



Ağrılı Kemik Metastazlarında Farklı Dozlardaki Palyatif Radyoterapinin Ağrı Skoruna Etkisi

Zeki AKÇA

Candaş TUNALI

Efficacy Of Different Doses Palliative Radiotherapy On Painful Bone Metastases

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 1x8 gy, 5x4 gy, 10x3 gy olarak üç değişik doz-fraksiyon şemasına randomize edilen kemik metastazlı olguların sonuçları kendi aralarında ve literatürle karşılaştırılarak kemik metastazlarının tedavisinde hangi ışınlama biçiminin daha avantajlı olduğunun belirlenmesine çalışılmıştır

Metod: Bu çalışmada şubat 2002-eylül 2004 tarihleri arası çukurova üniversitesi radyasyon onkolojisi bölümüne başvuran 29 ağrılı kemik metastazlı 25 hastada 1x800 cgy, 5x400 cgy ve 10x300 cgy' den oluşan 3 değişik doz- fraksiyon radyasyon şeması, palyatif etkilerini saptamak amacıyla değerlendirildi.

Bulgular: Radyoterapi programına dahil edilen 25 hasta 29 farklı lokalizasyondan tedavi gördü. takip süreleri 30 gündü. Yaşları 28-74 arasında değişim gösteren olgularda ortalama yaş 52'ydi. Tedavi edilen 25 hastanın 11'i kadın, 14'ü erkekti. Çalışmanın sonunda çalışma grupları arasında ağrı palyasyon oranları için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.677)

Sonuç: Sonuçlar bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen %70-80 palyasyon oranı ile uyumludur. Ayrıca beklenen yaşam süresi kısa, genel durumu bozuk, immobil ve tedavi edilecek metastatik bölgesi anatomik olarak uygun olan olgularda hastayı gereğinden fazla yormayacak, görevli personelin iş yükünü ve ekonomik maliyeti arttırmayacak kısa tedavi şemalarının (1x800 cgy - 5x400 cgy) kullanılması uygundur.

Anahtar kelimeler: ağrılı kemik metastazı, palyasyon, radyoterapi.

ABSTRACT

Aim: to compare the efficacy of 1x8 gy, 5x4 gy, 10x3 gy doses of palliative radiotherapy on painful bone metastases

Method: In this study, 3 different dose fractionation irradiation schedules which consist of 1x800 cgy, 5x400 cgy, 10x300 cgy have been evaluated in 25 patients with 29 painful bone metastases, applied to radiation oncology department of çukurova university between february 2002-september 2004.

Results: 25 patients with 29 painful bone metastases were included in the study. Follow-up duration was 30 days. The age range was 28-74 with a mean age of 52. Eleven patients were female and 14 were male. At the end of the study, , no statistically significant difference was detected for pain palliation proportions (p=0.677) between study groups.

Conclusion: the results of the present study were concordant with the previous studies, which reported 70-80 % pain palliation. 1x800 cgy and 5x400 cgy therapy programs are preferable in patients with poor life expectancy, poor general condition, and immobile and suitable anatomical localization.

Key words: painful bone metastases, palliation, radiotherapy.

GİRİŞ

Kanserlerde, kemik 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim yeridir. Kemik metastazlarının %70'inde primer tümör akciğerde, %60'ında memede, %30'unda prostattadır (1,2). Her yıl Amerika Birleşik Devletlerin'de yeni saptanan 965.000 kanser olgusunun %30-70'inde kemik metastazı görülmektedir (1).

Kemik metastazlarında önemli bir sorun olan ağrı, tolere edilmesi zor bir semptomdur ve yaşam kalitesini düşürür. Kemik metastazlı bazı olgularda

Çukurova Üniversitesi
Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Submitted/Başvuru tarihi:

17. 09. 2009

Accepted/Kabul tarihi:

27. 10. 2009

Registration/Kayıt no:

09 09 61

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. Zeki AKÇA

Adres: Mersin Devlet
Hastanesi Radyasyon
Onkolojisi Bölümü Mersin

e-mail :
zekiakca@hotmail.com

beklenen yaşam süresi uzun olup nonnarkotik ya da narkotik analjeziklerin böylesi uzun sürelerle kullanımı yan etkileri ve bağımlılık yapmaları nedeniyle sınırlıdır. Kemoterapi (KT) ya da hormonoterapinin sağladığı palyasyonun, bazı kanser türleri dışında, kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bildirilmektedir (2).

Radyoterapi (RT), kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu ve bunun çoğu zaman uzun süreli olması, bifosfonat kullanımıyla birlikte iyileşmeye yardımcı olması ve minimal toksik etki oluşturmaması nedeniyle metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde ilk tercih edilen palyatif yöntemdir (3,4,5,6,7).

Bu çalışmada 1x8 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy olarak üç değişik doz-fraksiyon şemasına randomize edilen kemik metastazlı olguların sonuçları kendi aralarında ve literatürle karşılaştırılarak kemik metastazlarının tedavisinde hangi ışınlama biçiminin daha avantajlı olduğunun belirlenmesine çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2002 ile Eylül 2004 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran 25 kemik metastazlı hasta 3 farklı doz-fraksiyon şemasına randomize edilerek palyatif RT programına alınmıştır. Randomizasyon hastaların tedavi için başvuru sırasına göre yapılmış, sırasıyla; 1x8 Gy, 5x4 Gy, 10x3 Gy olacak şekilde 3 değişik doz fraksiyon şeması uygulanmıştır.

Radyoterapi: Eksternal radyoterapi Co 60 teleterapi cihazı (Alcyon-II) ile uygulanmıştır. Tedavi sahaları simulatörde radyolojik olarak görülebilen tümör sınırları en az 3 cm emniyet sınırı ile ön-arka karşılıklı paralel sahalardan olacak şekilde belirlenmiştir. Vertebra metastazlarında tek posterior saha tekniği kullanılmış, tedavi sahasına proksimal ve distaldeki birer sağlam vertebra dahil edilmiştir. Tümör dozu karşılıklı paralel sahalarda orta hatta, vertebrada 6-7 cm derinlikte hesaplanmıştır. Çalışmada kullanılan 3 farklı doz-fraksiyon şeması ağrı yanıtı yönünden değerlendirilmiştir.

Ağrı: Tüm olgular, tedaviden önce ve tedavi bitiminden sonraki 30. günde ağrı seviyesi ve analjezik kullanımı yönünden değerlendirilmiştir. Tam palyasyon, başlangıç ağrı skorunun 0'a düşmesi, parsiyel palyasyon, başlangıç ağrı skorunun 4'ün altına düşmesi, minimal palyasyon, ağrı skorunun, 4'ün altına düşmemesi olarak kabul edilmiştir. Ağrı ve analjezik skorları tanımlamaları Tablo 1 de gösterilmiştir.

İstatistiksel analiz: Tedavi planı gözardı edildiğinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı ve analjezik skorlarının karşılaştırılması Wilcoxon Signed Ranks

testi ile değerlendirilirken; tedavi planlarının tedavi grupları arasındaki ağrı ve analjezik skorlarının zaman içerisindeki değişimine olan etkisi General Linear Model Repeated Measures testi ile değerlendirilmiş, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak (Tip 1 hata için) $P < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Radyoterapi programına dahil edilen 25 hasta 29 farklı lokalizasyondan tedavi gördü. Takip süreleri 30 gündü. Yaşları 28-74 arasında değişim gösteren olgularda median yaş 50 ve ortalama yaş 52'di. Tedavi edilen 25 hastanın 11'i (%44) kadın, 14'ü (%56) erkekti. Hastaların 18'i (%72) multipl kemik metastazlı, 7'si (%18) soliter kemik metastazlıydı. Multipl kemik metastazlı hastalardan ikisinin iki ve birinin de üç farklı anatomik bölgesi çalışmamıza dahil edilerek toplam 29 tedavi bölgesi değerlendirilmiştir.

Randomize radyoterapi programına alınan 25 hastaya uygulanan doz-fraksiyon şemalarının 29 tedavi lokalizasyonuna göre dağılımı ise 1x8 Gy 11, 5x4 Gy 9, 10x3 Gy 9 saha şeklinde olmuştur. Primer tümör tanısına göre doz fraksiyon şemasının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi olgulara ait ağrı skorları değerlendirildiğinde, ağrı skoru 4 olan olgu sayısı 1(%3.4), 6 olan olgu sayısı 12(%41.4), 9 olan olgu sayısı 16 (%55.2) olup, her 3 grupta da olgulara ait ağrı skoru medyan değeri 9 olarak bulunmuştur.

Tedavi öncesi olgulara ait analjezik skorları değerlendirildiğinde, analjezik skoru 0 olan olgu sayısı 2(%6.9), 1 olan olgu sayısı 1(%3.4), 3 olan olgu sayısı 21(%72.4), 6 olan olgu sayısı 2(%6.9), 9 olan olgu sayısı 3(%10.3) olup, her 3 grupta da olgulara ait analjezik skoru medyan değeri 3 olarak bulunmuştur.

Tedavi öncesi tedavi gruplarına ait ağrı skorları ortalamaları sırasıyla 1x800 cGy uygulanan grupta 7.6, 5x400 cGy uygulanan grupta 7.7, 10x300 cGy uygulanan grupta 7.4 olup tedavi sonrası ağrı skorları ortalamaları sırasıyla 1x800 cGy uygulanan grupta 2.1, 5x400 cGy uygulanan grupta 1.4, 10x300 cGy uygulanan grupta 1.4 bulunmuş olup her üç grup için palyasyon oranları arasında istatistiksel açıdan fark saptanamamıştır ($p=0.677$).

Tedavi öncesi tedavi gruplarına ait analjezik skorları ortalamaları sırasıyla 1x800 cGy uygulanan grupta 3.8, 5x400 cGy uygulanan grupta 2.6, 10x300 cGy uygulanan grupta 4.1 olup tedavi sonrası analjezik skorları ortalamaları sırasıyla 1x800 cGy uygulanan grupta 1.5, 5x400 cGy uygulanan grupta 0.5, 10x300 cGy uygulanan grupta 1.5 bulunmuş olup her üç grup için palyasyon oranları arasında

istatistiksel açıdan fark saptanamamıştır ($p=0.195$).

Tüm grup için 3 farklı tedavi şemasına göre elde edilen palyasyon oranlarına göre, minimal palyasyon sağlanabilmesinde her 3 grup arasında fark olmadığı, parsiyel palyasyon sağlanabilmesinde 1x800 cGy tedavi şemasının diğer 2 tedavi şemasından daha etkili, tam palyasyon sağlanabilmesinde ise 4x500

cGy ve 10x300 cGy tedavi şemasının diğer tedavi şemasına göre daha etkili olduğu izlenimi elde edilmekle birlikte her 3 grup için tedavi öncesi ve tedavi sonralarına ait ağrı ve analjezik skorları ortalamaları arasında istatistiksel açıdan fark saptanamamıştır. (sırasıyla $p=0.677$, $p=0.195$) (Şekil 1).

Ağrı Şiddeti:

0:Ağrı yok

1:Hafif

2:Orta

3:Şiddetli

Ağrının Sıklığı:

0:Ağrı yok

1:Bir günden daha uzun aralıklarla

2:Günde en az bir kez

3:Sürekli

Analjezik Çeşidi:

0:Analjezik kullanılmıyor

1:Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar

2:Zayıf narkotikler (0.0325-0.065 gram kodein, perkodan ve diğerleri.)

3:Güçlü narkotikler (0.065 gram veya daha fazla kodein, morfin, demerol ve diğerleri)

Analjezik Kullanım Sıklığı:

0:Analjezik kullanılmıyor

1:Bir günden daha uzun aralıklarla

2:Günde bir kez

3:Günde birden fazla

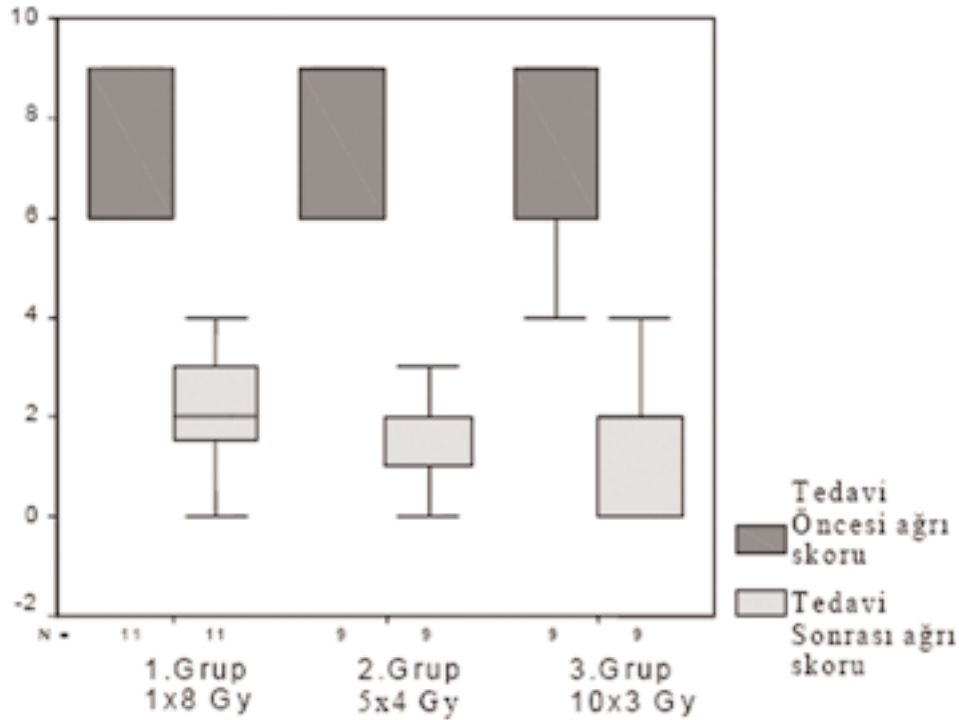
Ağrı Skoru: Ağrı Şiddeti x Ağrının Sıklığı

Analjezik Skor: Analjezik Çeşidi x Analjezik Kullanım Sıklığı

Tablo-1: Ağrı ve analjezik skorları tanımlamaları.

	Akciğer Ca	Meme Ca	Prostat Ca	Mide Ca	Mesane Ca	Kolon Ca	Serviks Ca	Toplam
1x800 cGy	3	4	3		1			11
5x400 cGy	6	2			1			9
10x300 cGy	5	1		1		1	1	9
Toplam	14	7	3	1	2	1	1	29

Tablo-2: Primer tümör tanısına göre doz fraksiyon şemasının dağılımı.



Şekil 1: 3 grup için tedavi öncesi ve tedavi sonrasına ait ağrı ve analjezik skorları ortalamaları

TARTIŞMA

Günümüzde kemik metastazlarının tedavisi, multidisipliner bir anlayışı gerekli kılmaktadır. Kemik metastazlarının tek ya da multipl olması, kemikten başka uzak doku veya organ metastazlarının bulunup bulunmaması, metastazın lokalizasyonu ve hastaya ait özellikler, yapılması düşünülen tedavi programını

belirleyecektir. Kemik metastazlarının tedavisinde sitotoksik kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi ve gerektiğinde bazı cerrahi girişimler ana tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

Kemik metastazlı olgularda hangi tedavi modeli kullanılmış olursa olsun tedaviye cevap esas olarak subjektif bir gösterge olan ağrı palyasyonu ve yaşam

kalitesi yönünden ele alınmış, hastadan alınan bilgilere göre değerlendirilmiştir. Genel olarak tam palyasyon; başlangıç ağrı skorunun 0'a düşmesi, parsiyel palyasyon; başlangıç ağrı skorunun 4'ün altına düşmesi, minimal palyasyon; tedavi sonrası ağrı skorunun 4'ün altına düşmemesi şeklinde kategorize edilmiştir.

Martin ve arkadaşları, 10x3 Gy ve 4x5 Gy uyguladıkları 2 gruptan oluşan toplam 270 olguluk serilerinde ağrının palyasyonu ve süresinin fark göstermediğini bildirirken, Baxter ve arkadaşları 15x2 Gy, 10x3 Gy, 4x5 Gy uyguladıkları 500 olguluk serilerinde benzer sonuçlar bildirmiş; ancak 15x2 Gy lik palyatif tedavinin uygulandığı olgularda elde edilen ağrının palyasyonun diğer gruplara göre daha uzun süreli olduğunu göstermişlerdir.^{1,8} Bazı araştırmacılar da Baxter'a paralel olarak yüksek fraksiyon dozlu, kısa süreli tedavilerin sağladığı ağrı palyasyonunun oranının düşük ve süresinin kısa olduğunu bildirmektedir. Ancak bazı kanser türlerinde ya da beklenen sağkalım süresi kısa, ileri evre terminal döneme yaklaşmış olgularda, kısa sürede palyasyonun sağlanmasıyla, hastanın hospitalizasyonunun kısaltılması, maliyet yönünden de önemlidir. Bu nedenle tedavi şemasının seçimi konusundaki tartışmalar yoğun araştırmalar yapılmış olmasına karşın popülaritesini halen kaybetmemiştir (3,9). Gilbert ve arkadaşlarının 158 meme ca. kemik metastazı tanılı olgu üzerinde uyguladıkları 20-25 Gy/10 fraksiyon radyoterapi şemasında olgular ağrı palyasyonu ve yaşam kaliteleri açısından değerlendirildiklerinde 3 ay içerisinde 158 olgunun 151'inde (%96) kısmi ve tam yanıt elde edilirken, olguların %55'inde 1 yıl veya ölüme kadar palyasyon devam etmiştir. Yaşam süresi 3 aydan fazla olan olguların %63'ünde yaşam kalitesi iyi olup kendi ihtiyaçlarını karşılayabilmişlerdir (10).

Douglas tarafından bildirilen KT ve hormonoterapiye dirençli meme ve prostat ca. kemik metastazı tanılı 53 olguya yönelik tek doz 6-10 Gy radyoterapi uygulamasında ağrıda %70 tam, %24 kısmi yanıt elde edilmiştir (6).

Hoskin ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları 8 Gy/1 fraksiyon ve 4 Gy/1 fraksiyon randomize palyatif radyoterapi çalışmasında ağrılı kemik metastazı olan 270 olgu ağrı palyasyonu açısından değerlendirildiğinde 8 Gy RT uygulanan olgularda yanıt %69 iken 4 Gy RT uygulananlarda %44'e düşmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) kabul edilmiştir.¹¹

Rasmusson ve arkadaşlarının meme ca. kemik metastazı tanılı olgulara yönelik 10x3 Gy ve 3x5 Gy randomize radyoterapi çalışmasında palyasyon

oranları sırasıyla %67-%74 olarak bulunmuş, sosyal ve ekonomik açıdan 3x5 Gy RT'nin üstün olduğu kabul edilmiştir.¹² Benzer olarak yapılan çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışmada ağrı yanıtında doza bağlı anlamlı farkların bulunmamasına karşın, Blitzer'in 1985 yılında yayınladığı "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) reanalizinde, Arcangeli ve arkadaşlarının 1989 yılında yayınladığı non-randomize çalışmada 40 Gy üzerinde uygulanan fraksiyone radyoterapi dozlarının daha efektif olduğu bildirilmiştir.^{9,13}

Hendrikson ve arkadaşlarının 86 hastalık prospektif çalışmalarında 1x9 Gy, 2x6Gy, 5x3 Gy, 10x2 Gy, 10x4 Gy ve 10x3 Gy'lik farklı fraksiyonlar kullanılmış ve cevap oranları arsında fark bulunamamıştır.¹⁴

De Long 63 hastadaki 88 lokalizasyonu iki gruba randomize etmiş; ilk gruba 15x2 Gy, ikinci gruba tedavi alanı ve özellikleri göz önünde tutularak ; vertebra, pelvis ve femura 10x3 Gy, sakrum, humerus ve diğer uzun kemiklere 5x4 Gy vermiştir. Gerek tedavi sonu , gerekse de uzun süreli izlemde alınan cevap oranları % 68 ve % 71 olup arada anlamlı fark yoktur.¹⁵

Madsen'in randomize çalışmasında 6x4 Gy ve 2x10 Gy gibi iki farklı şemada toplam 57 hastada kullanılmıştır. Cevap oranları her iki grupta % 48'dir.¹⁶ Çalışmamızda minimal, parsiyel ve tam palyasyon oranları 1x800 cGy RT uygulanan olgularda sırasıyla %9.0, %72.7, %18.2 bulunmuş, 5x400 cGy RT uygulanan olgularda %0.0, %55.6, %44.4 bulunmuş, 10x300 cGy RT uygulanan olgularda %11.1, %33.3, %55.6 bulunmuş olup minimal palyasyon oranları gözardı edildiğinde esas hedef olan güçlü ağrı palyasyonu (%80 ve üzeri) oranları sırasıyla 1x800 cGy RT uygulanan olgularda %90.9, 5x400 cGy RT uygulanan olgularda %100, 10x300 cGy RT uygulanan olgularda %88.9 olarak gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen %70-80 palyasyon oranı ile uyumludur. Ayrıca beklenen yaşam süresi kısa, genel durumu bozuk, immobil ve tedavi edilecek metastatik bölgesi anatomik olarak uygun olan olgularda hastayı gereğinden fazla yormayacak, görevli personelin iş yükünü ve ekonomik maliyeti arttırmayacak kısa tedavi şemalarının (1x800 cGy - 5x400 cGy) kullanılması uygundur.

REFERANSLAR

1. Martin M M , Thomas D F. Treatment of metastatic cancer of bone. In: DeVita V T, Helman S, Rosenberg S A, Eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology, Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 2225-2246, 1993.

2. Scheid V, Buzdor A V , Smith T L , Hortobagyi G N. Clinical course of breast cancer patient with osseous metastases treated with combination chemotherapy. *Cancer*, 58:2589-2593, 1986.
3. Blitzer P H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer*, 55: 1468-1472, 1985.
4. Chisholm G D, Rana A, Howard G C W. Management options for painful carcinoma of the prostat. *Seminars in Oncology*, 20:34-37, 1993.
5. Clavel M. Management of breast cancer with bone metastases. *Bone*, 12: 11-12, 1991.
6. Douglas P, Rossier P, Mirimanoff R-O, Coucke P A. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for painful multipl bone metastases resistant to chemo or hormonal treatment. *Radiotherapy and Oncology*, 28: 76-78, 1993.
7. Epstein L M, Stewart B H, Antunez A R. Half and total body radiation for carcinoma of the prostat. *The Journal of Urology* 122: 330-332, 1979.
8. Lütolf U M, Huguenin P, Glanzmann C. Palliative radiotherapy of bone metastases.In: Diel I J Kaufmann M, Bastert G, Eds. *Metastatic Bone Disease*, Berlin: Springer-Verlag Limited, 127-133, 1994.
9. Hoskin P J. Radiotherapy in the management of bone metastases. In: Rubens R D, Fogelman I, Eds.*Bone Metastases Diagnoses and Treatment*, London: Springer-Verlag Limited, 171-185, 1991.
10. Gilbert H A , Kagan A R , Nussbaum H , Rao A R. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: Pain relief and quality of life. *Am J Roentgenol* 129: 1095-1096 1977.
11. Price P ,Hoskin P J , Easton D. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiotherapy and Oncology*, 23: 74-78, 1992.
12. Rasmusson B , Vejborg I, Jensen A B . Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow up. *Radiotherapy and Oncology*, 34: 179-184, 1995.
13. Saad F, Gleason D M, Murray R. A randomized,placebo-controlled trial of zolendronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 94:1458-1468, 2002.
14. Hendrickson F R, Shehata W M, Kirchner A B. Radiotion therapy for osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1:275-278, 1976.
15. DeJong J M A. Radiotherapy for bone metastases. *J Eur Radiother* , 2: 123-126, 1981.
16. Vicky S J F, Buzdor A V, Smith T L, Hortobagyi G N. Clinical Course of Breast Cancer Patients with Osseus Metastases Treated with Commination Chemotherapy. *Cancer*, 58: 2589-2593, 1986.