



Kemik Metastazlarında Radyoterapinin Rolü

The Role of Radiotherapy in the Management of Bone Metastasis

Yıldız Güney¹, Süheyla Aytaç Arslan²

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoterapi Departmanı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoterapi (RT), kemik metastazlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin bir yöntemdir. Amaç; ağrının giderilmesi, analjezik ihtiyacının azaltılması, patolojik kırık oluşumu ve spinal kord kompresyonunun önlenmesi ile birlikte hayat kalitesinin artırılmasıdır. Radyoterapi sonrası 4 hafta içinde hastaların yaklaşık 1/3'ünde tama yakın ağrı palyasyonu gözlenir. Tek ya da çoklu fraksiyon şeklinde uygulanabilir. Tek fraksiyonlu tedaviler hasta konforu ve tekrarlanabilirlik açısından fayda sağlayabilmektedir. Spinal kord kompresyonu durumunda nörolojik stabilitenin sağlanması açısından öncelikle cerrahi sonrasında RT daha uygundur. Sınırlı metastatik olgularda ise palyasyondan bağımsız küratif yüksek doz RT de kemik metastazlarında uygulanan güncel tedavi yaklaşımıdır.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, palyatif radyoterapi, spinal kord basısı

Abstract

Radiotherapy (RT) is an effective method used in the management of bone metastases. Goal of the treatment is pain relief, reducing the need for analgesics, as well as prevention of pathological fracture and spinal cord compression, thus increasing quality of life. Approximately 1/3 of patients have been alleviated within 4 weeks after radiotherapy. Although single or multiple fractions can be applied, patients can benefit from single fraction treatments in terms of patient comfort and repeatability. In the case of spinal cord compression, RT is more suitable after surgery to ensure neurological stability.

In oligometastatic state, curative high-dose RT is the current treatment approach for bone metastases.

Keywords: Bone metastases, palliative radiotherapy, spinal cord compression

Kemik Metastazlarında Radyoterapinin Rolü

Radyoterapi (RT), kemik metastazlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin bir yöntemdir. Amaç, ağrının giderilmesi, analjezik ihtiyacının azaltılması, patolojik kırık oluşumu ve spinal kord kompresyonunun önlenmesi böylelikle hayat kalitesinin artırılmasıdır. RT sonrası 4 hafta içinde hastaların yaklaşık 1/3'ünde tama yakın ağrı palyasyonu gözlenir (1). Ortalama remisyon süresi ise yaklaşık 19 haftadır. Meme ve prostat kanserine bağlı metastazlarda cevap oranları daha yüksek, remisyon

süresi de diğer solid organ tümörlerinden daha uzundur (2).

Kemik metastazları, litik ve blastik metastazlar şeklinde esasen osteoklast veya osteoblastların gereğinden fazla uyarılmasına bağlı olarak gelişir. Her iki durum da ağrıya sebep olabilir fakat litik metastazlar kırık oluşumu ve ağrıya daha çok yatkınlık gösterir (3). Sinir köklerine bası ve buna bağlı spazm da ağrı oluşumunun diğer sebepleri arasında sayılabilir.

Palyatif RT gereksinimi olan durumlar şu başlıklar altında toplanabilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yıldız Güney, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 506 10 56 **E-posta:** yildiz_guney@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2251-3571

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

1. Kemik metastazları: Uygun hedef tayin edilerek tek (8 Gy) ya da çoklu fraksiyon RT (30 Gy/10 fraksiyon, 24 Gy/6 fraksiyon ve 20 Gy/5 fraksiyon) uygulanabilir (4-7). Randomize kontrollü çalışmalar ağrı palyasyonunda her iki modalitenin de benzer etkinlikte olduğunu göstermekle beraber ağrı nedeni reirradiasyon ihtiyacı tek fraksiyonla tedavi edilenlerde daha fazla, yan etki sıklığı ise daha azdır (8).

Patolojik kırık durumunda cerrahi öncesi RT, özellikle eşlik eden yumuşak doku kitlesi varlığında tümör yükünün azaltılmasına faydalı olabilir (9).

2. Spinal kord kompresyonları: Nörolojik stabilitenin sağlanması ve böylelikle hayat kalitesinin iyileştirilmesi için acil olarak müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Modern cerrahi teknikler ve uzamış sağkalımlar nedeniyle öncelikle dekompresyon cerrahisi ardından postoperative uzun dönem RT nörolojik fonksiyonların idamesi açısından daha uygundur (10). Sağkalım beklentisi uzun olmayan, performans skoru düşük hastalarda ise tek başına RT uygulanabilir; tek fraksiyon ya da çoklu fraksiyon tedaviler arasında ağrı palyasyonu, motor fonksiyonlarda düzelleme ve toksisite açısından fark gözlenmemiştir (11,12). Hastanın genel durumu dikkate alınarak daha kısa süreli tedaviler tercih edilebilir.

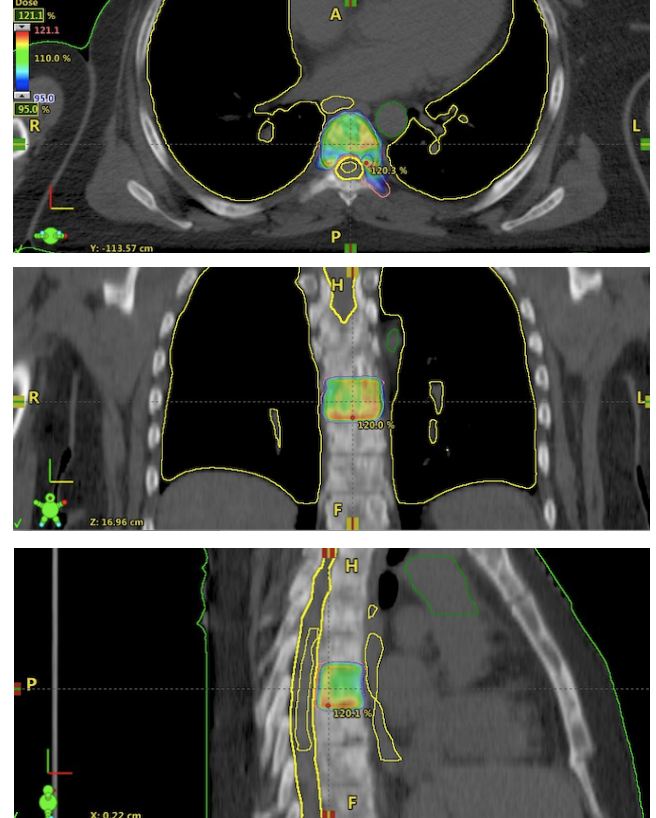
Solid tümörler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar. Sağkalım; primer tümörün histopatolojisine ve metastatik hastalığın yaygınlığına göre değişir. Oligometastatik meme ve prostat kanserinde ortanca sağkalım 36 ayları bulabilmektedir (13,14). Bu durumda metastaz bölgesine küratif amaçlı ablatif RT uygulanır (15).

RT toksisitesi genel olarak doz ve alan bağımlıdır. Amaç hayat kalitesini iyileştirmek olduğundan tedavi alanını optimal palyasyon ihtiyacını sağlayacak şekilde kısıtlı tutmak önemlidir. Akut semptomatik yan etkiler genellikle medikal tedavi ile kontrol edilmeye çalışılır. Bazen hastalar RT sırasında veya erken dönemde geçici bir süre ağrıya alevlenme yaşayabilirler (16). Mekanizması net olarak açıklanmayan bu durum antienflamatuvar ilaçlarla kontrol edilebilir. Uzun süreli sağkalım beklediğimiz hastalarda geç dönem yan etkiler de dikkate alınmalıdır.

RT teknikleri: Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde 3-boyutlu konformal RT standart modalitedir. Metastaz bölgesinin bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak, hedef organ ve çevre sağlıklı dokular konturlanır ve sağlıklı yapılar en az doz alacak şekilde RT planlaması yapılır. Reirradiasyon (yeniden ışınlama) söz konusuysa yoğunluk ayarlı RT gibi daha konformal teknikler kullanılabilir.

Stereotaktik beden RT (SBRT), metastatik odağa yüksek doz RT'nin çevre sağlıklı dokular korunarak hassasiyetle uygulandığı modern tedavi yöntemidir. Özellikle kısıtlı vertebral metastazı olan oligometastatik olgularda uygulanır. Sadece tutulum yeri hedef alınır, böylelikle nöral yapılar yüksek dozdan korunmuş olur (Figür 1). Bununla birlikte, palyasyon gerektiren durumda tek doz konvansiyonel RT (8 Gy) ile tek doz SBRT'nin (16/18 Gy) karşılaştırıldığı faz3 randomize çalışmada ağrı kontrolünün konvansiyonel kolda daha iyi olduğu gözlenmiştir (17).

Reirradiasyon: Aynı kemiğe reirradiasyon şu durumlarda uygulanabilir: 1) ilk tedaviden sonra kısmi ya da tam cevap 2) ilk tedaviden hiç cevap alınamamış olması. Tedaviden fayda görenlerin yaklaşık yarısında ilk bir yıl içinde nüks gelişir (18). Önceden de belirtildiği gibi tek fraksiyonlu tedavilerde reirradiasyon ihtiyacı 2,6 kat daha yüksektir. İki tedavi arasında geçen zaman en az 4 hafta olmalıdır (19). Yeniden tedavi oldukça etkindir; cevap oranı tek fraksiyonla tedavi edilmiş olanlarda %66, çoklu fraksiyonla tedavi edilmiş olanlarda %46'dır (20).



Figür 1. Stereotaktik radyoterapi uygulanan meme kansinomu; aksiyel, koronal ve sagittal görüntü

Reirradiasyon için önerilen belli bir doz şeması olmamakla birlikte, 8 Gy tek doz tedavi 20 Gy çoklu fraksiyon tedavi ile benzer etkinliğe ve hayat kalitesi standartlarında fakat daha az toksik olduğu gözlenmiştir (21).

Sonuç olarak, RT kemik metastazlarının tedavisinde kabul görmüş lokal tedavi seçeneğidir. Hastaların onkoloji hemşiresiyle birlikte yakın takibi; akut dönemde ortaya çıkan yan etki ve ağrı alevlenmesinin kontrol altına alınması, mevcut analjezik kullanımının yeniden düzenlenmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976.
- van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al. 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* 2004;59:528-537.
- Lutz S. The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:300-306.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
- Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 2008;89:150-155.
- 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* 1999;52:101-109.
- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112-124.
- Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004;4:71.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-648.
- Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-3375.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174-179.
- Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
- Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;89:197-202.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-1565.
- McDonald R, Chow E, Rowbottom L, DeAngelis C, Soliman H. Incidence of pain flare in radiation treatment of bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol* 2014;3:84-89.
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*,105:S2-S3.
- Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:8-14.
- Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1730-1737.
- van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al. 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* 2004;59:528-537.
- Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:164-171.