlara kıyasla daha sık olarak ortaya çıkabilir [38].

2.5.5. Trisiklik Antidepresanlar

Ruh ve uyku üzerinde olumlu etkileri olması sebebiyle metastazla ilişkili kemik ağrılarının tedavisinde trisiklik antidepresanlar (TSA) da kullanılmaktadır. Bu ilaçların malign ağrı tedavisindeki etkinliği sınırlıdır, ancak malign olmayan ağrı tedavisinde kullanımları iyi çalışılmış ve kanıtlanmıştır [59]. İleri evre kanser hastalarına yardımcı olan antidepresan etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, özellikle hasta veya yaşlı hastalarda, TSA' ların kullanımını opiatlarla benzer sık yan etkilerden dolayı sınırlı olabilir. Bu yan etkiler arasında uyuklama, kabızlık, idrar retansiyonu ve ağız kuruluğu gibi etkiler yer alırken; ayrıca ortostatik hipotansiyon, koma, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kardiyotoksiste gibi ciddi yan etkiler de bulunmaktadır [60]. Fakat bazı serotonin geri alım inhibitörlerinin (paroksetin, sitalopram gibi) ve serotonin noepinefrin geri alım inhibitörlerinin (venlafaksin, duloksetin gibi) de nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir [42].

2.5.6. Kortikosteroidler

Bu ilaçlar, kemik ağrısı, sinir yapılarının infiltrasyonu veya metastatik bası nedeniyle oluşan nöropatik ağrı, artmış intrakraniyal basınca bağlı baş ağrısı, eklem ağrıları, devam eden inflamasyon ve çevre yapılar üzerindeki basınç nedeniyle oluşan ağrı, bir organ kapsülünün genişlemesine bağlı ağrı gibi durumlar için

kullanılmaktadır [61]. Ancak, kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, immünsüpresyon, hipertansiyon, hiperglisemi, mide ülserleri ve psikoz gibi önemli yan etkilere neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

2.5.7.Büyüme Faktörleri ve Sinyal Molekülleri

Kemik yıkımının inhibisyonundan sorumlu olan osteoprotegerin, TNF reseptörleri sınıfına ait önemli sinyal moleküllerindendir. Osteoklastlarda reseptör aktivatörü nükleer faktör-kappa B ligandına (RANKL) bağlanarak kemik yıkımını bloklar ve böylece osteoklastların apoptozunu artırır. Bu sayede kemik hasarı azalır ve buna bağlı ağrı da azalır. Ayrıca patolojik kırıkların sayısını azaltmaya ve bundan kaynaklı ağrıyı da azaltmaya yardımcı olur [62] .

2.5.8.Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1(ET-1) nöronlar, nöron olmayan hücreler ve tümör hücreleri tarafından salgılanan bir nörotansmitterdir [63]. Kemik metastazında hiperaljezi mekanizmalarından biri, ET-1 reseptörlerinin duyarlılaşmasıdır. Bu nedenle, ET-1 reseptör antagonistleri, reseptör uyarılarının etkisini antagonize ederek kemik ağrısının hafifletilmesine neden olur [64]. Atrasentan gibi ET sistem ilaçları, beta-endorfinlerin salınmasını ve opioid havuzunun aktive edilmesini sağlayarak ağrının tedavisinde etkilidir. Ayrıca metastazı önleyen hücresel bağlantıların bozulmasında azalmaya neden olarak dolaylı bir etkiye de sahiptir [42].

2.6.Radyoterapi

Radyoterapi (RT), kanser hastalarında ağrının hafifletilmesi için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Kemik metastazları için RT alan hastaların %80-%90'ının RT başlatılmasından 10-14 gün içinde kısmi veya tam ağrı azalması görüldüğünü bildirilmiştir [65]. Kemik metastazlarının tedavisinde üç tür radyoterapi kullanılmaktadır: bunlar dış ışın radyoterapisi (DIRT), yarı vücut ışınlanması (YVI) ve

radıofarmasötiklerdir [66]. Sistematik bir incelemede, tek sefer veya tekrarlayan dozlarda halinde verilsin, DIRT' nin hastaların %41' inde %50 oranında ağrı azalması ve hastaların %24' ünde bir ay içinde tamamen ağrısızlık sağladığı gösterilmiştir [67].

Metastatik kemik lezyonlarının radyasyon için optimal doz rejimi konusunda tartışmalar olsa da Amerikan Radyoloji Onkoloji Derneği, Kanada Radyasyon Onkolojisi Derneği ve Kraliyet Avustralya ve Yeni Zelanda Radyologlar Koleji'nden katılımcıların yer aldığı radyasyon onkologlarından oluşan bir internet anketi, en kabul edilen rejim düzenlemelerinin tek seferde 8 Gy ve 10 defada 30 Gy olduğu sonucuna varmıştır [68].

Kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda radyum kullanımının sağkalım faydaları gösterilmiştir. Faz II klinik çalışmalarda, α -ışın yayan radyoizotop radyum (Ra-223) kullanımında genel sağkalım açısından anlamlı iyileşme görülmüştür. Ayrıca, ağrı yanıtında ve biyokimyasal parametrelerde de önemli gelişme sağlanmıştır [69]. Samarium-153 ve stronsiyum-89, çeşitli iç organ tümörlerine bağlı olarak oluşan ağrılı osteoblastik kemik metastazları olan hastalarda kullanılabilir. Fakat beta ışınması yapabilen ajanlar herhangi bir sağkalım avantajı sunmamaktadır [70].

2.7. Embolizasyon

Embolizasyon, kanamayı kontrol etmek, tümör büyümesini baskılamak ve ağrıyı hafifletmek suretiyle cerrahiyi kolaylaştırabilir. Çoğu metastatik lezyon hipervaskülerdir. Bazı lezyonlar, böbrek ve tiroid metastazları gibi, çok yüksek derecede hipervaskülerdir [71], [72], [73]. Sık kullanılan embolizan ajanlar arasında N-2-butil siyano-akrilat, jel köpük (gelfoam), polivinil alkol partikülleri, alkol emülsiyonları, spiraller, doku yapıştırıcıları, etanol ve mikrofibriller kollajen bulunur [74], [75]. Bu işlem, tümör vasküleritesinin tamamen durdurulduğu durumlarda veya tümörün vasküleritesinin başlangıçtaki anjiyografiye göre %80' den fazla azaldığı durumlarda teknik olarak başarılı kabul edilir [76]. Ateş, ağrı ve halsizlik olarak kendini gösteren embolizasyon sonrası sendromları, embolizasyonların %18 ila %86'

sında görülür [77]. Diğer komplikasyonlar ise nörolojik komplikasyon, deri veya kas nekrozları ve enfeksiyondur [77], [78].

Rossi ve arkadaşları, kemik metastazı olan 243 hastada N-2-butil siyanoakrilat ile 309 palyatif embolizasyon gerçekleştirdi. Hastaların %97' sinde ağrı skorlarında %50 veya daha fazla azalma ve analjezik ihtiyacında azalma gösterilmiştir. Ağrı giderme süresinin ortalama 8 ay (1-12 ay) sürdüğü belirtilmiştir [75].

2.8. Elektrokemoterapi

Bu tedavi rejimi kemoterapi ilaçları ile elektrik akımı uygulamasının birlikte uygulanması şeklindedir. Hücre zarları geçirgen olmayan veya zayıf geçirgen yapıdadır, ancak elektrik akımı transmembran kanalların açılmasına neden olur. Bu durum, kemoterapötik ajanların hücreye girişine ve yerel sitotoksik etkilerin artmasına olanak sağlar [79], [80]. Bleomisin ve sisplatin bu tedavide en sık kullanılan ilaçlardır[81].

Son zamanlarda, elektrokemoterapi, radyoterapiden fayda görmeyen veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda kemik metastazlarının ağrı tedavisi ve metastazın yerel kontrolünü sağlama imkanı sunmaktadır [82]. Elektrokemoterapi ile kemik mineral yapısı değişmeden kalırken, elektrikle uyarılma sonrasında sinir yapısında geçici ödem oluşur; ancak yapısal değişiklikler gözlenmez [83]. Cornelis ve arkadaşları, omurilik metastazı ve omurilikte bası semptomları olan iki hastada elektrokemoterapi uygulayarak ağrı giderilmesini, motor fonksiyon düzelmesini ve tümör büyümesi kontrolünü ciddi komplikasyon olmadan sağlamıştır [84]. Campanacci ve arkadaşlarının prospektif olarak kemik metastazı olan 102 hastada elektrokemoterapi sonuçlarını değerlendirmiştir. Takip sırasında ağrıda önemli bir azalma ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir [85].

2.9. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (YYOU)

YYOU, doku emilim katsayısına bağlı olarak 65°C ila 85°C arasındaki termal eşikte koagülasyon nekrozu oluşturur [86]. Ultrason demetinin odaklanması, sadece küçük bir hacim içinde belirli bir konumda yüksek yoğunluklar oluşturur ve bu da odak bölgesinin dışındaki dokulara termal hasar riskini en aza indirir [87]. MR eşliğinde odaklanmış ultrason cerrahisi (MRgFUS), YYOU'yu MR rehberliğiyle birleştiren bir tekniktir ve Amerikan FDA tarafından kemik metastazlı hastalarda 2. basamak ağrı giderici olarak onaylanmıştır. Bir çalışmada, MRgFUS hastaların %60 - %100'ünde ağrıyı hafifletmiştir; ağrı hızlı bir şekilde giderilmiş ve 3 aydan daha uzun süre etki devam etmiştir [88].

Kemik lezyonunun türüne (osteolitik veya osteoblastik) veya kemik lezyonunun sayısına dayalı bir kısıtlama bulunmamaktadır. Tedavi edilebilir lezyonlar her zaman görüntü üzerinde belirlenmeli ve ekleme komşuluğu olmayan ekstremiteler, kaburgalar, sternum, pelvis, omuzlar, lomber omurga ve sakrumun posterioru gibi bölgelerle sınırlı olmalıdır [89].

Tsai ve arkadaşları, MRgFUS ile tedavi edilen 31 kemik metastazlı hastada terapötik etkinlikle ilişkili faktörleri araştırdı. Genel klinik yanıt oranı %84 ve radyografik yanıt oranı %68 idi. İyi Karnofsky performans durumu ve büyük lezyon kaplama hacmi faktörünün (termal ablasyon tümör hacmi / ön tedavi tümör hacmi × 100%) daha yüksek bir terapötik etkiyle ilişkili olduğu gösterildi [90].

2.10. Alkolizasyon

Tümöre uygulandığında, alkol kurutma ve doku yıkımına neden olur. Saf alkol kullanılarak, termoablasyon tekniklerinin ortaya çıkmasından önce dirençli ekstraspinöz lezyonlarda analjezik kullanımı için önerilmiştir. Alkolün uygulanması ağrılı bir işlem olup, alkolün enjekte edilmesinden önce bir analjezik intratumoral blok gerektirir [91].

2.11. Termal Ablasyon Yöntemleri

Kemik tümörlerinin perkütan termal ablasyonu (RF ablasyonu, mikrodalga ablasyon veya kriyoablasyon) genellikle palyatif olarak uygulanır. Birçok çalışma, ağrılı kemik metastazlarının perkütan ablasyonunun semptomlarda önemli ve kalıcı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, radyasyon tedavisi ve uzun süreli morfin tedavilerine alternatif bir seçenektir [92].

Radyoterapi uygulanan ancak hala ağrılı olan kemik metastazları için veya analjeziklere dirençli ağrılı kemik metastazlarında radyoterapiden önce ilk seçenek tedavi olarak uygulanabilir. Perkütan ablasyon, küçük lezyonlarda (4 cm' den küçük), yavaş ilerleyen bir kanserlerin tedavisinde küratif olarak uygulanabilir [93], [94].

Ağırlık taşıyan bölgelerde ve litik lezyonlarda uygulandığında perkütan ablasyon, çimentolama tedavisiyle desteklenmelidir. Ablasyon ve tümöre bağlı olan kemik yıkımından kaynaklı kırık riskinin önüne çimentolama ile geçilebilir [95].

2.11.1. Kriyoablasyon

Benzer şekilde kriyoablasyon tümörün içine bir veya daha fazla iğneyle BT rehberliğinde uygulanır [93]. Kriyoablasyonun prensibi Joule- Thompson etkisine dayanır: İğnenin ucundaki argon gazının hızlı bir şekilde dekompresyonu, birkaç saniye içinde -180 °C' ye ulaşmayı sağlar. Tümörosidal etki için -40 ila -60 °C sıcaklığa inilmesi gerekir [96]. Bu yöntem "buz topu" tarafından oluşturulan lezyonun boyutunu uygulama sırasında görebilmeyi sağlar [95].

2.11.2. Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga ablasyon ise su moleküllerinin çok yüksek frekansta titreşimlerini sağlayarak etki eder. Çok daha hızlı bir şekilde etkili olur ve bu nedenle daha az acı verir. Ayrıca daha büyük lezyonların tedavisine olanak sağlar [97]. Radyofrekans ablasyonun aksine, mikrodalga ablasyon dokunun iletkenlik özelliklerine duyarlı değildir ve herhangi bir doku ısınmasına bağlı olarak oluşan

buharlaşma olaylarından etkilenmez. İmplantı olan hastalarda da mikrodalga ablasyon uygulanabilir. Mikrodalga ablasyon bölgeleri tamamen küresel değildir. Genellikle kullanılan probun yapısına ve modeline bağlı olarak farklı damla şekilleri olabilir. Bu durum prosedür tekniğini karmaşık hale getirir ve uygulama için operatörün daha fazla deneyimine ihtiyaç duyar [98].

2.11.3. Radyofrekans Ablasyon

RF ablasyon, BT rehberliğinde bir elektrodu tümörün içine yerleştirerek 400 ila 500 kHz'lik sinüzoidal bir akım vererek uygulanır [99]. Radyofrekans ablasyon akımının geçtiği bölgeler, parçacıklar arasındaki sürtünme nedeniyle doku ısınmasını tetikleyen iyon hareketine maruz kalır. Amaç, tümör hücrelerini 60 °C' nin üzerinde bir sıcaklığa (doku nekrozu için eşik değer) maruz bırakmaktır [3].

RF ablasyon sistemlerinde monopolar ve bipolar olmak üzere iki tasarım kullanılır. Her iki sistem de aynı prensibe dayanır. Monopolar sistemlerde, tümöre yerleştirilen RF ablasyon iğnesi negatif elektrot (katot) olarak görev yapar ve topraklama pedleri pozitif elektrot (anot) olarak görev yapar. Bir jeneratör, iğneden doku üzerinden topraklama pedlerine iletilen hızlı bir alternatif akım üretir. Bu hızlı alternatif akım, tümör dokusundaki iyonları uyarır, sürtünme yoluyla ısınmaya ve böylece hücre ölümüne neden olur. İğne küçük bir kesit alanına sahip olduğundan, çok yüksek enerji akışı ve yüksek ısı oluşturur. Akım dokular arasında yayılır ve devre, büyük kesit alanına sahip topraklama pedlerine ulaştığında kapanır. Bipolar iğnelerde, cihaz ucu hem anot hem de katotu aynı probun içerisinde bulundurur. Tek bir RF ablasyon iğnesi, 4 cm veya daha küçük alanları ablasyon yapabilen bir ısı bölgesi oluşturur [100].

Metal implant veya kalp pili olan hastalarda bu implantlar toprak işlevi görebileceğinden monopolar radyofrekans ablasyon kullanılmamalıdır. Büyük kan damarlarına yakın bölgelerinde RF ablasyon uygulandığında kan akımına bağlı ısı azalabildiğinden tedavi etkinliği azalabilmektedir. Ayrıca RF ablasyon iğnesinin etrafında yüksek empedansa sahip, elektrik akımını engelleyen ve sonuçta tümörisidal etkiyi azaltan yanmış bir doku oluşabilmektedir [101].

Ağrı ilaçlarına dirençli büyük kemik lezyonlarının tedavisinde termal ablasyonun hedefi, ağrıyı hafifleterek yaşam kalitesini iyileştirmektir. Amaç tüm tümörü yok etmek değil, tümör ile kemik yapısı arasındaki kenarları hedef alarak muhtemelen ağrının oluşumunda rol oynayan endosteumun sinir uçlarını yok etmeye çalışmaktır [95].

Beyin ve omurilik gibi sinir yapılarının termal ablasyona (45 °C' nin üzerinde veya -5 °C' nin altında) karşı son derece duyarlıdır. Omurgayı tutan bir tümör, posterior omurilik duvarı sağlamsa ve tümör omurilikten en az 1 cm uzaksa termal ablasyon ile tedavi edilebilir [102]. Nörolojik yapılara yakın olan tümörlerin tedavisinde kriyoablasyon, RF ablasyona göre daha uygun görünmektedir. İğne ucunun etrafında oluşan buzun işlem sırasında BT altında görülebilmesi, işlemin hassasiyetini artırmaktadır [95].

2.12. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolama Tedavisi

2.12.1. Polimetilmetakrilatın (PMMA) Tarihçesi

PMMA' nın öncü çalışmaları, 1900' lerin başlarında endüstriyel olarak sentezlenen akrilik olarak başladı. 1933 yılında Alman kimyager Dr. Otto Röhm, Plexiglass ticari adıyla bilinen bir PMMA ürününü patentledi. Bu malzeme ilk olarak denizaltı periskoplarında kullanıldı [103]. Bu malzemeye olan talep ve ilgi savaş öncesi ve savaş döneminde büyük ölçüde arttı. Daha sonra, PMMA, tesadüfen keşfedilen biyouyumluluğu nedeniyle sert kontak lenslerde klinik olarak kullanılmaya başlandı. İkinci Dünya Savaşı sırasında pilotlar PMMA kapaktan gözlüklerine parçalar aldılar ve bunun sonucunda herhangi bir iltihabi tepki görülmedi. PMMA ayrıca dişçilikte de protez imalatında kullanılan önemli bir malzeme olarak yer aldı [104], [105].

Modern kalça protezinin kurucusu kabul edilen Sir John Charnley, polimetilmetakrilat (PMMA) kullanarak ilk kez çimentolu protez ameliyatlarını uyguladı. Sonrasında modern PMMA kemik çimentosu yeni bir aşamaya evrildi ve

PMMA kemik çimentosunun kullanımını hızla küresel ortopedik topluma yayıldı. Özellikle Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), kemik çimentosu teknolojisinin Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımını onayladıktan sonra kullanım hızı çok arttı [105].

PMMA kemik çimentosunun toz halindeki polimer ve sıvı olarak monomerden oluşan temel iki bileşeni vardır. Genellikle oransal olarak toz kısım sıvı kısmın 2 katıdır. Monomer olan metilmetakrilat sıvı kısmın en önemli içeriğidir. Sıvının içeriğinde monomer haricinde etkinleştirici de bulunur. Bu genellikle dimetil-para-toluidin (DMpT)'dir. Sıvının raf ömrünü uzatmak ve ışık veya ısı nedeniyle erken polimerizasyonunu önlemek için küçük miktarlarda hidrokinon eklenmiştir. Çimentonun toz kısmında ise tepkimeyi başlatıcı özelliği olan "dibenzoyl peroksit" içeren PMMA vardır. Tozun içerisinde ayrıca radyoopaklaştırıcı zirkonyum dioksit ya da baryum sülfat bulunur. Tozun içerisine ek olarak antibiyotik ya da boya maddesi eklenebilir [106], [107]. PMMA çimentolarının sertleşme süresi genellikle 10 ila 20 dakika arasında değişir [108]. Bazı durumlarda, PMMA'nın sertleşmesi implantasyondan sonra haftalarca devam edebilir [109].

2.12.2. Polimetilmetakrilat (PMMA) Hakkında Genel Bilgi

PMMA, mükemmel biyokompatibilitesi, düşük maliyeti, kolay kullanım özellikleri, yeterli dayanıklılığı ve uygulama yerinde şekillendirilebilirliği nedeniyle çimentolu artroplastisi, vertebroplastisi ve osteoporoz kırıkları gibi alanlarda yaygın bir şekilde kullanılan bir malzemedir [110], [111].

Osteoplastisi, osteoblastik olmayan kemik metastazları veya kemik yetmezlik kırıkları olan hastalara, kemik konsolidasyonu ve ağrı azalması birleşik etkisini sağlayan minimal invaziv bir müdahaledir [112]. Patolojik kemik içine bir akrilik PMMA çimentosu enjekte edilerek elde edilir. Bu çimento, polimerik bir tozun oda sıcaklığında bir monomerik sıvı ile polimerizasyon sonucunda elde edilir. Toz, ön-polimerleşmiş PMMA partikülleri, floroskopi eşliğinde enjeksiyon sırasında görüntüleme imkanı sağlayan bir radyopak madde ve polimerizasyon reaksiyonunu başlatan bir başlatıcı içerir. Monomerik sıvı, metil-metakrilat monomerleri,

polimerizasyonu aktive eden bir başlatıcı ve depolama sırasında herhangi bir erken polimerizasyonu önleyen bir stabilizatör içerir [113], [114]. Birçok farklı bileşen test edilmiş olmasına rağmen (örneğin, hedef metastazın konsolidasyonu ile birlikte brakiterapi sağlamak için radyoaktif izotop yüklü PMMA) araştırılan kombinasyonlardan hiçbiri klinikte kullanıma girmemiştir. Bunun nedeni, sınırlı bilimsel kanıtlar, yüksek maliyetler, zorlu intraoperatif kullanımıdır. Sonuçta standart PMMA hala onkoloji hastalarında osteoplasti uygulamak için kullanılan ana ajandır [115].

Polimerik toz ve monomerik sıvı bir araya getirildiğinde, polimerizasyon reaksiyonu gerçekleşir ve sıvı çimento katı viskoelastik bir yapı haline gelir [116]. PMMA, macun kıvamına geldiğinde enjekte edilir. Bu genellikle polimerik toz ve monomerik sıvının karıştırılmasından birkaç dakika sonra başlar ve sonraki 10- 20 dakika boyunca devam eder. PMMA hedeflenen kemik içinde katılaştığında, kemik trabekülleri içindeki tüm mikrokırık odaklarını sabitler. Bu, hastalar tarafından genellikle hızlı ve uzun süren ağrı tedavisine katkıda bulunan önemli bir faktördür [112]. Ayrıca, PMMA bir boşluk doldurucu olarak işlev görür; bu nedenle, litik kemik defektine enjekte edildiğinde, litik boşluğu doldurur ve ayrıca tümöral hücrelerin metabolizmasını da etkileyerek ağrı oluşumundan sorumlu sitokinlerin salınımını azaltır. Bu da osteoplastinin onkoloji hastalarında ağrı giderimi sağlama mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir [112], [117].

Polimerizasyon reaksiyonundan kaynaklanan sıcaklık artışı standartlaştırılmadığı için ve PMMA'nın hedeflenen kemik içindeki dağılımı rastgeledir. Diğer deyişle PMMA tercihen düşük dirençli litik bölgelere akar. PMMA enjeksiyonunu takiben tüm tümöral hücrelerin etkin bir şekilde tümörisidal sıcaklıklara (örneğin > 55°C) maruz kaldığına dair kesinlik yoktur [112]. Bu nedenle, osteoplasti tek başına yerel tümör kontrolü sağlayamaz ve yerel tümör kontrolü gerektiren uzun kemik tümörü olan hastalarda tek başına bir tedavi olarak önerilmemelidir [115].

2.12.3. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolamanın Ağrı Tedavisindeki Etki Mekanizmaları

Perkütan çimentolama tedavisinin, kemik metastazlarına bağlı ağrının giderilmesinde rol oynayan etki mekanizmalarının; serbest sinir uçlarının uyarılmasını azaltarak mikrokırıkların mekanik stabilizasyonunu sağlaması, kemik gücü ve sertliğini yeniden kazanımına katkıda bulunması, 70° C sıcaklıklara çıkarak serbest sinir uçlarında termal nekroza sebep olması, kompresyon kırıklarına bağlı olan artmış kemik içi basıncın düzeltilmesine katkı sağlaması, lokal antitümör etkisi olduğu düşünülmektedir [5].

2.12.4. Polimetilmetakrilat (PMMA) Çimentolamanın Kemiğe Metastazı Olan Hastalarda Etkinliği ve Yaşam Beklentisinin Değerlendirilmesi

Karnofsky performans (KP) ölçeği kemik metastazına bağlı ağrı dahil olmak üzere tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak ve hastaların prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. KP skoru ne kadar düşükse, sağkalım şansı o kadar kötüdür [118]. ECOG performans ölçeği de fiziksel performans durumu değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılır [119]. ECOG skoru ne kadar yüksekse, sağkalım şansı o kadar kötüdür. Bu değerlendirme sistemleri osteoplasti etkinliğini işlem öncesi ve sonrasında değerlendirmek için kullanılabilir.

2.13. Cerrahi Teknik

2.13.1. Sakroplasti

Temelde 2 bölgeye uygulama yapılır: sakral gövde ve sakrum alaları.

Sakral Gövde: Vertebral iğne ile sakrumun gövdesinin orta hattını geçmesi tehlikesi olması sebebiyle sakroplasti uygulanmasında için bipediküler yaklaşımlar gerekmektedir. Uygulama öncesinde yapılan epiduyografi vertebral iğnenin sakrum gövdesine gönderilmesi sırasında sinir hasarını önlemek için yardımcı olur. Her bir yaklaşım için enjekte edilen kemik çimentosu miktarı genellikle 5 ml' den azdır [120].

Sakrum Alaları (Kanat): Sakroplasti, S1' den S5' e kadar her sakral aladan vertebral iğne ile iğne çimento sıkılması sırasında giderek geri çekilerek uygulanır. Sakral alaya uygulanana sakroplasti, iliumda yapılan uygulama ile benzerdir. Kauda equina veya omurilik sinirlerine zarar vermemeye veya kemik çimentosunu sakroiliak eklemlere enjekte etmemeye dikkat edilmelidir. Enjekte edilen kemik çimentosu miktarı her sakral kanat için genellikle 10 ml' den azdır. Sakral kanatların sakroplastisi sırasında sızıntıyı önlemek için kontrast madde ile ve eklem ağrısının hafifletmesine katkı amacıyla steroidle uygulanması gerekebilir [120].

2.13.2. İlioplasti

Sakroplasti iliak kristalardan uygulanır ve gerekirse iliak kemiğin eğimine paralel olarak vertebral iğneyi ilerleterek asetabulum superioruna kadar ulaşılabilir. Uygulama sırasında başlangıçta biyopsi de almak mümkündür. Çimento uygulaması sırasında sakroiliak eklem ve asetabulum eklemlerine çimento sızıntısı yapmamaya dikkat etmek gerekmektedir. Enjekte edilen kemik çimentosu genellikle 10 ml' den azdır [120].

2.13.3. Puboplasti

Pubik kemik superior ve inferior ramuslar ve gövde bölgelerinden oluşur. 11 “gauge”, 5 cm uzunluğunda bir vertebral iğne, pubis tuberkülüne dik olarak yerleştirilir. Her bir puboplasti için enjekte edilen çimento hacmi genellikle 5 ml' den azdır [120].

2.13.4. İskiyoplasti

İskiyum, gövde, superior ramus ve inferior ramustan oluşur. İskiyoplasti için vertebral iğnenin giriş noktası, prone pozisyonda iskiyal tuberözitedir. İhtiyaç duyulması halinde iğne inferoposterior asetabulumuna kadar ilerletilebilir. Her bir iskiyoplasti için enjekte edilen çimento hacmi genellikle 5 ml' den azdır [120].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı sonrasında yapılmıştır (no:2022/09-13). Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Hasta Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma kapsamında Ocak 2014 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi'nde ameliyat edilen pelvik kemiklere ve sakruma kemik metastazı olup malign tümörlü 20 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamı RF ablasyon ve çimentolama tedavilerinin kombine uygulandığı hastalardan seçildi. Kullanılan dahil edilme ve çıkarılma kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1.1.).

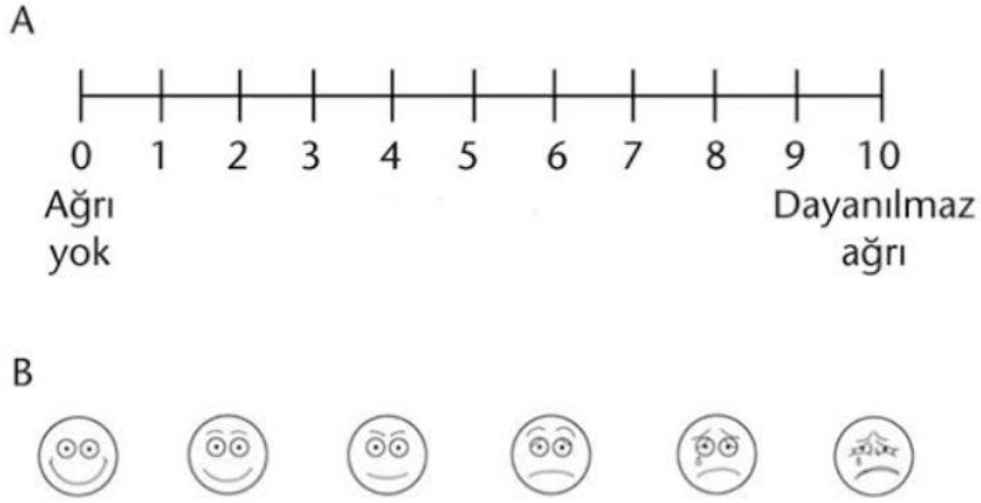
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
1- Görüntüleme yöntemleri ile varlığı gösterilen kemik metastazı olan bölge ile uyumlu lokalize ağrı
2- 18 yaş ve üzerinde olmak
3- Analjeziklere tamamen ya da göreceli olarak dirençli ağrı veya yan etkilere bağlı hastanın analjezik kullanamaması
4- 1 ay ve üzerinde yaşam beklentisi
5- En az 1 aylık ameliyat sonrası takip süreci olması
Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri
1- Lezyona Jamshidi iğnesi veya RF probu gönderilmesine engel olduğundan tamamen osteosklerotik kemik metastazı olan hasta
2- Lezyon ile damarlar arası uzaklık <10 mm
3- Trombosit sayısı<50.000 veya INR<1.5 sn
4- Uygulama bölgesinde lokal enfeksiyon veya sistemik enfeksiyon

18 yaş altındaki pelvik bölge metastazı olup RF ablasyon ve çimentolama uygulanan hastalar ve pelvik bölgede benign tümörü olup bu tedavi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastaların cerrahi öncesi pelvis AP grafisi, sakrum 2 yönlü grafisi, posteroanterior akciğer grafisi, pelvis manyetik rezonans ve/veya bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ve metastaz taranması hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Klinik muayene notları, geçirilen cerrahi işlem notları son kontrol muayenesine kadar kontrol edilmiş ve değerlendirilmiştir. Biyopsi materyali ile histopatolojik tanısı konulduktan sonra cerrahisi planlanmıştır. Tanılarına uygun şekilde neoadjuvan ve adjuvan tedavileri planlanmıştır. Tüm ameliyatlar tek cerrah tarafından yapılmıştır.

Hastaların Müskuloskeletal Tümör Topluluğu (Musculoskeletal Tumor Society, MSTTS) skoru (Tablo 3.3.), Karnofsky Performans ölçeği (Tablo 3.2.) ve Visual Analog Skala (VAS) ağrı skoru (Şekil 3.1.) ile değerlendirilmiş olan verilerine ulaşıldı. Bu skorlar kapsamında ağrı, fonksiyonel durum, duygusal durum, destek kullanımı, yürüme kapasitesi ve yürüme biçimi anket ile değerlendirildi [7], [121]. Ayrıca hastanın ameliyat öncesinde 1 kat merdiven çıkabilme becerisi, yürürken destek cihaz kullanma durumu, çorabını kendi giyebilme becerisi, topallama varlığı, toplu taşıma kullanılabilirliği de değerlendirildi.

Lezyon doluluk oranı; KT, RT alma durumu ve bifosfonat kullanım durumu ameliyat öncesi ve sonrasında değerlendirildi. Ayrıca ameliyat öncesi görüntülemelerinde lezyondan eklem uzanan kırık olup olmadığı ve işlem sonrasında kontrol görüntülemelerinde çimentonun lezyon dışına doku sızıntısı olup olmadığı değerlendirildi. Lezyon doluluk oranı, ameliyat sonrasındaki BT/ MR görüntülerinde 3 boyuttaki çimentonun büyüklüklerinin çarpımının, lezyonun 3 boyuttaki büyüklükleri çarpımına bölümü ile elde edilmiştir [6], [122].

Şekil 3.1. Visual Analog Skala (VAS) Ağrı Skoru**Tablo 3.2.** Karnofsky Performans Ölçeği [123]

% 100	Normal, yakınması yok, semptom yok
% 90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir
% 80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var
% 70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz
% 60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir, biraz yardıma ihtiyaç duyar
% 50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir
% 40	Özel bakım ve yardım gerekir
% 30	Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur
% 20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır
% 10	Ölmek üzere
% 0	Ölüm

Tablo 3.3. Performans Değerlendirmede Ek Kriterler

	Evet	Hayır
1 kat merdiven çıkabilme		
Yürürken destek cihaz kullanma		
Topallama		
Toplu taşıma kullanabilme		
Çorabını kendi giyebilme		

Tablo 3.4. MSTS Alt Ekstemite Fonksiyonel Skorlaması [124]

Skor	Ağrı	Fonksiyonel Durum	Duygusal Durum	Destek Kullanımı	Yürüme Kapasitesi	Yürüme Biçimi
5	Ağrısız	Kısıtlamasız	Çok memnun	Yok	Bağımsız	Normal
4	Yok-Hafif	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede
3	Hafif	Eğlence aktivitelerinde kısıtlama var	Memnun	Breys	Kısıtlı	Minör kozmetik problem
2	Hafif-Orta	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede	Ara seviyede
1	Orta	Kısmi kısıtlama	Kabullenmiş	Tek baston	Ev içi	Majör kozmetik problem
0	Şiddetli	Total kısıtlama	Memnun değil	Çift baston	Bağımlı	Majör özür

3.2.Cerrahi Teknik:

İşlemler, anestezi uzmanının tercihine göre genel anestezi veya bilinçli sedasyon altında gerçekleştirildi. Tüm işlemler perkütan invaziv cerrahide çok yıllık deneyime sahip olan tek ortopedi cerrahı tarafından gerçekleştirildi. Sakruma yönelik işlemler yüzüstü gerçekleştirilirken ilium ve pubise yönelik işlemler ise sırt üstü pozisyonda yapıldı. İşlemin başlangıcında, tüm hastalara intravenöz antibiyotik olarak profilaktik 1 g sefazolin ya da penisilin tipi antibiyotiklere belgelenmiş bir alerji durumunda 600 mg intravenöz klindamisin uygulandı. İşlem boyunca, cilt sterilizasyonu ve standart örtme teknikleriyle katı bir aseptik teknik uygulandı. Floroskopi veya bilgisayarlı tomografi altında cerrahi işlem uygulandı. Ciltten periosteuma kadar lokal anestezi (1% lidokain) uygulandı. 11 G osteoplasti iğneleri (Medtronic) kullanıldı. Asetabulum lezyonları ve pubik simfize anterior-posterior yaklaşımla işlemler uygulanırken sakral lezyonlar, sakral foramenlerin yanında sakrumun uzun eksenine paralel olarak posteroinferior yaklaşımla uygulandı. Bipolar radyofrekans ablasyon (Medtronic Ostecoll) işleminde 7, 10, 15 ve 20 mm' lik RF problemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Radyofrekans sıcaklığı maksimum 95°C olarak korundu ve en fazla 15 dakikalık ablasyon uygulandı. Tüm vakalarda, enjeksiyon için polimetilmetakrilat (PMMA) radyopak kemik çimentosu (Medtronic Activos) kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analizler

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır. Grup içi ölçümlerin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümler Anova testi ve ölçümler arasındaki değişimler Bonferroni testi ile belirlenmiştir. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasında Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır.

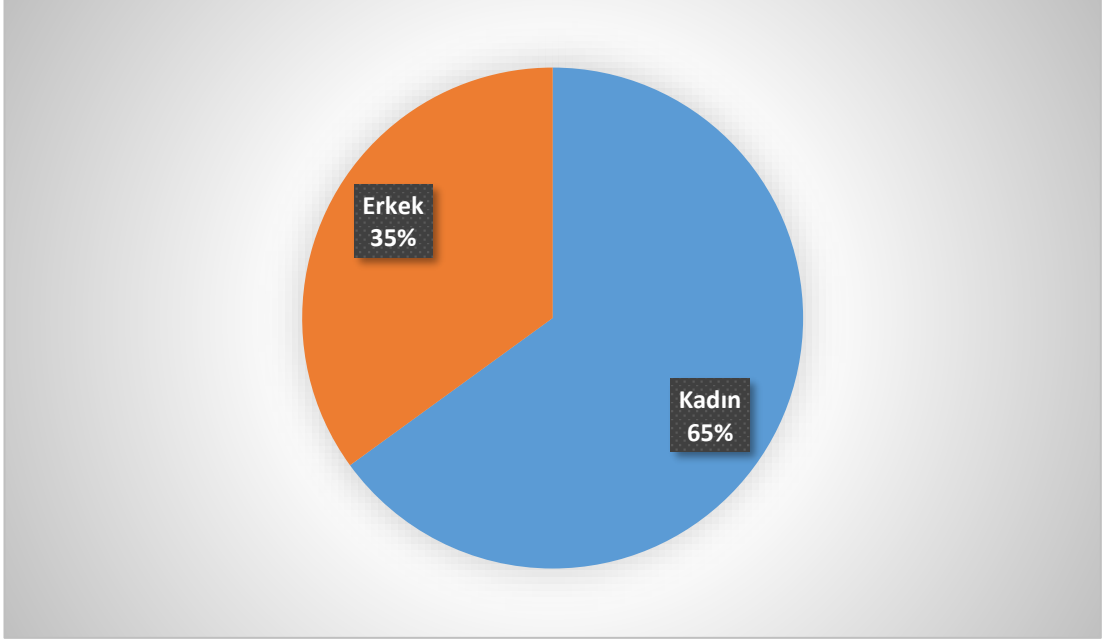
4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2014 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda cerrahisi ve takibi yapılan 20 hasta dahil edildi.

RF ve çimento uygulaması yapılan 20 hastanın tamamında komplikasyon gerçekleşmeden işlem başarılı şekilde uygulanmıştır. Bir hastada takiplerinde gerçekleşen rekürrense yönelik olarak ameliyat sonrası RT uygulanmıştır.

4.1. Demografik Bilgiler

20 hastanın cinsiyet dağılımı 13 kadın (%65), 7 erkek (%35) şeklindedir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $64,500 \pm 12,555$ (Min=47; Maks=98) yıl ve ortalama takip süreleri $13,000 \pm 11,965$ (Min=1; Maks=36) aydır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Demografik Bilgiler

	N	Ort	Ss	Min.	Maks.
Yaş	20	64,500	12,555	47,000	98,000
Takip Süre Ay	20	13,000	11,965	1,000	36,000

(N: Sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: En az değer, Maks: En yüksek değer)

4.2. Lokalizasyon ve Tümör Tipi Bilgileri

Hastalar pelvisteki metastaz lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde 6' sı (%30,0) sağda ve 5' i (%25,0) solda olmak üzere supraasetabular bölgenin ağırlıkta olduğu görülmektedir. 2. sıklıkta ise 4 (%20) hasta ile iliak kanat yer almaktadır. Diğer tutulum bölgeleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Lokalizasyon Bölgesi

Gruplar	Frekans (n)	Yüzde (%)
Lokalizasyon		
Sağ Supraasetabular	6	30,0
Sol Supraasetabular	5	25,0
Sol İliak Kanat	3	15,0
Sağ İliak Kanat	1	5,0
Sağ Sakral Ala	2	10,0
Sol Sakral Ala	1	5,0
Sağ Asetabulum Mediali	1	5,0
Sağ Asetabulum Posterioru	1	5,0

Hastalardaki pelvik metastaz yapan tümör tipleri incelendiğinde en sık 2 tümörün meme tümörü ve akciğer tümörü oldukları görülmektedir. Hastaların 8' inde (%40) meme tümörü metastazı, 3' ünde (%15) akciğer tümörü metastazı bulunmaktadır. Ayrıntılı bilgi aşağıdaki tabloda mevcuttur (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Primer Tümör Tipi

Meme Tümörü Metastazı	8
Akciğer Tümörü Metastazı	3
Multiple Myelom	2
Lenfoma Metastazı	2
Serviks Tümörü Metastazı	1
Kolon Adenokarsinom Metastazı	1
Mesane Tümörü Metastazı	1
Prostat Tümörü Metastazı	1
Bilinmeyen kaynak	1

Hastalardaki primer tümörlerin pelvis ve sakruma yaptıkları metastaz tipleri karşılaştırıldığında 1 hasta dışında tamamında (%95) litik metastaz görülmektedir (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Lezyon Tipi

Gruplar	Frekans (n)	Yüzde (%)
Lezyon Tipi		
Mix	1	5,0
Litik	19	95,0

4.3. Cerrahi Teknik ve Görüntüleme ile Alakalı Bulgular

Cerrahi işlemde kullanılan jamshidi iğne kalınlığı ortalaması $11,130 \pm 0,516$ (Min=11; Maks=13) “gauge” olarak bulunmuştur. RF uygulanan süre ise ortalama olarak $8,750 \pm 2,915$ (Min=5; Maks=15) dakika olarak saptanmıştır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Cerrahi Teknik Bulguları

	N	Ort	Ss	Min.	Maks.
Kit Kalınlığı	15	11,130	0,516	11,000	13,000
Rf Süresi Dk	8	8,750	2,915	5,000	15,000

(N: Sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: En az değer, Maks: En yüksek değer)

Ameliyat sonrası BT ve MR görüntülemeleri üzerinden hesaplanan lezyonun çimento doluluk oranı ortalaması $0,708 \pm 0,236$ (Min=0.18; Maks=1) olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Görüntüleme Bulguları 1

	N	Ort	Ss	Min.	Maks.
Lezyon Doluluk Oranı	20	0,708	0,236	0,180	1,000

(N: Sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: En az değer, Maks: En yüksek değer)

Ameliyat sonrası BT ve MR görüntüleri incelendiğinde lezyon dışına çimento sızıntısı 5 (%25) hastada görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde sızıntıya bağlı bir semptom görülmemiştir (Tablo 4.7.).

Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri değerlendirildiğinde hastaların 4'ünde eklem uzanan kırığının olduğu saptanmıştır (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Görüntüleme Bulguları 2

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Yumuşak Doku Sızıntısı		
Yok	15	75,0
Var	5	25,0
Ekleme Uzanan Kırık		
Yok	16	80,0
Var	4	20,0

4.4. KT, RT ve Bifosfonat Kullanımı Durumu Bilgileri

Ameliyat öncesinde 17 (%85,0) hasta KT, 6 (%30,0) hasta RT ve 2 (%10,0) hasta bifosfonat almıştır (Tablo 4.8.).

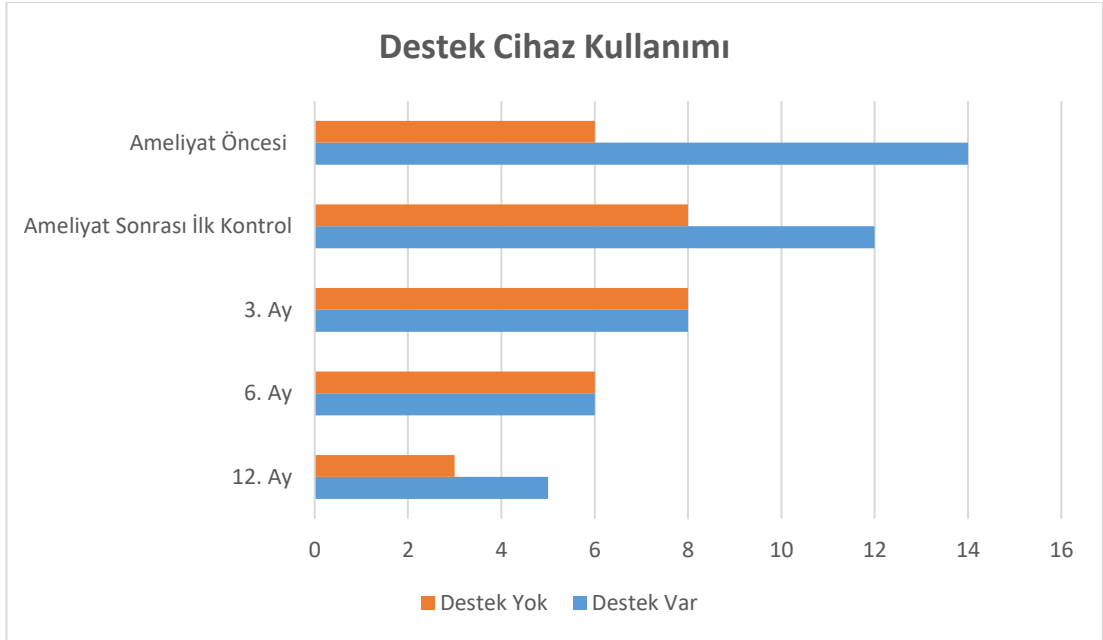
Ameliyat sonrasında 11 (%55,0) hasta KT, 1(%5,0) hasta RT ve 4 (%20,0) hasta bifosfonat almıştır. Ayrıntılı bilgi tabloda bulunmaktadır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. KT, RT ve Bifosfonat Kullanımı Durumu

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Ameliyat Öncesi KT		
Yok	3	15,0
Var	17	85,0
Ameliyat Sonrası KT		
Yok	9	45,0
Var	11	55,0
Ameliyat Öncesi RT		
Yok	14	70,0
Var	6	30,0
Ameliyat Sonrası RT		
Yok	19	95,0
Var	1	5,0
Ameliyat Öncesi Bifosfonat		
Yok	18	90,0
Var	2	10,0
Ameliyat Sonrası Bifosfonat		
Yok	16	80,0
Var	4	20,0

4.5. Destek Cihaz Kullanımı

Ameliyat öncesinde 14 (%70,0) hasta destek cihaz kullanmaktadır. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde destek cihaz kullanımını 12 (%60) hastaya düşmüştür. Ameliyat sonrası 3. ayda destek cihaz kullanımını 8 (%50) hastaya, 6. ayda 6 (%50) hastaya ve 12. ayda 5 (%62,5) hastaya düşmüştür (Tablo 4.9.), (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Destek Cihaz Kullanımı

Tablo 4.9. Destek Cihaz Kullanımı

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Destek Ameliyat Öncesi		
Yok	6	30,0
Var	14	70,0
Destek Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
Yok	8	40,0
Var	12	60,0
Destek 3. Ay		
Yok	8	50,0
Var	8	50,0
Destek 6. Ay		
Yok	6	50,0
Var	6	50,0
Destek 12. Ay		
Yok	3	37,5
Var	5	62,5

4.6. Merdiven Çıkabilme

Ameliyat öncesinde 12 (%60,0) hasta en az 1 kat merdiven çıkabilmektedir. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde merdiven çıkabilenler 16 (%80,0) hastaya yükselmiştir. Ameliyat sonrası 3. ayda 15 (%93,8) hasta, 6. ayda 11 (%91,7) hasta ve 12. ayda ise 7 (%87,5) hasta en az 1 kat merdiven çıkabilmiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Merdiven Çıkabilme

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Merdiven Ameliyat Öncesi		
Çıkabilir	12	60,0
Çıkamıyor	8	40,0
Merdiven Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
Çıkabilir	16	80,0
Çıkamıyor	4	20,0
Merdiven 3. Ay		
Çıkabilir	15	93,8
Çıkamıyor	1	6,2
Merdiven 6. Ay		
Çıkabilir	11	91,7
Çıkamıyor	1	8,3
Merdiven 12. Ay		
Çıkabilir	7	87,5
Çıkamıyor	1	12,5

4.7. Kendi Başına Çorabını Giyebilme

Ameliyat öncesinde 12 (%60,0) hasta kendi başına çorabını giyebilmektedir. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde kendi başına çorabını giyebilenler 15 (%75) hastaya yükselmiştir. Ameliyat sonrası 3. ayda 14 (%87,5) hasta, 6. ayda 10 (%83,3) hasta ve 12. ayda ise 7 (%87,5) hasta çorabını kendi giyebilmektedir (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Çorap Giyebilme

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Çorap Ameliyat Öncesi		
Giyebilir	12	60,0
Giyemez	8	40,0
Çorap Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
Giyebilir	15	75,0
Giyemez	5	25,0
Çorap 3. Ay		
Giyebilir	14	87,5
Giyemez	2	12,5
Çorap 6. Ay		
Giyebilir	10	83,3
Giyemez	2	16,7
Çorap 12. Ay		
Giyebilir	7	87,5
Giyemez	1	12,5

4.8. Topallama

Ameliyat öncesinde 14 (%70,0) hasta topallamaktadır. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde topallayan hasta sayısı 13' e (%65) düşmüştür. Ameliyat sonrası 3. ayda 8 (%50) hasta, 6. ayda 6 (%50) hasta ve 12. ayda ise 6 (%75) hasta topallamaktadır (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Topallama

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Topallama Ameliyat Öncesi		
Topallamıyor	6	30,0
Topallıyor	14	70,0
Topallama Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
Topallamıyor	7	35,0
Topallıyor	13	65,0
Topallama 3. Ay		
Topallamıyor	8	50,0
Topallıyor	8	50,0
Topallama 6. Ay		
Topallamıyor	6	50,0
Topallıyor	6	50,0
Topallama 12. Ay		
Topallamıyor	2	25,0
Topallıyor	6	75,0

4.9. Toplu Taşıma Aracı Kullanabilme

Ameliyat öncesinde 6 (%30,0) hasta toplu taşıma kullanabilmektedir. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde toplu taşıma kullanabilen hasta sayısı 8' e (%40) yükselmiştir. Ameliyat sonrası 3. ayda 7 (%43,8) hasta, 6. ayda 5 (%41,7) hasta ve 12. ayda ise 3 (%37,5) hasta toplu taşıma kullanabilmektedir (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Toplu Taşıma Kullanabilme

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Toplu Taşıma Ameliyat Öncesi		
Binebilir	6	30,0
Binemez	14	70,0
Toplu Taşıma Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
Binebilir	8	40,0
Binemez	12	60,0
Toplu Taşıma 3. Ay		
Binebilir	7	43,8
Binemez	9	56,2
Toplu Taşıma 6. Ay		
Binebilir	5	41,7
Binemez	7	58,3
Toplu Taşıma 12. Ay		
Binebilir	3	37,5
Binemez	5	62,5

4.10. Yürüyebilme Mesafesi

Ameliyat öncesinde 4 (%20,0) hasta 100 m' den daha uzun yürüyebilmektedir ve 7 (%35,0) hasta ise 100 m' den az ev dışında yürüyebilmektedir. Ameliyat sonrasındaki ilk kontrolde 100 m' den daha uzun yürüyebilenler 6 (%30) hastaya, 100 m' den az ev dışında yürüyebilenler 8 (%40,0) hastaya yükselmiştir (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Mesafe Katetme 1

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Mesafe Ameliyat Öncesi		
>100 m	4	20,0
100 metreden az	7	35,0
Ev İçi Hareket	9	45,0
Mesafe Ameliyat Sonrası İlk Kontrol		
>100 m	6	30,0
100 metreden az	8	40,0
Ev İçi Hareket	6	30,0

Ameliyat sonrası 3. ayda 14 (%87,5) hasta, 6. ayda 11 (%91,7) hasta ve 12. ayda ise 7 (%87,5) hasta ev dışında mobilize olabilmektedir (Tablo 4.14.).

Tablo 4.15. Mesafe Katetme 2

Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Mesafe 3. Ay		
>100 m	7	43,8
100 metreden az	7	43,8
Ev İçi Hareket	2	12,5
Mesafe 6. Ay		
>100 m	5	41,7
100 metreden az	6	50,0
Ev İçi Hareket	1	8,3
Mesafe 12. Ay		
>100 m	3	37,5
100 metreden az	4	50,0
Ev İçi Hareket	1	12,5

4.11. VAS Skorunun Zamana Bağlı Değişimi

Hastaların ameliyat öncesi VAS değeri ortalaması 7,15' den ($Ss=2,834$), ameliyat sonrası 3. ayda 3,06' a ($Ss=2,323$) düşmüştür. 3. ayda VAS skorunda hem ameliyat öncesine göre hem de ameliyat sonrası ilk kontrol değerine göre anlamlı azalma olmuştur ($p<0,05$). 6. ayda VAS değeri ortalaması 2,17' e ($Ss=2,443$) düşmüştür ve VAS değerlerindeki azalma ameliyat öncesine göre anlamlıdır ($p<0,05$). 12. ayda ise VAS değeri ortalaması 2,5' e ($Ss=3,423$) yükselmiştir. Fakat ameliyat

öncesi ile ameliyat sonrası 12. aydaki değerler karşılaştırıldığında yine de anlamlı bir azalma vardır ($p<0,05$) (Tablo 4.16.)

Tablo 4.16. VAS Ölçümlerine Göre Farklılaşma Durumu

	Ort	Ss	P Değeri
VAS Ameliyat Öncesi (AÖ)	7,150	2,834	>0,05
VAS Ameliyat Sonrası (AS) İlk Kontrol	4,700	1,922	>0,05
VAS 3. Ay	3,060 AÖ ve AS' ye göre anlamlı	2,323	0,006
VAS 6. Ay	2,170 AÖ' ye göre anlamlı	2,443	0,006
VAS 12. Ay	2,500 AÖ' ye göre anlamlı	3,423	0,006
F^b	7,027		
Etakare	0,501		

(Ort.: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, AÖ: Ameliyat Öncesi, AS: Ameliyat Sonrası. İstatistiksel analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.)

4.12. MSTs Skorunun Zamana Bağlı Değişimi

Hastaların ameliyat öncesi MSTs değeri ortalaması 12,4' den (Ss=9,127), ameliyat sonrası 3. ayda 20,69' a (Ss=7,291) yükselmiştir. 6. ayda MSTs değeri ortalaması 21,5' e (Ss=5,729) ulaşarak yükselmeye devam etmiştir. 12. ayda ise MSTs değeri ortalaması 20,38' e (Ss=7,19) gerilemiştir. Ameliyat öncesine göre ameliyat

sonrasında MSTS değerlerinde yükselme görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.17.)

Tablo 4.17. MSTS Ölçümlerinin Gruba Göre Farklılaşma Durumu

	Ort	Ss
MSTS Ameliyat Öncesi (AÖ)	12,400	9,127
MSTS Ameliyat Sonrası (AS) İlk Kontrol	17,700	7,124
MSTS 3. Ay	20,690	7,291
MSTS 6. Ay	21,500	5,729
MSTS 12. Ay	20,380	7,190
F^b	3,390	
p	$p>0,05$	

(Ort.: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, AÖ: Ameliyat Öncesi, AS: Ameliyat Sonrası)

4.13. Karnofsky Performans (KP) Skorunun Zamana Bağlı Değişimi

Hastaların ameliyat öncesi KP skoru ortalaması 61,5' dan ($Ss=25,189$), ameliyat sonrası 3. ayda 81,88' e ($Ss=19,738$) yükselmiştir. 3. ayda KP skorunda hem ameliyat öncesine göre hem de ameliyat sonrası ilk kontrol değerine göre anlamlı artma olmuştur ($p<0,05$). 6. ayda KP değeri ortalaması 86,670 ($Ss=10,731$) olarak hesaplanmıştır. 6. ayda KP skoru hem ameliyat öncesine göre hem de ameliyat sonrası ilk kontrol değerine göre anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$). 12. ayda ise KP değeri ortalaması 83,75 ($Ss=16,850$) olarak hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası 12. aydaki değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir artış vardır ($p<0,05$) (Tablo 4.18.)

Tablo 4.18. Karnofsky Ölçümlerinin Gruba Göre Farklılaşma Durumu

	Ort	Ss	P Değeri
KP Ameliyat Öncesi (AÖ)	61,500	25,189	>0,05
KP Ameliyat Sonrası (AS) İlk Kontrol	73,000	22,965	>0,05
KP 3. Ay	81,880 AÖ ve AS' ye göre anlamlı	19,738	0,013
KP 6. Ay	86,670 AÖ ve AS' ye göre anlamlı	10,731	0,013
KP 12. Ay	83,750 AÖ' ye göre anlamlı	16,850	0,013
F^b	6,786		
Etakare	0,492		

(Ort.: Ortalama değer, Ss: Standart sapma, AÖ: Ameliyat Öncesi, AS: Ameliyat Sonrası. İstatistiksel analizde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.)

4.14. Lezyon Dışına Çimento Sızıntısının Fonksiyonel Skorlar ve Lezyon Doluluk Oranı ile İlişkisi

Lezyon dışına çimento sızıntısı olan hastalarla sızıntı olmayan hastalar arasında ameliyat sonrası VAS, MSTS ve KP skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.19.).

Lezyonun çimento doluluk oranı ile lezyon dışına çimento sızıntısı ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Yumuşak Doku Sızıntısına Göre Farklılaşma Durumu

Gruplar	Yok (n=15)		Var (n=5)	
	Ort	Ss	Ort	Ss
VAS Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	4,730	2,187	4,600	0,894
MSTS Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	18,600	6,674	15,000	8,544
KP Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	76,000	17,647	64,000	35,777
Lezyon Doluluk Oranı	0,751	0,209	0,578	0,288

4.15. Yaş ve Lezyonun Çimento Doluluk Oranının Fonksiyonel Skorlarla İlişkisi

Yaş ile VAS, MSTS ve KP skorları korelasyon analizi ile incelendiğinde; 3. aydaki MSTS skoru ile yaş arasında $r=-0.577$ negatif yönde, orta ($p=0,019<0.05$) düzeyde korelasyon vardır. Ayrıca KP skorunun ameliyat sonrası 3. aydaki değeri ile yaş arasında $r=-0.796$ negatif yönde yüksek ($p=0,000<0.05$) düzeyde korelasyon

bulunmuştur. Lezyon doluluk oranları ile skorlar arasında ise anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 4.20. ve Tablo 4.21.)

Tablo 4.20. Yaş ve Lezyon Doluluk Oranı İle Ölçümler Arasında Korelasyon Analizi 1

		Yaş	P Değeri	Lezyon Doluluk Oranı	P Değeri
VAS Ameliyat Öncesi	r	0,255	0,278	-0,159	0,502
VAS Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	r	0,255	0,278	-0,145	0,541
VAS 3. Ay	r	0,304	0,252	-0,392	0,134
VAS 6. Ay	r	-0,269	0,398	-0,323	0,305
VAS 12. Ay	r	-0,191	0,651	-0,440	0,276
MSTS Ameliyat Öncesi	r	-0,133	0,577	-0,121	0,611
MSTS Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	r	-0,097	0,686	0,001	0,998
MSTS 3. Ay	r	-0,577* Orta düzey korelasyon	0,019	0,152	0,574
MSTS 6. Ay	r	-0,312	0,324	-0,124	0,700
MSTS 12. Ay	r	-0,455	0,257	-0,010	0,982

(* $<0,05$; ** $<0,01$; Pearson Korelasyon Analizi)

Tablo 4.21. Yaş ve Lezyon Doluluk Oranı İle Ölçümler Arasında Korelasyon Analizi 2

		Yaş	P Değeri	Lezyon Doluluk Oranı	P Değeri
KP Ameliyat Öncesi	r	-0,144	0,545	-0,034	0,888
KP Ameliyat Sonrası İlk Kontrol	r	0,120	0,613	0,107	0,655
KP 3. Ay	r	-0,796** Yüksek düzey korelasyon	0,000	0,292	0,273
KP 6. Ay	r	-0,363	0,246	-0,267	0,401
KP 12. Ay	r	-0,141	0,740	0,029	0,946

(*<0,05; **<0,01; Pearson Korelasyon Analizi)

5. TARTIŞMA

Radyofrekans ablasyon, parçacıklar arasındaki sürtünmeyi artırarak doku ısınmasını tetikler. Böylece tümör hücrelerinde 60 °C'nin üzerinde sıcaklıklara ulaşarak nekroza sebep olur [3].

Kemik çimento uygulamasının, mikrokırıkların mekanik stabilizasyonunu sağlayarak kemik gücü ve sertliğinin yeniden kazandırma, 70° C sıcaklıklara çıkarak serbest sinir uçlarına termal nekroz yapma, kompresyon kırıklarına bağlı olan artmış kemik içi basıncı düzeltme ve PMMA' nın lokal antitümör etkisi sayesinde ağrıyı azalttığı düşünülmektedir [5].

RF ablasyon ve çimentolamanın birlikte kullanılması birçok avataj sağlamaktadır. RF ablasyon kullanımı, mekanik bir bariyer görevi gören ablasyon kabuğu bariyeri oluşturma veya yarattığı nekrozla tümör hücrelerinin embolizasyonunu azaltma avantajları sağlar. Ayrıca, RF ablasyon venöz pleksüsün trombozuna neden olabilir, bunun da çimento ekstrevasyonu riskini azalttığı düşünülmektedir [4]. Bu teorik faydalar, daha uzun yaşam beklentisine sahip hastalarda daha önemli hale gelebilir.

Kombine RF ablasyon ve perkütan çimentolamanın ağır palyasyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [125], [126], [127], [8]. Bizim çalışmamızda da ameliyat sonrası VAS skorlarında öncesine göre anlamlı düşme gözlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda hastaların ameliyat sonrası kazandığı fonksiyonel kazanımların (merdiven çıkma, yürüme mesafesinde artma, kendi çorabını giyebilme, MSTS ve Karnofsky Performans skorlarında artma gibi) ayrıntılı olarak değerlendirilmesi daha önceki çalışmalara göre bu çalışmanın farkını oluşturmaktadır. Fonksiyonel kazanımların incelendiği çalışma sayısı çok azdır [127], [7], [6], [128]. Bizim çalışmamızdaki gibi izole pelvik halka bölgesindeki uygulamaların değerlendirildiği çalışmalara bakılırsa, fonksiyonel kazanımların detaylı incelendiği başka bir çalışma yoktur. Çalışmamızda yaş ile VAS, MSTS ve KP skorları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda MSTS ve KP skorlarıyla negatif ilişki olduğunun gösterilmesi, önemli katkılarımızdan biridir.

Daha önce bu ilişkiyi inceleyen çalışma hem çok azdır hem de çalışmalardaki hasta grupları homojen bir yapıda olmadığından sonuçları genellenebilir değildir [129], [10]. Hasta sayımızın az olması kısıtlılık oluşturmakla birlikte çalışmamız sonraki çalışmalara ilham olmaktadır.

Kombine tedavinin ağrı palyasyonuna olan etkilerinin sinerjistik olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. 14 çalışma ve 426 hastanın dahil edildiği derlemede; kombine tedavinin uygulandığı 13 çalışmada ilk ölçüme göre hastaların ağrısında ortalama olarak %64 azalma görüldüğü, izole RF ablasyon uygulanan 3 çalışmada ise ilk ölçüme göre ağrıda ortalama %79 azalma görüldüğü saptamıştır. Sonuçta, kombine tedavinin izole RF ablasyona göre ağrı skorlarına anlamlı katkısı olmadığını ortaya koymuştur [129]. Fakat, bu derlemede kombine tedavi uygulanan hasta grubu sayısı, uygulanmayanların yaklaşık 10 katıdır. Ayrıca derlemede hem apendiküler hem aksiyel iskelet metastazlarına sahip hastaların birlikte değerlendirilmesi, bizim çalışmamızdaki gibi izole bir hasta grubundaki etkilerin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. Anselmetti ve ark. [130] vertebra dışı metastazı olan 43 hastada izole perkütan çimentolama tedavisi, 7 hastada ise kombine olarak RF ablasyon tedavisi de uygulamıştır. Yazarlar izole perkütan çimentolama yapılan hastalarla kombine tedavi uygulanan hastaların VAS skorlarını değerlendirdiklerinde anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişlerdir ($p=0,8338$, Mann Whitney testi). Fakat burada da kombine tedavi uygulanan hasta grubunun sadece 7 kişi olması testin gücünü azaltmaktadır. 2 ayrı çalışmada kombine tedavi uygulanan hastaların tamamında (%100) ağrı skorlarında anlamlı azalma görülmüştür [125], [126]. Yazarlar, kombine tedavi sonuçlarının izole RF ablasyon (%95-100) veya çimentolama (%75-94) tedavisine göre daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmaların da kontrol grubunun olmaması kısıtlılık oluşturmaktadır.

Malign kemik metastazlarında kombine RF ablasyon ve çimentolamanın ağrı skorlarında anlamlı düşme sağladığı gösterilmiştir [125], [126], [127], [8]. Tian ve ark. [7], vertebra dışı kemik metastazlarına kombine RF ablasyon ve çimentolama tedavisi uyguladıkları ve ortalama 13,3 ay (3-33 ay) takip ettikleri 38 hastalık bir çalışma yapmıştır. Çalışmada ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası ilk kontrolde 38 hastanın 35' inde (%92,1), 3. ay kontrolünde 36 hastanın 35' inde (%97,2) ve 6.

ay kontrolünde 33 hastanın 32' sinde (%97) VAS' ta anlamlı düşüş görülmüştür. Başka bir çalışmada vertebra dışı kemik metastazı olan 50 hastaya kombine RF ablasyon ve çimentolama tedavisi uygulamış ve ortalama 8,9 ay (3-24 ay) takip etmiştir [130]. Ortalama VAS skoru ameliyat öncesinde $9,1 \pm 1,2$ ' den ameliyat sonrası kontrollerde ortalama $2,1 \pm 2,5$ değerine düşmektedir. Ortalama VAS değişimi ise $7,0 \pm 2,3$ (1-10, $p < 0.0001$, Wilcoxon İşaretli Sıralar testi) olarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Bu iki çalışma uygulama lokalizasyonu açısından vertebra dışı tüm vücut bölgelerini içermektedir. Sadece asetabulumda metastazı olan 12 hastaya kombine RF ablasyon ve çimentolama uygulanan başka bir çalışmada, ameliyat öncesi ağrı skorları ortalama 8' den (3-10), ameliyat sonrası ortalama 3' e (1-8) düşmüştür ($p = 0.002$) [9]. 652 hasta ve 752 lezyonun dahil edildiği sistematik derlemede, hastaların %26' sına kombine RF ve çimentolama uygulanmıştır ve ameliyat öncesi VAS değerleri ortalaması $9.5 - 3.2$ ' ten ameliyat sonrası ortalama $5.6 - 0.4$ ' e düşmüştür. Çalışmaya dahil olan 24 makalenin 21' inde VAS skorlarında ameliyat sonrası anlamlı düşüş görülmüştür. Fakat bu derlemeye sadece çimentolama uygulanan veya implantla kombine cerrahiler uygulanan hastalar da dahil edilmiştir [112].

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların ameliyat sonrası ağrı durumlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Ameliyat öncesi VAS değeri ortalaması 7,15 ($S_s = 2,834$), ameliyat sonrası ilk kontrol VAS değeri ortalaması 4,7 ($S_s = 1,922$), 3. aydaki VAS değeri ortalaması 3,06 ($S_s = 2,323$), 6. aydaki VAS değeri ortalaması 2,17 ($S_s = 2,443$) ve 12. aydaki VAS değeri ortalaması 2,5' tir ($S_s = 3,423$). İlk kontrol VAS skorundaki azalmanın istatistiksel anlamlı çıkmaması, 2 hastanın ilk kontrol VAS değerlerinde görülen geçici artışa bağlanmıştır. Fakat bu artış gelişen bir komplikasyona bağlı değildir ve takip sürecinde bu hastaların VAS skorlarında da düşüş gözlenmiştir. VAS skorlarında ameliyat öncesi değerine göre ilk kontrol muayenesinde %34,3; 3. ay muayenesinde %51,2; 6. ay muayenesinde %69,7 ve 12. ay muayenesinde %65 azalma olmuştur. Ameliyat öncesi değerle ameliyat sonrası 3., 6. ve 12. aylardaki azalma ise istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p = 0,006$).

Literatürde kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan kombine RF ablasyon ve çimentolamanın, hastaların fonksiyonelliğine katkısını inceleyen çalışma

sayısı azdır [128]. Tian ve arkadaşlarının [7] çalışmalarında; ortalama KP skoru ameliyat öncesinde 82.2 ± 9.0 ' dan (60-100) ilk ameliyat sonrası kontrolde 92.9 ± 8.7 ' e (60-100) yükselmiştir ($p < 0.05$). 3. ay kontrolünde ise önce 94.4 ± 6.1 ' e (80-100)' e ($p < 0.05$), sonra 6. ay kontrolünde 95.2 ± 6.2 ' e (80-100) ($p < 0.05$) yükselmiştir. Ameliyattan önce 38 hastadan 25' inde yürüme kapasitesi kısıtlıyken hemen ameliyat sonrasında bu 25 hastanın 10' unda (%40) yürüme kapasitesi artmıştır. 6. ay takibinde 25 hastanın 16' sının (%64) yürüme kapasitesi artmış ve 5 hastanın yürümesi ise tamamen normalleşmiştir. Başka bir çalışmada vertebra dışı tümör metastazı olan 20 hasta üzerinde perkütan çimentolamanın sonuçlarını yayınlamıştır. Çalışmada ameliyat öncesinde yürüme zorluğu olan 17 hastanın sonrasında 11' inde (%64) yürüme kapasitesinde artış gözlenmiştir [6]. Lee ve ark. [121] pelvis veya ağırlık taşıyan kemiklerin ekleme komşu alanlarında metastazı olan 23 hastaya (26 lezyon) implantla kombine edilmiş RF ablasyon ve çimentolama tedavisini uygulamıştır. 11 (%47,8) hastanın yürüme kapasitesinde artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada fonksiyonel ambulasyon skoru $4,48 \pm 2,84$ ' dan $7,28 \pm 2,76$ ' a yükselmiştir ($p < 0.05$) ve MSTS skoru ameliyat öncesi 45' ten sonrasında 68' e artmıştır ($p < 0.05$). Fakat çalışmada implant kullanılan hastaların da olmasının ve ayrıca apendiküler iskeletteki uygulamaların da çalışmada yer almasının sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. 19 hastada (25 lezyon) RF ablasyon ve perkütan çimentolama tedavisini değerlendirdiği diğer bir çalışmada, 18 hastada (%94.7) ameliyat öncesine göre yürüme kapasitesi artmıştır [127].

Bizim çalışmamızda da hastaların ameliyat sonrası fonksiyonel kapasitesileri ciddi artış göstermiştir. Ameliyat öncesi KP skoru ortalaması ameliyat sonrası 3., 6. ve 12. ay kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p < 0,05$). Ameliyat sonrası MSTS değerleri de ameliyat öncesine göre yükselmiştir; fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.083$). Bunun nedeni ise örneklem sayısının azlığına bağlanmıştır. Ameliyat öncesinde hastaların sadece 4' ü (%20,0) 100 m' nin üzerinde yürüeyebilen görece hareket kısıtlılığı düşük hastalardan oluşmaktadır. Ameliyat sonrası ise bu sayı 3. ay kontrolünde önce 7' ye (%43,8) yükselmektedir, 6. ay kontrolündeyse 5' e (%41,7) azalmaktadır. Ayrıca ameliyat öncesi hastaların 9' u (%45,0) sadece ev içinde hareket edebilirken ameliyat sonrası kontrollerde bu sayı 1(%8,3) hastaya kadar düşmektedir. Ameliyat öncesi 1 kat

merdiven çıkamayan 8 (%40,0) hasta varken, ameliyat sonrası 3. ayda sadece 1 hasta (%6,2) vardır. Ameliyat öncesinde 14 (%70,0) hasta destek cihaz kullanmaya ihtiyaç duymaktadır. Ameliyat sonrası 3. ayda destek cihaz kullanımını önce 8 (%50,0) hastaya, sonra 6. ayda 6' ya (%50,0) düşmektedir.

Perkütan çimentolama sırasında lezyon dışına çimento sızıntısı bilinen bir durum olmakla beraber çoğunlukla semptomatik değildir [112], [131]. Asetabular metastazı olan 12 hastada kombine RF ablasyon ve çimentolama uygulanmış ve sadece tek (%8,3) hastada intraartiküler sızıntı gözlemlenmiştir [9]. 36 hastaya (56 lezyon) kombine RF ablasyon ve çimentolama uygulanan diğer bir çalışmada ise, 17 hastada (19 lezyon) çimento sızıntısı tespit etmiş; fakat sadece 3' ünde (%17,6) buna bağlı semptom gözlemlenmiştir [8]. Moser ve ark. [10] pelvik bölge metastazı olan 40 hastaya (44 lezyon) perkütan çimentolama uygulamış ve sonuçta 6 (%13,6) lezyonda eklem içine sızıntı, 13 (%29,5) lezyonda kas veya venöz yapılara sızıntı, sakral lezyonların ise 1' inde foramene sızıntı olmuştur. Hiçbir hastada çimento sızıntısıyla ilişkili semptom görülmemiştir. Çalışmada çimento sızıntısı ile lezyon büyüklüğü, kullanılan Jamshidi iğne sayısı, kullanılan çimento miktarı ve lezyon doluluk yüzdesi arasında ilişki görülmemiştir. Tian ve ark. [7] çalışmalarında ise 38 hastanın 8' inde (%21,1) asemptomatik çimento sızıntısı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda lezyon dışına çimento sızıntısı ile VAS, KP ve MSTs skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çimento sızıntısı hastaların 5' inde (%25,0) tespit edilmiştir; fakat çimento sızıntısına bağlı semptomatik hasta olmamıştır. Lezyon doluluk oranı ile lezyon dışına çimento sızıntısı ilişkisi incelendiğinde; çimento sızıntısı olanlarda lezyon doluluk oranı ortalaması 0,578; olmayanlarda 0,751' dir. İkisi arasında bir ilişki görülmemiştir. Hasta sayısı yeterli olmaması sebebiyle istatistiksel anlamlılık analizi yapılmamıştır.

Lezyon doluluk oranı ile hastaların ameliyat sonrası ağrı skorları arasında literatürde anlamlı ilişki gösterilememiştir. Iannessi ve ark. [6] çalışmalarında hastaların %70' inde >%50 üzerinde lezyon doluluk oranına ulaşmıştır. Çalışmada lezyon doluluk oranı <%50 olan ve >%50 olan grup olan değerlendirildiğinde ağrı skorlarıyla anlamlı bir ilişki kuralamamıştır (p=0.802). Moser ve ark. [10] çalışmasında lezyon doluluk oranı ortalaması %54,8' dir (%20-%90). Lezyon

doluluk oranı ile ameliyat sonrası ağrı skorları arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır ($R=0,294$ $p=0.102$).

Çalışmamızda lezyon doluluk oranı ortalaması $0,708\pm 0,236$ dır (Min=0.18; Maks=1). Literatürle uyumlu olarak; lezyon doluluk oranı ile VAS, Karnofsky Performans ve MSTS skorları arasındaki korelasyon ilişkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların yaşı ile ağrı veya fonksiyonel skorlar arasında ilişki üzerine literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Moser ve ark. [10] çalışmasında ağrı skorlarında azalışla hasta yaşı arasında negatif korelasyon saptamıştır ($R= -0.419$ $p=0.019$). Mehta ve ark. [129] ise derlemesinde yaş, cinsiyet, primer tümör tipi ve tümör büyüklüğü gibi değişkenlerin klinik sonuçlar üzerine anlamlı etkisi olmadığını belirtmiştir. Fakat daha önce de belirtildiği üzere çalışmanın heterojen yapısı sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda yaş ile VAS, MSTS ve KP skorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak, 3. aydaki MSTS ölçümü ile yaş arasında zıt yönlü ilişki olduğu, diğer bir deyişle hastaların yaşı arttıkça MSTS skorlarının azaldığı görülmüştür ($p=0,019<0.05$). Benzer şekilde KP skorunun ameliyat sonrası 3. aydaki değeri ile yaş arasında da zıt yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p=0,000<0.05$). Yaş ile VAS arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif yapıda olmasıdır. Hasta sayısının az olması ve bir kontrol grubunun bulunmaması diğer bir kısıtlılığımızdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen lezyonların farklı tip primer neoplazmlara bağlı olması önemli bir kısıtlılıktır. Son olarak, analjezik kullanımının ve cerrahide kullanılan Jamshidi iğne sayısının detaylı bir kaydının olmaması, kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

RF ablasyon ve perkütan çimentolama tedavisi hastaların mevcut tümörlerini tamamen tedavi eden küratif bir yöntem değildir. Fakat, çalışmamızda gösterildiği üzere ağırlık taşıyan bölgelerde ve litik lezyonlarda bu tedavi uygulandığında, hastaların ağrısı azalmakta ve hareket kapasitesileri artmaktadır. Bu sayede hem hastaların hayat konforu artmakta hem de eş zamanlı onkolojik tedavilerine devam edebilmeleri kolaylaşmaktadır.

Literatürde ağrı durumunu değerlendiren birçok çalışma olmasına rağmen, fonksiyonel kapasiteyi araştıran çalışmalar yeterli sayıda değildir. Fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği çalışmalarda bile, genellikle sadece tek skorun değerlendirilmesi başka bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu bakımdan çalışmamızda KP ve MSTS skorlarına birlikte yer verilmesi değerlidir. Bununla birlikte bize göre, sıkça kullanılan MSTS skorunun çok farklı değişkeni birlikte değerlendirilmesi, alt değişkenlerin etkisini maskeleymektedir. Bu nedenle bu hasta grubunun fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesinde yeni skorlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, yaş ile KP ve MSTS skorları arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu ilişki konusunda fikir birliği yoktur. Konunun aydınlatılması için çalışma öncesinde güç analizlerinin yapılması ve yeterli örneklem büyüklüğünde hastayla çalışılması gerekmektedir. Fakat, çalışılan hasta grubunda bu örneklem sayısına ve yeterli takip süresine ulaşmanın zor olması doğal bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Çalışmamızda araştırılan lezyon doluluk oranı ile ağrı ve fonksiyonel skorlar arasındaki ilişki de literatürle uyumlu olarak anlamlı bulunmamıştır. Lakin bu konuda henüz yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Konu hakkında fikir birliği açısından bu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çimento sızıntısı literatürde %2' den %30' a kadar değişen oranlarda rapor edilmektedir [7], [8], [9], [10]. Çimento sızıntısı tespit edilse dahi çoğu hasta asemptomatiktir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %20' sinde çimento sızıntısı tespit edilmiş, fakat buna bağlı semptom görülmemiştir. Lezyon

doluluk oranının çimento sızıntısı üzerine etkisi incelendiğinde ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak, kemik metastazı olan hastalarda onkolojik tedavisi haricinde hastaların ağrı ve fonksiyon kaybıyla mücadelede RF ablasyon ve osteoplasti uygulaması etkin bir palyatif etki göstermektedir. Bu çalışmamız da RF ablasyon ve osteoplastinin fonksiyonel aktivite artırılması ve ağrı azaltımında etkin bir tedavi olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızın konuyla ilgili ileride yapılacak çalışmalara yol göstereceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- [1] L. Bubendorf *et al.*, “Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients,” *Hum Pathol*, vol. 31, no. 5, pp. 578–583, May 2000, doi: 10.1053/hp.2000.6698.
- [2] H. Fritsch and H. Hötzing, “Tomographical anatomy of the pelvis, visceral pelvic connective tissue, and its compartments,” *Clinical Anatomy*, vol. 8, no. 1, pp. 17–24, 1995, doi: 10.1002/ca.980080103.
- [3] D. E. Dupuy *et al.*, “Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases,” *Cancer*, vol. 116, no. 4, pp. 989–997, Feb. 2010, doi: 10.1002/cncr.24837.
- [4] R. J. Halpin, B. R. Bendok, K. T. Sato, J. C. Liu, J. D. Patel, and S. T. Rosen, “Combination treatment of vertebral metastases using image-guided percutaneous radiofrequency ablation and vertebroplasty: a case report,” *Surg Neurol*, vol. 63, no. 5, pp. 469–474, May 2005, doi: 10.1016/j.surneu.2004.04.025.
- [5] V. Singh, A. Taunk, R. V Phadke, Z. Neyaz, and S. N. Prasad, “Analysis of percutaneous vertebroplasty—a prospective study,” *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 50, no. 1, p. 21, 2019, doi: 10.1186/s43055-019-0018-7.
- [6] A. Iannesi, N. Amoretti, P.-Y. Marcy, and J. Sedat, “Percutaneous cementoplasty for the treatment of extraspinal painful bone lesion, a prospective study,” *Diagn Interv Imaging*, vol. 93, no. 11, pp. 859–870, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.diii.2012.08.001.
- [7] Q.-H. Tian, C.-G. Wu, Y.-F. Gu, C.-J. He, M.-H. Li, and Y. Cheng, “Combination Radiofrequency Ablation and Percutaneous Osteoplasty for Palliative Treatment of Painful Extraspinal Bone Metastasis: A Single-Center Experience,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 25, no. 7, pp. 1094–1100, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jvir.2014.03.018.
- [8] M. D. Lane *et al.*, “Combination radiofrequency ablation and cementoplasty for palliative treatment of painful neoplastic bone metastasis: experience with 53 treated lesions in 36 patients,” *Skeletal Radiol*, vol. 40, no. 1, pp. 25–32, Jan. 2011, doi: 10.1007/s00256-010-1010-5.
- [9] A. N. Wallace, A. J. Huang, D. Vaswani, R. O. Chang, and J. W. Jennings, “Combination acetabular radiofrequency ablation and cementoplasty using a navigational radiofrequency ablation device and ultrahigh viscosity cement:

- technical note,” *Skeletal Radiol*, vol. 45, no. 3, pp. 401–405, Mar. 2016, doi: 10.1007/s00256-015-2263-9.
- [10] T. P. Moser, M. Onate, K. Achour, and V. Freire, “Cementoplasty of pelvic bone metastases: systematic assessment of lesion filling and other factors that could affect the clinical outcomes,” *Skeletal Radiol*, vol. 48, no. 9, pp. 1345–1355, Sep. 2019, doi: 10.1007/s00256-019-3156-0.
- [11] J. M. DeSilva and K. R. Rosenberg, “Anatomy, Development, and Function of the Human Pelvis,” *Anat Rec*, vol. 300, no. 4, pp. 628–632, 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/ar.23561>.
- [12] H. Fritsch, A. Lienemann, E. Brenner, and B. Ludwikowski, *Clinical Anatomy of the Pelvic Floor*, vol. 175. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004. doi: 10.1007/978-3-642-18548-9.
- [13] I. Becker, S. J. Woodley, and M. D. Stringer, “The adult human pubic symphysis: a systematic review,” *J Anat*, vol. 217, no. 5, pp. 475–487, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01300.x.
- [14] K. Ashby *et al.*, “Ligaments stabilizing the sacrum and sacroiliac joint: a comprehensive review,” *Neurosurg Rev*, vol. 45, no. 1, pp. 357–364, Feb. 2022, doi: 10.1007/s10143-021-01625-y.
- [15] J. M. McGaugh, J. M. Brismée, G. S. Dedrick, E. A. Jones, and P. S. Sizer, “Comparing the anatomical consistency of the posterior superior iliac spine to the iliac crest as reference landmarks for the lumbopelvic spine: A retrospective radiological study,” *Clinical Anatomy*, vol. 20, no. 7, pp. 819–825, Oct. 2007, doi: 10.1002/ca.20531.
- [16] L.-P. Wu, Y.-K. Li, Y.-M. Li, Y.-Q. Zhang, and S.-Z. Zhong, “Variable morphology of the sacrum in a Chinese population,” *Clinical Anatomy*, vol. 22, no. 5, pp. 619–626, Jul. 2009, doi: 10.1002/ca.20809.
- [17] N. K. Mahato, “Relationship of sacral articular surfaces and gender with occurrence of lumbosacral transitional vertebrae,” *The Spine Journal*, vol. 11, no. 10, pp. 961–965, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.spinee.2011.08.007.
- [18] A. Aggarwal, H. Kaur, Y. K. Batra, A. K. Aggarwal, S. Rajeev, and D. Sahni, “Anatomic consideration of caudal epidural space: A cadaver study,” *Clinical Anatomy*, vol. 22, no. 6, pp. 730–737, Sep. 2009, doi: 10.1002/ca.20832.
- [19] D. Aldabe, N. Hammer, N. A. M. S. Flack, and S. J. Woodley, “A Systematic Review of the Morphology and Function of the Sacrotuberous Ligament,” *Clinical Anatomy*, p. ca.23328, Feb. 2019, doi: 10.1002/ca.23328.

- [20] H. K. McAuley J. P. and Uthoff, “The Development of the Pelvis,” in *The Embryology of the Human Locomotor System*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1990, pp. 107–116. doi: 10.1007/978-3-642-75310-7_12.
- [21] D. Kachlik *et al.*, “Where and what arteries are most likely injured with pelvic fractures?,” *Clinical Anatomy*, vol. 32, no. 5, pp. 682–688, Jul. 2019, doi: 10.1002/ca.23372.
- [22] F. Michel *et al.*, “The piriformis muscle syndrome: An exploration of anatomical context, pathophysiological hypotheses and diagnostic criteria,” *Ann Phys Rehabil Med*, vol. 56, no. 4, pp. 300–311, May 2013, doi: 10.1016/j.rehab.2013.03.006.
- [23] M. M. Shoja *et al.*, “Neuroanatomy of the female abdominopelvic region: A review with application to pelvic pain syndromes,” *Clinical Anatomy*, vol. 26, no. 1, pp. 66–76, Jan. 2013, doi: 10.1002/ca.22200.
- [24] D. Santini *et al.*, “New molecular targets in bone metastases,” *Cancer Treat Rev*, vol. 36, pp. S6–S10, Nov. 2010, doi: 10.1016/S0305-7372(10)70013-X.
- [25] Y. Jung *et al.*, “Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts; a possible mechanism for stem cell homing,” *Bone*, vol. 38, no. 4, pp. 497–508, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.bone.2005.10.003.
- [26] P. Msaouel, N. Pissimissis, A. Halapas, and M. Koutsilieris, “Mechanisms of bone metastasis in prostate cancer: clinical implications,” *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 22, no. 2, pp. 341–355, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.beem.2008.01.011.
- [27] H. Hsu *et al.*, “Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 96, no. 7, pp. 3540–3545, Mar. 1999, doi: 10.1073/pnas.96.7.3540.
- [28] K. Mori, B. Le Goff, C. Charrier, S. Battaglia, D. Heymann, and F. Rédini, “DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NFκB: New insights in the prostate cancer bone metastasis process,” *Bone*, vol. 40, no. 4, pp. 981–990, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.bone.2006.11.006.
- [29] M. Koutsilieris, G. Frenette, C. Lazure, J. G. Lehoux, M. V Govindan, and C. Polychronakos, “Urokinase-type plasminogen activator: a paracrine factor regulating the bioavailability of IGFs in PA-III cell-induced osteoblastic metastases,” *Anticancer Res*, vol. 13, no. 2, pp. 481–6, 1993.
- [30] Howard S. Smith, “Painful boney metastases,” *Ann Palliat Med*, vol. 1, no. 1, pp. 14–31, 2012, doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2012.02.03.

- [31] C. S. Galasko, "Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone.," *Clin Orthop Relat Res*, no. 169, pp. 20–7, Sep. 1982.
- [32] S. Granot-Attas, C. Luxenburg, E. Finkelshtein, and A. Elson, "Protein Tyrosine Phosphatase Epsilon Regulates Integrin-mediated Podosome Stability in Osteoclasts by Activating Src," *Mol Biol Cell*, vol. 20, no. 20, pp. 4324–4334, Oct. 2009, doi: 10.1091/mbc.e08-11-1158.
- [33] T. Miyazaki, L. Neff, S. Tanaka, W. C. Horne, and R. Baron, "Regulation of cytochrome *c* oxidase activity by c-Src in osteoclasts," *J Cell Biol*, vol. 160, no. 5, pp. 709–718, Mar. 2003, doi: 10.1083/jcb.200209098.
- [34] T. Miyazaki, S. Tanaka, A. Sanjay, and R. Baron, "The role of c-Src kinase in the regulation of osteoclast function," *Mod Rheumatol*, vol. 16, no. 2, pp. 68–74, Apr. 2006, doi: 10.1007/s10165-006-0460-z.
- [35] H. S. Smith and R. L. Barkin, "Painful Boney Metastases," *Am J Ther*, vol. 21, no. 2, pp. 106–130, Mar. 2014, doi: 10.1097/MJT.0b013e3182456dff.
- [36] J.-F. Huang *et al.*, "Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study," *Ann Transl Med*, vol. 8, no. 7, pp. 482–482, Apr. 2020, doi: 10.21037/atm.2020.03.55.
- [37] R. K. Hernandez, S. W. Wade, A. Reich, M. Pirolli, A. Liede, and G. H. Lyman, "Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States," *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 44, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12885-017-3922-0.
- [38] R. Kapoor, A. K. Saxena, P. Vasudev, D. Sundriyal, and A. Kumar, "Cancer induced bone pain: current management and future perspectives," *Medical Oncology*, vol. 38, no. 11, p. 134, Nov. 2021, doi: 10.1007/s12032-021-01587-7.
- [39] A. Davies *et al.*, "Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Oncology Patients," *J Pain Symptom Manage*, vol. 46, no. 5, pp. 619–628, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009.
- [40] A. Turabi and A. R. Plunkett, "The application of genomic and molecular data in the treatment of chronic cancer pain," *J Surg Oncol*, vol. 105, no. 5, pp. 494–501, Apr. 2012, doi: 10.1002/jso.21707.
- [41] B. Li, M. Wong, and N. Pavlakis, "Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice," *J Clin Med*, vol. 3, no. 1, pp. 1–24, Jan. 2014, doi: 10.3390/jcm3010001.

- [42] I. Ahmad *et al.*, “Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review,” *Cureus*, Sep. 2018, doi: 10.7759/cureus.3286.
- [43] V. F. E. G. P. F. C.-S. A. Paez Borda (chair), “Cancer pain treatment in urology Pain in patient with urological cancer Pain assessment using OPQRSTUV and physical assessment (pain area,” 2013.
- [44] C. Pacharinsak and A. Beitz, “Animal models of cancer pain.,” *Comp Med*, vol. 58, no. 3, pp. 220–33, Jun. 2008.
- [45] T. Meuser, C. Pietruck, L. Radbruch, P. Stute, K. A. Lehmann, and S. Grond, “Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology,” *Pain*, vol. 93, no. 3, pp. 247–257, Sep. 2001, doi: 10.1016/S0304-3959(01)00324-4.
- [46] E. Eisenberg, C. S. Berkey, D. B. Carr, F. Mosteller, and T. C. Chalmers, “Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis.,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 12, no. 12, pp. 2756–2765, Dec. 1994, doi: 10.1200/JCO.1994.12.12.2756.
- [47] E. D. McNicol, S. Strassels, L. Goudas, J. Lau, and D. B. Carr, “NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, E. D. McNicol, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. doi: 10.1002/14651858.CD005180.
- [48] M. A. C. Sabino *et al.*, “Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2.,” *Cancer Res*, vol. 62, no. 24, pp. 7343–9, Dec. 2002.
- [49] J. C. Ballantyne and J. Mao, “Opioid Therapy for Chronic Pain,” *New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 20, pp. 1943–1953, Nov. 2003, doi: 10.1056/NEJMr025411.
- [50] V. Viereck *et al.*, “Bisphosphonates Pamidronate and Zoledronic Acid Stimulate Osteoprotegerin Production by Primary Human Osteoblasts,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 291, no. 3, pp. 680–686, Mar. 2002, doi: 10.1006/bbrc.2002.6510.
- [51] L. Costa and P. P. Major, “Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases,” *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 6, no. 3, pp. 163–174, Mar. 2009, doi: 10.1038/nrponc1323.
- [52] H. Mönkkönen *et al.*, “A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the

- apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates,” *Br J Pharmacol*, vol. 147, no. 4, pp. 437–445, Feb. 2006, doi: 10.1038/sj.bjp.0706628.
- [53] I. T. Fazmin, C. L. H. Huang, and K. Jeevaratnam, “Bisphosphonates and atrial fibrillation: revisiting the controversy,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1474, no. 1. Blackwell Publishing Inc., pp. 15–26, Jan. 01, 2020. doi: 10.1111/nyas.14332.
- [54] K. Olson and C. Van Poznak, “Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses,” *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 13, no. 4, pp. 223–229, Dec. 2007, doi: 10.1177/1078155207080806.
- [55] T. Tanvetyanon and P. J. Stiff, “Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates,” *Annals of Oncology*, vol. 17, no. 6, pp. 897–907, Jun. 2006, doi: 10.1093/annonc/mdj105.
- [56] R. S. Finley, “Bisphosphonates in the treatment of bone metastases,” *Semin Oncol*, vol. 29, no. 1, pp. 132–138, Feb. 2002, doi: 10.1053/sonc.2002.31534.
- [57] M. J. Clemons *et al.*, “Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients With Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 30, pp. 4895–4900, Oct. 2006, doi: 10.1200/JCO.2006.05.9212.
- [58] R. von Moos *et al.*, “Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid,” *Supportive Care in Cancer*, vol. 21, no. 12, pp. 3497–3507, Dec. 2013, doi: 10.1007/s00520-013-1932-2.
- [59] P. Onghena and B. Van Houdenhove, “Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies,” *Pain*, vol. 49, no. 2, pp. 205–219, May 1992, doi: 10.1016/0304-3959(92)90144-Z.
- [60] A. H. Glassman, “Cardiovascular Effects of Therapeutic Doses of Tricyclic Antidepressants,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 38, no. 7, p. 815, Jul. 1981, doi: 10.1001/archpsyc.1981.01780320095011.
- [61] H. S. Greenberg, J.-H. Kim, and J. B. Posner, “Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Results with a new treatment protocol,” *Ann Neurol*, vol. 8, no. 4, pp. 361–366, Oct. 1980, doi: 10.1002/ana.410080404.

- [62] P. Honore *et al.*, “Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord,” *Nat Med*, vol. 6, no. 5, pp. 521–528, May 2000, doi: 10.1038/74999.
- [63] C. M. Peters *et al.*, “Endothelin and the tumorigenic component of bone cancer pain,” *Neuroscience*, vol. 126, no. 4, pp. 1043–1052, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.04.027.
- [64] P. W. Wacnik *et al.*, “Functional Interactions between Tumor and Peripheral Nerve: Morphology, Algogen Identification, and Behavioral Characterization of a New Murine Model of Cancer Pain,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 23, pp. 9355–9366, Dec. 2001, doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-23-09355.2001.
- [65] D. Tong, L. Gillick, and F. R. Hendrickson, “The palliation of symptomatic osseous metastases final results of the study by the radiation therapy oncology group,” *Cancer*, vol. 50, no. 5, pp. 893–899, Sep. 1982, doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<893::AID-CNCR2820500515>3.0.CO;2-Y.
- [66] N. Pandit-Taskar, M. Batraki, and C. R. Divgi, “Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases.,” *J Nucl Med*, vol. 45, no. 8, pp. 1358–65, Aug. 2004.
- [67] H. J. McQuay, S. Collins, D. Carroll, and R. A. Moore, “Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, M. Moore, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1999. doi: 10.1002/14651858.CD001793.
- [68] A. Fairchild *et al.*, “International Patterns of Practice in Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Evidence-Based Practice?,” *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 75, no. 5, pp. 1501–1510, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.084.
- [69] C. C. Parker *et al.*, “A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding, Multicenter, Phase 2 Study of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with Bone Metastases and Castration-Resistant Prostate Cancer,” *Eur Urol*, vol. 63, no. 2, pp. 189–197, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.
- [70] P. M. Anderson *et al.*, “High-Dose Samarium-153 Ethylene Diamine Tetramethylene Phosphonate: Low Toxicity of Skeletal Irradiation in Patients With Osteosarcoma and Bone Metastases,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 1, pp. 189–196, Jan. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.189.

- [71] A. R. Forauer, E. Kent, W. Cwikiel, P. Esper, and B. Redman, "Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma," *Acta Oncol (Madr)*, vol. 46, no. 7, pp. 1012–1018, Jan. 2007, doi: 10.1080/02841860701280725.
- [72] A. Hansch *et al.*, "Embolization of an unusual metastatic site of hepatocellular carcinoma in the humerus," *World journal of gastroenterology : WJG*, vol. 15, pp. 2280–2282, Jun. 2009, doi: 10.3748/wjg.15.2280.
- [73] M. M. De Vries *et al.*, "Embolization Therapy of Bone Metastases from Epithelial Thyroid Carcinoma: Effect on Symptoms and Serum Thyroglobulin," *Thyroid*, vol. 18, no. 12, pp. 1277–1284, Dec. 2008, doi: 10.1089/thy.2008.0066.
- [74] G. Rossi *et al.*, "Embolisation of bone metastases from renal cancer," *Radiol Med*, vol. 118, no. 2, pp. 291–302, Mar. 2013, doi: 10.1007/s11547-012-0802-4.
- [75] G. Rossi, A. F. Mavrogenis, E. Rimondi, L. Braccaioli, T. Calabrò, and P. Ruggieri, "Selective Embolization with N-butyl Cyanoacrylate for Metastatic Bone Disease," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 22, no. 4, pp. 462–470, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.jvir.2010.12.023.
- [76] P. P. Barton, R. E. Waneck, F. J. Karnel, P. Ritschl, J. Kramer, and G. L. Lechner, "Embolization of Bone Metastases," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 7, no. 1, pp. 81–88, Jan. 1996, doi: 10.1016/S1051-0443(96)70738-8.
- [77] S. Sun and E. V. Lang, "Bone Metastases from Renal Cell Carcinoma: Preoperative Embolization," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 9, no. 2, pp. 263–269, Mar. 1998, doi: 10.1016/S1051-0443(98)70267-2.
- [78] R. Kickuth *et al.*, "Interventional Management of Hypervascular Osseous Metastasis: Role of Embolotherapy Before Orthopedic Tumor Resection and Bone Stabilization," *American Journal of Roentgenology*, vol. 191, no. 6, pp. W240–W247, Dec. 2008, doi: 10.2214/AJR.07.4037.
- [79] R. Luigi Cazzato *et al.*, "Percutaneous image-guided ablation of bone metastases: local tumor control in oligometastatic patients," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 35, no. 1, pp. 493–499, Dec. 2018, doi: 10.1080/02656736.2018.1508760.
- [80] T. Kotnik, G. Pucihar, and D. Miklavčič, "Induced Transmembrane Voltage and Its Correlation with Electroporation-Mediated Molecular Transport," *J*

- Membr Biol*, vol. 236, no. 1, pp. 3–13, Jul. 2010, doi: 10.1007/s00232-010-9279-9.
- [81] M. Fini *et al.*, “Ablation of bone cells by electroporation,” *J Bone Joint Surg Br*, vol. 92-B, no. 11, pp. 1614–1620, Nov. 2010, doi: 10.1302/0301-620X.92B11.24664.
- [82] A. F. Mavrogenis *et al.*, “Modern Palliative Treatments for Metastatic Bone Disease,” *Clin J Pain*, vol. 32, no. 4, pp. 337–350, Apr. 2016, doi: 10.1097/AJP.0000000000000255.
- [83] R. Giardino, M. Fini, V. Bonazzi, R. Cadossi, A. Nicolini, and A. Carpi, “Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 60, no. 8, pp. 458–462, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.016.
- [84] F. H. Cornelis *et al.*, “Percutaneous Image-Guided Electrochemotherapy of Spine Metastases: Initial Experience,” *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 42, no. 12, pp. 1806–1809, Dec. 2019, doi: 10.1007/s00270-019-02316-4.
- [85] L. Campanacci *et al.*, “Operating procedures for electrochemotherapy in bone metastases: Results from a multicenter prospective study on 102 patients,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 10, pp. 2609–2617, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.004.
- [86] C. J. Simon, D. E. Dupuy, and W. W. Mayo-Smith, “Microwave Ablation: Principles and Applications,” *RadioGraphics*, vol. 25, no. suppl_1, pp. S69–S83, Oct. 2005, doi: 10.1148/rg.25si055501.
- [87] A. Bazzocchi *et al.*, “MRI-guided focused ultrasound surgery in musculoskeletal diseases: the hot topics,” *Br J Radiol*, vol. 89, no. 1057, p. 20150358, Jan. 2016, doi: 10.1259/bjr.20150358.
- [88] M. D. Hurwitz *et al.*, “Magnetic Resonance–Guided Focused Ultrasound for Patients With Painful Bone Metastases: Phase III Trial Results,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, no. 5, May 2014, doi: 10.1093/jnci/dju082.
- [89] R. Scipione, M. Anzidei, A. Bazzocchi, C. Gagliardo, C. Catalano, and A. Napoli, “HIFU for Bone Metastases and other Musculoskeletal Applications,” *Semin Intervent Radiol*, vol. 35, no. 04, pp. 261–267, Oct. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1673363.
- [90] Y.-C. Tsai *et al.*, “Prognostic and predictive factors for clinical and radiographic responses in patients with painful bone metastasis treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery,” *International*

Journal of Hyperthermia, vol. 36, no. 1, pp. 931–936, Jan. 2019, doi: 10.1080/02656736.2019.1655593.

- [91] A. Gangi, B. Kastler, A. Klinkert, and J. L. Dietemann, “Injection of Alcohol into Bone Metastases under CT Guidance,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 18, no. 6, pp. 932–935, Nov. 1994, doi: 10.1097/00004728-199411000-00016.
- [92] G. Deib, B. Deldar, F. Hui, J. S. Barr, and M. A. Khan, “Percutaneous Microwave Ablation and Cementoplasty: Clinical Utility in the Treatment of Painful Extraspinal Osseous Metastatic Disease and Myeloma,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 212, no. 6, pp. 1377–1384, Jun. 2019, doi: 10.2214/AJR.18.20386.
- [93] B. P. McMenemy *et al.*, “Percutaneous Cryoablation of Musculoskeletal Oligometastatic Disease for Complete Remission,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 24, no. 2, pp. 207–213, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.jvir.2012.10.019.
- [94] M. Barral *et al.*, “Percutaneous Thermal Ablation of Breast Cancer Metastases in Oligometastatic Patients,” *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 39, no. 6, pp. 885–893, Jun. 2016, doi: 10.1007/s00270-016-1301-x.
- [95] G. Hayek and B. Kastler, “Interventional radiology for treatment of bone metastases,” *Cancer/Radiothérapie*, vol. 24, no. 5, pp. 374–378, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.canrad.2020.04.006.
- [96] C. S. Gardner *et al.*, “Cryoablation of Bone Metastases from Renal Cell Carcinoma for Local Tumor Control,” *Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 99, no. 22, pp. 1916–1926, Nov. 2017, doi: 10.2106/JBJS.16.01182.
- [97] A. Kastler, H. Alnassan, S. Aubry, and B. Kastler, “Microwave Thermal Ablation of Spinal Metastatic Bone Tumors,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 25, no. 9, pp. 1470–1475, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.jvir.2014.06.007.
- [98] C. Pusceddu, B. Sotgia, R. M. Fele, N. Ballicu, and L. Melis, “Combined Microwave Ablation and Cementoplasty in Patients with Painful Bone Metastases at High Risk of Fracture,” *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 39, no. 1, pp. 74–80, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00270-015-1151-y.
- [99] G. Alemann, A. Kastler, D.-A. Barbé, S. Aubry, and B. Kastler, “Treatment of Painful Extraspinal Bone Metastases with Percutaneous Bipolar Radiofrequency Under Local Anesthesia: Feasibility and Efficacy in Twenty-Eight Cases,” *J Palliat Med*, vol. 17, no. 8, pp. 947–952, Aug. 2014, doi: 10.1089/jpm.2013.0531.

- [100] J. P. Guenette, M. J. Lopez, E. Kim, and D. E. Dupuy, “Solitary Painful Osseous Metastases: Correlation of Imaging Features with Pain Palliation after Radiofrequency Ablation—A Multicenter American College of Radiology Imaging Network Study,” *Radiology*, vol. 268, no. 3, pp. 907–915, Sep. 2013, doi: 10.1148/radiol.13122398.
- [101] S. Tatli, U. Tapan, P. R. Morrison, and S. G. Silverman, “Radiofrequency ablation: technique and clinical applications,” *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2011, doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5168-11.1.
- [102] A. Kastler, A. Krainik, L. Sakhri, M. Mousseau, and B. Kastler, “Feasibility of Real-Time Intraprocedural Temperature Control during Bone Metastasis Thermal Microwave Ablation: A Bicentric Retrospective Study,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 28, no. 3, pp. 366–371, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jvir.2016.09.030.
- [103] K. M. Sajesh, R. Jayakumar, S. V. Nair, and K. P. Chennazhi, “Biocompatible conducting chitosan/polypyrrole–alginate composite scaffold for bone tissue engineering,” *Int J Biol Macromol*, vol. 62, pp. 465–471, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.028.
- [104] S. Saha and S. Pal, “Mechanical properties of bone cement: A review,” *J Biomed Mater Res*, vol. 18, no. 4, pp. 435–462, Apr. 1984, doi: 10.1002/jbm.820180411.
- [105] M. Arora, “Polymethylmethacrylate bone cements and additives: A review of the literature,” *World J Orthop*, vol. 4, no. 2, p. 67, 2013, doi: 10.5312/wjo.v4.i2.67.
- [106] S. Marangoz, “Kemik çimentosu,” *TOTBID Dergisi*, vol. 10, no. 2, pp. 103–108, Oct. 2011, Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: https://dergi.totbid.org.tr/uploads/pdf_227.pdf
- [107] B. Magnan, M. Bondi, T. Maluta, E. Samaila, L. Schirru, and C. Dall’Oca, “Acrylic bone cement: current concept review,” *Musculoskelet Surg*, vol. 97, no. 2, pp. 93–100, Aug. 2013, doi: 10.1007/s12306-013-0293-9.
- [108] R. Crowninshield, “Femoral hip implant fixation within bone cement,” *Oper Tech Orthop*, vol. 11, no. 4, pp. 296–299, Oct. 2001, doi: 10.1016/S1048-6666(01)80045-8.
- [109] P.-L. Lai, I.-M. Chu, L.-H. Chen, and W.-J. Chen, “Chemical and physical properties of bone cement for vertebroplasty,” *Biomed J*, vol. 36, no. 4, p. 162, 2013, doi: 10.4103/2319-4170.112750.

- [110] M. Wang *et al.*, “Synthesis and characterization of an injectable and self-curing poly(methyl methacrylate) cement functionalized with a biomimetic chitosan–poly(vinyl alcohol)/nano-sized hydroxyapatite/silver hydrogel,” *RSC Adv*, vol. 6, no. 65, pp. 60609–60619, 2016, doi: 10.1039/C6RA08182G.
- [111] M. Shi *et al.*, “Antibiotic-releasing porous polymethylmethacrylate constructs for osseous space maintenance and infection control,” *Biomaterials*, vol. 31, no. 14, pp. 4146–4156, May 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.112.
- [112] J. Garnon *et al.*, “Percutaneous extra-spinal cementoplasty in patients with cancer: A systematic review of procedural details and clinical outcomes,” *Diagn Interv Imaging*, vol. 100, no. 12, pp. 743–752, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.diii.2019.07.005.
- [113] R. de S. Leão *et al.*, “Influence of addition of zirconia on PMMA: A systematic review,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 106, p. 110292, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.msec.2019.110292.
- [114] A. López, E. Unosson, H. Engqvist, and C. Persson, “Direct and interactive effects of three variables on properties of PMMA bone cement for vertebral body augmentation,” *J Mater Sci Mater Med*, vol. 22, no. 6, pp. 1599–1606, Jun. 2011, doi: 10.1007/s10856-011-4322-7.
- [115] R. L. Cazzato *et al.*, “Percutaneous osteoplasty in long bones: Current status and assessment of outcomes,” *Tech Vasc Interv Radiol*, vol. 25, no. 1, p. 100803, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.tvir.2022.100803.
- [116] A. Briscoe and A. New, “Polymerisation stress modelling in acrylic bone cement,” *J Biomech*, vol. 43, no. 5, pp. 978–983, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.10.043.
- [117] R. L. Cazzato, X. Buy, O. Eker, T. Fabre, and J. Palussiere, “Percutaneous long bone cementoplasty of the limbs: experience with fifty-one non-surgical patients,” *Eur Radiol*, vol. 24, no. 12, pp. 3059–3068, Dec. 2014, doi: 10.1007/s00330-014-3357-9.
- [118] D. Péus, N. Newcomb, and S. Hofer, “Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation,” *BMC Med Inform Decis Mak*, vol. 13, no. 1, p. 72, Dec. 2013, doi: 10.1186/1472-6947-13-72.
- [119] E. Verger, M. Salamero, and C. Conill, “Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?,” *Eur J Cancer*, vol. 28, no. 8–9, pp. 1328–1330, Jan. 1992, doi: 10.1016/0959-8049(92)90510-9.

- [120] W.-S. Kim and K.-H. Kim, "Percutaneous osteoplasty for painful bony lesions: a technical survey," *Korean J Pain*, vol. 34, no. 4, pp. 375–393, Oct. 2021, doi: 10.3344/kjp.2021.34.4.375.
- [121] F. Y. Lee *et al.*, "Minimally Invasive Image-Guided Ablation, Osteoplasty, Reinforcement, and Internal Fixation (AORIF) for Osteolytic Lesions in the Pelvis and Periarticular Regions of Weight-Bearing Bones," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 4, pp. 649–658.e1, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jvir.2019.11.029.
- [122] A. Weill, H. Kobaiter, and J. Chiras, "Acetabulum malignancies: technique and impact on pain of percutaneous injection of acrylic surgical cement," *Eur Radiol*, vol. 8, no. 1, pp. 123–129, Jan. 1998, doi: 10.1007/s003300050351.
- [123] Y. Doç, Y. Nagihan, D. Çeltek, and İ. Okan, "Derleme-Review The Evaluation of Palliative Care Patient and Used Scales," *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, vol. 8, no. 3, 2016, [Online]. Available: www.kliniktipdergisi.com
- [124] C. Bahadır Ocaktan, "MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) ve TESS (Toronto Extremity Salvage Score) ÖLÇEKLERİNİN TÜRKÇE ÇEVİRİSİNİN GEÇERLİLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ UZMANLIK TEZİ," 2013. Accessed: Aug. 31, 2023. [Online]. Available: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=rcbWnuqW6HxCZ_98ARapgrPvAL2UKAd7kxT8y4oPpdK-YLfObHdl7IN91OIZMW8i
- [125] N. Toyota *et al.*, "Radiofrequency Ablation Therapy Combined with Cementoplasty for Painful Bone Metastases: Initial Experience," *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 28, no. 5, pp. 578–583, Jun. 2005, doi: 10.1007/s00270-004-0208-0.
- [126] R. T. Hoffmann, T. F. Jakobs, C. Trumm, C. Weber, T. K. Helmberger, and M. F. Reiser, "Radiofrequency Ablation in Combination with Osteoplasty in the Treatment of Painful Metastatic Bone Disease," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 19, no. 3, pp. 419–425, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.jvir.2007.09.016.
- [127] P. L. Munk *et al.*, "Combined Cementoplasty and Radiofrequency Ablation in the Treatment of Painful Neoplastic Lesions of Bone," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 20, no. 7, pp. 903–911, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.jvir.2009.03.035.
- [128] W. Zhao *et al.*, "Palliative pain relief and safety of percutaneous radiofrequency ablation combined with cement injection for bone metastasis,"

Jpn J Clin Oncol, vol. 48, no. 8, pp. 753–759, Aug. 2018, doi: 10.1093/jjco/hyy090.

- [129] T. I. Mehta *et al.*, “Effectiveness of Radiofrequency Ablation in the Treatment of Painful Osseous Metastases: A Correlation Meta-Analysis with Machine Learning Cluster Identification,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 11, pp. 1753–1762, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jvir.2020.08.002.
- [130] G. C. Anselmetti, A. Manca, C. Ortega, G. Grignani, F. DeBernardi, and D. Regge, “Treatment of Extraspinal Painful Bone Metastases with Percutaneous Cementoplasty: A Prospective Study of 50 Patients,” *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 31, no. 6, pp. 1165–1173, Nov. 2008, doi: 10.1007/s00270-008-9396-3.
- [131] T. M. Coupal *et al.*, “The Hopeless Case? Palliative Cryoablation and Cementoplasty Procedures for Palliation of Large Pelvic Bone Metastases.,” *Pain Physician*, vol. 20, no. 7, pp. E1053–E1061, Nov. 2017.