

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**OSTEOLİTİK KEMİK METASTAZLARINDA FARKLI RADYOTERAPİ DOZ-
FRAKSİYON ŞEMALARI SONRASINDA RADYOTERAPİYE YANITIN
SÜBJEKTİF VE OBJEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH GÖKSEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MÜGE AKMANSU

ANKARA 2006

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	7
4. GEREKÇE ve YÖNTEM.....	26
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	55
7. SONUÇLAR.....	67
8. ÖZET.....	69
9. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	70
10. KAYNAKLAR.....	71

A. KISALTMALAR

DEXA: dual energy. X-ray absorptiometry

BT: Bigisayarlı Tomografi

MRG: Magnetik Rezonan Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

^{99m}Tc: Teknesyum 99 m

PICP: Tip1 procollagen carboxy propeptid

NTx: N terminal telopeptidler

CTx: C terminal telopeptidler

PYD: Pridinolin

BMD: Bone Mineral Density = Kemik Mineral Dansitometre

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

HL: Hodgkin Lenfoma

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

Co-60: Cobalt-60

fr: fraksiyon

Gy: Gray

VAS: Visual Analogue Scale

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organization for Resarch and Treatment of Cancer

Ca: Karsinoma

BED: Biyolojik Eşdeğer Doz

Ark: Arkadaşları

B. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser hastalarında, özellikle kemik metastazları olanlarda iskelet sistemi ile ilgili komplikasyon riski yüksektir. Kemik metastazları akciğer ve karaciğerden sonra 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim bölgesidir (1). Kanserli hastaların %3-4'ünde tanı sırasında kemik metastazı olmakla birlikte bunların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve kemik metastazı semptomlarıyla malignite tanısı konur (2). Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (3). Tüm kemik metastazlarının yaklaşık %80'nini meme ve prostat kanseri oluşturur (4).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir (5). Kemik metastazları, ilerlemiş kanseri olan hastalarda şiddetli kemik ağrısı, patolojik kırıklar, spinal kord kompresyonu ve malign hiperkalsemi gibi hayat kalitesini olumsuz etkileyen ciddi morbiditelerin gelişmesine neden olurlar, bundan dolayı onkolojik aciller içerisinde yer alırlar (4). Kemik metastazlarının gelişmesinden sonra tümör tipine göre medyan sağkalım 6–48 ay, 5 yıllık sağkalım %5–20 arasında değişmektedir (4).

Metastatik tümör hücreleri kemik dokusuna yerleştiğinde salgıladıkları tümör ürünleri, bazı kimyasal faktörler osteoklast veya osteoblast aktivitesini uyarır. Eğer osteoklastlar uyarılır ise osteolitik, osteoblastlar uyarılır ise osteosklerotik, her ikisinin aktivasyonu ile de mikst tip metastaz meydana gelir. Gerek osteoklastik gerekse osteoblastik aktivite ile salınan büyüme faktörleri tümör hücrelerini besler ve gelişimini uyarır. Sonuçta kısır bir döngü meydana gelerek osteoklastik aktivite varsa kemik rezorpsiyonu, osteoblastik aktivite varsa aşırı kemik oluşumu (kemik formasyonu) giderek artar ve süreklilik kazanır (6,7). Bu kısır döngü ortadan kaldırılmadıkça gerçek bir kemik metastazı tedavisi gerçekleştirilemez.

Malign kemik hastalığı olan hastalarda güncel palyatif tedavi yaklaşımları arasında radyoterapi (RT), kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve bifosfonatlar bulunmaktadır. Kemik metastazlı bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik ya da narkotik analjeziklerin uzun süre kullanımlarını yan etkileri nedeni ile sınırlamaktadır. Kemoterapi ya da hormon tedavisinin sağlayacağı palyasyon, bazı kanser türleri dışında kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bilinmektedir (8,9). Cerrahi ise, ağırlık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonunda veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (10). Bifosfonat tedavisi, malign kemik metastazlarının tüm tedavi stratejileri arasında önemli bir unsur olarak ortaya çıkmıştır. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmalarda, bifosfonatların standart antikanser tedavisi ile birlikte uygulanması halinde iskelet komplikasyonlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (11,12,13,14).

Radyoterapi ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlamaktadır ve bu palyasyon çoğu zaman uzun süreli olmaktadır, patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindendir (8,15,16,17,20).

Kemik metastazlarında farklı fraksiyon şemalarında, palyatif radyoterapi uygulamalarıyla ilgili prospektif-randomize, çalışmalar sonucunda ağrı palyasyonu, radyolojik cevap ve akut yan etkiler yönünden benzer sonuçlar elde edilmiştir (8, 18, 19,20). Martin ve ark. 10fr×3 ve 5fr×4 Gy, Rasmusson ve ark. 10fr×3 Gy ve 3fr×5 Gy, Baxter ve ark. 10fr×3 Gy, 5fr×4 Gy ve 15fr×2 Gy gibi farklı radyoterapi fraksiyon şemaları sonrasında benzer yanıtlar bildirmişlerdir. Fraksiyon sayısı fazla olan gruplarda ağrı palyasyonunun daha

uzun süreli olduğu gösterilmiştir (23, 18, 24). Ancak Wu ve ark. 16 prospektif randomize çalışmayı ele almışlardır ve sonucunda tek ya da multipl fraksiyonların ağrıya yanıtında istatistiksel bir fark bulamamışlardır. Tedavi şeması seçiminde yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen bu konu popülaritesini halen kaybetmemiştir.

Radyoterapi sonrası kemik metastazlarının remineralizasyonunun değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Koswig ve ark. çalışmasında (25) 1fr×8 Gy ve 10fr×3 Gy fraksiyon şemaları bilgisayarlı tomografide dansite ölçülerek karşılaştırılmış, remineralizasyon 10fr×3 Gy kolunda daha fazla anlamlı bulunmuştur.

Kemik metastazlarının radyoterapiye cevabının değerlendirilmesinde genellikle ağrı skalaları kullanılmaktadır (26,27,28,29). Aslında bu yöntemler subjektiftir ve hastanın ve doktorun içinde bulunduğu psikolojiden ve etrafındaki olaylardan kolayca etkilenecek sonuçları da olumlu ya da olumsuz etkileyebilmesi muhtemeldir. Bu nedenlerden dolayı kemik metastazlarının tedaviye cevabının değerlendirilmesi için objektif kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda amacımız kemik metastazlarında değişik doz-fraksiyon şemalarına göre radyoterapi öncesi ve sonrası takiplerde metastatik odakların remineralizasyonunun Kemik Mineral Dansitometre ölçümü ile elde edilecek sonuçların bir farklılık oluşturup oluşturmayacağının saptanmıştır. İlaveten ağrı palyasyonu ve performans değerlendirmesi de yapılmıştır. Bu amaçla 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası sonuçlar kendi içlerinde ve literatürlerle karşılaştırılarak radyoterapi sonrası cevabın objektif ve subjektif değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

C. GENEL BİLGİLER

Kemik lezyonu olan hastalarda iskelet sisteminin komplikasyonlarının çoğu ya primerdir ya da metastaza bağlıdır. Bütün dünyada 1,5 milyondan fazla kanser hastasında kemik metastazı olduğu tahmin edilmektedir. Kemik metastazları en sık kostalar, vertebralar, pelvis, kranium ve ekstremitelerin proksimalinde görülür. Kemik metastazlarının yaklaşık %80'ini meme ve prostat kanseri oluşturur. Kadınlarda en çok meme kanserlerinde görülür. Erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinden sonra görülür. İlerlemiş kanseri olan hastalarda kemik tutulum sıklığı sırası ile m. myelom % 95–100, meme %65–75, prostat %65–75, tiroid %60, mesane %40, akciğer %30–40, böbrek %20–25 oranlarında görülür (4).

I. Normal kemik dokusu ve işlevi:

Kemik dokusu dişin mine tabakasından sonra en sert tabakası olup bu sertliği veren kalsiyum tuzlarıdır. İskelet sisteminin hayati önemi yüksek organları koruma, yapı, destek ve hematopoez gibi vazgeçilmez fonksiyonları vardır. Kemik dokusunda yer olan osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Kemiğin esas maddesi olan osteoidi salgırlar. Osteoblastlar ALP (Alkalen Fosfataz) yönünden zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadır. Osteositler kemik dokusunda lakuna veya osteoplast adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar ise, kemikte osteolize neden olan makrofajlar olup, esas fonksiyonu kemik rezorbsiyonunu sağlamaktır. Çok çekirdekli büyük dev hücreler olup monositlerin birleşmesiyle meydana gelirler. Gelişmekte olan kemiklerde proliferasyon bölgelerinde bol miktarda bulunurlar (64). Kemik dokusu devamlı bir yıkım ve yeniden bir yapım faaliyeti içerisinde. Her yıl tüm kemik dokusunun % 10'u yenilenir. Remodülasyon trabüleler %25'inde, kortikal kemiğin ise % 3'ünde oluşur (65). Eğer osteoblast ve osteoklast arasındaki dengeli eşgüdüm bozulursa patolojik durumlar ortaya çıkar.

II. Metastaz oluşumu ve dağılımı:

Bazen metastaz ve invazyon terimlerinin anlamları yanlış olarak birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

İnvazyon; bir tümörün primer odak ile bağlantısını kesmeden komşu dokulara infiltrasyon yaparak zarar vermesidir.

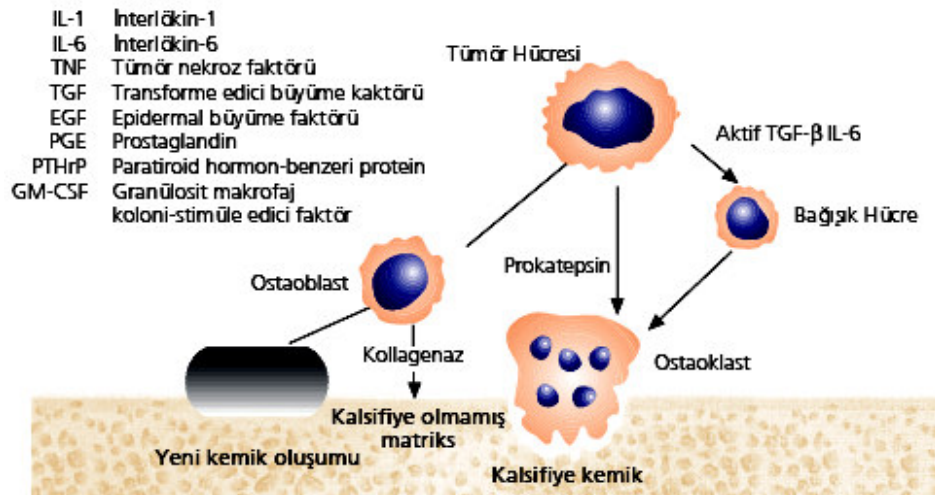
Metastaz; klinik olarak primer tümörden kopan malign neoplastik hücrelerin, primer tümörle komşuluk ilişkisi olmayan organ veya dokulara giderek implante olup çoğalmalarına denir (66).

Tümör hücreleri, ilk olarak 100 yılı aşan bir süre önce Stephen Paget tarafından öne sürüldüğü gibi “seed and soil” hipotezinde, tümör hücreleri dolaşım sistemine karışıp tüm organlara yayılmakta, uygun mikro çevre nedeniyle kemiklerde kolayca kolonize olabilmektedir (67)(Şekil-1)

Metastazda başlangıç basamağı, tümör hücrelerinin bazal membran, lokal lenfatik, kan damarlarının endotelyumu ve primer bölgede normal doku bariyerini geçişini içerir (70). Metastatik proses sırasıyla; vasküler invazyon, transport ve endotelial bağlanma aşamalarını izler. Malign tümörler hücrelerinin damar içine girişleri genellikle kapillerlerde olur. Kapillerlerde tümör hücresi etrafında fibrin toplanır. Bu aşamadan sonra tümör hücreleri etrafında üretilen proteolitik enzimler damar duvarını yıkarlar ve tümörün damar dışına çıkışına neden olurlar. Bu süreç sonunda tümör hücreleri yerleştikleri doku ve organda çoğalarak makroskopik olarak saptanabilen metastazları oluşturur (75).

Osteoklastların aktivitesi sonucunda tümör hücresi gelişimini uyaran, aralarında interlökin-6 ve transforme edici büyüme faktörü betanın (TGF- β) da bulunduğu birçok

çözünebilir büyüme faktörleri salınır. Tümör hücrelerinde paratiroid hormonla ilişkili protein (PTHrP) dahil birçok çözünebilir faktör üretir, bunlar dolaylı ya da dolaysız olarak kemik degradasyonu ve daha fazla büyüme faktörü salınımı için osteoklastları uyarırlar. Böylece kemik hasarı bir kısır döngü olarak sürer (68,69).



Şekil 1 Osteoklastlar ve tümör hücreleri arasındaki moleküler etkileşimler (Mundy GR'den uyarlanmıştır-Novartis ürün monogramından alındı. 68,69)

Osteolitik ve osteosklerotik olmak üzere iki tip kemik metastazı lezyonu vardır. Multiple myelomda kemik metastazları genellikle osteolitiklidir. Meme kanserine bağlı kemik metastazlarının %85 osteolitik ve %15 osteoblastik veya mikst karakterdedir.(71). Prostat kanserinde ise tipik olarak osteoblastik lezyonlar görülürken akciğer kanserlerinde genellikle Osteolitik metastazlara rastlanılır. Osteolitik kemik lezyonları, osteoklastik etkinliğin anormal ölçüde artışı, hızlı kemik hasarı / rezorbsiyonu ile karakterizedir. Normal koşullarda osteolitik etkinlik artışı, osteoblastların kemik oluşumunu artırması ile karşılanabilir; iyi bilinmeyen nedenlerden dolayı osteoblastların etkinliği baskılanmıştır. Bunların sonucunda, osteopeni ve bununla ilişkili komplikasyonlara yol açan aşırı kemik rezorbsiyonu ortaya çıkar. Osteoblastik

lezyonlarda ise tümör hücre depozitleri çevresinde kemik oluşumunun artışı ile karakterizedir. Osteosklerotik lezyonların oluşum mekanizmalarının altta yatan nedenleri halen tam olarak bilinmemektedir ama tümör hücrelerinin oluşturduğu kemik büyüme faktörlerinin (TGF- β , β -FGFs, PTHrP, PSA, Endotelin-1 ve kemik morfogenetik proteini) kemik oluşumunun artışına neden olduğu düşünülmektedir(72,73,74).

Kemik metastazları primer tümörün tipine göre farklı yayılım yolları gösterebilirler. Nazofarenks kanserleri daha çok direkt yayılım göstererek kafa kaidesini tutar. Serviks kanseri ise paraaortik lenfatikler vasıtası ile lenfatikler yolu ile yayılım eğilimindedir. Kemik metastazlarının çoğu hematojen yolla meydana gelmekte, en çok kan akımının fazla olduğu aksiyel iskelet sistemi, vertebralar, pelvis, uzun kemiklerin proksimal kısmında, intra dural sinuslar aracılığıyla kafa kaidesinde görülür. Baston tarafından tanımlanan vertebral ven pleksusu, ince duvarlı ve etkili kapakçıkları olmayan bir sistemdir. Yavaş sirkülasyon ve staz nedeniyle metastatik embolilerin yerleşimi için uygun bir ortamdır. Bu emboli öksürük, ıkınma gibi karın içi basıncı arttıran nedenlerle geriye, vertebralara doğru gidip vertebral kemik metastazları oluşturabilir. Özellikle Baston Ven Pleksusu yolu ile vertebralar tutulmaktadır. Kemik metastazı yerleşim bölgeleri; vertebra %69, pelvik kemikler %41, femur %25 ve kranium %14 oranında görülmektedir (76).

III. Kemik metastazlarının semptomları:

Kemik metastazları ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kord kompresyonu, hiperkalsemi, kemik iliği supresyonu gibi morbiditelere yol açması nedeniyle onkolojik aciller arasında yer alabilir.

Ağrı: Kanserli hastalarda görülen ağrının en sık nedeni kemik metastazlarıdır. Olguların %30-70'inde görülür. Periostal reseptörlerin uyarılması ile ağrı meydana gelir. Yine kemik destrüksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı mediatörleri de ağrı oluşumunda etkilidir. Hareket, ağırlık, egzersiz ile ağrı artar. Kemik ağrıları nosiseptörler (sinir sistemi dışında tüm doku ve organlara yayılmış bulunan özelleşmiş ağrı reseptörleri) tarafından algılanır, hafif miyelinli (A-d) veya miyelinsiz (C) afferentlerle iletilir.

Hareket kısıtlılığı: Çoğunlukla ağrıya cevap olarak sekonder ortaya çıkan bir bulgudur. Bireyin performansını etkileyerek kendine yetebilmeyi engeller.

Patolojik kırık: Kemik metastazlı hastaların ağırlık taşıyan uzun kemiklerin %10-20'sinde patolojik kırık oluşur (77). Kemik metastazlarında patolojik kırıkların çoğunluğu osteolitik metastazlara bağlı gelişir. Patolojik kırık sonucunda hareketsiz kalan olgularda ağrıdan başka, dekübit ülserleri, kırık uçlarının hareketi ile doku yaralanmaları, hiperkalsirü ve buna bağlı renal, kardiyak kökenli ölümler meydana gelebilir. Bu nedenlerden dolayı kırık stabilize edilip, hareket fonksiyonu sağlandıktan sonra radyoterapi uygulanmalıdır. Patolojik kırıklarda iyileşmeyi geciktireceği için fiksasyon sonrası iyileşme tamamlanıncaya kadar radyoterapi önerilmez. Patolojik kırık riski için; ağrıya RT ile cevap alınamayan, lezyonun diafizi %50, korteksi %50'den fazla harap eden, 2,5cm'den büyük litik alan, femur boynu gibi yük taşıyan lokalize lezyonu olan olgular yüksek risk grubundadır.

Meme kanserli kemik metastazlarının yaklaşık %35'inde patolojik fraktür görülebilmektedir (78). 1800 kanserli hastanın araştırıldığı bir meta-analizde hastaların %8'inde patolojik fraktür geliştiği görülmüştür. Bunlardan patolojik fraktür yapanlar en sık; meme, akciğer, renal ve tiroid kanserleridir (76,79)

Spinal kord kompresyonu: Vertebra metastazları sıklıkla vertebra korpusunda lokalize olan, acil tıbbi müdahale gerektiren morbiditelerdir. Burada oluşan ağrının ayırıcı tanısında en önemli özelliği, disk hernisi ve faset hastalığından farklı olarak hasta yattığında artmasıdır. Bazı olgularda bu ağrı esneme ve hapsirme ile artabilir. Kord basısı kanserin en korkulan komplikasyonları arasında yer alır. En sık olarak meme, akciğer ve prostat kanserli olgularda karşılaşılır. Eğer ağrı ortaya çıktığında tedavi başlanmazsa bir sonraki belirti özellikle ayaklarda olan kuvvet azlığıdır. Bunu his kaybı ve otonomik disfonksiyon (idrar retansiyonu veya idrar inkontinansı ve kabızlık) izler ve zamanla kalıcı nörolojik sekeller gelişebilir.

Hiperkalsemi: Tüm kanser hastalarının yaklaşık %10-20'sini, ilerlemiş kanseri olan hastaların ise %20-40'ını etkileyen ciddi bir komplikasyondur (80). Osteoklastlar tümör hücreleri tarafından oluşturulan PTHrP gibi hormonlar ve tümöre yanıt olarak bağışıklık sistemi tarafından salınan sitokinler tarafından uyarılarak tüm iskelet sistemi üzerinde etkili olabilirler. Bu salınan humoral faktörler böbrekten kalsiyum emilimini de artırır. Hiperkalsemide; poliüri, polidipsi, konstipasyon, anoreksi, depresyon, yorgunluk, letharji, karın ağrısı görülebilir. Bu kötü durumdan korunmak için genel durumda bozulma ve dehidrasyon görülen olgularda sık kalsiyum kontrolü yapılmalıdır.

Kemik iliği supresyonu: Kemik iliğinin yoğun infiltrasyonu nedeniyle lökoeritroblastik anemi ve pansitopeni gelişip, enfeksiyon ve kanamalara neden olabilir.

IV. Tanı:

Kemik biopsisi tanıda en önemli yere sahiptir ve kesin kemik metastazı tanısı ancak histopatolojik inceleme ile mümkündür. Metastatik olguların %3-15'inde tümörün primer yerleşim bölgesi saptanamaz. Primeri bilinmeyen soliter ya da multipl kemik metastazlarında biyopsi tanıya götürebilir.

Kemik metastazlarında standart tanı yöntemleri radyografi ve kemik sintigrafisidir. Bu yöntemler yeterli olmadığı durumlarda Bigisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (18 FDG- PET)'ne başvurulur.

1. Direkt radyografi: Direkt grafide 1 cm çapında saptanan bir lezyon kemiğin yaklaşık %30-50'sini hasara uğratmıştır. Radyolojik görüntülemeden bağımsız olarak kemik metastazları kemik dokusunda yıkıma neden olabilir. Direkt grafi ile ancak %50 den fazla yıkım varsa net bir görüntü elde edemeyebiliriz (23,81). Radyolojik olarak osteolitik, osteoblastik, mikst tipte görülürler. Düz kemik grafilerinin duyarlılığı düşüktür.

Litik metastazlar kemiğin medullasında yerleşmiş ise endosteatal, subperiostal eğer lezyon periosteumda ise fokal kortikal defekt vardır. Hastalığın seyri boyunca lokal ve sistemik faktörlerin etkisi altında lezyonun görüntüsü değişir. Osteolitik kemik lezyonları genellikle radyografide düşük–dansiteli olanlar kemik sintigrafisinde ise aktivitesi artmış olanlar olarak görünürler.

Sklerotik metastazlarda sklerozis tümör hücreleri etrafında osteoblastların stimülasyonu sonucu gelişir ve genellikle bu metastazlar nodüler, yuvarlak, ayrı ve oldukça iyi sınırlıdır. Periosteal reaksiyon ya yoktur ya da minimaldir.

Tedavi yanıtının radyolojik değerlendirilmesi güç olmakla birlikte osteolitik lezyonlarda lezyonun boyutunda ve sayısında azalma, rekalsifikasyon tam ya da kısmi yanıt kriteriyken, progresyonda lezyonların sayısı ve/veya boyutunda artış olur. Mikts tipte tedavi yanıtı uniform sklerotik yapı gelişmesiyle gözlenirken, progresyonda osteolize doğru kayış vardır. Pür osteoblastik lezyonlarda yanıt değerlendirmesi oldukça güçtür. Lezyonların boyutunda küçülme ya da tamamen gerileme regresyon, kitlede büyüme ya da destrüksiyon progresyon olarak değerlendirilir.

2. Bilgisayarlı Tomografi (BT): Potansiyel olarak radyografiden daha duyarlı olmasına karşın, görüntüleme şekli ve genişliği nedeni ile pek pratik değildir. MRG ve PET-CT'ye göre daha az duyarlıdır.

BT dejeneratif değişikliklerle metastazların ayırımında, yassı kemiklerin incelenmesinde, korteks bütünlüğü ve kemik mineral içeriğini göstermede MRG'dan daha yararlıdır (81).

3. Magnetik Rezonan Görüntüleme (MRG): Kemik lezyonun medüller yayılımının belirlenmesinde oldukça hassas olup, kemik iliği ile ilgili ayrıntıları ortaya koyabilir.

MRG kemikte tedaviye yanıtı, ilerleme ya da fraktür ile ilgili değişimleri güvenli ve duyarlı olarak saptar. MRG en iyi lumbal vertebra metastazlarını saptamada uygundur. Kemik ağrısı olan, buna karşın kemik sintigrafisi ve direkt grafide metastazı saptanamayan hastalarda ve kemik iliğinin ayrıntılı görüntülenmesinde sık kullanılır (81).

Pür litik lezyonlar her zaman sintigrafide tanınamayacağı için küçük lezyonların ayırıcı tanısında MRG ve BT incelemeleri faydalı olabilir.

4. Kemik sintigrafisi: Kemik sintigrafisi tüm vücudu aynı anda taradığından pratik olmakla beraber, osteoblastik aktivitenin düşük olduğu lezyonları saptayamayabilir. Kemik

sintigrafi metastatik lezyonları direkt grafiden 3 ay önce ve 2 mm çapındayken saptayabilir. Kemik sintigrafisi metastazlara duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgülüğü yeterli değildir. Çünkü travmatik kırıklar ve inflamasyon yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca radyoaktif madde kullanılması nedeniyle bu tür incelemeler her hastanede yapılamamaktadır. Pür litik lezyonlar sintigrafide görüntülenemez, blastik olmayanlar için kullanışsız olabilir. Kemik sintigrafisinde en sık Teknesyum 99 m (99m Tc) kullanılır.

18 FDG-PET duyarlılığına ilişkin analizler, 99m Tc kemik sintigrafisi ile saptanmayan erken, küçük kemik lezyonlarının doğru olarak saptandığını göstermiştir (82).

5. Biyokimyasal göstergeler: Kemik sintigrafisinin her zaman metastazı göstermemesi ve sintigrafide görülen her lezyonun her zaman metastaz lehine alınmaması nedeniyle kemik metabolik belirleyicilerinin tanı ve izlemdeki etkinliklerine yönelik çalışmalara hız verilmiştir. Bu belirleyiciler kemik yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak gruplandırılmıştır. Kemikte osteolitik lezyonlarla giden kanserlerde kemik yıkım; osteosklerotik lezyonlarla giden kanserlerde ise özellikle kemik yapım belirleyicilerinin yükseldiği gösterilmiştir (83,84,85,86,87)

Son çalışmalar kemik rezorpsiyon belirteçlerinin, kemik yapım hızını, hastalığın ilerleme riskini ve litik lezyonu olan hastalarda fraktür potansiyelini öngörmede yararlı olduğunu göstermektedir (85,86,87). Bu çalışmalarda NTx'in klinik seyirle korelasyonu olan, kemik rezorpsiyonunun duyarlı bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir. NTx, CTx ve PYD kemik metastazlarının tanısında faydalı olabilir. NTx atılımı ve klinik seyri arasında korelasyon olsa da, prognoz ya da tedaviye yanıt yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir gösterge olduğu kesin gösterilememiştir (86). Tablo-1'de Kemik yapım ve yıkım belirteçleri verilmiştir.

Tablo 1 Kemik yapım ve yıkım belirteçleri (markerleri)

Kemik Yapım Belirleyicileri	Kemik Yıkım Belirleyicileri
TALP (Total Alkelen Fosfataz)	Kalsiyum
BAL (Kemik Sipesifik Alkelen Fosfataz)	Hidroksipirolin
Osteokalsin	Pridinolin (PYD) ve Deoksipridinolin
PICP (Tip1 prokollojen karboksiterminal peptit)	NTx (N terminal telopeptidler)
PINP (Tip1 prokollojen aminoterminal peptit)	CTx (C terminal telopeptidler)

6. Kemik Mineral Dansitometre (BMD): Dansitometre cihazları, X veya gamma ışınlarının kemik ve yumuşak dokuda farklı soğurulması ile standart kalibrasyonun kıyaslanarak kemik mineral içeriğini ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD: Bone mineral density) ölçen cihazlardır. Eski jenerasyon cihazlarda ilk önce ışın olarak gamma ışınları ve ışın kaynağı olarak radioizotoplar kullanılmaktaydı. Bu cihazlara tek foton veya çift foton absorpsiyometri cihazları denilmekteydi. BMD; MRG (yüksek rezolüsyonlu MRG), Bilgisayarlı Tomografi (Kantitatif BT), Radyoizotoplar, X-ışını (SEXA ve DEXA) ve Ultrason kullanılarak ölçülebilir.

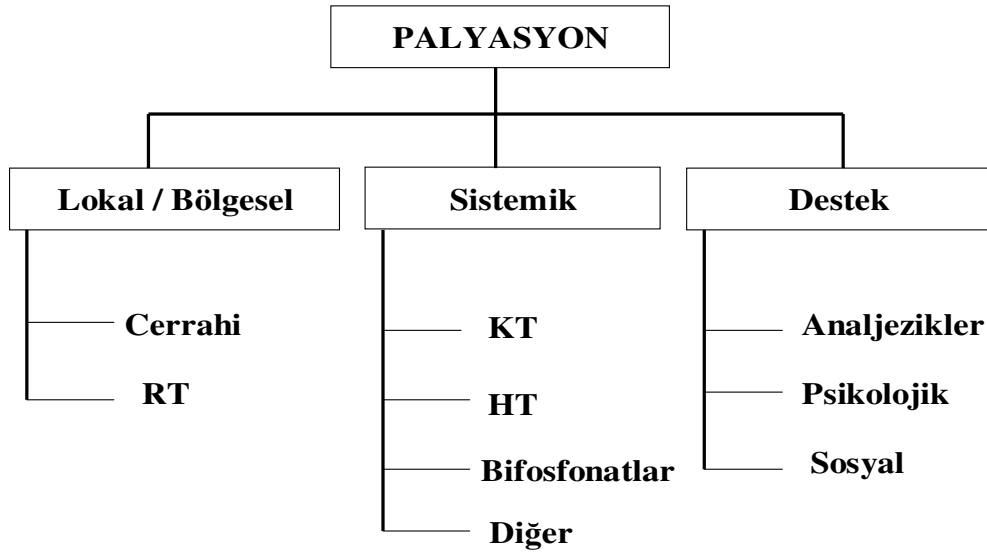
Yeni kuşak BMD cihazları çift enerji kullanmaktadır. Bu yeni kuşak cihazlara dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA veya DEXA) cihazları denilmektedir.

BMD cihazları çoğunlukla osteoporozun belirlenmesi, tedavisi ve takibinde kullanılır. Kemik kanserlerinin tedavi sonrası dansitedeki değişikliklerini, radyoterapinin doz-fraksiyon şemalarının etkinliğini subjektif olarak değerlendiren yöntemler arasında kemik dansite ölçümleri diğer yöntemlere göre daha subjektif bulgular vermekle beraber bu yönde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

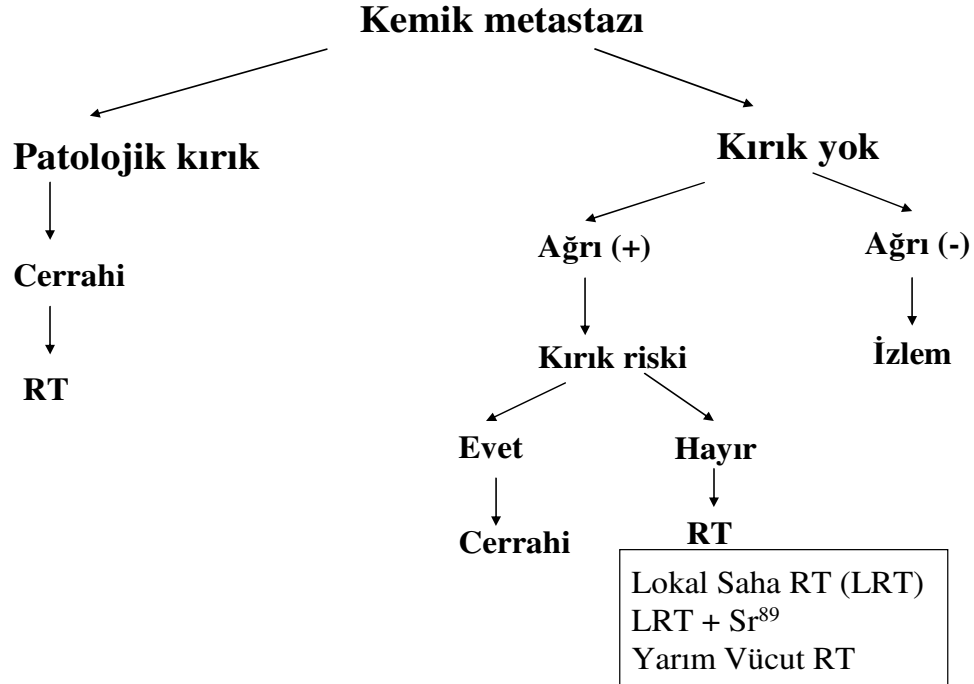
V. Tedavi:

Sadece kemik metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım 24 ay, 5 yıllık sağ kalım %20 dir. Farklı primer tümörlere göre hayat beklentisi farklıdır. İnternal fiksasyon yapılan bir çalışmada kemik metastazlı prostat kanserlerinde ortalama sağkalım 29,3 ay, meme kanserinde 22,6 ay, böbrek kanserinde 11,8 ay iken akciğer kanserinde 3,6 ay olarak bulunmuştur (88). Başka organ metastazı olmayan sadece kemik metastazlı meme kanserinde 5 yıllık sağkalım %45, ortalama sağ kalım 52 ay olarak bulunmuştur (89). Kemik metastazlarında tedavinin amacı yaşam kalitesini yükseltmek, yaşam süresini uzatmak, mobilitayı ve fonksiyonları iyileştirmek, ağrı palyasyonu, patolojik kırık gelişimini azaltmaktır.

Kemik metastazlarının tedavisinde sistemik tedavi (kemoterapi, hormonoterapiler, bifosfonatlar, radyonüklit tedavi), lokal tedaviler (cerrahi, radyoterapi) ve destek tedavileri kullanılır.



TEDAVİ ALGORİTMASI



a) Sistemik tedavi

Kemoterapi, hormonoterapi ve radyoizotoplar direkt antitümör etki gösteren ajanlar olup, bifosfonatlar ve kalsitonin tümör hücrelerinin açığa çıkışını özellikle osteoklastları engelleyerek etkili olurlar.

Kemoterapi-Hormonoterapi: Sistemik tedaviye (KT, hormonoterapi, immunoterapi) karar vermek için öncelikle tümörün histopatolojik tipi bilinmeli, ikinci olarak da kemikte patolojik fraktür riski olmamalıdır. Küçük hücreli akciğer karsinomu, NHL, HL, testiküler karsinom ve tüm küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler KT'ye oldukça sensitiftir. KT'ye orta düzeyde sensitif olan tümörler ise meme karsinomu, over karsinomu ve germ hücreli karsinomlardır. Bu grupta sistemik tedaviyle tam cevap daha azdır (76).

Meme kanserlerinde ileri evreli östrojen ve progesteron reseptörleri (+) olan hastalarda endokrin tedavisi ile %30-60 arasında cevap elde edilmiştir (B-76). Meme kanseri ve sadece kemik metastazı olan olgulara multi ajan KT (5-fluorourasil, doxorubicin, and cyclophosphamide) verilmiş, KT sonrası %7 tam cevap, %52 parsiyel cevap ve %32 stabil cevaplar elde edilmiştir (76). Geniş multisentrik bir çalışmada değişik endokrin tedavi ajanları (megasterol asetat, tamoksifen, aminoglutemid, dexometazon, hidrokortizon ve fluoxymesterone), plasebokolda pamidronat kullanılmıştır. Parsiyel cevap oranı %21, %32 oranında da stabil cevap gözlenmiştir (76).

Kemoterapi: Kemik metastazlı olgularda genellikle endokrin tedavi sonrası direnç görüldüğü durumlarda devreye sokulur. İstisnai durumlar ise İnflamatuvar Ca, hızlı progresif hastalık ve hayatı tehdit eden organ tutulumudur.

Bifosfonatlar: Osteoklastlar aracılığıyla oluşan kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Osteoporoz dahil çeşitli benign veya malign kemik hastalıklarında, paget hastalığı ve tümörün yol açtığı osteolizin tedavide kullanılırlar.

Bifosfonatlar inorganik pirofosfat deriveleridir. Kemiğin osteoklastik rezorpsiyon olan bölgelerinde yoğunlaşır, kalsiyuma bağlanır (Ca PO_4) ve kemiğin rezorpsiyonunu inhibe ederler. Böylelikle serum Ca seviyesini düşürürler.

Meme kanserlerinde litik kemik metastazı ve lokalize kemik hassasiyeti olanların tedavisinde rutin olarak kullanılır. Tek semptomatik kemik metastazında radyoterapi ile palyasyonu takiben, tedaviye bifosfonat ile devam etmenin yararlı olduğu gözlenmiştir (91). Akciğer kanseri, renal hücreli kanser ve baş-boyun kanserindeki kemik metastazları ve hiperkalsemi de kullanımları ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (90).

Analjezikler: Kanser tedavisinde kullanılan tedavi stratejisi Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından ayrıntılı şekilde belirlenmiştir. Merdiven sistemi adı verilen bu stratejiye göre basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir.

Bu amaçla uygulanan üç basamaklı merdiven sisteminde kullanılan standart üç ajan aspirin ve benzeri nonsteroid antienflamatuarlar, kodein ve morfindir. Adjuvanlar ise, sekonder analjezik adını alır ki bunların başında trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve kalsitonin gelir.

Radyonüklid tedaviler: Eksternal radyoterapi sonrası yanıt alınamayan, ağrılı, yaygın blastik kemik metastazlarında radyonüklid tedavi uygulanabilir. Tedaviye başlamak için hastanın yaşam beklentisi 3 aydan fazla , lökosit sayısı 2400'den fazla, trombosit sayısında 100000'den fazla olmalı. Kontrendike olduğu durumlara; patolojik kırık, mekanik instabilite durumu, kord basısı varlığı, sintigrafide tutulum belirgin değilse, yaşam beklentisi 6 haftadan az ise, geniş kemik destrüksiyonlu alanlar varsa, renal ve karaciğer fonksiyonları iyi değilse, hiperkalsemi varsa radyonüklid tedavi yapılmaz. Hastaların %10'unda geçici ağrı alevlenmesi görülür. İkinci haftadan sonra analjezik etki belirginleşir. Hematolojik toksisite 4-8 hafta sürer, tüm değerlerin normale dönmesi 6 ayı alabilir. Radyonüklid tedavide düşük enerjili beta yayan stronsiyum, renyum ve fosfor en sık kullanılan izotoplardır.

Osteoblastik metastazlarda osteolitiklere göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır. Eksternal RT'ye radyonüklid ilavesinin etkisi araştırılmış, ağrı yanıtı ve analjezik gereksiniminde her iki kol arasında anlamlı bir fark bulunmamış, ciddi hematolojik toksisite saptanmıştır (92).

b) Lokal tedaviler:

Cerrahi tedavi: Patolojik fraktür gelişen veya fraktür gelişme riski bulunan, spinal kord basısı olan ve mobilizasyonunu sağlamak için cerrahi uygulanır. Spinal kord basısı acil tedavi edilmelidir). Yüksek doz kortikosteroid hemen başlanmalı ve 12 saat içinde cerrahi müdahaleye başlanmalıdır.

Fiksasyon ağrısı azaltır, iyileşmeyi hızlandırır, profilaktik fiksasyon fraktürü önler, fonksiyon kaybını ve fraktürün kaynamama riskini azaltır. Cerrahi uygulama endikasyonlar:

- 1) Hayat beklentisi 6 haftadan uzun ise,
- 2) Hasta medikal olarak cerrahiyi tolere edebilecekse,
- 3) Planlanan işlemin mobilizasyonu kolaylaştıracağı bekleniyorsa,
- 4) Lezyonun proksimal ve distalindeki kemiğin kalitesi fiksasyon cihazını destekleyebilecekse,
- 5) Kortikal kemiğin %50'sinden fazlası hasar gördüyse,
- 6) Proksimal femurda lokalize 2.5 cm veya daha büyük lezyon varsa,
- 7) Ağırlık taşıyan diğer kemiklerdeki litik lezyonlarda,
- 8) Küçük trokanterin patolojik ayrılma kırığı,
- 9) Yeterli dozda RT'ye rağmen ağrı devam ediyorsa,
- 10) Progresif spinal daralma, destrüktif spinal deformite, kırık ve çökme,
- 11) Radikülopatiye bağlı progresif veya kontrol edilemeyen semptomlar varlığında cerrahi uygulanır.

Radyoterapi: Kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon (%65–85 reossifikasyon, %50–80 ağrı palyasyonu) yöntemi radyoterapidir (32). Kemik metastazlarında radyoterapinin amacı ağrıyı ortadan kaldırmak, lokal tümör büyümesini önlemek, patolojik kırık gelişimine engel olmaktır. Multiple metastazlarda öncelik ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ve çok ağırlı olan kemiklerdir.

Kemikte radyoterapi sonrası kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşur. Daha sonra gelişen proliferatif fibröz doku bu hücrelerin yerini alır. Kaybolmuş fibröz stromada kollajen fibrilleri toplanır ve kan akımı artar. Bu yumuşak kollajen fibriller yumağı zamanla kalsifiye, mineralize olur. Osteoblastik aktivite kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Sonuçta ağrı yapının yerini lameller kemik dokusu alır. Radyoterapinin tamamlanmasından 3–4 hafta sonra rekalsifikasyonun radyolojik bulguları görülür. Normal kemik yapısı remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (31). Radyoterapi ile tümör büyümesi engellenirken rekalsifikasyon, remineralizasyon ve ağrı palyasyonu da sağlanmış olur. Radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesinde radyolojik değerlendirme ağrıya göre objektif bir yöntemdir.

Kemik metastazlı hastalarda en sık karşılaşılan problem ağrı olup, tolere edilmesi zor bir semptomdur. Gerek ağrının kendisi gerekse sebep olduğu genel durum bozukluğu, hareket kısıtlılığı, oluşabilecek patolojik kırık-kompresyon yaşam kalitesini ve performans durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (32,33). Ağrı palyasyonu nedeni; tümörde küçülme, kemik hücrelerinin etkilenecek kimyasal ağrı mediatörleri salgılaması, erken dönemde inflamasyonun azalması ya da geç dönemde radyoterapiye sekonder kalsifikasyon ve ossifikasyon gelişmesi olabilir (34).

Kemik metastazları hematopoetik dokudan daha radyorezistan olduğu için radyoterapiden kemik iliği çok etkilenir. Sistemik tedavi planlanan hastalarda kemik iliği alanlarına dikkat edilmelidir.

Lokal sahalardan radyoterapi verilirken kullanılan optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişkendir. Yapılan pek çok randomize çalışmada ağrı palyasyonları arasında bir fark görölmemiştir. Ancak palyasyonun süresi, kırık riskinin fazlalığı, metastaz sayısı, lokalizasyon, hareketlilik, tedavinin oluşturabileceği yan etkiler ve diğer tedavilerle etkileşim gözönüne alınarak hastanın hayat beklentisine ve genel durumuna göre radyoterapinin doz, fraksiyon şeması ve tedavi volümü belirlenir. Kemik metastazlı hastaların çok şiddetli yakınmaları olmakla birlikte başka metastazları yoksa hayati tehlike göstermezler ve yakınmaları ile yaşarlar. Yaşam beklentisi uzun olan örneğin kemik metastazlı meme kanserinde yapılacak tedavinin palyasyon süresi uzunluğu ve radyoterapinin akut etkileri kadar geç yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. En çok kullanılan doz şemaları: 10fr×3 Gy'den 30 Gy, 5fr×4 Gy'den 20 Gy veya 1X8Gy uygulamalarıdır. Tek doz uygulamalarında eğer yeterli palyasyon elde edilmezse bir hafta sonra tekrar tek doz 8 Gy verilebilir.

Vertebra metastazlarında birer alt ve üst vertebra sahaya dahil edilir. Servikal vertebralar iki lateral alandan, dorsal vertebralar derinliğe göre tek arka veya ön-arka, lumbal vertebralar ön-arka karşılıklı paralel sahalardan ışınlanır. Kostalar ve kranium ağırlık taşımadığı için öncelikli ışınlanan kemiklerden değildir ve ağrı yakınması varsa ışınlanır.

Kosta RT sinde elektron ve tanjansiyel foton kullanılır. Kranial metastazlarda ise tabuler kemiğin özelliği nedeniyle tüm kafatası ışınlanmalıdır. Uzun kemiklerde bloklu alanlar tercih edilmelidir. Metastazın bulunduğu kemik bütünüyle RT sahasına alınmaya

çalışılır. Pelvik kemiklerde iki tarafta multipl metastazlar varsa tüm pelvis RT sahasına alınır. Ancak dikkat edilmesi gereken RT'nin kemik iliği baskılamasıdır. Pelvik, kranial ve sternal RT'ler kemik iliğini çok etkiler ve kemoterapi sırasında hastaya çok gerekli olacak kemik iliği alanlarını daraltır.

Wu ve ark. 16 prospektif randomize (18,19,25,33,34,35,36,37,45,46,47,50,51,52,53,54) çalışmayı; ağrı palyasyonu, ağrısız geçen süre, akut yan etkiler, tekrar ışınlama gereksinimi, patolojik fraktür gelişimi açısından değerlendirmişlerdir. Analizler yapılırken kategoriler tek fraksiyonda farklı dozlar, multipl fraksiyonda farklı dozların yanı sıra tek ve multipl fraksiyonların birbiriyle karşılaştırılmasını yapmışlardır (55). Sonuçta, tek yada multiple fraksiyon uygulanmasının ve tek fraksiyonda 4 yada 8 Gy uygulanmasının ağrı yanıtında istatistiksel bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Ortalama ağrısız geçen süre 11–12 hafta olup, tek yada multipl fraksiyon arasında fark bulamamışlardır. Radyobiyojik eşdeğer doz BED cinsinden 35Gy'nin üstünde ise ağrısız geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, tekrar radyoterapi uygulanım gereksinimi Radyobiyojik olarak düşük dozlarda arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde patolojik fraktür gelişiminin fraksiyon sayısı ve doz azaldıkça arttığını tespit etmişlerdir (55).

Sonuç olarak (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy. Londra, Nisan 2000);

- Tek fraksiyon ya da multipl fraksiyon şemalar ağrı palyasyonunda eşit olarak etkindir.
- Omurilik basısı veya patolojik kırık olmayan olgularda tek doz 8 Gy etkili ve uygun bir tedavidir.
- Tek fraksiyon RT uygulanan olgular daha çok tekrar ışınlamaya gereksinim gösterirler.
- Başlangıçta yanıt alınan olgular tekrar ışınlamaya daha iyi yanıt verirler ve bu olgularda yine tek fraksiyon uygulanabilir.

Geniş saha; vücudun alt veya üst yarısında yaygın olarak görülen metastazlarda yarım vücut ışınlaması uygulanabilmektedir. 6-10 Gy yarım vücut ışınlaması sonrası hastaların % 60-80'inde 2 gün içinde yanıt alınmakta ve bu yanıt ortalama 15 hafta devam etmektedir. Erken dönemde şiddetli bulantı, kusma, ishal gibi yan etkiler yanında özellikle agresif kemoterapiler alan hastalarda görülen, yaklaşık 2-3 hafta sonra peak yapan yaşamı tehdit eden şiddetli myelosupresyon da görülmektedir.

Sekiz Gy tek fraksiyonda yarım vücut ışınlamasının, 3 Gy'lik 10 fraksiyon lokal radyoterapiye eklenmesinin hastalığın ilerlemesi ve reirradiasyon gerekliliğine etkisi RTOG çalışmasıyla araştırılmış ve kombine tedavinin daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Buna karşın yarım vücut ışınlaması alan hastalarda ciddi myelosupresyon ve buna bağlı hospitalizasyon gereksinimi, visseral organ toksisitesi, özellikle kemoterapi alan bazı hastalarda sürekli hospitalizasyonu gerektiren ağır klinik durumlara neden olduğundan kullanım alanı sınırlıdır.

Tek doz yarım vücut ışınlamasının birçok küçük alana göre ağır palyasyonunda daha etkili ve çabuk olduğu gösterilmiştir (93). Tek doz yarım vücut ışınlamasını, radyonüklid tedaviyle karşılaştıracak olursak ağır yanıtının yarım vücut ışınlamasında 1-2 gün gibi daha kısa zamanda elde edilir; halbuki radyonüklid tedavide ilk günlerde aksine ağır alevi görülüp yanıt 10-21 gün sonra ortaya çıkar ve 6. haftada peak yapar (94). Tek doz yarım vücut ışınlamasında geçici de olsa daha fazla gastrointestinal sistem toksisitesi görülür (95). Radyonüklid tedavide ise 10 gün - 3 ay arasında şiddetli granülopeni ve trombositopeni görülebilir.

D. GEREKÇE ve YÖNTEM

Nisan 2005 ile Nisan 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran 34 osteolitik kemik metastazlı olgu 2 farklı doz-fraksiyon şemasına gruplanarak palyatif radyoterapi programına alınmıştır. Olgulara tabakalandırma yapılmadan 5frx4 Gy ve 10frx3 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulanmıştır. Çalışmamız G.Ü.T.F etik kurulundan onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo-2'de, edilmeme kriterleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-2 Olguların çalışmaya alınma kriterleri
• Yaşın 18 ve üzeri olması • Histolojik olarak primer malignitesi kanıtlanmış ve tek ya da multipl kemik metastazı olması • Kemik metastazlarının osteolitik olması • Tüm hastaların bifosfonat alıyor olması • Performans durumu: Karnofsky 50 – 100 olması • Yaşam beklentisi: 6 aydan fazla olması • Hasta tarafından yazılı bilgilendirilmiş olurun imzalanmış olması

Tablo-3 Olguların çalışmaya alınmama kriterleri

- Daha önce aynı bölgeye radyoterapi almış olması
- Performans durumu: Karnofsky < 50 olması
- Yukarıdaki kriterlere uymayan kemik metastazlı olgular
- 2 haftadan kısa süre önce geçirilmiş major cerrahi operasyon, travma ve derin biopsi öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon varlığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığının olduğu durumlar
- Hastanın çalışmayı sürdürmesine engel olacak sosyal ya da psikolojik bozukluğun olması

Çalışmaya alınan olgulara Radyoterapi öncesi yapılan işlem ve tetkikler Tablo-4’de gösterilmiştir

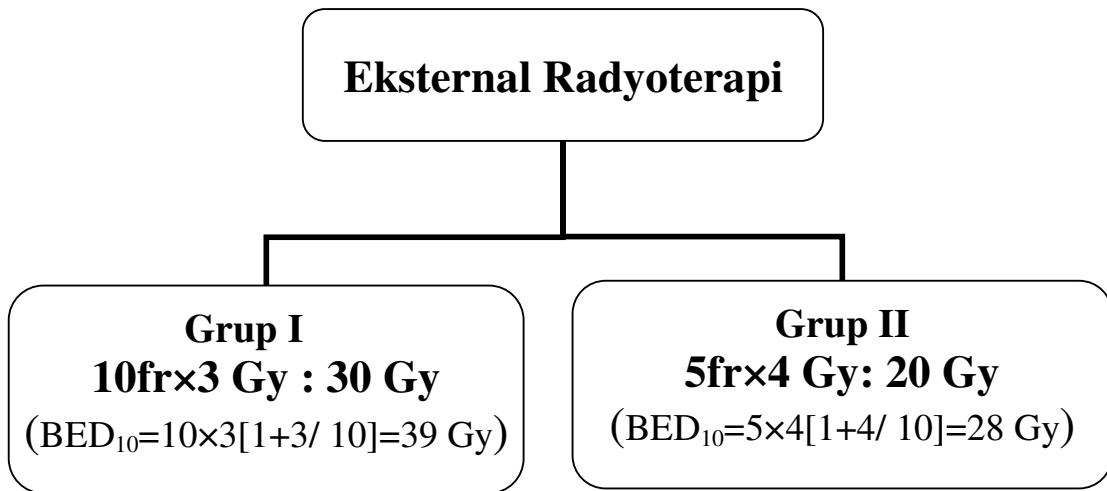
Tablo-4 Radyoterapi öncesi yapılan işlem ve tetkikler

- Demografik veriler (yaş, cinsiyet, vs), tıbbi hikâye ve fizik muayenesi.
- Ağrının değerlendirilmesi (VAS skalası)
- Böbrek ve karaciğer fonksiyonu gösteren rutin biyokimyasal testler
- RT öncesi ve RT sonrası 6. ay KMD (Kemik Mineral Dansitometre) ile lezyon bölgesi (RT tedavi alanı) dansitesi değerlendirilerek izlem formuna kaydedilmesi.
- Kemik sintigrafisi ve yerleşim yerine bağlı olarak ilgili radyolojik ve biyokimyasal testler.

Çalışmada kullanılan 2 farklı doz fraksiyon şeması (5fr×4 Gy - 10fr×3 Gy), Kemik Mineral Dansitometre ölçümü, ağrı yanıtı ve hastaların performansı yönünden karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

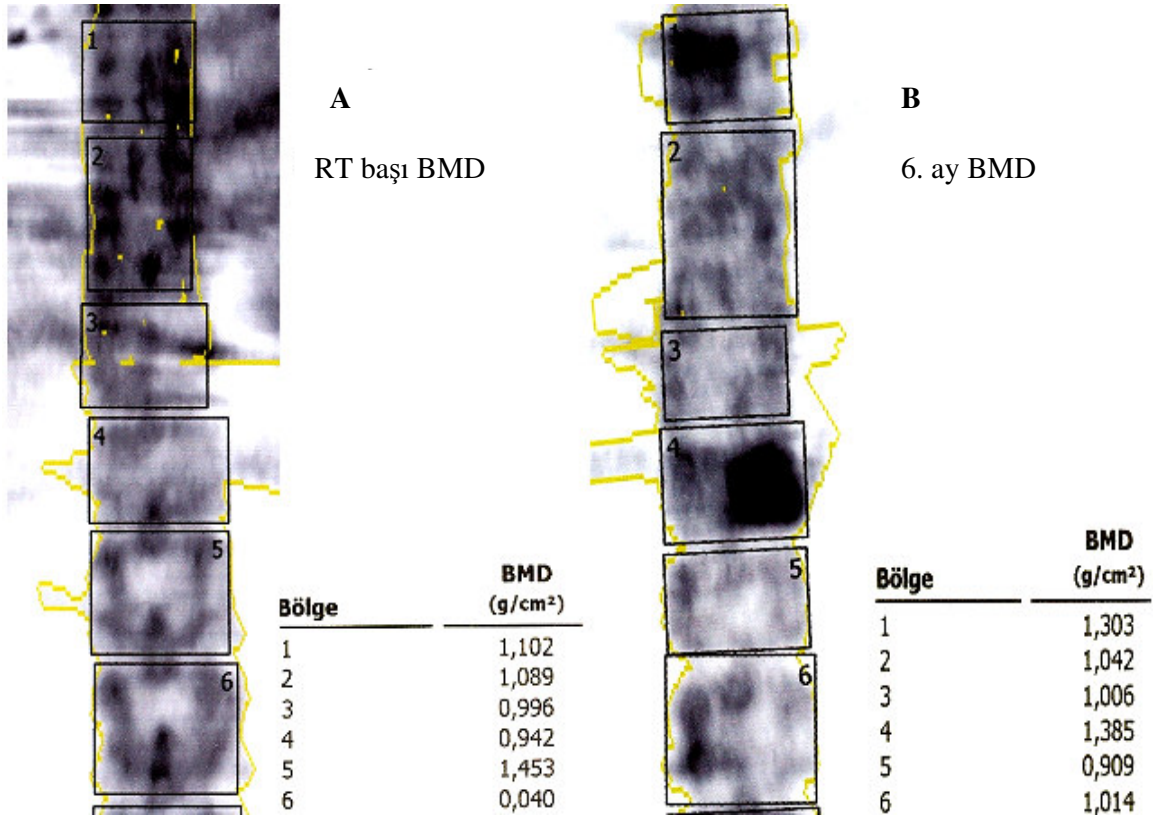
Radyoterapi

Tedavi Eksternal radyoterapi şeklinde, Co-60 (Cobalt-60) teleterapi (Theratron 780C) veya Lineer Akseleratör (GE Saturne 41, 43) cihazları ile uygulanmıştır. Radyoterapi tedavi alanları simulatörde radyolojik olarak tespit edilen litik sahaya - metastazın olduğu bölge yada her yönden en az 3 cm marj olacak şekilde - karşılıklı paralel sahalardan uygulandı. Vertebra metastazlarında, bir alt ve bir üst tutulmamış vertebra alana dahil edilerek tek posterior sahadan ışınlama yapıldı. Servikal vertebralar iki paralel lateral alandan ışınladı. Radyoterapi dozu karşılıklı paralel alanlarda orta hattan, vertebralarda lokalizasyona göre 4-6 cm derinlikte hesaplanarak uygulandı. Gruplara göre Radyoterapi doz-fraksiyon şeması ve biyolojik eşdeğer dozu (BED) aşağıda gösterilmiştir. Konvansiyonel doz fraksiyon şemasında BED hesabında α/β oranı 10 olarak alındı ($BED_{10} = n d [1 + d / (\alpha/\beta)]$).

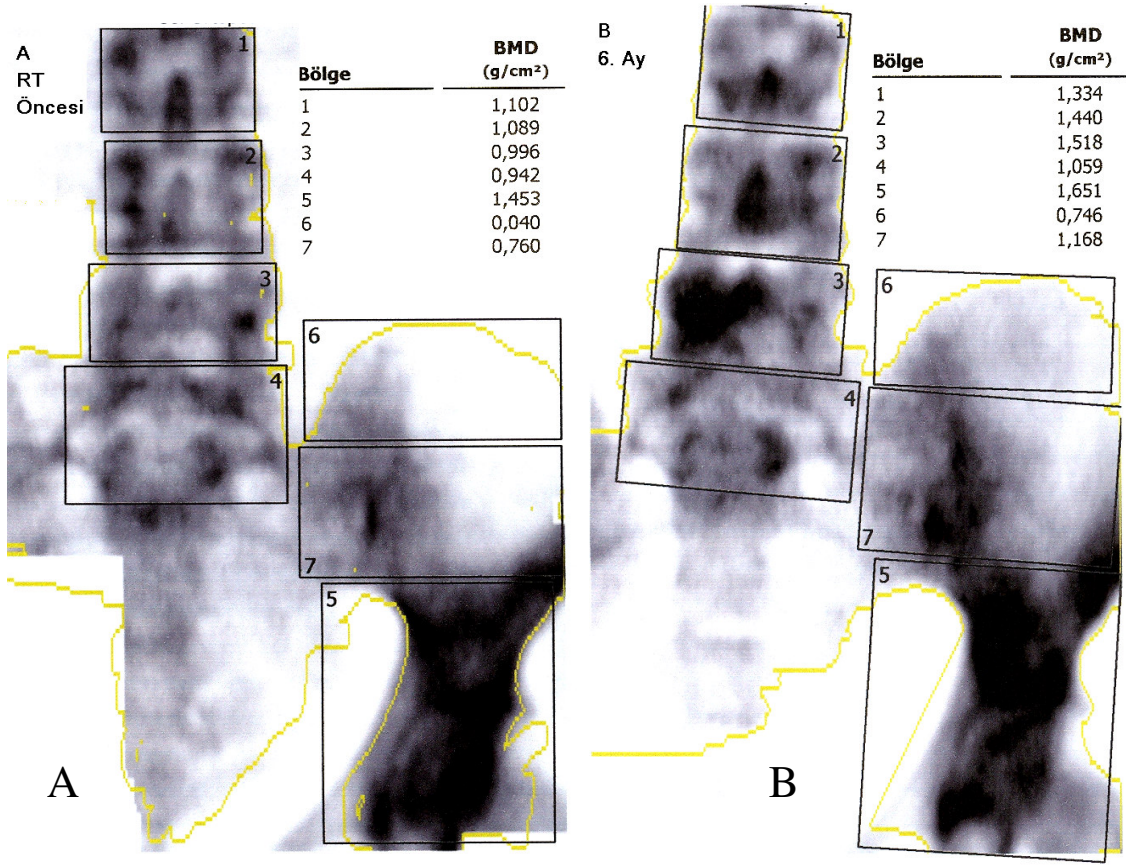


Kemik Mineral Dansitometre

Çalışmamızda tedavi volümü içinde kalan litik ve normal kemik volümlerinden tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra olmak üzere iki kez Kemik Mineral Dansitometre ile kemik mineral yoğunluğunu (BMD= Bone mineral density) ölçümü yapıldı (Şekil-2,3). BMD ölçümlerinde RT tedavi alanları küçük sahalara bölündü, böylelikle RT öncesi ve 6. ayda karşılaştırılabilinecek sahaların ölçümleri elde edildi (Şekil-1,2). Bu ölçümlerde LUNAR marka, DPX-NT model 76 kV, 3 mA'lık Kemik Yoğunluk Ölçüm cihazı kullanıldı. Dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (DXA) ile ölçüldü.



Şekil-2 RT Öncesi (A) ve 6. Ay (B) Kemik Mineral Dansitometre (BMD) ölçümleri

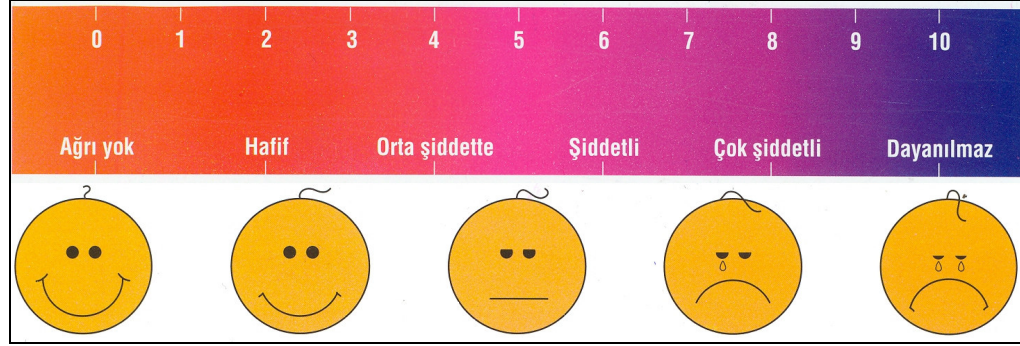


Şekil-3 RT Öncesi (A) ve 6. Ay (B) Kemik Mineral Dansitometre (BMD) ölçümleri

Ağrı değerlendirilmesi

Subjektif özellikte olması nedeni ile değerlendirilmesi sorun olan ağrının şiddetinin değerlendirilmesini sağlamaya yönelik değişik ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda Sayısal skalası, Kategori skalası ve Görsel Kıyaslama skalalarının kombinasyonu olan VAS ağrı skalası kullanıldı (Şekil-4).

Aşağıdaki VAS skalası her hastaya verilerek hasta tarafından radyoterapinin birinci gününden itibaren 15. güne kadar günlük olarak her gün aynı saatte ve son olarak da 45. gün olmak üzere değerlendirilerek forma kaydedildi.



Şekil-4 VAS ağrı değerlendirme skalası

Tüm hastalara 2. kontrollerinde “Ağrı Dindirme ve Memnuniyet Skalaları” dolduruldu (Şekil-5).

<u><i>Ağrının Dindirilmesi:</i></u> %0 - %10 - %20 - %30 - %40 - %50 - %60 - %70 - %80 - %90 - %100 Ağrı hiç dinmedi Ağrı tümüyle dindi											
<u><i>Memnuniyet:</i></u> Size yapılan ağrı tedavisinden ne kadar memnun oldunuz ? 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 Hiç memnun olmadım Çok memnun oldum											

Şekil-5 Ağrı Dindirme ve Memnuniyet Skalaları

Performans Düzeyi

Hastaların performanslarını değerlendirmek için Karnofsky performans skalası kullanıldı (Tablo-5). Radyoterapinin birinci günü (I), 1,5 ay sonra (II) ve 6. ayda (III) olmak üzere üç kez değerlendirildi.

Tablo-5 Karnofsky performans durumu (ECOG-PS skalası)

Skor	Performans düzeyi
100	Normal
90	Normal aktivite, minör bulgular
80	Gayretle normal aktivite, bazı bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz
60	Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir
50	Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir
40	Özel bakım yardım gerekir
30	Ciddi şekilde yardım ve hastanede kalış gerekli
20	Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekli
10	Ölmek üzere, fatal seyir
0	Ölü

Tüm hastalara ya RT ile birlikte ya da öncesinde Bifosfonat başlanmıştı. RT sonrası takipte de bifosfonat kesilmeden kullanıma devam edildi. Bifosfonat başlanmayan ya da RT sonrası kullanımı kesilen hastalar çalışma dışı tutuldu.

İstatistiksel incelemeler

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ölçümlerimiz normal dağılım şartlarını sağlamadığından dolayı iki grup arasındaki değerlendirmeler Mann Whiyney U test ile; ikiden fazla tekrarlayan ölçüm karşılaştırmaları Friedman Test ile bunun post hoc karşılaştırmaları ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi

E. BULGULAR

Histopatolojik olarak malignensi tanısı olup kemik metastazı olan 34 hastaya 10fr × 3 Gy ve 5fr × 4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uygulandı. Gruplar arası tabakalama yapılmadı. Birinci grupta kemik metastazlı 18 hastaya 10fr× 3Gy RT uygulandı. İkinci grupta ise 16 kemik metastazlı hastaya 5fr×4 Gy RT uygulandı.

Tüm hastaların ilk kontrolleri RT'nin başında yapıldı. İkinci kontrol ortalama $1,5 \pm 0,2$ (%95 C.I.= 1,3 – 2) ay ve üçüncü kontrol $5,5 \pm 0,3$ (%95 C.I = 5,3–6,5) ay sonra yapıldı. Aşağıdaki tabloda genel ve gruplar bazında ortalama ikinci ve üçüncü kontrol süreleri gösterilmiştir (Tablo-6). Gruplar arasında ikinci ve üçüncü kontrol süreleri yönünden istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo-6 Genel ve gruplar bazında ortalama kontrol süreleri

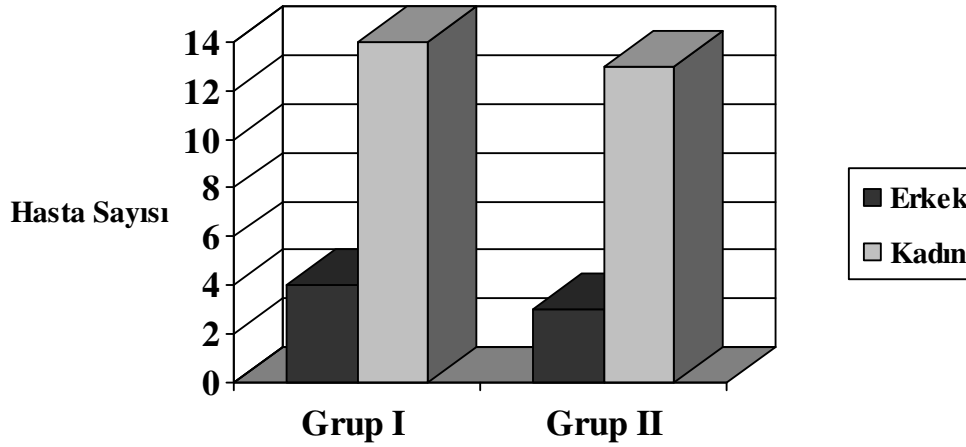
Ortalama Kontrol Süresi	Tüm Gruplar	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)
İkinci Kontrol	$1,5 \pm 0,2$ Ay (%95 C.I.=1,3–2)	$1,5 \pm 0,2$ Ay (%95 C.I.=1,1–1,9)	$1,8 \pm 0,3$ Ay (%95 C.I.=1,2–2,4)
Üçüncü Kontrol	$5,9 \pm 0,3$ Ay (%95 C.I.=5,3–6,5)	$5,6 \pm 0,3$ Ay (%95 C.I.=5– 6,2)	$6,2 \pm 0,6$ Ay (%95 C.I.=5,1–7,4)

Hastaların tüm grupta yaşları 30 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş $50,9 \pm 2$ ((%95 C.I.=46,8–55) idi. Gruplar bazında ise Grup I'de $47,9 \pm 2,8$ (%95 C.I.=42–54) ve Grup II'de $54,2 \pm 2,8$ (%95 C.I.=48,3–60,1) yıldı. İki grup arasında hastaların yaş ortalaması, 50 yaş üstü ve altı olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.1$ - $p>0.089$)

Tüm hastaların 7'si (% 20,6) erkek, 27'si (%79,4) kadındı. Gruplar bazında ise Grup I'de 4'ü (%22) erkek, 14'ü (%77,8) kadın ve Grup II'de ise 3'ü (%18,8) erkek, 13'ü (%81,3)' kadındı. İki grup arasında hastaların cinsiyeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1$)(Şekil-6)

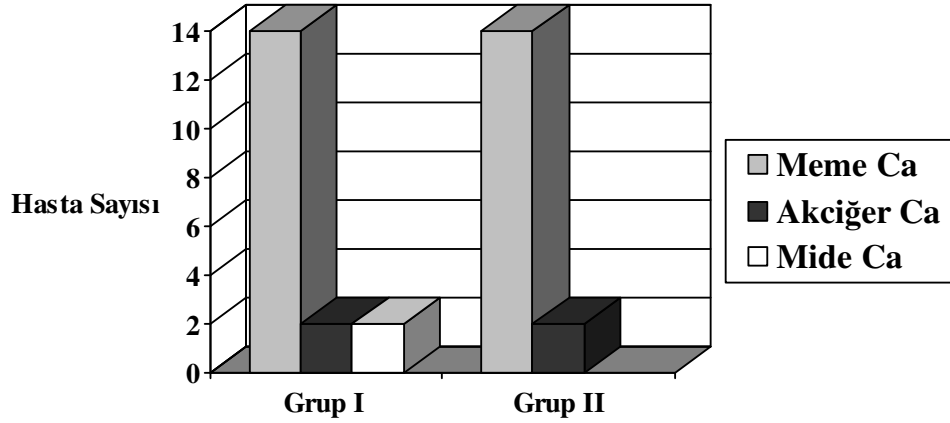
Yaş ve cinsiyetlerin iki grupta homojen dağılım gösterdiği görülmektedir.

Şekil-6 Hastaların cinsiyete göre dağılımları



Tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımında; 28 olgu (%82,4) Meme Ca, 4 olgu (%11,8) Akciğer Ca ve 2 olguda (%5,9) Mide Ca tanısı almıştır. Gruplar bazında ise; Grup I'de 14 olgu (77,8) Meme Ca, 2 olgu (%11,1) Akciğer Ca ve 2 olguda (%11,1) Mide Ca'dan oluşmaktadır. Grup II ise 14 olgu (%87,5) Meme Ca ve 2 olguda (12,5) Akciğer Ca'dan oluşmaktadır. İki grup arasında hastaların primer tümör tipinin histolojik dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.4$)(Şekil-7)

Şekil-7 Hastaların histopatolojik özelliklere göre dağılımları



İzole kemik metastazı 26 olguda (%76,5) gözlenmiştir, diğer 8 (%23,5) olgunun 4'ünde (%11,5) karaciğer, 1'inde akciğer, 1'inde beyin ve 2'sinde diğer organ metastazı saptanmıştır. İki grup arasında hastaların kemik metastazı dışında uzak organ metastazı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=1$).

Radyoterapi başında 25 (%73,5) hastada ağrı vardı. Grup I'de 14 hastada (%77,8) ve Grup II'de ise 11 hastada (%68,8) RT başında ağrı vardı. İki grup arasında hastaların tedavi öncesi ağrı varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.6$).

Radyoterapi öncesinde tüm hastalar Zoledronik asit kullanıldı. RT sonrası ikinci ve üçüncü kontrollerde 10 (%29,4) olgunun Bifosfonat tedavisinde değişikliğe gidilmiştir. İki grup arasında Bifosfonat kullanımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.5$).

Çalışmanın başlangıcında 10 (%29,4) hasta sistemik KT ve 11 (32,4) hasta hormonal tedavi alıyordu. İki grup arasında KT ve hormonoterapi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.2$, $p>0.4$).

Çalışmanın başlangıcında 17 (%50) hastanın kemik metastazları RT tedavi volümü içinde kalırken, 17 (%50) hastada RT tedavi volümü dışında kemik metastazı odakları vardı. İki grup arasında RT tedavi volümü içinde veya dışında kalan kemik metastazı odakları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.5$)

Radyoterapinin birinci gününde olguların Karnofsky performans skalası (ECOG-PS) ile performansı, VAS skalası yönünden ağrının derecesi ve Kemik Mineral Dansinometre (BMD) ölçümü açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.154$, $p>0.123$, $p>0.297$)

Gruplar arası tabakalanma yapılmamasına rağmen yaş, cinsiyet, kontrol süreleri, primer tümör tipi, kemik metastazı dışında başka organ metastazı varlığı, RT alanı dışında kemik metastaz odağı olup olmaması, Bifosfonat tedavisindeki değişiklikler, Kemoterapi, Hormonoterapi, ECOG-PS, ağrı VAS skalası ve BMD ölçümleri yönünden gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi ile fark yoktu ($p>0.05$). Tablo-7’de RT öncesi grup özellikleri verilmiştir.

Tablo-7 RT öncesi grupların genel özellikleri

Parametreler		Tüm Gruplar	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P* Değeri
Yaş		50,9 ± 2 (%95 C.I=46,8-55)	47,9 ± 2,8 (%95 C.I=42-54)	50,9 ± 2 (%95 C.I=46,8-55)	>0.1
50 Yaş	Üstü	18	8	10	>0.089
	Altı	18	12	6	
Cinsiyet	Erkek	7	4	3	1
	Kadın	27	14	13	
Primer tümör tipi	Meme	28	14	14	>0.4
	Akciğer	4	2	2	
	Mide	2	2		
Kemik dışı organ metastazları varlığı		8	4	4	>0.4
RT başında ağrı varlığı		25	14	11	>0.6
RT alanı dışında kemik metastazı varlığı		17	8	9	>0.5
Kemoterapi		10	7	3	>0.198
Hormonoterapi		11	7	4	>0.388
RT başı ECOG-PS		84,5 ± 1,3 (%95 C.I=81,7-87,3)	85 ± 1,2 (%95 C.I= 82,4-87,6)	85 ± 2,2 (%95 C.I=46,8-55)	>0.73
RT başı ağrı VAS		3,5 ± 0,5 (%95 C.I=2,6-4,4)	3,81 ± 0,6 (%95 C.I=2,6-3,8)	3 ± 0,7 (%95C.I=1,4-4,6)	>0.4
RT başı Litik kemik BMD ölçümü		1,040 g/cm ² ± 0,048 (%95 C.I=0,94-1,13)	0,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I=0,888-1,107)	1,087 g/cm ² ± 0,086 (%95 C.I=0,905-1,269)	>0.29
RT başı normal kemik BMD ölçümü		0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I=0,853-1,063)	0,986 g/cm ² ± 0,068 (%95 C.I=0,843-1,13)	0,926 g/cm ² ± 0,08 (%95 C.I=0,755-1,098)	>0.77

P*=Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi

Kemik Mineral Dansitometre (BMD) Ölçümleri:

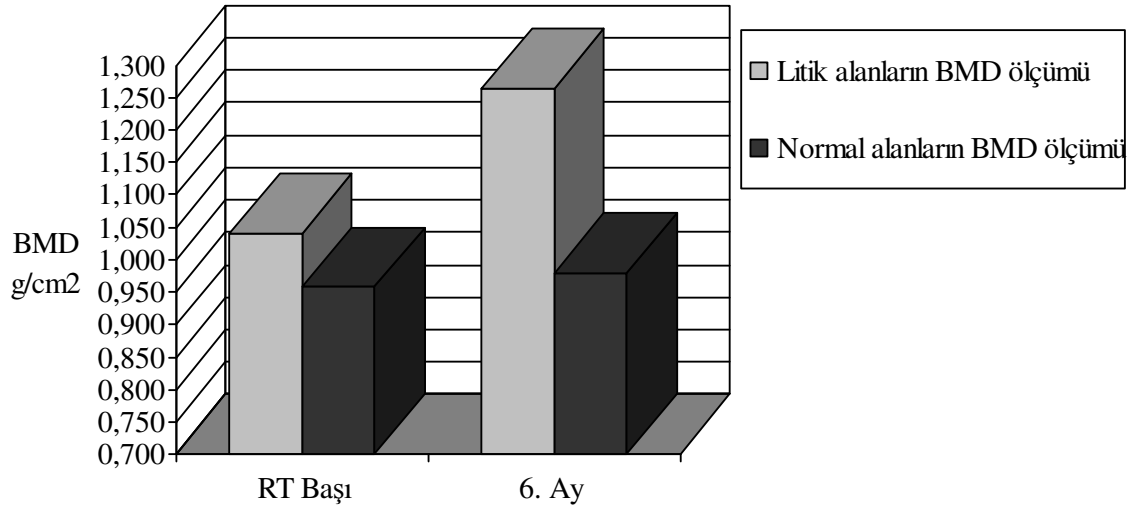
TümTüm olguların RT tedavi alanı içerisine giren litik ve normal kemik alanlarının BMD ile g/cm^2 cinsinden değerleri ölçüldü. Radyoterapi başlanmadan ölçülen litik kemik metastazlarının ortalama BMD değerleri $1,040 \text{ g/cm}^2 \pm 0,48$ (%95 C.I=0,94–1,13) olarak bulundu. RT tedavi alanı içindeki normal kemiklerin ortalama BMD değeri ise $0,958 \text{ g/cm}^2 \pm 0,051$ (%95 C.I=0,853–1,063) olarak ölçüldü.

Tablo-8 B Tüm grubun ortalama BMD değerlerine göre dağılımı

RT alanları	Tüm Grup BMD (n=34)		P değeri (Wilcoxon Signed Ranks)
	RT Öncesi BMD g/cm^2	6. Ay BMD g/cm^2	
Litik kemik alanları	$1,040 \text{ g/cm}^2 \pm 0,48$ (%95 C.I=0,94–1,13)	$1,264 \text{ g/cm}^2 \pm 0,055$ (%95 C.I=1,151–1,378)	<0.0001
Normal kemik alanları	$0,958 \text{ g/cm}^2 \pm 0,051$ (%95 C.I=0,853–1,063)	$0,980 \text{ g/cm}^2 \pm 0,051$ (%95 C.I=0,876–1,080)	>0.05*
P değeri (Mann-Whitney U)	>0.5	<0.01	

* P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95’lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

Şekil-8 Tüm grubun RT başı ve 6. ay BMD ölçüm ortalamaları



Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden litik ve normal kemiklerin BMD değerleri tekrar ölçüldü. Litik kemik alanların 6. ayda BMD ile ölçülen ortalama değeri $1,264 \text{ g/cm}^2 \pm 0,055$ (%95 C.I=1,151–1,378) idi. Normal kemik alanlarının 6. ay BMD ortalama değeri ise $0,980 \text{ g/cm}^2 \pm 0,051$ (%95 C.I=0,876–1,080) olarak ölçüldü. Tablo-8 ve Şekil-8’de tüm grubun RT başı ve 6. ay ortalama BMD ölçümleri gösterilmiştir.

Yukarıdaki tablo ve şekilden de görüldüğü gibi tüm grupta RT başı ölçülen litik alanların ve normal alanların BMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.5$). Ancak 6. ayda ölçülen litik ve normal alanların BMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak litik alanlar lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0.0001$). RT alanı içinde kalan litik kemiklerin yine aynı alan içinde kalan normal kemiklere göre 6. ayda BMD ölçümlerinde artış tespit edildi.

RT başı ve 6. ay litik alanların BMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 6. ay ölçümleri lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0.0001$). RT alanı içinde kalan litik kemik alanlarının 6. ay BMD ölçüm değerlerinde RT başındaki BMD ölçümüne göre ortalama $0,225 \text{ g/cm}^2 \pm 0,03$ (%95 C.I=0,161-0,287) artış tespit edildi (%21,6 artış).

Normal kemik alanlarının RT tedavi alanı içinde kalan RT başı ve 6. ay BMD ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$, %95’li C.I çakıştığından dolayı anlamlı kabul edilmedi). Altıncı ay ve RT başı normal alanların BMD ölçümleri arası ortalama $0,021 \text{ g/cm}^2 \pm 0,014$ (%95 C.I=0,007–0,050) fark bulundu ancak anlamlılık tespit edilemedi (%2 artış).

RT tedavi alanı içinde kalan litik kemik alanlarının gruplar bazında RT başı BMD ölçümleri ortalaması; Grup I’de $0,997 \text{ g/cm}^2 \pm 0,052$ (%95 C.I=0,880–1,100) ve Grup II’de

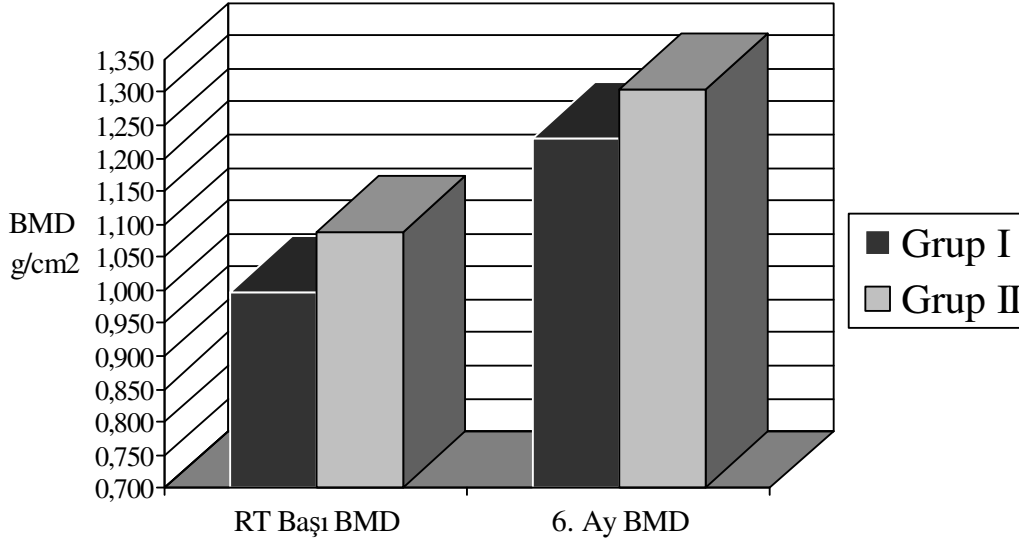
1,087 g/cm² ± 0,086 (%95 C.I=0,905–1,269) olarak tespit edildi. Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden litik kemik alanların BMD değerleri tekrar ölçüldü. Litik kemik alanlarının 6. ay BMD ortalama değerleri Grup I’de 1,230 g/cm² ± 0,051 (%95 C.I=1,120–1,339) ve Grup II’de 1,303 g/cm² ± 0,105 (%95 C.I=1,080–1,527) olarak ölçüldü. Tablo-9 ve Şekil-9’da litik kemik alanlarının RT başı ve 6. ay ortalama BMD ölçümleri gösterilmiştir.

Litik tedavi alanlarında 6.ay ölçümlerinde Grup I’de ortalama 0,233 g/cm² ± 0,053 (%95 C.I=0,121-0,343) BMD’si artış tespit ettik (%23,4 artış). Grup II’de ise 0,216 g/cm² ± 0,031 (%95 C.I=0,151-0,282) BMD’si artış tespit ettik (%19,9 artış). İki grup arasında ortalama BMD artışı yönünden istatistiksel fark bulunamadı (p>0.605).

Tablo-9 Litik kemik alanlarının RT başı ve 6. ay BMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (n=18) (10fr × 3 Gy)	Grup II 8n=12) (5fr × 4 Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı BMD ölçümü	0,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I=0,880–1,100)	1,087 g/cm ² ± 0,086 (%95 C.I=0,905–1,269)	>0.297
6. Ay BMD ölçümü	1,230 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I=1,120–1,339)	1,303 g/cm ² ± 0,105 (%95 C.I=1,080–1,527)	>0.825
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	< 0.0001	< 0.0001	

Şekil-9 Litik alanların gruplara göre BMD ölçümleri



Grup I ve Grup II'nin RT başı litik alanların BMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.297$). Grup I ve Grup II'nin RT sonrası 6. ay BMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan yine anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.825$). Grup I ve Grup II tedavi protokolleri ile radyoterapi sonrası litik kemik dokusunda BMD ölçümlerinde kemik dansitesinde anlamlı artış görülmesine rağmen iki grup arasında cevap yönünden istatistiksel fark bulunamamıştır.

Litik tedavi alanlarının BMD ölçümlerinde, Grup I'de RT başına göre 6. ay BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.0001$). Yine Grup II'de de RT başına göre 6. ay BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.0001$).

Tablo-9 ve Şekil-9'da da görüldüğü üzere bizim çalışmamızda litik kemik alanlarının RT öncesi ve 6. ay BMD ölçümlerinde $10\text{fr}\times 3\text{ Gy}$ ve $5\text{fr}\times 4\text{ Gy}$ 'lik iki tedavi protokolünde de kemik dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptadık. Ancak bu iki tedavi

protokolünün RT sonrası litik alanlardaki kemik dansitesindeki artış yönünden karşılaştırıldığında bir birine üstünlüğü istatistiksel olarak saptanmamıştır.

RT tedavi alanı içinde kalan normal kemik alanlarının gruplar bazında RT başı BMD ölçümleri ortalaması; Grup I'de $0,986 \text{ g/cm}^2 \pm 0,068$ (%95 C.I=0,843–1,130) ve Grup II'de $0,926 \text{ g/cm}^2 \pm 0,086$ (%95 C.I=0,755–1,098) olarak tespit edildi. Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden normal kemik alanların BMD değerleri tekrar ölçüldü. Normal kemik alanlarının 6. ay BMD ortalama ölçüm değerleri; Grup I'de $0,996 \text{ g/cm}^2 \pm 0,065$ (%95 C.I=0,860–1,132) ve Grup II'de $0,962 \text{ g/cm}^2 \pm 0,083$ (%95 C.I=0,786–1,138) olarak ölçüldü. Tablo-10 ve Şekil-10'de normal kemik alanlarının RT başı ve 6. ay ortalama BMD ölçümleri gösterilmiştir.

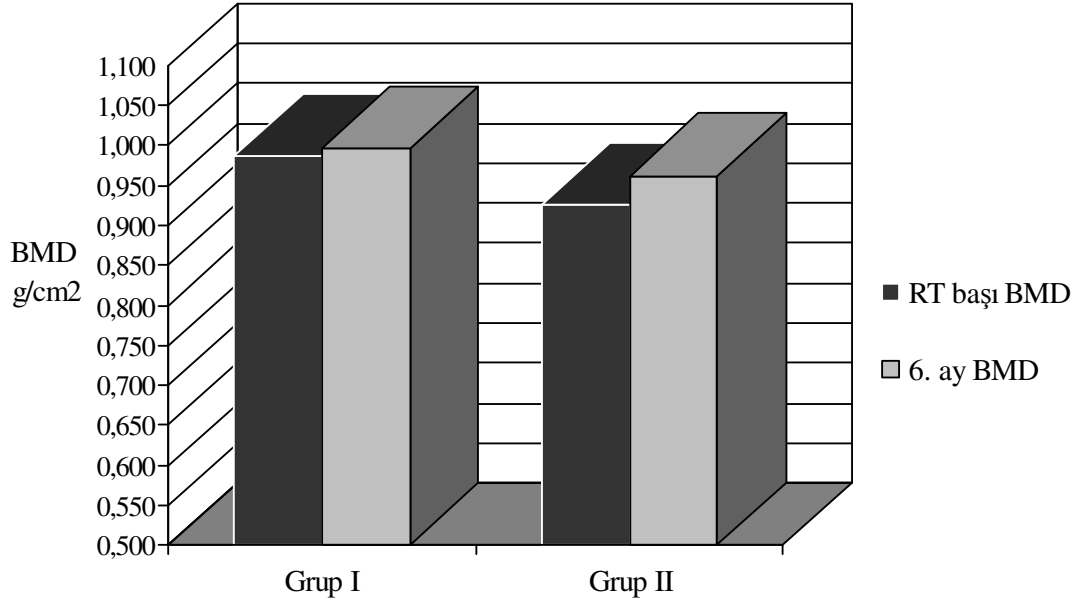
Normal tedavi alanlarının 6. ay ölçümlerinde BMD ortalama değişim oranları; Grup I'de ortalama $0,009 \text{ g/cm}^2 \pm 0,021$ (%95 C.I= -0,035- 0,054) BMD'si artışı (% 0,9 artış), Grup II'de ise $0,035 \text{ g/cm}^2 \pm 0,018$ (%95 C.I= -0,004-0,074) BMD'si artış tespit ettik (% 3,8 artış). İki grup arasında ortalama BMD artışı yönünden fark bulunamadı ($p>0.569$)

Tablo-10 Normal kemik alanlarının RT başı ve 6. ay BMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (n=18) (3×10Gy)	Grup II (n=16) (4×5Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı BMD ölçümü	$0,986 \text{ g/cm}^2 \pm 0,068$ (%95 C.I=0,843–1,130)	$0,926 \text{ g/cm}^2 \pm 0,086$ (%95 C.I=0,755–1,098)	>0.772
6. Ay BMD ölçümü	$0,996 \text{ g/cm}^2 \pm 0,065$ (%95 C.I=0,860–1,132)	$0,962 \text{ g/cm}^2 \pm 0,083$ (%95 C.I=0,786–1,138)	>0.959
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	>0.381	>0.05*	

P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

Şekil-10 Normal kemik alanların gruplara göre BMD ölçümleri



Grup I ve Grup II'nin RT başı normal kemik alanlarının BMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.772$). Yine Grup I ve Grup II'nin 6. ay BMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.959$). Dolayısı ile radyoterapi sonrası Grup I ve Grup II tedavi protokollerinin normal kemik dokusu BMD ölçümleri üzerine istatistiksel olarak katkısı bulunamamıştır.

Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde, RT alanı içine giren normal kemiklerde BMD değerlerinde Grup I'de RT başına göre 6. ay BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p>0.3811$). Yine Grup II'de de RT başına göre 6. ay BMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır ($p>0.05$).

Radyoterapi başı tedavi alanı içindeki normal ve litik kemik alanlarının BMD ölçümleri gruplar bazında karşılaştırıldığında; Grup I ve II'de istatistiksel anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p>0.839$, $p>0.445$). Grup I’de 6.ay normal ve litik alanların BMD ölçümleri karşılaştırıldığında litik alan lehine istatistiksel anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.009$). Yine Grup II’de 6. ay normal ve litik alanların BMD ölçümleri karşılaştırıldığında litik alan lehine istatistiksel anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.0026$).

Radyoterapi ile litik kemik dokusunda tedavi sonrası kemik dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaktadır. Radyoterapi ile litik kemik dokusunda dansiteyi artmasına rağmen RT tedavi alanı içindeki normal kemik dokusunun dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamamaktadır.

Ağrı VAS Skalası Ölçümleri:

Çalışmamızın ikinci bölümünde ağrılı litik metastazı olan olguların; Grup I’de (10fr×3 Gy) 18 olgudan 17’sinin, Grup II’de (5fr×4 Gy) 16 olgudan 12’sinin farklı doz-fraksiyon şemasına cevabını VAS skalası yönünden değerlendirdik. Radyoterapinin uygulandığı ilk günden itibaren 15 gün boyunca günlük daha sonrada 45. gün olmak üzere VAS skalası hastalar tarafından dolduruldu. Tüm olguların gruplar bazında ortalama ağrı skalaları Tablo-11’de gösterilmiştir.

Olgular gruplara ayrılmadan ağrı skalaları yönünden değerlendirildiğinde ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.0001$). İlk altı gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekte, bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma hız kaybetmekle beraber 14. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etmektedir. Ağrıdaki azalmanın 14. gün, 15. gün ve 45. gün ölçümlerinde devam etmediği ve sabit kaldığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Şekil-11,12’de tüm olguların günlere göre ağrıdaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Gruplar bazında ağrı VAS skalsı yönünden değerlendirildiğinde Grup I'de ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.0001$). Ağrıda azalma 2. gün (RT başladıktan bir gün sonra) başlamakta ve 6 güne kadar ağrıda hızlı bir azalma görülmekte, bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma hız kaybetmekle beraber 14. güne kadar istatistiksel olarak anlamlı azalma devam etmektedir. Ağrıdaki azalmanın 14. gün, 15. gün ve 45. gün ölçümlerinde devam etmediği ve sabit kaldığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Şekil-13,14'de Grup I'in günlere göre ağrıdaki değişim grafiği gösterilmiştir.

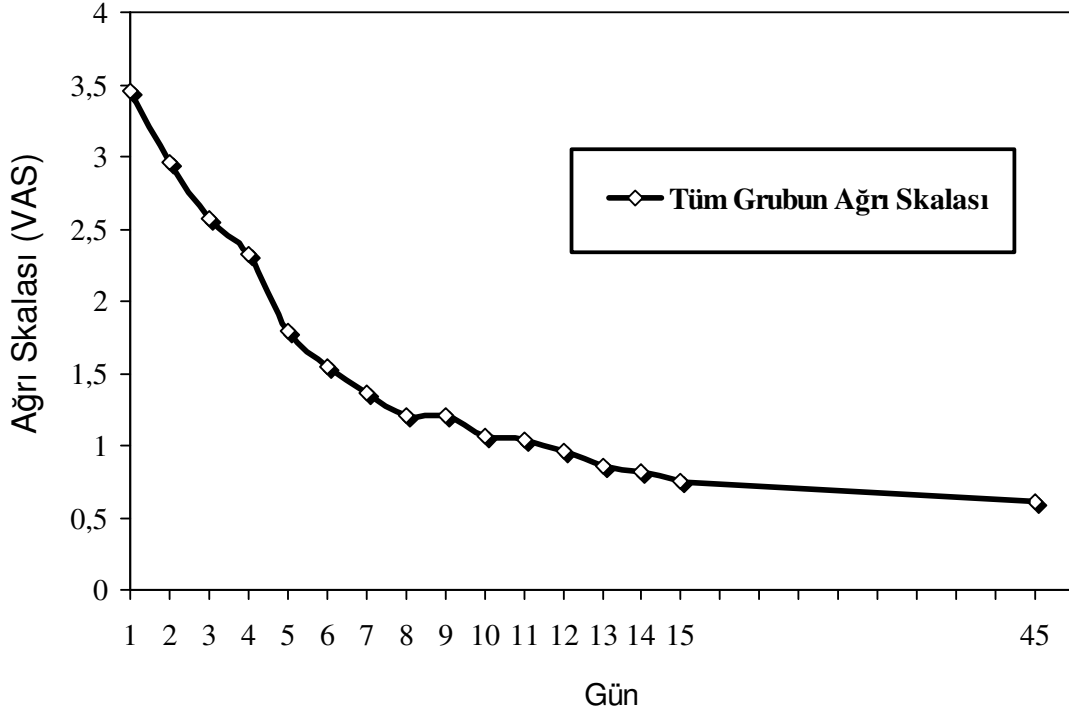
Grup II'de ağrıda istatistiksel anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0.0001$). Ağrıda azalma 2. gün (RT başladıktan bir gün sonra) başlamakta ve 7. güne kadar hızlı bir azalma görülmekte, bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalmanın devam etmediği ve sabit kaldığı istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Şekil-15,16'da Grup II'nin günlere göre ağrıdaki değişim grafiği gösterilmiştir.

Grup I ve Grup II ağrıya cevap yönünden karşılaştırıldığında aralarında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p<0.387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Grup I'de 6. günden sonra da 14. güne kadar ağrıda azalma eğilimi devam etmekte olduğu halde Grup II'de 6. günden sonra ağrıda azalma stabil kalmaktadır. Grup I ve Grup II'de ağrıya cevabın 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) itibaren alınmaya başladığı gözlenmiştir. Şekil-17,18'de Grup I ve Grup II tedavi protokollerinin ağrının değişim grafikleri birlikte gösterilmiştir

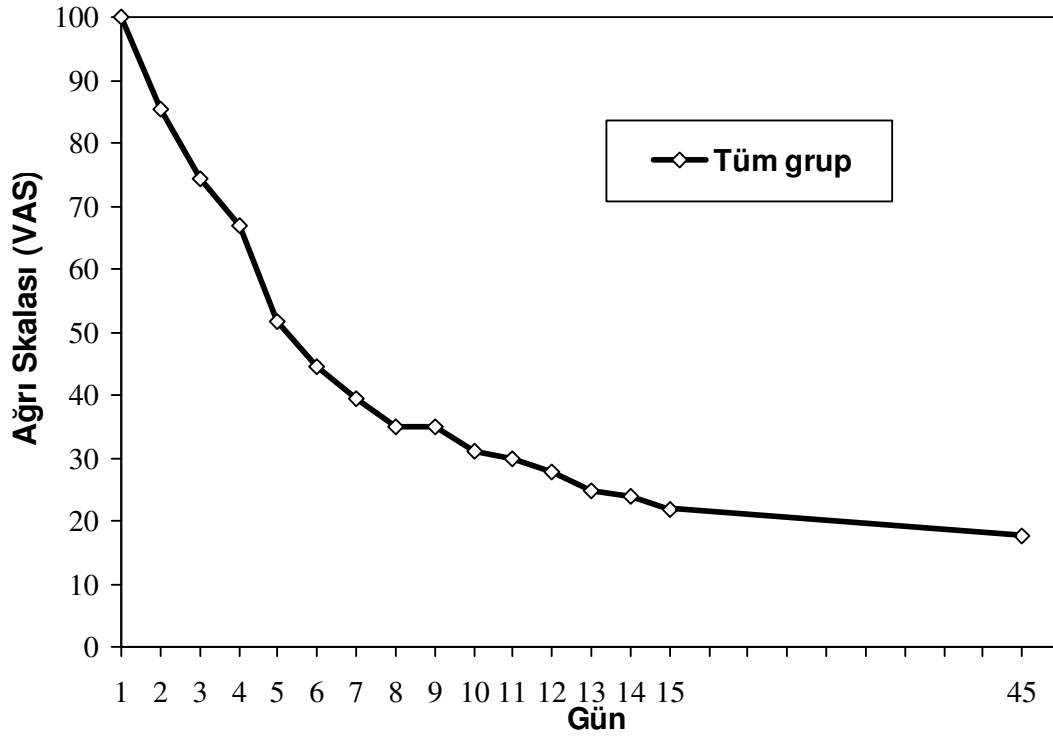
Tablo-11 Hastaların günlere göre ortalama ağrı skalaları dağılımı.

Günler	Tüm Grup	Grup I (n=17) (10fr × 3 Gy)	Grup II (n=12) (5fr × 4 Gy)
1	3,5 ± 0,4 (%95 C.I=2,6–4,4)	3,8 ± 0,6 (%95 C.I=2,6–3,8)	3 ± 0,7 (%95 C.I=1,4–4,6)
2	3 ± 0,4 (%95 C.I=2,2–3,8)	3,1 ± 0,5 (%95 C.I=2–4,2)	2,8 ± 0,7 (%95 C.I=1,3–4,2)
3	2,6 ± 0,4 (%95 C.I=1,8–3,3)	2,7 ± 0,4 (%95 C.I=1,7–3,6)	2,4 ± 0,6 (%95 C.I=1,1–3,7)
4	2,3 ± 0,3 (%95 C.I=1,6–3)	2,5 ± 0,4 (%95 C.I=1,6–3,4)	2 ± 0,6 (%95 C.I=0,8–3,3)
5	1,8 ± 0,3 (%95 C.I=1,1–2,5)	1,9 ± 0,4 (%95 C.I=1–2,8)	1,6 ± 0,5 (%95 C.I=0,4–2,8)
6	1,5 ± 0,3 (%95 C.I=1–2,1)	1,6 ± 0,3 (%95 C.I=0,9–2,4)	1,4 ± 0,5 (%95 C.I=0,4–2,4)
7	1,4 ± 0,3 (%95 C.I=0,8–1,9)	1,5 ± 0,3 (%95 C.I=0,8–2,1)	1,2 ± 0,5 (%95 C.I=0,1–2,2)
8	1,2 ± 0,3 (%95 C.I=0,7–1,7)	1,3 ± 0,3 (%95 C.I=0,7–2)	1,1 ± 0,5 (%95 C.I=0,1–2,1)
9	1,2 ± 0,3 (%95 C.I=0,7–1,8)	1,3 ± 0,3 (%95 C.I=0,6–2)	1,1 ± 0,5 (%95 C.I=0,1–2,1)
10	1,1 ± 0,2 (%95 C.I=0,6–1,5)	1,1 ± 0,3 (%95 C.I=0,6–1,7)	1 ± 0,4 (%95 C.I=0,1–1,9)
11	1 ± 0,2 (%95 C.I=0,6–1,5)	1 ± 0,2 (%95 C.I=0,5–1,5)	1,1 ± 0,5 (%95 C.I=0,1–2,1)
12	1 ± 0,2 (%95 C.I=0,5–1,5)	0,9 ± 0,3 (%95 C.I=0,4–1,5)	1 ± 0,5 (%95 C.I=0–2)
13	0,9 ± 0,2 (%95 C.I=0,4–1,4)	0,8 ± 0,3 (%95 C.I=0,3–1,1)	0,9 ± 0,5 (%95 C.I=-0,1–1,9)
14	0,8 ± 0,2 (%95 C.I=0,3–1,3)	0,8 ± 0,3 (%95 C.I=0,2–1,3)	0,9 ± 0,5 (%95 C.I=-0,1–1,9)
15	0,8 ± 0,2 (%95 C.I=0,3–1,2)	0,7 ± 0,3 (%95 C.I=0,2–1,2)	0,8 ± 0,5 (%95 C.I=-0,2–1,8)
45	0,6 ± 0,2 (%95 C.I=0,2–1)	0,6 ± 0,2 (%95 C.I=0,1–1)	0,7 ± 0,4 (%95 C.I=-0,2–1,5)

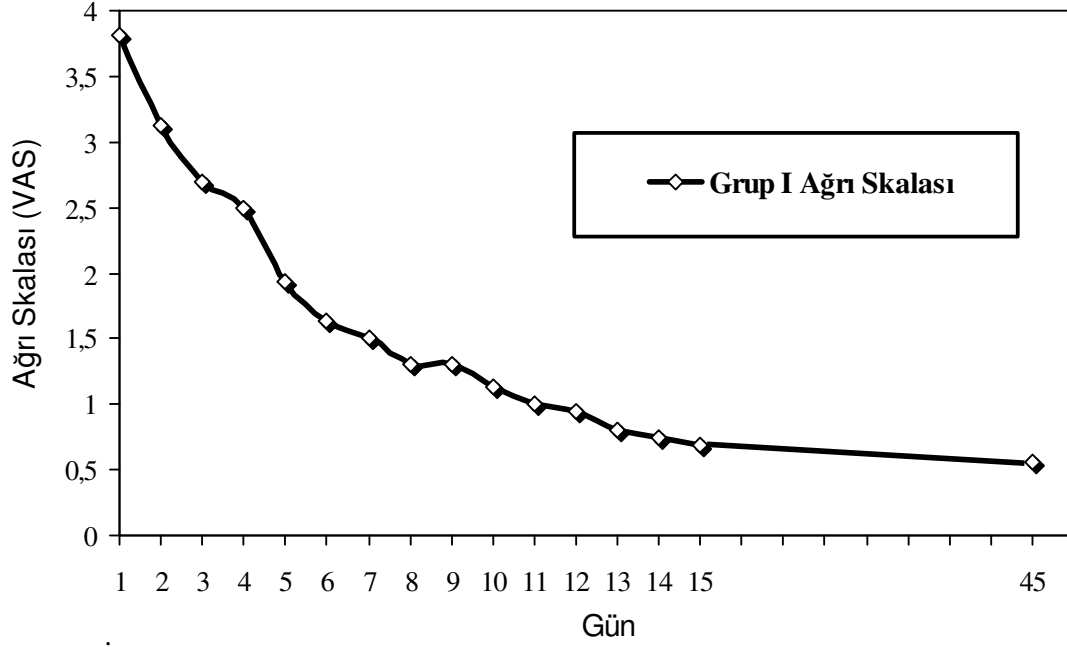
Şekil-11 Tüm olguları günlere göre ağrı VAS skalası değişim grafiği



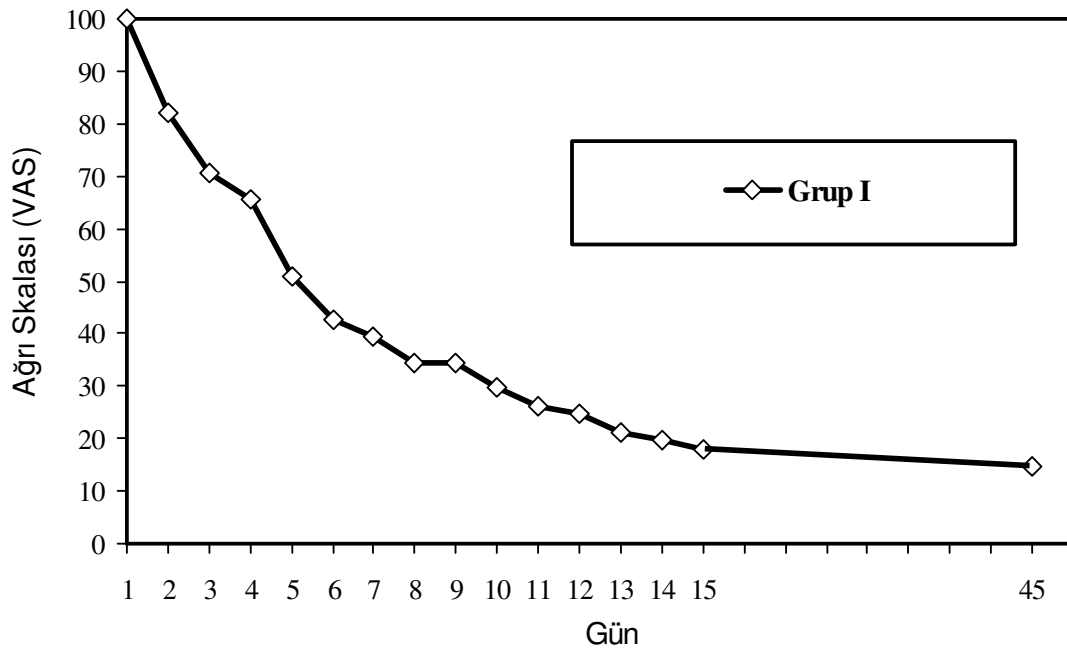
Şekil-12 Tüm olguların günlere göre ağrı değişim yüzdesi grafiği



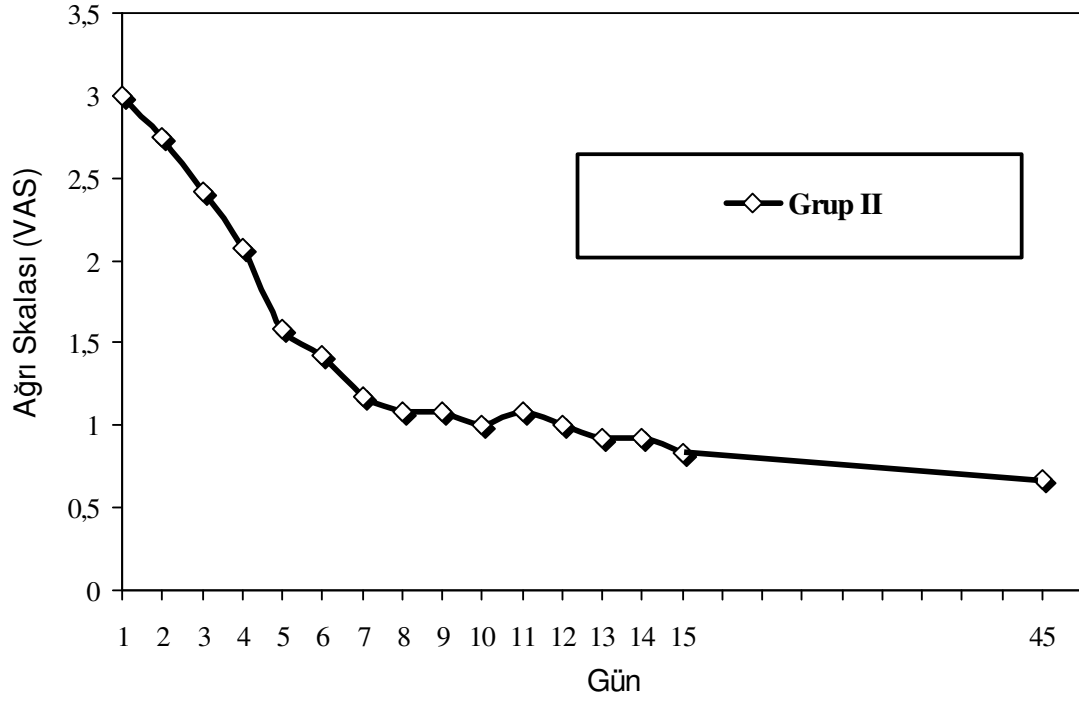
Şekil-13 Grup I'de günlere göre ağrı VAS skalası değişim grafiği



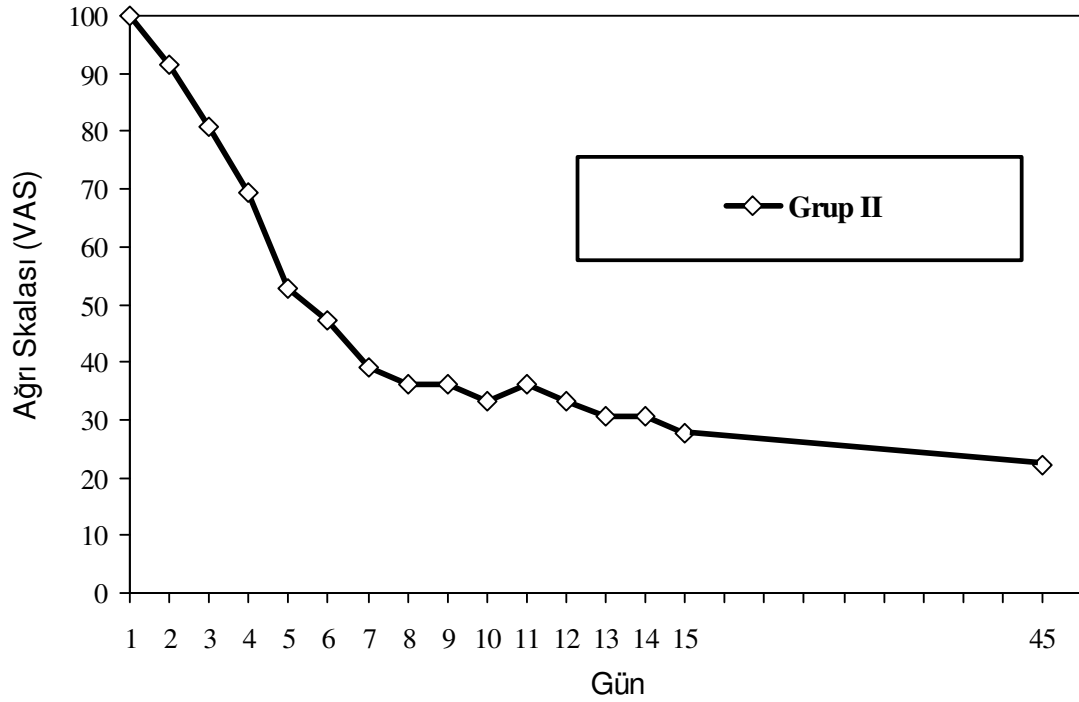
Şekil-14 Grup I'de günlere göre ağrının yüzdesi değişim grafiği



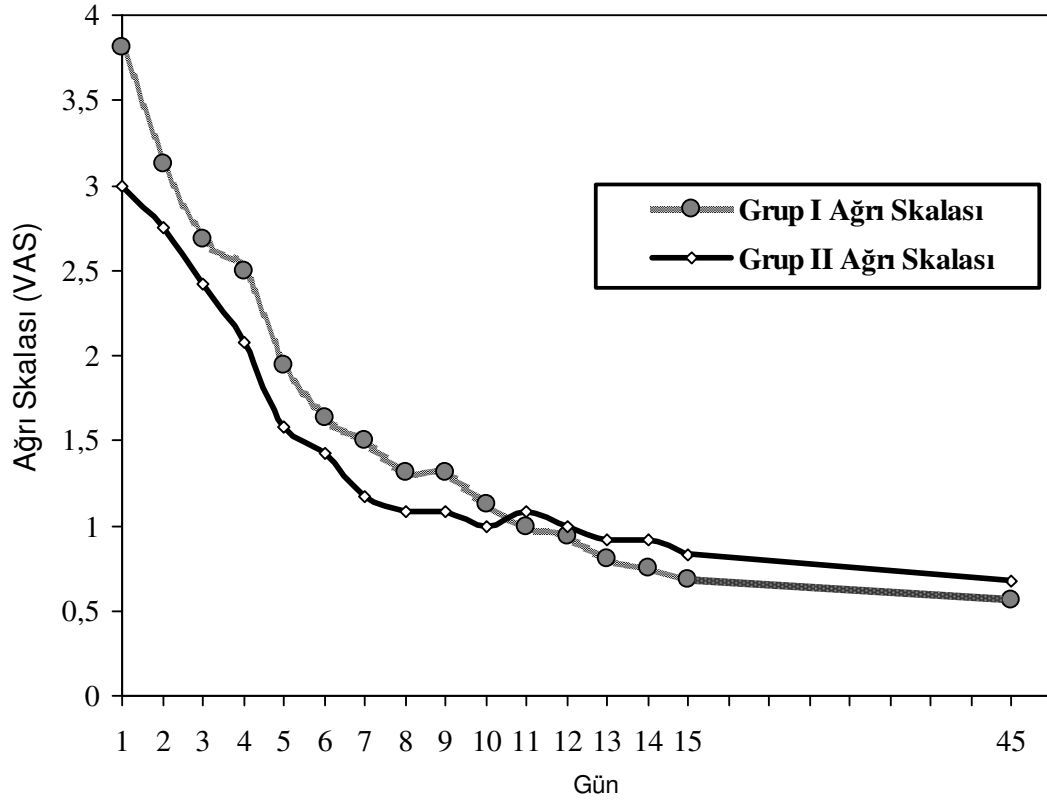
Şekil-15 Grup II'de günlere göre ağrı VAS sakalasısı değişim grafiği



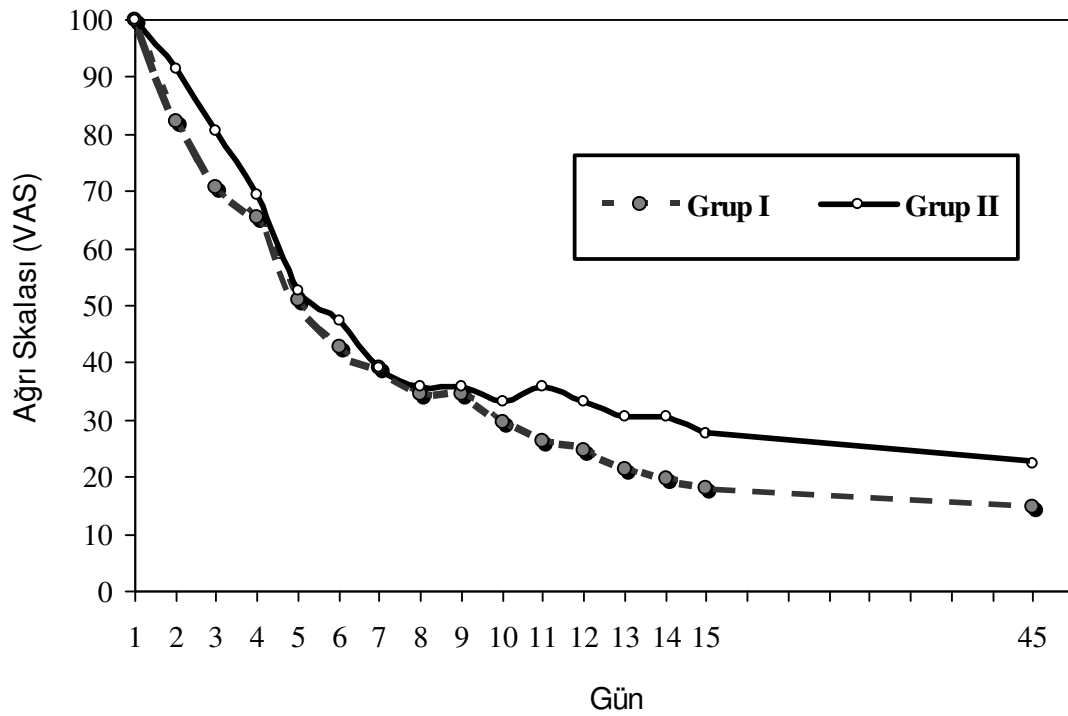
Şekil-16 Grup II'de günlere göre ağrının yüzde değişim grafiği



Şekil-17 Grup I ve Grup II'de günlere göre ağrı VAS skalası değişim grafiği



Şekil-18 Grup I ve II'de günlere göre ağrının yüzde değişim grafiği

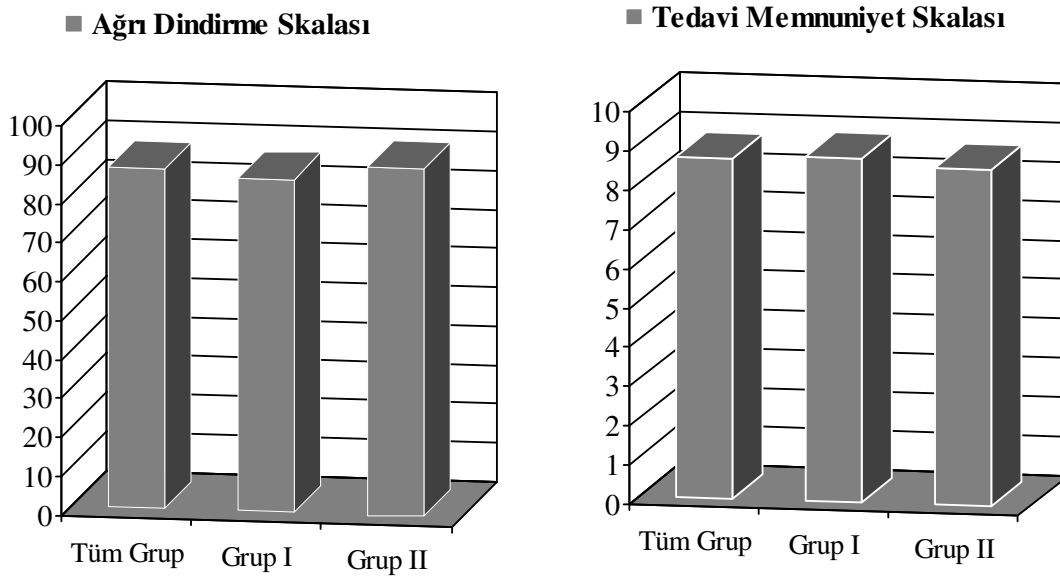


Tüm olgulara 2. kontrollerinde ($1,5 \pm 0,2$ Ay (%95 C.I=1,3–2) ağrı dindirme ve memnuniyet skalaları dolduruldu. Grup I ve Grup II arası ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tablo-12 ve Şekil-19’da ağrı dindirme ve memnuniyet skalaları oranları verilmiştir.

Tablo-12 Ağrı dindirme ve tedavi memnuniyet skalası oranları

	Ağrı Dindirme Skalası (100 üzerinden değerlendirildi)	Tedavi Memnuniyet Skalası (10 üzerinden değerlendirilmiştir)
Tüm Gruplar	$87,4 \pm 2,4$ (%95 C.I=82,4–92,3)	$8,7 \pm 0,3$ (%95 C.I=8,1–9,3)
Grup I	$85,6 \pm 3,4$ (%95 C.I=78,5–92,6)	$8,8 \pm 0,4$ (%95 C.I=7,9–9,6)
Grup II	$89,4 \pm 0,2$ (%95 C.I=81,7–97)	$8,6 \pm 0,4$ (%95 C.I=7,7–9,5)
P değeri	>0.05	>0.05

Şekil-19 Ağrı dindirme ve tedavi memnuniyet skalası oranları



Karnofsky performans skalası değerlendirmesi:

Hastaların performanslarını değerlendirmek için Karnofsky performans skalası (ECOG-PS) kullanıldı. Radyoterapinin başında (I), 1,5 ay sonra (II) ve 6. ayda (III) olmak üzere üç kez değerlendirildi.

Tüm olguların ECOG-PS' değerleri Tablo-13'de verilmiştir. Tüm hastalar için Friedman testinde RT başı ECOG-PS' değerleri ile II. ve III. Kontrol ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0.001$). II. ECOG-PS değerleri ile III. ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlık bulunamamıştır. Hastaların performansı 1,5 ay sonrası kontrollerinde artış göstermektedir, ancak 6. ay kontrollerinde artış devam etmeyip stabil kaldığı gözlemlenmiştir (şekil-20).

Tablo-13 Hastaların ECOG-PS değerlerinin gruplara göre dağılım oranı

Ölçümler	Tüm Grup	Grup I (3×10Gy)	Grup II (4×5Gy)	P Mann Whitney U
ECOG-PS I	85±1,2 (%95 C.I=82,5–87,5)	85±1,2 (%95 C.I=82,4–87,6)	85±2,2 (%95 C.I=80,2–89,7)	0.73 Grup I veGrup II
ECOG-PS II	88,5±1 (%95 C.I=86,4–90,7)	90,6±0,6 (%95 C.I=89,3–91,7)	86,3±2 (%95 C.I=81,9–90,6)	0.043 Grup I veGrup II
ECOG-PS III	88,8±1,3 (%95 C.I=86,3–91,6)	89,4±1,3 (%95 C.I=86,8–92,1)	88,1±2,3 (%95 C.I=88,2–94,9)	0.855 Grup I veGrup II
P Friedman ve Wilcoxon Signed Ranks	I-II-III 0,001 I-II 0,001 I-III 0,005 II-III 0,705	I-II-III 0,001 I-II 0,002 I-III 0,021 II-III 0,317	I-II-III 0,1 I-II 0,317 I-III 0,083 II-III 0,096	

Grup I hastalarda Friedman testinde RT başı ECOG-PS' değerleri ile II. ve III. kontrol ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0.001$). II. ECOG-

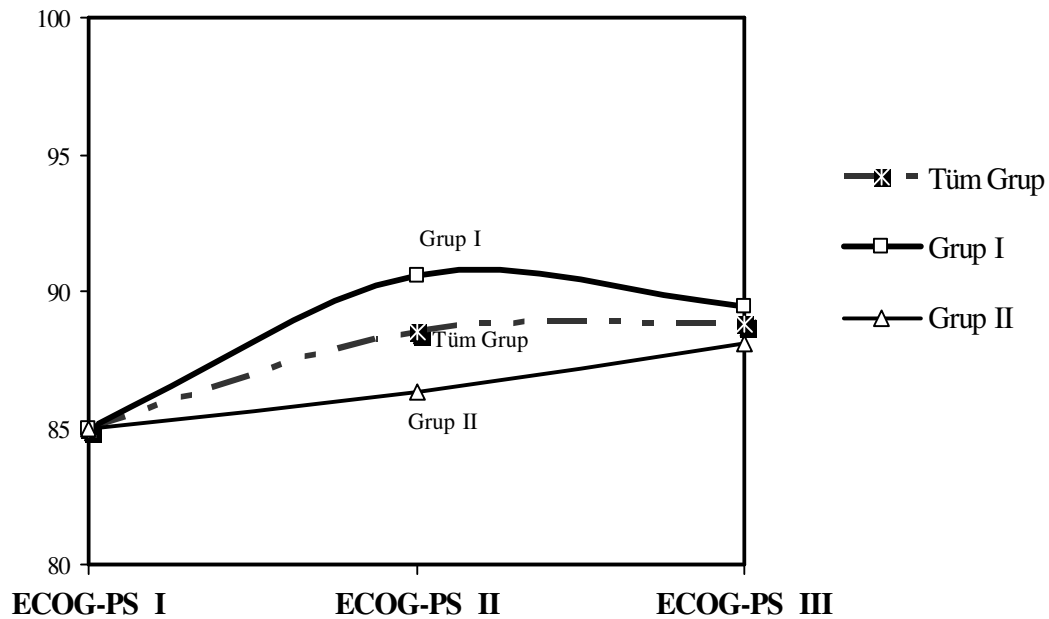
PS değerleri ile III. ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlık bulunamamıştır. Hastaların performansı 1,5 ay sonrası kontrollerinde artış göstermektedir, ancak 6. ay kontrollerinde artış devam etmeyip stabil kalmaktadır.

Grup II hastalarda Friedman testinde RT başı ECOG-PS' değerleri ile II. ve III. kontrol ECOG-PS değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış bulunamamıştır ($p>0.101$). Hastaların RT sonrası kontrollerinde performans artış olmakla beraberler bu artışın istatistiksel anlamı bulunamamıştır.

Grup I tedavi protokolünde RT sonrası performansta istatistiksel olarak anlamlı artış olmaktadır. Performanstaki artış 1,5 ay'dan 6. aya kadar olan sürede stabil kalıp değişmemektedir.

İki tedavi grubu karşılaştırıldığında RT başı ve 6. ay ECOG-PS değerleri arası istatistiksel anlam bulunamamıştır ($p>0.05$). İkinci (II) kontrol ECOG-PS değerleri karşılaştırıldığında Grup I lehine istatistiksel anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p=0.043$).

Şekil-20 Hastaların ECOG PS değerlerini gruplara göre değişim grafiği



F. TARTIŞMA

Kardiyovasküler kökenli hastalıklardan sonra en çok ölüm nedenlerinden biri olan kanser vakalarında sık olarak çıkan kemik metastazları, kanser tedavisinin önemli problemlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Kemik metastazları genellikle primer tümör tanısını takiben, tedavi edilen ya da tedavi altındaki hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda ilk tanı odağı (%22,6) olarak tespit edilebilir, ileri tetkiklere rağmen %30 olguda da primer tümör saptanamayabilir. Kemik metastazlarına yönelik yapılan çalışmaların çoğunda kadınlarda en sık kemik metastazının görüldüğü tümör tipi meme Ca, erkeklerde ise prostat ve akciğer Ca olarak bulunmuştur. Kemik metastazlarının %80'ini meme ve prostat kanserleri oluşturur (4,8,18,30). Çalışmamızda ise tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımı; %82,4 Meme Ca, %11,8 Akciğer Ca ve %5,9'da Mide Ca'dır. Çalışmada prostat Ca'lı olguların olmayışı bu olguların metastazlarının sıklıkla sklerotik nitelikte olmasından dolayıdır. Osteolitik kemik metastazlarının primer tümör tipine göre dağılımı olgu sayımız az da olsa çalışmamızda literatürle benzer oranlardadır.

Kemikte radyoterapi sonrası kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşur. Daha sonra gelişen proliferatif fibröz doku bu hücrelerin yerini alır. Kaybolmuş fibröz stromada kollajen fibrilleri toplanır ve kan akımı artar. Bu yumuşak kollajen fibriller yumağı zamanla kalsifiye, mineralize olur. Osteoblastik aktivite kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Sonuçta ağsı yapının yerini lameller kemik dokusu alır. Radyoterapinin tamamlanmasından 3–4 hafta sonra rekalsifikasyonun radyolojik bulguları görülür. Normal kemik yapısı remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (31). Radyoterapi ile tümör büyümesi engellenirken rekalsifikasyon,

remineralizasyon ve ağrı palyasyonu da sağlanmış olur. Radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesinde radyolojik değerlendirme ağrıya göre objektif bir yöntemdir.

Biz bu bölümde öncelikle ağrılı osteolitik kemik metastazları nedeni ile iki farklı doz-fraksiyon şemasında tedaviye aldığımız hastaların ağrıya cevabını bu konuda daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştıracacağız. Daha sonra farklı fraksiyon şemaları öncesi ve sonrası osteolitik kemik metastazlarında kemik mineral dansitesi üzerindeki değişiklikleri tedavi cevabı yönünden değerlendireceğiz.

Kemik metastazlarında iki farklı doz-fraksiyon şemasının ağrı palyasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi:

Kemik metastazlı hastalarda en sık karşılaşılan problem ağrı olup, tolere edilmesi zor bir semptomdur. Gerek ağrının kendisi gerekse sebep olduğu genel durum bozukluğu, hareket kısıtlılığı, oluşabilecek patolojik kırık-kompresyon yaşam kalitesini ve performans durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Halen kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemi radyoterapidir (32). Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (32,33). Ağrı palyasyonu nedeni; tümörde küçülme, kemik hücrelerinin etkilenecek kimyasal ağrı mediatörleri salgılaması, erken dönemde inflamasyonun azalması ya da geç dönemde radyoterapiye sekonder kalsifikasyon ve ossifikasyon gelişmesi olabilir (34). Palyatif radyoterapi protokollerine ilişkin değişik doz-fraksiyon şemaları kullanılarak yapılan çok sayıda randomize çalışmanın sonuçlarında halen görüş birliğine varılamamıştır. Optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişken olmakla beraber, ağrı palyasyonları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (19,21,T-32,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43). Uzun süreli, maliyeti yüksek ve hastanın kliniğe bağlı kaldığı süreyi uzatan palyatif şemaların, kısa süreli şemalarla

elde edilen palyasyon oranlarına üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanı sıra fark olmadığını bildiren randomize çalışmalarında olması bu alanda fikir birliği oluşmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızın amaçlarından birisi kemik metastazlarında hastaların radyoterapiden maksimum faydayı, minimum toksisite ve maliyeti verecek en uygun optimal doz ve fraksiyon şemasını elde etmektir. Hasta kapasitemizi ve olanaklarımızı dikkate alarak 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şeması uyguladık. Bu amaçla palyatif ağrı tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın kendi değerlendirmesi esas alınarak VAS ağrı skalaları kullanıldı.

RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve ark.; soliter kemik metastazlarına 40 Gy/ 15 fraksiyon ve 20 Gy/ 5 fraksiyondan oluşan iki fraksiyon şeması, multiple kemik metastazlarına da 15 Gy/ 5 fraksiyon, 20 Gy/ 5 fraksiyon, 25 Gy/5 fraksiyon ve 30 Gy/10 fraksiyon olacak şekilde 4 ayrı fraksiyon şeması uygulamışlar. Bu çalışmada 1016 hastadan 266'sı soliter kemik metastazı, 750'si ise multipl kemik metastazlı olgu farklı doz-fraksiyon şemalı tedavi protokollerine alınmış. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda tedavi yanıtı, ağrı yönünden hem soliter kemik metastazlı grupta hem de multipl kemik metastazlı grupta düşük doz ve fraksiyon sayısının, yüksek doz ve fraksiyon sayısı kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiş. İki grup arasında tedavi süresi ve cevabı yönünden anlamlı bir fark bulunamadığı bildirmişlerdir. (34).

Blitzer; RTOG 74-02 çalışmasında Tong ve arkadaşlarının yaptığı ve sonucunda tedavi yanıtı ile fraksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmayı tekrar analiz etmiştir. Blitzer, Tong ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları verileri farklı teknikler ve istatistik metotlarla yeniden değerlendirdiğinde; yüksek doz ve uzatılmış protokollerin (10fr×270 cGy

ve 10fr×300 cGy) kısa süreli tedavilere göre istatistiksel olarak daha iyi cevap verdiğini ve diğer kısa süreli tedavi protokollerinin (5fr×300 cGy, 4fr×400 cGy ve 5fr×500 cGy) kendi aralarında karşılaştırdığında cevap yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadığını bildirmiştir. İkinci değerlendirmede fraksiyon sayısının artışının anlamlı katkısı vurgulanmıştır. Soliter metastazlarda 5fr×400 cGy'lik tedavi şemasında 15fr×270 cGy tedavi şemasına göre patolojik kırık gelişimine daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir (34).

Okkan ve ark. kemik metastazı olan meme kanserli 44 olguyu 2fr×800 cGy ve 20fr×200 cGy'lik iki farklı radyoterapi şemasına gruplandırarak ağrı palyasyonu üzerine etkilerini araştırmışlar ve iki tedavi grubu arasında gerek palyasyon gerekse ağrısız geçen süre yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (44).

Rasmusson ve ark. meme Ca kemik metastazı olan 217 hastaya 10fr×300 cGy ve 3fr×500 cGy'lik iki farklı tedavi şeması uygulamışlardır. Ağrı palyasyonu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (18).

Gaze ve ark. kemik metastazlı 280 olguya 1fr×1000 cGy ve 5fr×450 cGy'lik iki farklı tedavi protokolü uygulamışlardır. Performans durumu, toksisite ve ağrıya cevap yönünden iki tedavi şeması arasında anlamlı bir fark bildirmemişlerdir(36).

Ben-Josef ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 1723 olguyu içeren 5 retrospektif çalışmayı (34,35,46,46,47) tam ağrı palyasyonu ile biyolojik efektif doz (BED) arasındaki ilişki yönünden incelemişlerdir. Araştırmada 4 Gy(BED=5,6 Gy), 8Gy (BED=14,4 Gy), 5fr×4 Gy (BED=28 Gy), 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) ve 15fr×2,7 Gy (BED=51,4 Gy) gibi farklı doz ve fraksiyon şemaları karşılaştırılmış. Sonuç olarak biyolojik efektif doz arttıkça tam ağrı yanıtının arttığını saptamışlardır. Bu artış ilk 4 haftada anlamlı bulunmamış ancak 4-6 ayda geç tam yanıtı BED ile ilişkili bulmuşlardır (48). Bizim çalışmamızda ise 5fr×4 Gy (BED=28

Gy) ve 10fr×3 Gy (BED=39 Gy) iki doz-fraksiyon şeması arasında biyolojik efektif doz (BED) ağrı palyasyonu yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Nielsen ve ark. 241 olguya tek dozda 1fr×8 Gy (122 hasta) ve 5fr×4 Gy (119 hasta) olacak şekilde iki farklı tedavi şemasını uygulamışlardır. Grupları ağrı palyasyonu, palyasyon süresi, sağkalım, tekrar radyoterapi gereksinimi, akut toksisite ve patolojik fraktür yönünden karşılaştırdıklarında tek fraksiyonunda 8 Gy'in 4×5 Gy kadar etkili olduğu, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (21).

Ross ve ark. 90 olguya tek dozda 1fr×8 Gy (44 hasta) ve 5fr×4 Gy (46 hasta) olacak şekilde iki farklı tedavi şemasını uygulamışlardır. Nöropatik ağrıya cevap yönünden iki grup arasında benzer cevap oranları bildirmişlerdir (49).

Linder ve ark. yaptıkları birkaç çalışmada, tek dozda 1fr×8 Gy ve 6fr×4 Gy arasında cevap yönünden kemik metastazlı hastaların uzun yaşam beklentisi ve performans durumları iyi olsa da anlamlı fark tespit edememişlerdir. Araştırmacılar tek doz uygulamaları sonrası tekrar radyoterapi gereksinimi fraksiyone şemalara göre fazla olsa da uzun yaşam beklentisi olan hastalarda bile tek doz tedavilerin standart olarak seçilebileceği görüşündedirler (40,41).

Wu ve ark. 16 (18,19,25,33,34,35,36,37,45,46,47,50,51,52,53,54) prospektif randomize çalışmayı; ağrı palyasyonu, ağrısız geçen süre, akut yan etkiler, tekrar ışınlama gereksinimi, patolojik fraktür gelişimi açısından değerlendirmişlerdir. Analizler yapılırken kategoriler tek fraksiyonda farklı dozlar, multipl fraksiyonda farklı dozların yanı sıra tek ve multipl fraksiyonların birbiriyle karşılaştırılmasını yapmışlardır (55). Sonuçta, tek ya da multiple fraksiyon uygulanmasının ve tek fraksiyonda 4 ya da 8 Gy uygulanmasının ağrı yanıtında istatistiksel bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Ortalama ağrısız geçen süre 11–12 hafta olup, tek ya da multipl fraksiyon arasında fark bulamamışlardır. Radyobiyojik eşdeğer doz

BED cinsinden 35Gy'nin üstünde ise ağrısız geçen süre anlamlı olarak uzun bulunurken, tekrar radyoterapi uygulanım gereksinimi radyobiyojik olarak düşük dozlarda arttığını saptanmışlardır. Benzer şekilde patolojik fraktür gelişiminin fraksiyon sayısı ve doz azaldıkça arttığını tespit etmişlerdir (55).

Haddad ve ark. kemik metastazlarında palyatif radyoterapide tek doz ve multipl fraksiyon seçimini etkileyen faktörleri araştırdıklarında; performans durumu, yaş ve lezyonun tedavi alanı yerleşiminin doz-fraksiyon seçiminde bir rol oynadığını tespit etmişlerdir(42).

Bizim çalışmamızda, ağrılı kemik metastazları hangi tedavi modeli kullanılmış olursa olsun (10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy) tedaviye cevap esas olarak subjektif bir gösterge olan ağrı palyasyonu (VAS skalası) ve yaşam kalitesi yönünden (ECOG-PS) ele alınmış, hastalardan alınan bilgilere göre değerlendirilmiştir. Ağrı cevabı, hastalar tarafından 1 'den 15. güne kadar günlük, son olarak 45. gün olmak üzere VAS ağrı skalası yönünden değerlendirildi. Hastaların Karnofsky performans (ECOG-PS) skalası ise radyoterapi başı, 1,5 ve 6. aydaki kontrollerde değerlendirildi. Tüm olgular ağrı skalası yönünden değerlendirildiğinde, ağrıda zamanla istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu bulundu ($p = 0,001$). İlk 6 gün ağrıda hızlı bir azalma görülmekle birlikte bunu takip eden günlerde ağrıdaki azalma, hız kaybetmekle beraber devam etmekte idi. 14. günden sonra 45. güne kadar geçen süre içerisinde ağrının azalmayıp sabit kaldığını tespit ettik ($p > 0.05$).

10fr×3 Gy'lik fraksiyon şeması uygulanan hastalarda ağrının zamanla istatistiksel olarak azaldığı görülmüştür ($p = 0.001$). Ağrıda azalma 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) başlayıp 6. güne kadar hızlı bir azalma görülmekte ve bunu takip eden günlerde azalma hız kaybetmekle beraber devam etmekte idi. 14. günden sonra 45. güne kadar yapılan ölçümlerde ağrıda azalma olmayıp stabil kaldığını gözlemledik ($p > 0.05$).

5fr×4 Gy'lik uygulanan tedavi kolunda yine zamanla anlamlı bir azalma görülmüştür ($p= 0,001$). Ağrıdaki azalma, 2. gün (RT başladıktan bir gün sonra) başlamakta ve 7. güne kadar devam etmekte olup, bunu takip eden günlerden 45. güne kadarki dönemde azalmanın sabit kaldığı gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Gruplar bazında karşılaştırma yapıldığında, 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy fraksiyon şemaları arasında ağrının azalması yönünde iki tedavi protokolü arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır($p= 0.387$). Hasta sayımızın azlığı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmamasına rağmen, 10fr×3 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) 14. güne kadarki süre içerisinde ağrıda anlamlı azalma devam ederken, 5fr×4 Gy'lik tedavi protokolünde 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) itibaren ağrıda azalma başlayarak 7. güne kadar devam etmiş, daha sonra stabil kaldığı gözlemlenmiştir.

Radyoterapi başlangıcına göre performans (ECOG-PS) yönünden iki tedavi grubu arasında karşılaştırma yapıldığında, 1,5 ay sonraki kontrollerde 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda 5fr×4 Gy'lik tedavi koluna göre ECOG-PS'de artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasına ($p=0.043$) karşın, 6.ayda yapılan kontrollerde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). 5fr×4 Gy'lik tedavi kolunda radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.101$). 10fr×3 Gy'lik tedavi kolunda ise radyoterapi başına göre 1,5 ve 6 ay ECOG-PS değerleri arasında artış yönünde anlamlı bir fark bulunmasına ($p=0.001$) karşın, 1,5 ay ve 6. ay arasında performansın stabil kaldığı gözlemlenmiştir ($p=0.705$).

10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik iki farklı doz fraksiyon şeması sonrası 1,5 ay sonraki kontrolde ağrı dindirme ve memnuniyet skalaları dolduruldu. Gruplar arasında ağrı dindirme

skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Lokalize radyoterapi de en uygun fraksiyon dozu ve total doz konusunda yapılan çalışmalarda görüş birliğine varılamamıştır. Bununla birlikte prospektif randomize tek ve çok merkezli çok sayıda araştırmada fraksiyon sayısının etkisi de bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında ağrı cevabı ve performans durumu açısından literatürle uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak literatür ve çalışmamız ışığında doz-fraksiyon seçiminde; performans durumu, yaş, palyasyonun süresi, patolojik fraktür riski, metastaz sayısı, lokalizasyon, mobilite, tedavi yan etkileri, tedavi etkileşimleri, iş yükü, ekonomik maliyet ve hastanın yaşam beklentisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı fraksiyon şemaları (10fr×3 Gy – 5fr×4 Gy) öncesi ve sonrası osteolitik kemik metastazlarında kemik mineral dansitesi üzerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi:

Kemik metastazlarında radyoterapi sonrası objektif cevap değerlendirmesinde daha çok radyolojik yöntemlerle kemik yapım-yıkım markerleri kullanılmaktadır (31-56). Kemik yapım-yıkım markerleri, daha çok tedaviye sistemik cevabı gösterirler. Osteolitik metastazlarda lokal radyoterapi sahalarında, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile RT sonrasında sklerozda artış, lezyon sayısı ve büyüklüğünde azalma görülmesi objektif cevap göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Radyoterapinin farklı doz-fraksiyon şemalarının etkinliğini subjektif olarak değerlendiren yöntemler arasında kemik dansite ölçümleri diğer yöntemlere göre daha subjektif bulgular vermekle beraber bu yönde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

Reinbol ve ark. 19 osteolitik vertebral kemik metastazlı olguda radyoterapiyle kemik dansitesindeki değişiklikleri Quantitatif CT'yle ölçerek değerlendirmişlerdir. 40 Gy/4 hafta radyoterapi uygulanan hastalara; RT başı-bitimi ve 3. ayda vertebral dansite ölçümü yapılmıştır. Radyoterapi bitiminde (4 hafta sonra) osteolitik metastazlarda %24,7 oranında kemik dansitesinde düşüşü takiben, 3. ayda %60,3'lük bir artış tespit etmişlerdir. Normal kemik çevresindeki osteolizde radyoterapi sonrası ve 3. ayda kemik dansitesinde minimal de olsa artış bildirmişlerdir (57).

Crone ve ark. vertebral yerleşimli osteolitik ve osteoblastik metastazlı 19 hastayı radyoterapi sonrası mineral içeriğindeki kantitatif değişiklikleri iki enerjili yüksek voltajlı CT' de değerlendirmişlerdir. RT sonrası osteolizli bölgelerde; remineralizasyon ve halen sağlam olan spongiozal bölgelerde mineral içeriğin artışından dolayı bireylere göre değişen kemik dansitesinde artış gözlemlemişlerdir. (58).

Wachenfeld ve ark. meme Ca ve vertebral kemik metastazı olan 14 olguyu radyoterapi (toplam doz 30–36 Gy) sonrası remineralizasyon yönünden değerlendirmişler. Tüm hastaların RT başı-bitimi, 6. hafta ve 3 ay sonrası Quantitatif CT ile mineral dansitesi ölçülmüştür. Osteosklerotik metastazlarda radyoterapi bitişi, 6. hafta ve 3 ay sonrası BMD'sinde belirgin bir artış görmemişlerdir. Osteolitik metastazlarda ise radyoterapiden hemen sonra BMD'sinde azalmayı takiben 6.hafta ve daha fazla olmak üzere 3. ayda BMD'de artış tespit etmişlerdir. Osteolitik metastazlara kemoterapi eklenmesini mineralizasyon üzerinde etkili bulmuşlardır. Radyoterapi sonrası mineralizasyonun metastaz tipine göre de değiştiğini bildirmişlerdir (60).

Shapiro ve ark. 9 meme kanserli kemik metastazlı hastaların tedaviye cevaplarını DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) cihazı ile objektif değişikliklerin gösterilebileceğini araştırmışlardır. Hastaların tedavi öncesi, 2.ay ve 6. ayda; DXA cihazı, CT, direkt grafi ve

kemik sintigrafisi ile tedavi cevaplarını değerlendirmişlerdir. Sistemik tedavi sonrası BMD’de 0-2. ay arası %10.7, 2-6.ay arasında % 5 ve 0-6. ayda % 16.7 oranında değişiklikler bulmuşlardır. BMD’deki değişikliklerin 0–2 ve 0–6.aylarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. BMD’deki bu değişiklikler direkt grafi ve CT’ deki bulgularla uyumlu iken, kemik sintigrafisi ile daha az uyumlu bulunmuştur. Litik kemik metastazlı hastaların sistemik tedaviye cevaplarının takibinde DXA cihazının kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (59).

Koswig ve ark. kemik metastazlı 107 hastayı iki farklı doz-fraksiyon şeması (10fr×3 Gy, 1fr×8 Gy) sonrası remineralizasyon yönünden prospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada remineralizasyon; RT başı-bitimi, 6 hafta, 3. ay ve 6. ayda CT kullanılarak değerlendirilmiş. Altıncı ay kontrollerindeki kemik dansitesinde 1fr×8 Gy’de %120’lik artış olurken, 10fr×3 Gylik doz-fraksiyon şemasında ise ortalama %173’lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Osteolitik kemik metastazlarında RT sonrası ağrı cevabı ve remineralizasyon açısından 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (25).

Edward ve ark. meme Ca osteolitik kemik metastazlı, bifosfonat kullanan 25 olguya palyatif radyoterapi uygulamışlar; radyoterapi öncesi ve 3. ayda osteolitik metastazları kemik dansitesindeki değişiklikler yönünden BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile değerlendirmişlerdir. Ortalama kemik dansitesindeki değişiklikler 1fr×8 Gy’de 128, 5fr×4 Gy’de 141 ve 10fr×3 Gy’de ise 145 gibi birbirine yakın oranlarda bulunmuştur. Radyoterapi sonrası kemik dansitesinde tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamasının nedenlerini; hasta sayısının azlığı, bifosfonat tedavisi ve son 2 aylık takip periyodu boyunca uygulanan sistemik tedaviye bağlamışlardır (61).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi bifosfanat tedavisi BMD üzerine olumlu etki yapmaktadır. Hormon tedavisi olarak; tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda BMD üzerine koruyucu etki yapmakla beraber premenopozal hastalarda minimal bir azaltıcı etki yapmaktadır. Goserelin kullanımında da BMD’de azalma olmaktadır. Kemoterapi de kemik metastazlı olgularda kullanılan ajanlara bağlı olarak BMD’de artış yapabilmektedir. Bunların dışında kemik mineral dansite ölçümleri; ırk, cinsiyet, yaş, beslenme, fiziksel aktivite, ölçüm yapılan bölge ve kullanılan yöntemle ilgili olarak değişebilmektedir (62,63).

Bizim çalışmamızda olguların tümünde ya RT ile beraber ya da daha önceden bifosfonat kullanımına başlanmıştı. RT bittikten sonra 6. ay kontrollerine kadar olan dönemde de bifosfonat kullanılmaya devam edilmiştir.

BMD ölçümünde literatürde farklı cihazlar kullanılmıştır. Yine ölçüm tekniği olarak da farklı lokalizasyonlardan ölçüm yapılmıştır. Bizim çalışmamızda BMD ölçümünde hassas cihazlardan olan DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) kullanıldı. Ölçüm tekniği ve lokalizasyonu olarak da osteolitik kemik metastazını, sağlam kemik alanlarını da içerecek şekilde RT tedavi volümü içerisinde kalan litik ve normal kemik bölgelerinden tedavi başında ve 6. ayda aynı bölgeleri içerecek şekilde kutucuklara bölünerek BMD ölçümleri yapıldı. Böylece her ölçümde aynı alan ve aynı kutucuklar temel alınarak hata payı minimuma indirildi.

Osteolitik kemik metastazlı 34 hastanın 18’ine 10fr×3 Gy ve 16’sına 5fr×4 Gy olacak şekilde iki farklı doz-fraksiyon şeması uyguladık. Takiplerimiz esnasında 10fr×3 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda BMD’de ortalama %23,4’lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken ($p<0.0001$), 5fr×4 Gy’lik doz-fraksiyon şemasında da BMD’de ortalama %19,9’lik anlamlı bir artış tespit ettik ($p<0.0001$).

Radyoterapi tedavi alanı içinde kalan normal kemik alanların BMD ölçüm değerlerinde ise; 10fr×3 Gy’de %0,9 ve 5fr×4 Gy’de %3,8’lik istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bulunmuştur ($p>0.05$).

Çalışmamızın sonucunda literatürle uyumlu olarak BMD’de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının BMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.605$).

Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar, normal alanlara göre RT’ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür.

Kemik mineral dansitometre ölçümleri radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

G. SONUÇLAR

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, az toksisitesi ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

Amacımız hastanın yaşam kalitesini ve performansını olumsuz yönde etkileyen ağrının giderilmesinin yanı sıra, en uygun ve etkili tedavi cevabını elde edebileceğimiz doz-fraksiyon şemasını belirlemektir. Bu amaçla farklı doz fraksiyon şemasına göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak BMD’de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy’lik iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının BMD ile ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2. Radyoterapi tedavi sahası içindeki osteolitik alanlar normal alanlara göre RT’ye daha selektif cevap vermektedir. Bu sayede osteolitik alanlarda sağlam bölgelere göre kemik dansitesinde daha fazla artış olduğu görülmüştür.

3. Gruplar arasında ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

4. Kemik metastazlarında palyatif amaçlı kullanılan eksternal radyoterapinin bu güne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğuyla uyumlu olarak, ağrı palyasyonu açısından 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy’lik iki farklı doz fraksiyon şeması arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

5. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy’lik iki farklı doz fraksiyon şeması sonrası ağrıda 6-7. günlere kadar anlamlı bir azalma görüldü. 10fr×3 Gy’lik protokolde ağrıdaki azalma 14. güne

kadar devam etmesine karşın, 5fr×4 Gy'lik tedavi protokolünde ise anlamlı azalma olmayıp stabil kaldığı görülmüştür.

6. Palyatif RT'den 1,5 ay sonraki kontrollerinde, 10fr×3 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında performans yönünden 5fr×4 Gy'lik tedavi protokolüne göre artış olmakla beraber 6. ay kontrollerinde fark bulunamamıştır.

7. İki farklı doz fraksiyon şeması sonrasında ağrıya cevabın 2. günden (RT başladıktan bir gün sonra) itibaren alınmaya başlandığı gözlemlenmiştir.

8. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif radyoterapi doz-fraksiyon şeması seçiminde çalışmamız ve literatürlere göre karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler, göz önünde bulundurulmalıdır.

H. ÖZET

Osteolitik kemik metastazlı 34 hasta iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası, tedavi cevabı yönünden kemik mineral dansitesi ve ağrı yanıtı yönünden değerlendirmek için Nisan 2005 - Nisan 2006 tarihleri arasında çalışmaya alındı.

Hastaların 18'i 10fr×3 Gy'lik ve 16'sı 5fr×4 Gy'lik radyoterapi tedavi kollarına alınmıştır. Palyatif ağrı tedavisi etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın kendi değerlendirmesi esas alınarak; 1. gün'den 15. güne kadar günlük, son olarak 45. gün olmak üzere VAS ağrı skalası yönünden değerlendirildi. BMD tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 6. ay olmak üzere DXA (dual enerji X-ray absopsiyometri) ile iki kez ölçüldü.

Ağrının cevabında iki farklı doz-fraksiyon şemasında da zamanla istatistiksel anlamlı azalma olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamadı ($p=0.387$). 10fr×3 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda BMD'de ortalama %23,4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken ($p<0.0001$), 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında da BMD'de ortalama %19,9'lik anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.0001$). İki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabı yönünden BMD'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.605$).

Osteolitik kemik metastazlarında iki farklı 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şeması sonrası ağrı cevabı ve BMD yönünden birbirine üstünlükleri bulunmamıştır. Kemik mineral dansitometre ölçümleri, radyoterapi tedavi cevabını bölgesel olarak daha hassas ve objektif olarak gösterebilmektedir.

i. SUMMARY

For this purpose 34 patients with osteolytic metastasis are studied in April 2005-April 2006 for evaluation of the radiation treatment response with bone mineral density between 10fr×3 Gy and 4x5 Gy dose-fractions.

18 of the patients have taken 10fr×3 Gy and 16 of the patients have taken 5fr×4 Gy radiotherapy treatment. Having taken the patient's self evaluation as basis in the pain treatment efficiency; the pain intensity is evaluated with respect to VAS pain scale from 1st day to 15 day daily, and finally at 45th day. BMD is measured with DXA (dual energy X-ray absorptiometry) two times; before treatment and on 6 months.

Even though there is a significant statistical decrease in the two different dose-fraction treatment with respect to time, no difference is found between the two groups ($p=0.387$). It is evaluated that BMD has a 23.4% increase in the 10fr×3Gy dose-fraction treatment group ($p<0.0001$); where it has a 19.9% increase in the 5fr×4 Gy dose-fraction treatment group ($p<0.0001$). There is not a significant difference on treatment response between the two dose-fraction schedule treatment groups ($p>0.605$).

No predominance is found with respect to pain response and BMD between 10fr×3 Gy and 5fr×4 Gy dose-fraction treatment groups. Bone mineral density measurements locally indicates radiotherapy response more precisely than other conventional method.

J. KAYNAKLAR

- 1) Abrams HL, Spiro R, Goldestein A: Metastases in carcinomas. Analysis of 100 autopsied cases. Cancer 23:74-85, 1950.
- 2) Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. Clin Orthop. 415 (Supl) :S105-9, 2003.
- 3) Albright JA, Gillespie TE, Butaund TR. Treatment of bone metastases. Semin Oncol 7:418-438,1980.
- 4) Coleman R. Skeletal Complications of Malignancy. Cancer: 80 (Supl): 1588-94, 1997.
- 5) Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain : 69-;1-18, 1997.
- 6) Gotzman D. Mechanism of osteoblastik metastases. Cancer 80:1581-87.1997.
- 7) Mundy GR. Mechanism of bone metastasis. Cancer 80:1546,1997.
- 8) Clavel M. Management of breast cancer with bone metastases. Bone, 12 (sup. 1): 11-12, 1991.
- 9) Harvey HA. Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma. Cancer 80: 1646-51, 1997
- 10) Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. Cancer 80: 1614-27, 1997.
- 11) Theriault RL, Lipton A, Hortobágyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-

- controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*;17:846–854, 1999.
- 12) Lipton A, Theriault RL, Hortobágyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*, 88:1082–1090, 2000.
 - 13) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*;16:593–602, 1998.
 - 14) Hortobágyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*;16:2038–2044, 1998.
 - 15) Ruberens RD, Coleman RE, In Abeloff MD, Armigate JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds . Bone metastases. *Clinical Oncology*. New York: 643-65, 1995.
 - 16) Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: A randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(Suppl. 2):S125, 2003
 - 17) Douglas P, Rossier P, Mirimanoff RO, Coucke PA. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for pain ful multipl bone metastases resistant to chemo or hormonol treatment. *Radiotherapy and Oncolgy* 28:76-78, 1993.

- 18) Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow up. *Radiotherapy and Oncology* 34:179-184, 1995.
- 19) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, Van der Steen-Banasik E, Wiggendaad RG, Hoogenhout J, Warlam-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E, Leer J, van Mierlo T. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52(2):101-9. 1999.
- 20) Chisholm GD, Rana A, Howard GCW. Management options for painful carcinoma of the prostate. *Seminars in Oncology* Vol 20, No3 (Suppl 2): 34-37, 1993.
- 21) Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol*;47(3):233-40, 1998.
- 22) Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH, Turner SL, Bernshaw DM. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J radiat Oncol Bio Phys* 46: 975-81, 2000.
- 23) Martin MM, Thomas DF. Treatment of metastatic cancer of bone. *CANCER: Principles and Practice of Oncology*, 4th Edition :2225-2246, 1993.
- 24) Lütolf UM, Huguenin P, Glazmann C. palliative radiotherapy of bone metastases. *Metastatic bone disease*. 1 st (Ed: Diel IJ, Kaufmann, Bastert G). Berlin Springer-Verlag Limited.:127-133, 1994.

- 25) Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Strahlenther Onkol* 175: 500-8, 1999.
- 26) Vinholes J, Coleman R, Lacombe D, et al. Assessment of bone response to systemic therapy in an EORTC trial. *Br J Cancer* 80: 221-228, 1999.
- 27) Alexander JJ, Hill RG: Pain, the size and measure of the problem, *Postoperative Pain Control*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Boston 6, 1987.
- 28) Bird HA, Dixon JS: The measurement of pain, *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 1:71, 1987.
- 29) Chapman CR, Syrjala KL: Measurement of Pain, *The Management of Pain*, Edit By JJ Bonica 2nd edit. Vol 1, Lea&Febiger, Philadelphia, London 580, 1991.
- 30) Tubiana Hulin M: Incidence prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 12 (Suppl):1,9-10, 1991.
- 31) Ranki Sheli: Bone Metastases diagnoses and treatment. *Radiology* 1.st edition (Ed: Rubens R.D and Folgeman I.). London , Springer-Verlang Lmt :63-82, 1991.
- 32) Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 55: 1468-72, 1985
- 33) Cole DJ: A randomized of a single treatment versus conventional fraction in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1: 59-62, 1989.
- 34) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. Sep 1;50(5):893-9, 1982.

- 35) Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol*, 6(4):247-55, 1986.
- 36) Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, Howard GC, Rodger A Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol. Review*, 45(2):109-16, 1997.
- 37) Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol*, 47(3):233-40 1998.
- 38) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial.; Dutch Bone Metastasis Study Group. *Radiother Oncol*, 69(1):21-31, 2003.
- 39) Chow E, Danjoux C, Wong R, Szumacher E, Franssen E, Fung K, Finkelstein J, Andersson L, Connolly R. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol*, 56(3):305-14, 2000.
- 40) Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA, Leer JW. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1;59(2):528-37, 2004
- 41) Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, Leer JW. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and

- multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*, 78(3):245-53, 2006.
- 42) Haddad P, Wong RK, Pond GR, Soban F, Williams D, McLean M, Levin W, Bezjak A. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review .*Clin Oncol (R Coll Radiol)*,17(6):430-4, 2005.
- 43) William F. Hartsell, Charles B. Scott, Deborah Watkins Bruner, Charles W. Scarantino, Robert A. Ivker, Mack Roach, III, John H. Suh, William F. Demas, Benjamin Movsas, Ivy A. Petersen, Andre A. Konski, Charles S. Cleeland, Nora A. Janjan, Michelle DeSilvio. Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *J Natl Cancer Inst* Jun, 1:97(11):798-804, 2005.
- 44) Okkan S, Hancılar T, İğdem Ş ve arkadaşları. Meme kanserinde kemik metastazlarında farklı iki fraksiyon şemasının ağrı palyasyonu üzerine etkinliği. *Türk Onkoloji Dergisi*. 9(2):1538, 1994
- 45) Hoskin PJ, Price P, Easton D. et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 23: 74–78, 1992 .
- 46) Okawa T, Kita M., Goto M. et al. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. *Radiother Oncol* 13: 99–104, 1988.
- 47) Madsen E.L, Painful bone metastases: Efficacy of radiotherapy assessed by the patients: A randomized trial comparing 4 Gy $\times$ 6 versus 10 Gy $\times$ 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1775–1779, 1983.

- 48) Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1;45(3):715-9, 1999.
- 49) Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH, Turner SL, Bernshaw DM A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;47(2):545, 2000
- 50) Kirkbride P, Warde P, Panzarella A, et al. A randomized trial comparing the efficacy of single fraction radiation therapy plus ondansetron with fractionated radiation therapy in the palliation of skeletal metastases [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;48(3 Suppl):185, 2000.
- 51) Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111–121.
- 52) Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: A randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;36:1085–1089, 1996.
- 53) Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado K, et al. A multiinstitutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases [Japanese]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*; 48:1425–1431, 1988.
- 54) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;42:161–167, 1998.

- 55) Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55(3):594-605, 2003.
- 56) Woitg HW, Pecherstorfer C, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res*, 14: 792-801, 1999.
- 57) Reinbold WD, Wannenmacher M, Hodapp N, Adler CP. Skeletal Radiol. Osteodensitometry of vertebral metastases after radiotherapy using quantitative computed tomography, 18(7):517-21, 1989.
- 58) Crone-Munzebrock W, Spielmann RP, Brockmann WP. Clinical studies of the quantitative changes in mineral salt content of irradiated vertebral body metastases with 2-energy computerized tomography *Rontgenblätter*. Jun;41(6):223-8, 1988.
- 59) Shapiro CL, Keating J, Angell JE, Janicek M, Gelman R, Hayes D, LeBoff MS. Monitoring therapeutic response in skeletal metastases using dual-energy x-ray absorptiometry: a prospective feasibility study in breast cancer patients *Cancer Invest*, 17(8):566-74, 1999.
- 60) Wachenfeld I, Sanner G, Bottcher HD, Kollath J. The remineralization of the vertebral metastases of breast carcinoma after radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 172(6):332-41, 1996
- 61) Chow E, Holden L, Rubenstein J, Christakis M, Sixel K, Vidmar M, Finkelstein J, Hayter C, Loblaw A, Wong R, Szumacher E, Danjoux C. Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy--a feasibility study. *Radiother Oncol*, 70(3):291-4. 2004

- 62) Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOSstudy. *Osteoporos Int*; 12:688-698, 2001
- 63) Hasan N, Yaşar B, Tekin Ö, Masum Ş. Tek enerjili kantitatif BT yöntemiyle kemik metabolizması normal olan kadınlarda spinal trabeküler kemik mineral dansitesi ölçümü *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 8:274-278, 2002
- 64) Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. *Clinical Oncology*. New York., Churchill Livingstone :643-65, 1995.
- 65) Vaananen KH: *AnnMed* 25: 353, 1993
- 66) Springfield DS: Mechanisms of metastases. *Clinical Orthopedics and related research* 169: 14-19, 1982.
- 67) Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast . *Lancet* 1:571-573, 1889
- 68) Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone resorption. *Endocr Rev* 19:18-54, 1998
- 69) Mundy GR (ed). Cellular mechanisms of bone resorption.. In: *Bone Remodeling and Its Disorders* 2nd. London: Martin Dunitz Ltd: 1999, 23-25
- 70) Rubens RD : The nature of metastatic bone disease. *Bone Metastases* diagnostik and treatment, 1. st edition. London , 1991 :1-9
- 71) Body JJ . Bisphosphonates. *Eur J Cancer*, 34:263-269: 1998
- 72) Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nature Med.*;1:944-949, 1995

- 73) Schirrmeyer H, Gohlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol.*;17:2381-2389, 1999
- 74) Izbicka E, Dunstan C, Esparza J, et al. Human amniotic tumor that induces new bone formation in vivo produces growth-regulatory activity in vitro for osteoblasts identified as an extended form of basic fibroblast growth factor. *Cancer Res.*;56:633-636, 1996
- 75) Boyce BF: Normal bone remodelling and its disturbance in metastatic bone disease. *Bone metastases diagnosis and treatment*, 1, st edition (Ed: Rubens RD. and Fogelman I.), London, 1991: 11-30
- 76) Masosa MW, Healey JH: Metastatic cancer of bone, in "Cancer Principles and Practice of Oncology CD-ROM" 7 ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S, Lippincott Williams and Wilkins 2005, Chapter 51, Section 4
- 77) Body JJ: Metastatic cancer of bone, in "Principles and Practice of Radiation Oncology" 4 ed. Perez CA, Braday LW, Halperin EC, Schimidt-Ulrich RK. Lippincott Williams and Wilkins 2004, 2386-2387
- 78) Plunkett T, Smith P, Rubens R. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer*;36:476, 2000
- 79) Higginbotham N, Marcove R. Management of pathologic fractures. *J Trauma*;5:792, 1965
- 80) Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res*, 14:792-801, 1999
- 81) Body JJ: Metastatic bone disease. Clinical and Therapeutic aspects. *Bone* 13: 557-62, 1992

- 82) Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 17:2381-2389., 1999
- 83) Tahtela R, et al. Serum concentration of type 1 of collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type 1 procollagen carboxy and aminoterminal propeptides (PICP and PINP) as a markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res*;16:2289-94, 1996
- 84) Clemens JD, et al. Evidence that serum NTx (collagen type 1 N telopeptide) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem*;43:2058-63, 1997
- 85) Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Current Opin Rheumatol.*;11:312-319. 1999
- 86) Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol.*;8:1243-1250, 1997
- 87) Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.*;14:792-801, 1999
- 88) Harrington KD: The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg A* 53: 653, 1981
- 89) Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Rodriguez R, Cuevas MA, Alvarez LA. Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. Grupo Oncologico Cooperativo del Sur. *Am J Clin Oncol.* 13(4):294-8, 1990

- 90) Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2;94(19):1458-68, 2002
- 91) Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, Rosenqvist K, Smith I, Ottestad L, Legault S, Pajunen M, Nevantaus A, Mannisto E, Suovuori A, Atula S, Nevalainen J, Pylkkanen L. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1;20(15):3219-24, 2002
- 92) Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fossa SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;56(5):1397-404, 2003
- 93) Salazar OM, Scarantino CW. Theoretical and practical uses of elective systemic (half-body) irradiation after 20 years of experimental designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*;39(4):907-13. 1997
- 94) Baumrucker S. Palliation of painful bone metastases: Strontium-89. *Am J Hosp Palliat Care.* ;15(2):113-5. Review 1998
- 95) Coleman RE. How can we improve the treatment of bone metastases further?, *Curr Opin Oncol.* ;10 Suppl 1:S7-13. Review, 1998