



# Ağrılı Kemik Metastazlarında Onkolojik Yaklaşımlar

## Oncologic Approaches for Bone Metastasis Related Pain

Emre Yekedüz<sup>1,2</sup>, GÜngör Utkan<sup>1,2</sup>, YÜksel Ürün<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü, Ankara, Türkiye

### Öz

İleri evre kanser hastalarında kemikler akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen bölgedir. Kemik metastazlarına bağlı ağrı, tümöral dokunun lokal bası etkisine bağlı olabileceği gibi kemiklerde neden olduğu patolojik kırıklara bağlı olarak da ağrı görülebilmektedir. Kemik metastazlarına bağlı ağrıda temel yaklaşım altta yatan hastalığın tedavisidir. Ayrıca patolojik kırık varlığında cerrahi ve radyoterapi de seçenekler arasındadır. Ancak ağrı tedavisinde hastalara mutlaka analjezik tedavi verilmesi gerekmektedir. Opioid analjezikler kanser hastalarında ağrı yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Ancak parasetamol ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar da opioidler ile kombine olarak tedavide kullanılabilirler. Analjezik ilaçların dışında asıl işlevi analjezi olmayan ancak ikincil etkileri nedeni ile "adjuvan analjezikler" olarak adlandırılan ilaçlar da kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavisinde önemli yere sahiptirler. Osteoklast inhibitörü olan bisfosfanat ve denosumab, anti-enflamatuvar etkileri nedeni ile steroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik metastazı, ağrı, opioid türevleri, adjuvan analjezikler

### Abstract

Bone is the third most common metastatic site after lungs and liver in advanced stages of cancer. Bone pain may be caused by local compression and/or invasion of the tumor or a pathological fracture due to bone metastasis. The mainstay of pain management is the treatment of underlying cancer. Furthermore, in case of pathologic fracture, surgery and/or radiotherapy may be considered. Besides, analgesics might be needed in most of the cases. Opioid analgesics are the backbone for the management of cancer pain. Nevertheless, paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory agents may be combined with opioid analgesics for the control of cancer pain. Adjuvant analgesics which are used as an analgesic due to their secondary effects are another option for the management of bone-related pain. Bisphosphonates and denosumab which are osteoclast inhibitors are used as an adjuvant analgesics, too. Furthermore, steroids are used as an adjuvant analgesic due to their anti-inflammatory effects.

**Keywords:** Bone metastasis, pain, opioids, adjuvant analgesics

### Giriş

Ağrı, kanser hastalarında palyasyon gerektiren semptomların başında gelmektedir. Ağrı sıklığı hastalık evresine göre değişmekle birlikte erken evre ve aktif kanser tedavisi alan hastalarda %25-50 civarında iken, metastatik hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselmektedir (1). Ağrı kanser hastalarında sadece fiziksel olumsuz etkiler yaratmakla kalmayıp, hastalarda ciddi psikososyal etkilere de neden olmaktadır. Ağrı

nedeni ile hastalarda iştah kaybı, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete bozukluğu ve sonuç olarak ciddi yaşam kalitesi bozukluğu görülmektedir (2). Yeterli tedavi edilememiş ağrı varlığında hastaların kanser tedavisine uyumları ve kendi öz bakımları bozulabilmektedir (3).

Kanser hastalarında ağrı sadece tümörün kendisinden kaynaklanmamaktadır. Özellikle kemoterapötik ajanlar ile akut dönemde ortaya çıkan oral mukozit, ekstrevasiyon gibi etkilere bağlı ağrı, platin ve taksan

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yüksel Ürün, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 748 32 75 E-posta: yuksel.urun@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9152-9887

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

türevi kemoterapötik ajanlara sekonder kronik dönemde görülebilen nöropatik ağrı, radyoterapi komplikasyonları olan dermatit ve özefajit gibi durumlar sonrasında ortaya çıkan ağrı, cerrahi girişimler ve palyasyon amaçlı yapılan girişimler (torasentez, parasentez, perkutan transhepatik kolanjiografi vb.) sonrası ortaya çıkan ağrı hastalarda sıklıkla görülebilmektedir (2,4-6).

Kemikler, ileri evre kanser hastalarında akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen yapılarıdır ve kemiklere en sık metastaz yapan iki kanser meme ve prostat kanseridir (7,8). Kemik metastazlarında ağrı genellikle tümörün doğrudan lokal etkisine bağlıdır. Metastaza bağlı olarak ortaya çıkan artmış osteoklastik aktivite nedeni ile kemik dokuda ortam pH'sı düşüktür. Osteoklastlar genellikle pH 4-5 civarında iken aktivite gösterirler. Bu asidik ortam nedeni ile kemiklerdeki duysal nöronlarda meydana gelen uyarı nedeni ile tümörün lokal etkisine bağlı ağrı görülmektedir (8). Kemik metastazlarında ağrı, tümörün hücresel düzeyde yarattığı etkilere ikincil olarak ortaya çıkabileceği gibi özellikle vertebra gibi yük taşıyan kemiklerde sıklıkla görülebilen medulla spinalis basısı ve patolojik kırıklara bağlı da görülebilmektedir. Hatta, vertebra kırıkları sonrasında spinal kord kompresyonu görülebilmekte bu da tabloya nöropatik ağrının eklenmesine neden olabilmektedir (8,9).

Ağrının etkin bir şekilde tedavisi hem hastaların yaşam kalitelerini artırmakta hem de tedaviye uyumu kuvvetlendirmektedir. Ancak her 3 hastadan birinde yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamaktadır (10).

Bu derlemede kemik metastazlarına bağlı olarak görülen ağrının tedavisinde kullanılan onkolojik yaklaşımlardan bahsedilecektir. Radyoterapi ve radyonüklid tedaviler bu derlemenin kapsamı dışındadır.

### **Kemik Metastazlarında Ağrı Tedavisi**

Kemik metastazlarında ağrı tedavisinde temel yaklaşım altta yatan kanserin tedavisidir. Ayrıca tümöre bağlı patolojik kırık varlığında cerrahi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Bunların yanında kemik metastazlarına bağlı ağrıda hastalara mutlaka analjezik tedaviler de verilmelidir. Adjuvan (yardımcı) analjezikler (bisfosfonat, denosumab, kalsitonin, steroid gibi), radyonüklid yaklaşımlar ve ek olarak psikososyal destek yaklaşımlar da kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavisinde yer almaktadır. Bu bölümde başlıca analjezik ilaçlardan ve kemik metastazlarına bağlı ağrıda kullanılan adjuvan analjeziklerden bahsedilecektir.

### **Analjezikler**

Ağrı tedavisi denilince akla ilk gelen yaklaşım analjezik ilaçlardır. 1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ortaya konulan "analjezik merdiven tedavisi" günümüzde hala kullanılmaya devam edilmektedir. Üç basamaklı bu yaklaşımda kanserde ağrı tedavisi opioid dışı ajanlar ile başlar ve yukarı doğru daha güçlü opioid ajanlar ile kombinasyon tedavileri olarak devam eder (11). Bu bölümde opioid dışı ve opioid analjezik ilaçlardan bahsedilecektir.

### **Parasetamol ve Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar**

Parasetamol (asetaminofen) 20. yüzyılın ortalarında, özellikle analjezik denilince akla ilk gelen ilaç olan aspirinin kullanıldığı yıllarda keşfedilmiştir (12). Parasetamolün etki mekanizması günümüzde hala tam olarak ortaya konulamamış olsa da özellikle santral ve periferik siklo-oksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yaparak prostaglandin sentez inhibisyonu yapmaktadır. Ayrıca, santral serotonerjik yollar üzerinde etkisi de gösterilmiştir (13,14). Non-steroidal anti-enflamatuvar (NSAİ) ilaçlar da parasetamolün etkisine benzer olarak temelde COX inhibisyonu yaparak prostaglandin sentezini inhibe etmektedirler. Ancak parasetamolden farklı olarak NSAİ ile gastrointestinal sistem (GIS) ülserleri, böbrek yetmezliği, trombosit fonksiyon bozukluğu, kulak çınlaması gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler NSAİ kullanımını kısıtlamaktadır (15).

Parasetamol ve diğer NSAİ ilaçlar DSÖ basamak tedavisine göre özellikle ilk iki basamakta kullanılabilirler. 1986 yılında ortaya konan basamak tedavisine göre özellikle hafif ağrılarda tek başlarına kullanılabilirler de orta ve şiddetli ağrılarda opioid analjeziklerle kombine olarak tedavide yer almaktadırlar. Ancak 2009 yılında DSÖ tarafından yayınlanan son rehberde kanser hastalarında ağrı tedavisine başlanırken parasetamol veya NSAİ ilaçların tek başlarına değil opioid ajanlarla kombine olarak tedaviye eklenmesi önerilmektedir (16). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği [European Society for Medical Oncology (ESMO)] tarafından 2018 yılında yayınlanan rehberde parasetamol ve opioid analjeziklerin hafif ve orta şiddette ağrı varlığında tedaviye eklenmesi ile güçlü kanıt olmadığı için tedaviye eklenip eklenmeyeceği ile ilgili kesin bir öneri yoktur (17).

Kemik metastazlarında ortaya çıkan ağrıda, NSAİ ilaçlar ile enflamasyonun baskılanmasına bağlı olarak daha efektif ağrı tedavisi yapılabileceğine dair hekimler

arasında yaygın kanı bulunmaktadır. Ancak bu kanıyı destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (18).

Günümüzde parasetamol ve NSAİ ilaçlar kanserde ağrı tedavisinde zayıf ve güçlü opioidler ile kombine olarak sıklıkla kullanılmaya devam edilmektedir. Ancak özellikle NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımında yan etki profili açısından dikkatli olunmalıdır. İleri evre kanser hastalarında sıklıkla görülebilen oral alım bozukluğu ve dehidratasyon, kemik metastazı varlığında sıklıkla görülebilen hiperkalsemi, ileri yaş hasta grubu gibi nedenlerden dolayı NSAİ alan kanser hastalarında böbrek yetmezliği riski artmıştır. Ayrıca NSAİ kullanımı sonrası, başta mide olmak üzere GİS tümörlerinde hem mukozal hasar hem de trombosit fonksiyon bozukluğundan dolayı GİS kanama riski de artmaktadır.

### Opioide Analjezikler

Poppy bitkisinden elde edilen alkaloid türevleri ve bunlardan elde edilen sentetik ilaçlar olan opioide analjezikler kanserde ağrı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Temel etki mekanizmaları spesifik reseptörleri olan mü, kappa ve delta reseptörleri üzerindeki agonistik etkileridir (19). Mü reseptörleri üzerindeki agonistik etkilerine göre opioide türevleri, zayıf ve güçlü olarak iki başlık altında incelenirler. Tramadol, kodein ve hidrokodon mü reseptörleri üzerinde zayıf agonistik etkilerinden dolayı zayıf opioidler olarak kabul edilirken morfin, hidromorfin, fentanil, buprenorfin ve oksikodon ise güçlü opioidler grubunda yer almaktadırlar (20).

Tramadol klinik pratikte sıklıkla kullanılan zayıf opioidlerin başında yer almaktadır. Mü reseptörleri üzerindeki zayıf agonistik etkisinin yanında serotonin ve noradrenalin için de geri alım inhibitörü (SNRI) rolü bulunmaktadır (21). Tramadolun yan etki profilinde genel opioide yan etki profili dışında SNRI etkisinden dolayı serotonerjik yan etkiler de görülebilmektedir. Bu etkisinden dolayı özellikle yaşlı hastalarda nöbet eşiğini düşürmektedir ve ayrıca "Serotonin sendromuna" da neden olabilmektedir (17,21). Tramadolun hem oral hem de intravenöz (İV) formu mevcuttur. Oral formu için yavaş ve hızlı salınımlı formlar mevcuttur. Total günlük doz bölünmüş dozlarda 300 miligramı (mg) aşmamalıdır ancak dozun yetersiz olduğu durumlarda günlük maksimum 400 mg olarak verilebilir (22).

Kodein zayıf mü ve delta agonisti olup bir ön ilaçtır. Vücutta CYP2D6 aracılığı ile morfine dönüşerek etki göstermektedir. CYP2D6 metabolizmasının zayıf ve güçlü olması ilacın etkinliğini değiştirmektedir (21). Kodein için

ülkemizde analjezik preparat bulunmamaktadır ancak anti-tussif endikasyonlarda preparatlar mevcuttur. Bunun yanı sıra majistral olarak hazırlanmaktadır. Hidrokodon yarı sentetik bir opioide türevidir ve tıpkı kodein gibi CYP2D6 aracılığı ile hidromorfona dönüşerek etki gösterir (23).

Güçlü opioide türevleri orta ve ciddi derecedeki kanser ağrı tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Bu grupta yer alan morfin sık kullanılan güçlü opioidlerin başında yer almaktadır. Morfin güçlü bir mü reseptör agonistidir, kappa ve delta aktivitesi oldukça düşüktür (21). Oral, İV, subkütan (SC) formları bulunmaktadır. Farklı formlarda doz aralıkları farklıdır ve parenteral morfin dozu oral morfin dozunun 1/3 oranında olmalıdır (24). Morfin günlük dozu için bir üst sınır bulunmamaktadır.

Hidromorfon, morfin türevidir ve morfinden daha lipofilik yapıdadır (21). Oral, İV ve SC formları olmakla birlikte ülkemizde hidromorfonun uzatılmış salınımlı tabletleri bulunmaktadır. Tedaviye günlük tek doz 4-8 mg ile başlanır. Opioide toleransı olan hastalarda 16 mg/gün üzerinde dozlara çıkılması gerekebilir (22).

Fentanil güçlü opioide grubunda yer alır ve sentetik bir opioide türevidir. Morfinden 50-100 kat daha potenttir ve doz aralığı mg ile değil mikrogram ile ifade edilmektedir (21). Transdermal (TD), İV ve mukozal formları mevcuttur. Kanser hastalarında ağrı yönetimi için sıklıkla TD ve mukozal formlar tercih edilirken, İV form daha çok yoğun bakımlarda entübe izlenen hastalarda ve genel anestezi prosedürlerinde sedasyon ve ağrı yönetimi için kullanılmaktadır. Mukozal formlar özellikle kronik ağrı yönetimi sırasında ortaya çıkabilen "kaçak ağrı" durumlarında hızlı etkileri nedeni ile tercih edilmektedir.

Buprenorfin bir diğer güçlü opioide türevidir ve morfinden 25-50 kat daha potenttir. Ülkemizde TD ve mukozal emilen formları mevcuttur. Diğer opioidlerden farklı olarak anti-hiperaljezik etkisi mevcuttur ve kabızlık yan etkisi daha az görülmektedir (21).

Oksikodon yarı-sentetik bir opioide türevidir. Mü reseptörleri üzerinde oldukça potent olmakla birlikte kappa ve delta reseptörlerine de zayıf olarak bağlanır (25). Ülkemizde oral formu bulunmaktadır.

Özellikle hafif-orta ağrı durumlarında zayıf opioidlerin kullanılması yerine düşük dozda güçlü opioide kullanılması öneren görüşler mevcuttur. Bu görüşü savunanlar özellikle zayıf opioidlerin yan etkilerinin güçlü opioidlerin düşük dozlarından daha az olmadığını vurgulamaktadırlar (26). Bununla ilgili olarak ESMO rehberinde de hafif-orta şiddette ağrı varlığında zayıf opioidler yerine alternatif bir seçenek olarak düşük doz

güçlü opioidlerin kullanılabileceği öneriler arasında yer almıştır (17).

Analjezik tedavide en önemli ilke ilacın oral olarak uygulanmasıdır. Oral uygulama yanında TD ve özellikle kaçak ağrılar için uygulanabilecek mukozal tedaviler de kabul edilebilmektedirler. Ancak ağrı tedavisi için uygulanacak parenteral girişimlerin kendisinin de başlı başına bir ağrı kaynağı olduğu unutulmamalıdır.

Opioidlerin hem santral hem de periferik mü, kappa ve delta reseptörler üzerindeki etkilerinden dolayı analjezik etki ile birlikte yan etkiler de sıklıkla görülebilmektedir. Bu yan etkilerden klinik pratikte en sık sorun teşkil eden durum konstipasyondur. Barsaklarda bulunan opioid reseptörler nedeni ile ortaya çıkan bu durum kanser hastalarındaki oral alım azlığı, hiperkalsemi gibi koşullarla bir araya gelince daha artmaktadır. Konstipasyonun önlenmesi ve tedavisi için hastalara laksatifler verilebilir (21). Bulantı-kusma, opioidlerin hem santral yan etkilerden dolayı hem de barsak motilitesi yavaşladığı için görülebilmektedir. Özellikle yüksek dozlarda sıklığı artan sedasyon, bilinç bulanıklığı, deliryum tablosu opioidler aracılığı ile görülebilen diğer santral sinir sistemi yan etkileridir (21). Opioid ilişkili hiperaljezi özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkabilen bir fenomendir. Temel mekanizması net olmamakla birlikte glutaminerjik sistem sorumlu tutulmakta ve N-metil-D-aspartatın (NMDA) rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavisinde NMDA antagonistleri kullanılmaktadır (27). Hiperaljezi gelişen hastalarda özellikle buprenorfin iyi bir opioid analjezik seçeneğidir (21). Opioid analjeziklerin farklı formları için ilaç eşdeğerlik dozları Tablo 1’de gösterilmiştir.

### Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrı Tedavisinde Kullanılan Adjuvan (Yardımcı) Analjezikler

Ağrı tedavisinde kullanılan adjuvan tedaviler, temelde analjezik etkisi olmayan ancak etki mekanizmaları sonucunda ağrının azalmasını sağlayan ilaçları tanımlamaktadır (28). Adjuvan tedaviler kanser

hastalarında tüm ağrı nedenleri için kullanılmaktadırlar ancak özellikle kemik metastazına bağlı ağrıda kullanılan adjuvan analjezikler bisfosfonatlar, denosumab, kalsitonin ve steroidleri içermektedir. Adjuvan analjezikler tek başlarına değil bir opioid türevi analjeziğin yanında yardımcı ilaç olarak kullanılırlar.

### Osteoklast İnhibitörleri

Bisfosfonatlar temelde osteoklast aktivitesini inhibe eden ilaçlar olup kanser hastalarında başlıca iskelet ilişkili olayların (iİO) önlenmesinde ve hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bisfosfonatların analjezik etki mekanizması net olarak gösterilememiştir ancak özellikle ortamdaki asidozu azaltmaları ve periferik nöronlardaki anti-nosiseptif etkilerinin analjezik etkilerini sağladığı düşünülmektedir (29). İlk önce pamidronat ile gösterilen adjuvan analjezik etki daha sonra zoledronik asit ile de gösterilmiştir (30). Literatürde kladronatın adjuvan analjezik etkisi ile ilgi çelişkili veriler mevcuttur. Osteoklast aktivitesini inhibe ettikleri için temelde sadece litik kemik metastazlarında faydalı olacağı düşünülse de hem litik hem de blastik kemik metastazlarında ağrı üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Özellikle meme, prostat kanseri ve hematolojik malignitelerden multipl myelomda kemik tutulumuna bağlı ağrı tedavisinde bisfosfonatların yeri vardır (28). Hem ESMO rehberi hem de DSÖ ağrı rehberinde kemik metastazlarına bağlı ağrının adjuvan tedavisinde bisfosfonatların kullanımı önerilmektedir (16,17). Günümüzde uygulama ve erişim kolaylığı nedeni ile zoledronik asit sıklıkla tercih edilmektedir. Zoledronik asit aylık 4 mg İV infüzyonla uygulanmaktadır. Ayrıca iİO önlenmesinde aynı etkinlikte daha az yan etki profili ile 3 ayda bir kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (31).

Denosumab, osteoklast aktivitesinde önemli rol alan “reseptör aktive edici nükleer kappa-b” (RANK) ve RANK ligandı (RANK-L) arasındaki bağlantıyı keserek osteoklast aktivitesini inhibe eder ve asıl hedefi RANK-L olan bir monoklonal antikordur (32). Denosumab da

**Tablo 1. Opioid analjeziklerin farklı uygulama formlarındaki eşdeğer dozları**

Opioid ilaç	Oral	İntravenöz	Subkütan	Transdermal
Morfin	30 mg	10 mg	10 mg	-
Kodein	300 mg	-	-	-
Oksikodon	20 mg	-	-	-
Hidromorfon	7,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	-
Fentanil	-	100 mcg	-	12,5 mcg/saat
Tramadol	300 mg	100 mg	-	-
Buprenorfin	0,75 mg	-	-	~15 mcg/saat

mcg: mikrogram, mg: miligram

kanser tedavisinde bisfosfonatlar gibi İİO önlenmesinde ve malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak özellikle bisfosfonatların adjuvan analjezik olarak kanserde ağrı tedavisinde kullanılmasından sonra denosumabın da adjuvan analjezik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (33). Hatta meme ve prostat kanserinde zoledronik asite göre etkisinin daha iyi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (34,35). Denosumabın kemik metastazlarındaki dozu 28 günde bir SC olarak uygulanan 120 mg'dır (22).

Bisfosfonat ve denosumab ile ilgili olarak en çok korkulan yan etki çene osteonekrozudur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hastaların oral muayenelerinin mutlaka yapılması ve gerekli tedavilerin yapılması önerilir. Çene osteonekrozu dışında denosumab ile birlikte daha sık olmakla birlikte hastalarda hipokalsemi riski artar.

Hipokalseminin önlenmesi için hastalara eğer hiperkalsemi yoksa mutlaka günlük kalsiyum desteği verilmelidir (36).

Hem bisfosfonatların hem de denosumabın kemik metastazlarında ne kadar süre ile kullanılacağına dair yeterli veri mevcut değildir.

### Kortikosteroidler

Kortikosteroidler kanser tedavisinde birçok endikasyonda kullanılmaktadırlar. Lenfomalarda kemoterapi ile kombine olarak, ilaç reaksiyonlarını önlemede, intrakraniyal metastazlardan veya spinal kord basısından dolayı ortaya çıkan ödem ve baskıyı azaltmada sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kortikosteroidler bu yaygın endikasyonlarının dışında özellikle kemik metastazlarına ikincil olarak ortaya çıkan ağrı tedavisinde adjuvan rolü de görmektedirler.

Steroidlerin glukokortikoid etkilerinin yanı sıra mineralokortikoid etkileri de mevcuttur. Bu etkileri göz önüne alındığında adjuvan analjezik tedavi için en çok tercih edilen steroid deksametazon olarak ön plana çıkmaktadır. Çünkü mineralokortikoid etkisi en düşük olan steroid deksametazondur ve bu nedenle anti-ödem etkisi de en belirgin olan steroiddir (28). Deksametazon için genellikle 2-8 mg günde 3 doz olacak şekilde kullanım tercih edilmektedir (37). Deksametazon dışında metilprednizolon da daha az sıklıkta olmak üzere adjuvan analjezik olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidlerin ağrıyı azaltmadaki başlıca rolü prostaglandin sentezi inhibisyonu, enflamasyonun baskılanması ve vasküler geçirgenliğin azalmasıdır. Böylece ortamdaki enflamatuvar mediatörlerin periferik sinir uçlarını uyarması azalır, vasküler geçirgenliğin

azalması ile de ortamdaki lokal ödem bulguları geriler (28,37).

Steroidler akut ağrı döneminde kullanımları ile opioid analjezikler için adjuvan rol görürler ancak özellikle kronik kullanımlarında ciddi yan etki profiline sahiptirler. Gastrik ülserler nedeni ile GIS kanama riskini artırır, kan şekeri regülasyonunu bozarlar, su ve tuz tutucu etkileri nedeni ile hipertansiyon riskini artırır, osteoporozaya yatkınlık oluştururlar, glokom ve katarakt riskini artırır, santrpedal obeziteye neden olurlar, deride incelleme ve yüzeysel kanamalara yol açarlar. Tüm bu yan etkileri nedeni ile kronik ağrı yönetiminde uzun süreli kullanımları uygun değildir (37).

Kortikosteroidlerin adrenal yetmezlik riski nedeni ile uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımları sonrasında aniden kesilmemesi ve doz azaltılarak kesilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Özellikle prednizolonun 5 mg/gün üzerindeki dozlarda 4 haftadan uzun süreli kullanımı sonrası adrenal yetmezlik riski artar (38).

### Kalsitonin

Kalsitonin 32 peptidten oluşan bir hormondur ve vücutta hiperkalsemi durumunda artarak osteoklast aktivitesini azaltır ayrıca böbreklerden kalsiyum emilimini de engeller (39). Bu temel iki etki sonucunda hiperkalsemi engellenmiş olur. Kalsitonin kanser hastalarında temel olarak dirençli hiperkalsemi durumlarında kullanılmaktadır. Kalsitoninin kemik metastazlarında ağrı tedavisinde adjuvan olarak kullanımın sonuçları ile ilgili yapılan bir derlemede kalsitoninin yeterli adjuvan analjezik etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ESMO ve DSÖ rehberlerinde kemik metastazına bağlı görülen ağrının tedavisinde adjuvan analjezik olarak önerilmezler.

### Sonuç

Ağrı yönetimi kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrı, bazen doğru olmayan bir şekilde kanser sürecinde beklenen doğal bir durummuş gibi algılanmaktadır. Ancak hastalar ile konuşulduğunda "hastalık sürecinde ağrısının olması ve bunun tedavi edilememesi düşüncesinin" önemli bir endişe kaynağı olduğu görülür. Bu nedenle her hasta görüşmesinde ağrı değerlendirmesi yapılmalı, önlenmesi ve giderilmesi için mevcut seçenekler tekrar tekrar gözden geçirilmelidir. Kemik metastazına bağlı ağrı tedavisinde NSAİ ve opioid ilaçlar gerektiğinde her basamakta kullanılabilir. Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda kombinasyon ve adjuvan tedavilerin eklenmesi ağrı kontrolündeki başarı oranlarını artırmaktadır.



## Kaynaklar

- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437-1449.
- Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care* 2011;17:116-126.
- Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol* 2017;13:833-841.
- Coffeen U, Sotomayor-Sobrinho MA, Jiménez-González A, et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res* 2019;12:1331-1339.
- Dantigny R, Tanty A, Fournier P, et al. [Prevalence of pain in Radiotherapy And Improvement of Its Management]. *Bull Cancer* 2018;105:1183-1192.
- Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol* 2017;8:329-335.
- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31:578-583.
- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
- Lawrie I. Back Pain in Malignant Disease - Metastatic Spinal Cord Compression? *Rev Pain* 2010;4:14-17.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596.
- Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization; 1986.
- Axelrod J. Journey of a late blooming biochemical neuroscientist. *J Biol Chem* 2003;278:1-13.
- Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71:11-23.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005;12:46-55.
- Davis JS, Lee HY, Kim J, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017;4:e000550.
- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?ua=1>.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv166-iv91.
- Smith HS, Mohsin I. Painful boney metastases. *Korean J Pain* 2013;26:223-241.
- Bovill JG. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;15:9-15.
- Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Cardiff (UK)2012.
- Wickham RJ. Cancer Pain Management: Opioid Analgesics, Part 2. *J Adv Pract Oncol* 2017;8:588-607.
- Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. (Lexi-Drugs). Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 01.01.2020.
- Cardia L, Calapai G, Quattrone D, et al. Preclinical and Clinical Pharmacology of Hydrocodone for Chronic Pain: A Mini Review. *Front Pharmacol* 2018;9:1122.
- Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med* 2010;24:9-16.
- Olkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:459-462.
- Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. *Prescrire Int* 2016;25:45-50.
- Yi P, Pryzbylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med* 2015;16 (Suppl 1):S32-36.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
- Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:462-472.
- Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998;78:157-169.
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48-58.
- Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2013;2:272-277.
- Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013;119:832-838.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
- Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Llorens-Torrome S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med* 2017;31:5-25.
- Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician* 2010;56:1295-1297.
- Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:133-141.
- Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015;8:180-187.