

Subjective and objective evaluation of response to radiotherapy after different radiotherapy dose - fraction schemes in osteolytic bone metastases

Osteolitik kemik metastazlarında farklı radyoterapi doz-fraksiyon şemaları sonrasında radyoterapiye yanıtın subjektif ve objektif değerlendirmesi

Fatih Göksel¹, Müge Akmansu²

¹SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.01.2019 Dergiye Kabul Tarihi:14.01.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.56833

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteolitik kemik metastazlı otuzdört 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 çalışmaya alındı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 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 absorpsiyometri) ile iki kez ölçüldü.

BULGULAR: 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).

TARTIŞMA ve SONUÇ: 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.

Anahtar Kelimeler: Kemik mineral dansitometre, kemik metastazı, palyatif radyoterapi, fraksiyon, ağrı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Thirty - four patients with osteolytic bone metastasis were included in the study to evaluate bone mineral density and pain response in terms of treatment response after two different 10fr × 3 Gy and 5fr × 4 Gy dose-fraction schemes.

METHODS: 18 of the patients have taken 10fr×3 Gy and 16 of them 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 after 6 months.

RESULTS: 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 with respect to treatment response between the two dose-fraction treatment groups.

DISCUSSION and CONCLUSION: 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.

Keywords: Bone mineral densitometry, bone metastases, palliative radiotherapy, fractionation, pain.

GİRİŞ ve AMAÇ

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. Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (2,3,4).

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 kullanılmalarını 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. Cerrahi ise, ağırlık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonu veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (2,5,6).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. 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 yöntemlerindedir (2,7,9,10).

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 (9,10,11). 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 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 (2,8,9,11). Radyoterapi sonrası kemik metastazlarının remineralizasyonunun değerlendirilen az sayıda çalışma vardır. Kemik metastazlarının radyoterapiye cevabının değerlendirilmesinde genellikle ağrı skalaları kullanılmaktadır. Aslında bu yöntemler sübjektiftir ve hastanın ve doktorun içinde bulunduğu psikolojiden ve etrafındaki olaylardan kolayca etkilenerek 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 (KMD) ölçümü ile elde edilecek sonuçların bir farklılık oluşturup oluşturmayacağını saptanması hedeflenmiştir. 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 sübjektif değerlendirilmesi hedeflendi.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Gazi Üniversitesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran 34 osteolitik kemik metastazlı olguya tabakalandırma yapılmadan 5fr×4 Gy ve 10fr×3 Gy olacak şekilde 2 değişik doz-fraksiyon şemasına gruplanarak palyatif radyoterapi programına alınmıştır. Çalışmamız G.Ü.T.F etik kurulundan onaylanmıştır. Olguların tümüne çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve gerekli izinleri alındı.

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan hatalardan, histolojik olarak primer malignitesi kanıtlanmış, tek ya da multipl osteolitik kemik metastazlı, Karnofsky 50 – 100 aralığında ve yaşam beklentisi 6 aydan fazla olan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olurları alınanlar dahil edildiler.

Olgulardan aynı bölgeye radyoterapi almış olanlar, 2 haftadan kısa süre önce geçirilmiş büyük cerrahi operasyon, travma ve derin biyopsi öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon

varlığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığının olduğu durumlar ve hastanın çalışmayı sürdürmesine engel olacak sosyal ya da psikolojik bozukluğun olanlar çalışma dışı tutuldular.

Çalışmaya alınan olgulara radyoterapi öncesi demografik verileri, ağrının değerlendirilmesi (VAS skalası), rutin biyokimyasal testler ile RT öncesi ve RT sonrası 6. ay KMD (Kemik Mineral Dansitometre) ile lezyon bölgesi (RT tedavi alanı) değerlendirildi.

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

VAS skalası 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.

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.

Çalışmamızın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS 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.

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.

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 KMD ölçümleri yönünden gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında Ki-Kare ve Fisher Exact Ki-Kare testi ile fark yoktu ($p > 0,05$). Tablo-1'de RT öncesi grup özellikleri verilmiştir.

Tüm olguların RT tedavi alanı içerisine giren litik ve normal kemik alanlarının KMD ile g/cm^2 cinsinden değerleri ölçüldü. Radyoterapiden ortalama 6 ay sonra aynı alanlardan ve aynı ölçüm bölgelerinden litik ve normal kemiklerin KMD değerleri tekrar ölçüldü. Tüm grupta RT başlangıcı ölçülen litik alanların ve normal alanların KMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,5$). Ancak 6. ayda ölçülen litik ve normal alanların KMD 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 KMD ölçümlerinde artış tespit edildi (Tablo 2).

RT başı ve 6. ay litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 6. ay ölçümleri lehine anlamlı bir artış bulunmuştur ($p < 0,0001$). Normal kemik alanlarının RT tedavi alanı içinde kalan RT başı ve 6. ay KMD ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$, %95'li C.I çakıştığından dolayı anlamlı kabul edilmedi (Tablo 3).

Grup I ve Grup II'nin RT başı litik alanların KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,297$). Grup I ve Grup II'nin RT sonrası 6. ay KMD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan yine anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,825$). Grup I ve Grup II tedavi protokolleri ile radyoterapi sonrası litik kemik dokusunda KMD ölçümlerinde kemik dansitesinde anlamlı artış görülmesine rağmen iki grup arasında cevap yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır.

Litik tedavi alanlarının KMD ölçümlerinde, Grup I'de RT başına göre 6. ay

KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$). Yine Grup II'de de RT başına göre 6. ay KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($P<0,0001$).

Tablo-3 de görüldüğü üzere bizim çalışmamızda litik kemik alanlarının RT öncesi ve 6. ay KMD ölçümlerinde $10\text{fr}\times 3\text{ Gy}$ ve $5\text{fr}\times 4\text{ Gy}$ 'lik iki tedavi protokolünde de KMD'de 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.

Normal tedavi alanlarının 6. ay ölçümlerinde KMD ortalama değişim oranları; İki grup arasında ortalama KMD artışı yönünden fark bulunamadı ($p>0,569$). Dolayısı ile radyoterapi sonrası Grup I ve Grup II tedavi protokollerinin normal kemik dokusu KMD ölçümleri üzerine istatistiksel olarak katkısı bulunamamıştır (Tablo 4).

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 sağlanamamaktadır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ağırlı litik metastazı olan olguların; Grup I'de ($10\text{fr}\times 3\text{ Gy}$) 18 olgudan 17'sinin, Grup II'de ($5\text{fr}\times 4\text{ Gy}$) 16 olgudan 12'sinin farklı doz-fraksiyon şemasına cevabını VAS skalası yönünden değerlendirdik. 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-1'de tüm olguların 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 (Şekil 2).

Grup I ve Grup II arası ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$). 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 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 anlamlılık bulunamamıştır. Hastaların performansı 1,5 ay sonrası kontrollerinde artış göstermektedir, ancak 6. ay kontrollerinde artış devam etmeyip stabil kaldığı gözlemlenmiştir (Şekil-5). 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 ($p=0,043$).

Tablo-1 RT öncesi grupların genel özellikleri

Parametreler	Tüm Gruplar	Grup I ($10\text{fr}\times 3\text{ Gy}$)	Grup II ($5\text{fr}\times 4\text{ Gy}$)	P* Değeri	
Yaş	$50,9 \pm 2$ (%95 C.I.=46,8- 55)	$47,9 \pm 2,8$ (%95 C.I.=42-54)	$50,9 \pm 2$ (%95 C.I.=46,8- 55)	$>0,1$	
50 Yaş	Üstü	17	8	9	$>0,089$
	Altı	17	11	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	$84,5 \pm 1,3$ (%95 C.I.=81,7-	$85 \pm 1,2$ (%95 C.I.=82,4-87,6)	$85 \pm 2,2$ (%95 C.I.=46,8-55)	$>0,73$	

	87,3)			
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 (%95 C.I.=1,4-4,6)	>0,4
RT başı Litik kemik KMD ölçümü	1,040 g/cm ² ± 0,048 (%95 C.I.=0,94-1,13)	1,997 g/cm ² ± 0,052 (%95 C.I.=0,888-1,107)	1,087 g/cm ² ± 0,86 (%95 C.I.=0,905-1,269)	>0,29
RT başı normal kemik KMD 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

ölçümü	± 0,068 (%95 C.I.=0,843-1,130)	0,086 (%95 C.I.=0,755-1,098)	
6. Ay KMD ölçümü	0,996 g/cm ² ± 0,065 (%95 C.I.=0,860-1,132)	0,962 g/cm ² ± 0,083 (%95 C.I.=0,786-1,138)	>0,959
P Değeri (Wilcoxon Signed Ranks)	>0,381	>0,05*	

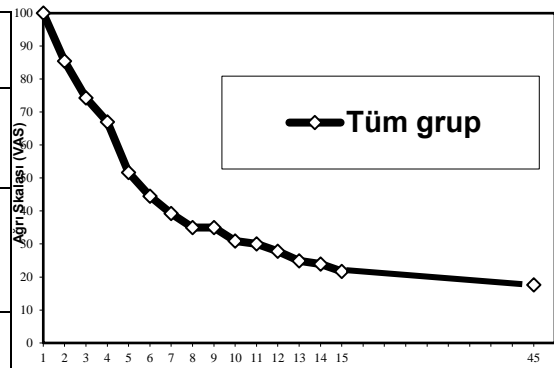
P =0,041 olmasına rağmen iki ölçümün % 95'lik C.I aralığı çakışmaktadır bu nedenle p değeri anlamsız kabul edildi.

Tablo-2. Tüm grubun ortalama KMD değerlerine göre dağılımı

RT alanları	Tüm Grup KMD (n=34)		P değeri (Wilcoxon Signed Ranks)
	RT Öncesi KMD g/cm ²	6. Ay KMD g/cm ²	
Litik kemik alanları	1,040 g/cm ² ± 0,48 (%95 C.I.=0,94-1,13)	1,264 g/cm ² ± 0,055 (%95 C.I.=1,151-1,378)	<0,0001
Normal kemik alanları	0,958 g/cm ² ± 0,051 (%95 C.I.=0,853-1,063)	0,980 g/cm ² ± 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.

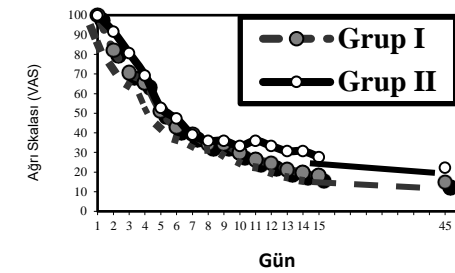
Şekil-1 Tüm olguların günlere göre ağrı değişim yüzdesi grafiği



Tablo-3 Litik kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (10fr × 3 Gy)	Grup II (5fr × 4 Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı KMD 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 KMD 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	

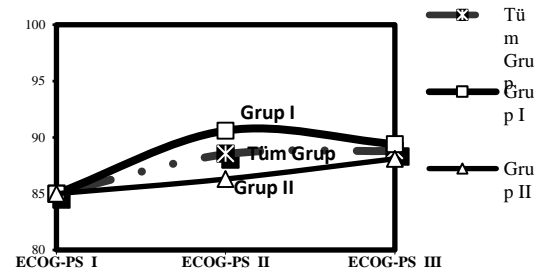
Şekil-2 Grup I ve II'de günlere göre ağrının yüzde değişim grafiği



Tablo-4. Normal kemik alanlarının RT başı ve 6. ay KMD ölçümleri dağılımı

Ölçümler	Grup I (3×10Gy)	Grup II (4×5Gy)	P Değeri (Mann-Whitney U)
RT Başı KMD	0,986 g/cm ²	0,926 g/cm ² ±	>0,772

Şekil-3 Hastaların ECOG PS değerlerini gruplara göre değişim grafiği



TARTIŞMA

Kemik metastazlarının %80'ini meme ve prostat kanserleri oluşturur (1,2,8). 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.

Radyoterapinin analjezik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (12). 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 (13,14). 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 (1,2,4,8,15-20). 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.

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. (14).

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 bulunmadığını 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 (14,23).

Ben-Josef ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 1723 olguyu içeren 5 retrospektif çalışmayı tam ağrı palyasyonu ile biyolojik efektif doz (BED) arasındaki ilişki yönünden incelemişlerdir (21). 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).

Wu ve ark. 16 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 (22). 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 bulunamamıştır. 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 (22).

Bizim çalışmamızda, ağırlı 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. 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 edilmiştir ($p > 0,005$).

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 ($P = 0,705$).

Gruplar arasında ağrı dindirme skalası ve memnuniyet skalası yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Lokalize radyoterapide 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.

Kemik metastazlarında radyoterapi sonrası objektif cevap değerlendirmesinde daha çok radyolojik yöntemlerle kemik yapım-yıkım markerleri kullanılmaktadır (11,24). 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 objektif bulgular vermekle beraber bu yönde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır.

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 KMD'de 0-2. ay arası %10.7, 2-6.ay arasında % 5 ve 0-6. ayda % 16.7 oranında değişiklikler bulmuşlardır. KMD'deki değişikliklerin 0–2 ve 0–6 aylarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. KMD'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 (27).

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 Gy'lik 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).

Tanja ve ark palyatif radyoterapi ile tedavi edilen 1047 osteolitik olguyu farklı tedavi şemaları (5x4Gy, 10x3Gy, 14 × 2.5Gy ve 20x2Gy) sonrası yanıtı radyolojik olarak değerlendirdiklerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemişlerdir (2).

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 (Biyosayarlı 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 (26).

Yukarıdaki çalışmalarda da görüldüğü gibi bifosfonat tedavisi KMD üzerine olumlu etki yapmaktadır. Hormon tedavisi olarak; tamoksifen kullanımı postmenopozal hastalarda KMD üzerine koruyucu etki yapmakla beraber premenopozal hastalarda minimal bir azaltıcı etki yapmaktadır. Goserelin kullanımında da KMD'de azalma olmaktadır. Kemoterapi de kemik metastazlı olgularda kullanılan ajanlara bağlı olarak KMD'de artış yapabilmektedir. Bunların dışında kemik mineral dansite ölçümleri; ırk, cinsiyet, yaş, beslenme, fiziksel aktivite, ölçüm yapılan bölge ve kullanılan yöntemle bağlı olarak değişebilmektedir (27,28).

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.

KMD ölçümünde literatürde farklı cihazlar kullanılmıştır. Yine ölçüm tekniği olarak da farklı lokalizasyonlardan ölçüm yapılmıştır. Bizim çalışmamızda KMD 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 şekildeki RT tedavi volümü içerisinde kalan litik ve normal kemik bölgelerinden tedavi başında ve 6. ayda aynı bölgeleri içerecek şekilde kutucuklara bölünerek KMD ölçümleri yapıldı. Böylece her ölçümde aynı alan ve aynı kutucuklar temel alınarak hata payı minimuma indirildi.

Takiplerimiz esnasında 10fr×3 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında osteolitik alanlarda KMD'de ortalama %23,4'lük istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken (p<0,0001), 5fr×4 Gy'lik doz-fraksiyon şemasında da KMD'de ortalama %19,9'lik anlamlı bir artış tespit ettik (p<0,0001).

Radyoterapi tedavi alanı içinde kalan normal kemik alanların KMD 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 KMD'de artış tespit edilmiştir. 10fr×3 Gy ve 5fr×4 Gy iki farklı doz-fraksiyon şeması arasında tedavi cevabının KMD 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.

SONUÇ

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az 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 şemasının belirlemektir. 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.

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

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.

REFERENCES

1. Li Z, Zhixin G. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 4087–4094. x1x
2. Sprave T, Hees K, Bruckner T et al. The influence of fractionated radiotherapy on the stability of spinal bone metastases: a retrospective analysis from 1047 cases. *Radiat Oncol.* 2018; 13: 134. x2x
3. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop.* 415 (Supl) :S105-9, 2003.
4. Kong W, Zhang-Salomons J, Hanna TP, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 15;69(4):1209-17.)

5. Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80: 1614-27, 1997. .
6. 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.
7. 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
8. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. 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.
9. Vassilis K, Zoi L, Anna Z, Kyriaki M ve John R. K. Bone Density as a Marker of Response to Radiotherapy in Bone Metastatic Lesions: A Review of the Published Data. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep; 17(9): 1391
10. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Jun;11(2):78-87
11. 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.
12. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, et al, Jasmin L. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain.* 2006 Jan;120(1-2):188-201
13. Francesca De F, Andrea P, Daniela M, and Vincenzo T. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget.* 2017 Apr 11; 8(15): 25691–25699
14. 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
15. Shakespeare TP, Lu JJ, Back M, et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2156–2162
16. Kachnic L, Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:786–788
17. 16) 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.
18. 17) Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk .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
19. 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.
 20. 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
 21. 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.
 22. 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
 23. Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 55: 1468-72, 1985
 24. Woitg HW, Pecherstorfer C, ve arkl. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res*, 14: 792-801, 1999
 25. Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Srahlenther Onkol* 175: 500-8, 1999.
 26. Chow E, Holden L, Rubenstein J..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
 27. 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
 28. 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, 2000