

Kemik Metastazlarında Güncel Tedavi Seçenekleri

Current Treatment Options for Bone Metastases

Eda Yirmibeşoğlu Erkal, Görkem Aksu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli

Özet

Kemik lezyonları içinde malign destrüksiyona en sık sebep olan lezyonlar, kemik metastazlardır. Kemik metastazları sıklıkla şiddetli ve başa çıkılması zor ağrıya neden olmaktadır. Kemik metastazlarının neden olduğu ağrının uygun şekilde tedavi edilmesi, hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu, derlemede kemik metastazlarına güncel tedavi yaklaşımları gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik metastazları, radyoterapi, bifosfonatlar

Abstract

Among bone lesions, bone metastases are the most common lesions leading to malignant destruction. Bone metastases commonly result in severe pain that is hard to handle. Appropriate treatment of pain associated with bone metastases is critical for the improvement of the patients' quality of life. In this article, current treatment approaches regarding bone metastasis are reviewed.

Key words: Bone metastasis, radiotherapy, bisphosphonates

GİRİŞ

Kemik lezyonları içinde malign destrüksiyona en sık sebep olan lezyonlar, metastazlardır. Kemik metastazları ise en sık meme, prostat ve akciğer kanseri hastalarında görülmektedir (1). Kemik metastazları sıklıkla şiddetli ve başa çıkılması zor ağrıya neden olmaktadır. Lokal veya yaygın ağrının yanı sıra, hastalar patolojik kırık, ekstremitte fonksiyon kaybı, tümöre bağlı spinal kord veya sinir kompresyonu veya hiperkalsemi gibi sistemik klinik tablolar ile de başvuru olabilirler. Palyatif tedavi seçenekleri; eksternal radyoterapi (RT), kemoterapi, hormonoterapi, cerrahi, sistemik radyoizotop uygulanması, düzenli bifosfonat uygulanması ve analjezik kullanılmasıdır. Tedavi seçimi, hastanın şikayetlerine ve metastaz lokalizasyonuna dayanmaktadır. Bunların yanı sıra klinisyen, hastanın performans durumunu ve yaşam beklentisini göz önünde bulundurmalıdır. Tedavi kararında birincil sonlanım olarak maksimum palyasyon ve minimum yan etki hedeflenmelidir. Kemik metastazları, lokalize yerleşimin yanı sıra yaygın tutulum ile de ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yaygın kemik ağrıları tedavide problem yaratabilmektedir. Bu durumda sistemik tedavi seçenekleri, duyarlı tümörlerde kemoterapi, meme ve prostat kanserinde ise hormonoterapi olarak ön plana çıkmaktadır. Sistemik tedavi cevabı yetersiz olduğunda veya kontraendike olduğu durumlarda ise radyoterapi en uygun seçenek haline gelmektedir.

Tedavi seçenekleri

Radyoterapi

Kemik metastazlarının tedavisi ve radyoterapi sonrası ağrı palyasyonu mekanizması halen tam anlamıyla tanımlanamamıştır çünkü çalışmalarda farklı tümör tipleri ve farklı skorlama metodları kullanılmıştır. Eksternal radyoterapi lokalize ağrılı kemik metastazları için sıklıkla kullanılmaktadır ve RT ile hastaların %75'inde ağrı palyasyonu sağlanmaktadır (2). Kemik metastazlarında başlıca radyoterapi endikasyonları; ağrı, patolojik fraktür riski ve spinal kord basısına bağlı gelişen nörolojik semptomlardır. Bunun yanı sıra, bir çok klinik çalışma, sistematik derleme ve meta analizler, tek veya çok sayıda fraksiyone şemalar arasında eşdeğer cevap oranları bildirmesine rağmen radyasyon

onkologları arasında optimal doz fraksiyonasyonu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Farklı çalışmaları karşılaştırmadaki sorunlardan bir tanesi de, sonlanım noktası olarak tanımlanan noktaların farklılık göstermesidir. Çeşitli çalışmalarda, 2 Gy'lik fraksiyon kullanılan konvansiyonel şemalar ile hipofraksiyone şemalar karşılaştırılmıştır ve benzer etkinlik gösterilmiştir. Prospektif randomize çalışmalar ve metaanalizlerde de, tek fraksiyonda 8 Gy uygulanmasının, en az fraksiyone şemalar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (3, 4).

Lokal alan radyoterapisi

Kemik metastazlarının konvansiyonel tedavisidir. Tutulu kemik tedavi edilir ve ağrı palyasyonu %80-90 oranında sağlanmaktadır (5). RTOG'nin (Radiation Therapy Oncology Group) soliter ve multiple kemik metastazlı 756 hasta içeren çalışmasında farklı radyoterapi dozu ve farklı fraksiyonasyon şemaları (soliter lezyonlar için 20 vs 40.5 Gy; multiple yerleşimli lezyonlar için 15 vs 20 vs 25 vs 30 Gy) ile radyoterapi uygulanmış ve bütün şemaların efektif olduğu ve ağrı palyasyonunun ortalama 12 hafta süre ile sağlandığı gösterilmiştir (6). Royal Marsden hastanesinde yapılan randomize bir çalışmada ise; tek fraksiyonda 8 Gy ile 10 fraksiyonda 30 Gy dozları karşılaştırılmış ve cevap görülme hızı ve ağrı palyasyonunun devam süresi arasında iki grup arasında fark bildirilmemiştir (7). Bunun yanı sıra, kemik metastazlarında lokal alan radyoterapisi üzerinde Ratanatharathron ve ark.nın derlemesinde; daha yüksek dozlara çıkılan fraksiyone şemaların, net ağrı palyasyonu sağlama süresi ve sıklığı açısından, tek fraksiyonda daha düşük doz uygulanan şemalara göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (8). Sadece kemik metastazı olan hastaların sağkalım süresi, birlikte veya tek başına visceral organ metastazı olanlarla kıyaslandığında daha uzun olmaktadır. Uzun sağkalım süresi ile birlikte iskelet sisteminde zaman içinde progresyon gelişebilmekte ve hastalarda ciddi ve başa çıkılamayan semptomlara neden olmaktadır. Uzun süreli sağkalım beklentisi olmayan hastalarda ise, hızlı palyasyon sağlamak amacıyla 'kısa süreli radyoterapi şemaları' akıldan tutulmalıdır.

Geniş alan radyoterapisi

Yaygın semptomatik kemik metastazlarında okült metastazların

kontrol altında tutulması ve/veya ikinci seri radyoterapi ihtiyacını azaltmak amacı ile geniş alan (yarı vücut) radyoterapisi de nadiren de olsa uygulanmaktadır (9-11). Radyoterapi alanları tedavi alanı içinde olan normal dokulardan kritik organlar ve daha önce radyoterapi uygulanmış, toleransı azalmış dokulara göre belirlenir. Tedavi alanı, vücut üçe ayırarak belirlenebilir:

- Üst; kafa tabanı veya servikal 1. vertebra ile lumbal 2- 3. vertebra arası
- Orta; lumbal 1. vertebra ile femur proksimal 1/3'üne kadar
- Alt; lumbal 3- 4. vertebra ile dizlerin altına kadar

Önerilen optimal doz üst geniş alan için tek fraksiyonda 6 Gy iken diğer iki geniş alan için 8 Gy'dir (9). Zelefsky ve arkadaşları ise geniş alan radyoterapisinde fraksiyone şemada daha yüksek total doz (haftada üç fraksiyon, 8- 10 fraksiyonda 25- 30 Gy) önermektedir (10). Yarı vücut ışınlanması ile hastaların %64-100'ünde ağrı palyasyonu sağlanmaktadır ve %50-65 hastada, palyasyon yaşam boyunca sürmektedir (12). Radyoterapi, özellikle patolojik fraktür riski yüksek olan hastalarda etkilidir. Aynı zamanda etkilenen kemiğe cerrahi girişim sonrası kemik destrüksiyonun ilerlemesini engellemek amacı ile de kullanılmaktadır. Fakat bu hastaların %20- 30 kadarında ağrı palyasyonu sağlanamamaktadır (13). Radyoterapi uygulanan bölgedeki canlı tümör hücrelerinde belirgin azalma ile birlikte bulky hastalıkta küçülme sağlanabilmektedir. Ayrıca, kemikten tümör hücrelerinin kaybolması, osteoblastik tamire fırsat sağlayarak hasarlı kemiğin yapısının yeniden düzenlenebilmesine olanak tanımaktadır. Bu süreç, kuşku uyandırmayacak şekilde gelişmesine rağmen, radyoterapinin analjezik etkisi için temel etken olup olmadığı halen tartışmalıdır. Radyoterapi sonrası hastaların %25 kadarında 24-48 saat içerisinde dahi ağrı palyasyonu saptaması nedeni ile tek başına bulky hastalığıdaki küçülmenin erken dönem ağrı cevabı için yeterli açıklama olamayacağı düşünülmektedir (14). Bir çalışmada, idrarda kemik yıkım ürünlerinin ölçümü ile osteoklast aktivitesinin baskılanma oranları değerlendirilmiş ve bu oranların RT cevabı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (15). Bu çalışma; bifosfonatların etki mekanizmasına önemli bağlantı sağlayarak, radyoterapinin analjezik etkisinin osteoklast inhibisyonu üzerinden olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Bifosfonatlar

Kemik osteolizisinde temel rolü osteoklastlar oynadığından, osteoklast inhibisyon mekanizması ile etki eden ilaçlardan bifosfonatlar tedavide ön plana çıkmaktadır. Fosfat analogu olan bifosfonatlar kemik mineralizasyonunun doğal inhibitörüdür. Absorbe olarak kemiğin hidroksiapatit kristalleri ile bağlanır ve kemik mineral stabilizasyonunu sağlarlar. Bununla birlikte net olarak anlaşılammış çeşitli mekanizmalarla da osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler (16, 17). Çeşitli çalışmalarda tümör tipleri arasında farklılık göstermesizin bifosfonatların iyi tolere edildiği gösterilmiştir (18). En sık yan etki ateş, artralji, myalji, kemik ağrısı ve güçsüzlüğü, anemi, bulantı ve dispne gibi grip benzeri hafif-orta düzeyde semptomlardır. Bütün bifosfonatlar, renal klerans üzerinden metabolize oldukları için serum kreatinin düzeylerini yükseltebilirler. Bu yan etki, ilaç kullanım süresi ve doz ile ilişkilidir. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin düzeyi >3mg/dl) bifosfonatlar kullanılmamalıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları yakın takip edilmelidir. Serum kreatinin düzeyi, normal seviyenin 0,5mg/dl üzerine çıktığında ya da normal düzeyin üzerinde iken 0,1mg/dl artış gözleendiğinde, normal sınırlara düşünceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Oral klodronat, sıklıkla diare başta olmak üzere gastrointestinal yan etkilere sebep olmaktadır. Uzun süreli verilerde ibandronatın oral ve intravenöz formunun renal hasar profilinin plasebo

eşdeğeri olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda bifosfonat kullanan hastalarda nadiren de olsa çene osteonekrozu geliştiği gösterilmiştir. Birçok araştırmacı, çene osteonekrozu gelişmesinin bifosfonat kullanımı ile ilişkili olabileceğini tahmin etmektedir ancak bu ilişkiyi gösteren kesin kanıt olmadığı gibi, bu hipotezin varlığını göstermek üzere planlanmış klinik çalışma verileri de bulunmamaktadır. Ülkemizde, oral klodronat (1600mg/gün); nitojen içeren zoledronik asit ve pamidronat (90 mg) tüm solid tümörlerde endikasyon almıştır. İbandronat'ın (50mg/gün oral form ve 6 mg intravenöz form) ise sadece meme kanserinde endikasyonu vardır.

Radyoterapi ve bifosfonatların özellikle kemik metastazı çevresindeki osteoklast aktivitesi başta olmak üzere, hücrel hemostaz üzerinde de etkileri vardır. Bifosfonatlarla karşılaştırıldığında radyoterapi daha az seçici olarak sadece osteoklast değil aynı zamanda osteoblast, tümör hücresi ve lokalize enflamatuvar hücreler üzerine de etki etmektedir. Osteoklast aktivitesi üzerindeki etkileri ise ağrı palyasyonunda additif olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra sistemik tedavi olarak radyoterapi tedavisine bifosfonat eklenmesi ile; mikroskopik veya asemptomatik hastalığın kontrol edilmesi, radyoterapi alanı dışında kalan bölgelerde progresyonun durdurulması gibi bazı etkileşimler de görülmektedir. Radyoterapi ve bifosfonatların birlikte kullanımı örtüşen yan etki profiline sahip olmamaları nedeni ile sorun yaratmamaktadır. Yaygın kemik metastazı tedavisinde yarı vücut ışınlanması planlandığında kemik iliği depresyonu sınırlayıcı yan etki olarak ortaya çıkmaktadır ancak kemik mineralizasyonu ve osteoklast aktivitesi üzerinde seçici etkisi olması nedeni ile bifosfonat grubu ilaçların kemik iliği depresyonu yapmaması eş zamanlı kullanımı güvenli kılmaktadır. Atahan ve ark. nın faz 4 çalışmasında, meme kanseri ve kemik metastazı tanısı almış olan hastalarda yüksek doz radyoterapi veya azaltılmış doz radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılan zoledronik asit uygulanmasının etkinliği objektif ve subjektif olarak değerlendirilmiştir. Yazarlar, zoledronik asit ile eşzamanlı olarak kullanılması durumunda azaltılmış doz radyoterapinin yüksek doz radyoterapi ile benzer cevap oranları ortaya koyduğunu bildirmişlerdir (19).

Çelişkili çalışma sonuçları nedeni ile bifosfonatların kanser hastasında adjuvan olarak kullanımı tartışmalıdır (20). Meme, prostat ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda zoledronik asit ve ibandronat kullanımının hastalık progresyonu üzerinde etkilerini araştıran çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmaların sonuçları bildirilene kadar kemik metastazı gelişme insidansını azaltmak amacı ile bifosfonat kullanımının klinik araştırmalar dışında kullanılması önerilmemektedir (21). Son zamanlarda bazı çalışmalarda, bifosfonatların tümör hücresi üzerinde direkt apoptotik etkileri olduğu savunulmaktadır (22,23). Bifosfonatlar, invitro olarak tümör hücresi invazyonu ve adezyon, migrasyon, dedegrasyon süreçleri üzerinde etkili olabilir. Bu nedenle bu ilaçların adjuvan tedavide kullanımı araştırma aşamasındadır.

Radyoizotoplar

Kemik ağrısı palyasyonu için çeşitli radyoizotoplar kullanılmaktadır. Stronsiyum-89 (Sr89) en yaygın kullanılan olmakla birlikte fosfor (P32), reniyum (Re186) ve samaryum (Sm153) alternatif sistemik izotoplardır. Bunların hepsi kısa erişimli β ışını yayan izotoplar olması nedeni ile kemik içinde konsantrasyon olarak, radyasyon enerjilerini kısa mesafeye yayabilmektedirler. Geniş alan eksternal radyoterapiye eşit etki ile kemik iliği ve diğer sistemik toksitenin az olması başlıca avantajlarıdır (24). Radyoizotoplar tümörün kendisini değil, tümörü çevreleyen sağlam kemik dokusunu hedeflediğinden uygulanacak olan doz, tümör çapına ve radyoizotop özelliklerine bağlı değişmektedir. Radyoizotoplar ağrı palyasyonunda etkili olmakla birlikte tek başına kullanıldığında yeterli

sitotoksik etkiye sebep olacak kadar devamlı radyasyon yaymadıkları için genel sağkalım üzerinde anlamlı yarar sağlamamaktadırlar. Ayrıca, bazı durumlarda kullanılmamaları (Örnek; patolojik fraktür veya ciddi spinal kord basısı olan hastalar) ve göreceli olarak daha pahalı olmaları da diğer kısıtlayıcı hususlardır.

Cerrahi

Uzun kemik ve kalça eklemi fraktürlerinde, spinal kord tutulumunda veya periferik sinir basısında cerrahi endikasyon mevcuttur. Profilaktik internal fiksasyonu takiben tümör gelişmesini ve kemik kaybını engellemek için, cerrahi sonrasında mutlaka radyoterapi uygulanmalıdır. Minimal invazif teknikler, perkütanöz vertebroplasti ve kifoplasti ile de vertebra çökmesi oluşmadan önce profilaktik spinal fiksasyon sağlanabilmektedir (25,26).

KAYNAKLAR

1. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer* 1997; 80: 1529-37.
2. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995; 63: 137-9.
3. Nielsen OS. Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol* 1999; 52: 95-6.
4. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
5. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-24.
6. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
7. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-55.
8. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1-18.
9. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
10. Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD, et al. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1281-5.
11. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 207-14.
12. Powers WE, Ratanatharathorn V. Palliation of bone metastases. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, third ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 2199-217.
13. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 300-6.
14. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1: 67-9.
15. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355: 1428-9.
16. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-4. Review.
17. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 34-41. Review.
18. Body JJ, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2004; 31: 73-8.
19. Atahan L, Yildiz F, Cengiz M, et al. Zoledronic acid concurrent with either high- or reduced-dose palliative radiotherapy in the management of the breast cancer patients with bone metastases: a phase IV randomized clinical study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 691-8.
20. Gralow JR. Bisphosphonates as adjuvant treatment for breast cancer. *BMJ* 2002; 325: 1051-2.
21. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
22. Woodward JK, Coleman RE, Holen I. Preclinical evidence for the effect of bisphosphonates and cytotoxic drugs on tumor cell invasion. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 11-9.
23. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 295-306.
24. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33-40.
25. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, et al. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 1047-55.
26. Fournier DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 21-30.