

STRONSIYUM-89 İLE AĞRILI OMURGA METASTAZLARININ PALYATİF TEDAVİSİ

THE RESULTS OF PALIATIVE MANAGEMENT WITH STRONTIUM-89 FOR PAINFULL METASTATIC SPINAL TUMORS

Emel ÖZTÜRK⁽¹⁾

ÖZET:

Stronsiyum-89 klorür'ün ağrılı omurga metastazlarındaki palyatif etkinliği retrospektif olarak değerlendirildi. Bir hastaya 4 defa olmak üzere 7 hastaya 10 dfa $^{89}\text{SrCl}_2$ İ.V. olarak uygulandı. Olgular ilk 3 ay boyunca hematolojik parametreler, ağrının şiddeti, kullandıkları analjezik düzeyleri, ve yaşam kaliteleri açısından haftalık olarak değerlendirildi. 10 uygulamanın 3'ünde ağrı palyasyonu sağlanamazken, 7 uygulamada çeşitli derecelerde de olsa ağrı palyasyonu sağlandı. Tedavi sonrası toksite oranı düşük olup, olguların trombosit sayılarında en fazla 4-6. haftalarda, ortalama 27 ± 11.9 , lökosit sayılarında ise en fazla 6-7. haftalarda 24 ± 19.7 oranında azalma gözlemlendi. Sonuç olarak; bu sınırlı seride, ağrılı omurga metastazlarının palyasyonunda $^{89}\text{SrCl}_2$ ile yapılan radyonüklid tedavinin etkin bir araç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Ağrılı kemik metastazı, radyonüklid tedavi, $^{89}\text{SrCl}_2$

Kanıt Düzeyi: Retrospektif klinik çalışma, Düzey III

ABSTRACT:

The palliative efficacy of strontium-89 chloride has been evaluated retrospectively in patients with painfull spinal metastases. One patient treated 4 times and totally $^{89}\text{SrCl}_2$ infused 10 times to 7 patients. Hematologic parameters, pain intensity, analgesics consumption and quality of life of patients evaluated weekly during first 3 months. Whilst pain palliation has not been observed in 3 of 10 applications, pain palliation has been noted in 7 applications. Toxicity was low with an average 27 ± 11.9 decrease about 4-6 weeks in platelets and 24 ± 19.7 decrease about 6-7 weeks in leucocytes. It is concluded that in this limited series; radionuclide therapy with $^{89}\text{SrCl}_2$ is an effective tool in the palliation of painfull spinal metastases.

Key Words: Painfull bone metastases, radionuclide therapy, $^{89}\text{SrCl}_2$

Level of Evidence: Retrospective cohort study, Level III

⁽¹⁾ Doç. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ:

Omurga ağrısı ileri evre malignitelere sık gözlenen ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir semptomdur. Yaklaşık olarak ileri evre kanserli olguların dörtte üçü omurga metastazı kaynaklı ağrıya maruz kalmaktadır. Prostat, meme ve akciğer kanseri ise en sık kemiğe metastaz yapan kanser tipleridir. Omurga metastazları ağrının yanısıra immobilité, patolojik kırık, kemik iliği yetmezliği, hiperkalsemi, sinir ile spinal kord basıları, anksiyete ve depresyona da neden olurlar⁽⁴⁾.

Metastatik omurga ağrılarının kontrolünde analjezikler, kemoterapötikler, hormonlar, bifosfonatlar, steroidler, anestezi, cerrahi, eksternal radyoterapi (lokal veya sistemik) ile radyofarmasötikler kullanılan başlıca yöntemlerdir. Orta derecede, lokalize omurga ağrısı olan olgularda sıklıkla konvansiyonel ağrı kesiciler yararlı olur. Lokalize tutulumlar, cerrahi veya eksternal radyoterapi ile tedavi edilebilir. Daha diffüz omurga tutulumlarında ise radyofarmasötikler, hormonlar ve kemoterapötikler daha çok tercih edilmektedir⁽²⁾. Kemikte lokalize olan Fosfor-32, Stronsiyum-89 klorür, Samarium-153 EDTMP ve Rhenium-186 HEDP gibi radyofarmasötikler ile sistemik, hedeflendirilmiş tedavi uygulanması yaygın metastazı olan olgularda ağrı palyasyonuna yardımcı etkin bir yöntemdir⁽⁹⁾. Sistemik uygulamanın yol açabileceği toksik etkiler selektif tümöral tutulum ile azaltılır.

Biz bu çalışmada; metastatik omurga ağrısı nedeniyle Stronsiyum-89 klorür (89SrCl₂) tedavisi uygulanan olguların tedavi yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL-METOD:

Analjezik ve/veya hormon tedavilerine dirençli, ağrılı, multipl omurga metastazı olan ve bu nedenle 89SrCl₂ tedavisi uygulanan olgular retros-

pektif olarak değerlendirildi. 89SrCl₂ tedavisi, kemik sintigrafisinde ağrı alanlarıyla uyumlu artmış tutulum gösteren, tahmini yaşam süresi 3 aydan uzun, patolojik kırık ve spinal kord bası riski olmayan, uygun hematolojik bulguları olan (lökosit > 4000/μl, trombosit > 100 000/μl, granülosit >2000/μl), böbrek fonksiyonları normal, en son kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının üzerinden en az 4 hafta geçmiş olan olgulara uygulandı.

Hastalar; ağrı, hareket ve analjezik alımları açısından tedaviden önce klinik olarak değerlendirildi. Ayrıca tedaviden önceki bir hafta boyunca kendilerine verilen standart form üzerinde ağrının şiddetini (0-10 cm bir cetvel şeklinde tasarlanan görsel bir skala üzerinde) hareket, ruhsal durum, iştah, uyku durumları ile kullandıkları analjezikleri kaydetmeleri istendi (Şekil 1). 89SrCl₂ (Nycomed Amersham, UK), 40 μCi/Kg dozda, İ.V. olarak yavaş infüzyon tarzında uygulandı. Tedaviden sonra hastalar günlük olarak aynı formu doldurmaya devam ettiler. Tedaviden sonraki ilk 3 ay boyunca haftada bir tam kan sayımı yapıldı. Tedaviye yanıtları, haftalık olarak şekil 2'de verilen kriterlere göre puanlandı ve sonuçlar ağrı tedavisinden sonra; 1.Bozulma, 2.Önemli fark yok, 3.Biraz düzelme, 4.Önemli düzelme, 5.Dramatik düzelme olarak sınıflandırıldı.

SONUÇLAR:

Bir hastaya 4 uygulama olmak üzere yaş ort: 66±6.8 olan, tümü erkek, 1'i mesane kanseri, 8'i prostat kanseri olmak üzere 9 hastaya, 12 tedavi uygulaması gerçekleştirildi. İki hasta takiplere gelmediğinden 7 olgunun 10 uygulamasını değerlendirebilmek mümkün oldu.

Değerlendirilmesi yapılan tüm olgular tedaviye iyi uyum gösterdi. Uygulama sonrasında akut bir komplikasyon gelişmedi.

Hastanın günlük ağrısı skoru (1) (2) (3) (4) (5)

HAREKET	RUTİNEL DURUM	İŞTAK
1. Sancı yok	1. Çok fazla	1. Çok iyi
2. Bazı sınırlamalar	2. Orta	2. İyi
3. Eyle çözerken olduğu kadar rahat hareket ediyor	3. Orta	3. Orta
4. Eyle hareketler oldukça sınırlı	4. Müdahale	4. Az
5. Yatağa bağlı	5. Çok müdahale	5. Çok az

AĞRI

Ağrının derecesi şive eklemlerdeki osteoartrozun semptomuymaktadır. Durumu işaretleyip hastanın günlük olarak kaç milimetre olduğunu forma yazınız.

UYKU

1. Birim gece rahat uyku
2. İlaç alarak bütün gece uyku
3. Ağrıyla uyandı, ilaç alıp tekrar uykuya döndü
4. Ağrıyla uyandı, ilaç alınmasına rağmen uyanmama
5. Uyanmama

NOT: İlaç tüketimiyle uyumunuzu gözardı edilecek.



Hiç ağrı yok

Çok ağrı

Hastanın Adı Soyadı: _____ Hastanın Yaşadığı Yeri: _____ / _____ / 199__

GÜNLER	AĞRI	İŞTAK	HAREKET	AĞRI KESİCİ TİPİ VE MİKTARI	RUTİNEL DURUM
1	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
2	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
3	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
4	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
5	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
6	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)
7	Müdahale gerek	(1) (2) (3) (4) (5)	(1) (2) (3) (4) (5)		(1) (2) (3) (4) (5)

Şekil-1. Hastaların günlük olarak ağrının şiddeti, kullandıkları ağrı kesici miktarları ile yaşam kalitesi göstergelerini işaretledikleri takip formu

GENEL DEĞERLENDİRME:

Ağrı derecelendirilmesi:	mm	Derece
	0-9	0
	10-19	1
	20-69	2
	70-90	3
	91-100	4

Tedavi öncesi formla karşılaştırarak aşağıdakileri işaretleyiniz

A. Genel durum		B. Hareket	
Bozuldu	-1	Daha sınırlı	-1
Değişmedi	0	Değişmedi	0
Biraz düzelme	+1	Daha az sınırlı	+1
Oldukça iyi	+2		
C. Analjezik		D. Ağrı analizi	
Sayıcı Artma	0	Etkilenen alanların bir	
Değişmedi	+1	çoğunda en az bir derece arttı	-2
Miktarı %20-45 azaldı	+2	Bazı alanlarda 1 derece arttı	-1
Miktarı %50-80 azaldı	+3	Bir çok bölgede değişiklik yok	0
Analjezik kesildi		Bazı bölgelerde 1 derece azaldı	+1
		Etkilenen alanların bir çoğunda en az bir derece azaldı	

SON DEĞERLENDİRME: Yukardaki 4 duruma göre hastaya uyan 5 kategoriden birini belirleyin

	Total Skor
1. Bozuldu	Negatif
2. Önemli fark yok	-1/0
3. Biraz düzelme	+1/2/3
4. Önemli düzelme	+4/5/6
5. Dramatik düzelme	+7/8

Şekil-2. Hasta değerlendirme kriterleri

Yapılan 10 uygulamanın ağrı palyasyonu açısından yapılan değerlendirmesinin de; 1 adet bozulma, 2 adet önemli fark yok, 4 adet biraz düzelme ve 3 adet önemli düzelme sonucu elde edildi (Tablo I). On uygulamanın 3'ünde ağrı palyasyonu sağlanamazken, 7 uygulamada çeşitli derecelerde de olsa ağrı palyasyonu sağlanmış oldu. Bir uygulamada ağrı palyasyonu 1 hafta sonra, ikişer uygulamada 2 ve 5 hafta sonra, 1 uygulamada ise 7 hafta sonra sağlandı.

Olguların hiçbirinde ciddi komplikasyona yol açan myelosüpresif etki izlenmedi. Olguların trombosit sayılarında en fazla 4-6. haftalarda or-

talama 27 ± 11.9 , lökosit sayılarında ise en fazla 6-7. haftalarda 24 ± 19.7 oranında azalma gözlemlendi (Tablo I). Bir hastanın haftalık hematolojik değerleri Şekil 3'te örnek olarak verilmiştir.

TARTIŞMA:

Tedaviye dirençli ağrılı omurga metastazları nedeniyle yapılan 89SrCl_2 tedavisinde, 7 uygulamada ağrı palyasyonu sağlandı. Olguların trombosit ve lökosit sayılarında sırasıyla ortalama % 27 ile %24'lük azalma gözlemlendi. Bu sonuçlar ağrılı, osteoplastik omurga metastazlı olgularda ağrı palyasyonunda 89SrCl_2 'ün etkin oldu-

Tablo I. Tedavi uygulanan hastaların sonuçları

	PATOLOJİ	T.Ö. TROMBOSİT	T.S. TROMBOSİT	Azalma (%)	Azalma (hafta)*	T.Ö. LÖKOSİT	T.S. LÖKOSİT	Azalma (%)	Azalma (hafta)*	Yanıt (skor)	Yanıt (hafta) ^a
1.	Prostat kanseri	292000	280000	4	4	12280	7300	41	7	4	5
2.	Mesane kanseri	416000	266000	36	8	7200	5300	26	6	1	
3.	Prostat kanseri	189000	150000	21	6	6400	3400	47	6	3	5
4.1	Prostat kanseri	282000	207000	27	5	11500	5080	56	7	4	3
4.2		249000	185000	26	12	5720	5270	8	7	3	1
4.3		232000	140000	40	6	4350	3800	13	6	3	2
4.4		189000	105000	44	6	5300	3300	38	6	3	2
5	Prostat kanseri	189000	145000	23	5	3500	3100	11	7	2	
6	Prostat kanseri	420000	271000	35	4	7300	7200	1	4	2	
7	Prostat kanseri	260000	213000	18	5	9400	9150	3	7	4	7

T.Ö.: Tedaviden önce, T.S.: Tedaviden sonraki en düşük düzey, * En düşük düzeye ulaşılan hafta, ^aYanıtın gözlemlendiği hafta

ğunu gösteren çalışmalarla uyum göstermektedir^(5,6).

Stronsiyum, fiziksel yarı ömrü 50.6 gün, pür b ışınımı olan bir radyonükliddir. Max b enerjisi 1.46 MeV'dir. İn vivo davranışı kalsiyumu taklit eder. Sonuçta özellikle kemik metabolizmasının arttığı bölgelerde tutulur. Metastatik bölge ile normal kemik dokuda ⁸⁹Sr'un kinetiği farklıdır. Normal kemikte biyolojik yarı ömrü 14 gün iken, metastatik alanda ise 100 gün kadar kalır⁽¹⁾. Bu sayede istenilen bölgeye yüksek radyasyon dozu verilmesini sağlar.

Ağrı tedavisinde yanıt oranının, prostat kanserli olgularda %80-89^(5,6), meme kanserli olgularda ise % 60-84 arasında olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. Prostat kanserli olgularda ağrı palyasyonunun yanısıra ⁸⁹SrCl₂'ün kullanımı ile radyoterapi ile narkotik ihtiyacında ve hastaneye yatırılma oranında azalma sağlanarak ömür boyu harcanan sağlık giderlerinde ciddi oranda azalma elde edilmiştir⁽³⁾.

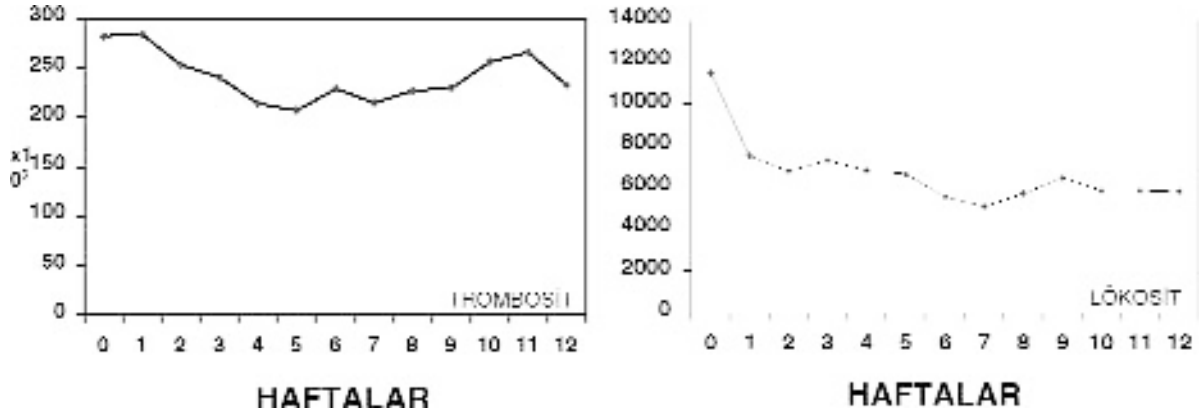
⁸⁹Sr uygulandıktan 10-20 gün sonra ağrıda azalma başlar. Daha ileri düzelme 6.hafta civarında gözlenir ve bu genellikle 4-14 ay sürer. Bu bulgu bizim gözlemlerimizle benzerlik göstermektedir. Ortalama yanıt süresi ise 6 aydır. Te-

daviden sonraki ilk 2-3 günde geçici olarak ağrıda artış (flare fenomeni) olabileceği bildirilmektedir^(5,6). Biz de 2 olguda flare fenomenini gözledik.

Tedaviden sonraki 5-6.haftada trombosit ve lökosit sayısının %20-30 oranında azalması, 12.haftada ise değerlerde parsiyel veya komplet düzelme olması beklenen myelosüpresif etkidir^(5,6). Bizim olgularımızda da benzer şekilde myelosüpresif etki ortaya çıktı ancak hastalarda kanama veya enfeksiyon tarzında ciddi komplikasyonlar gözlenmedi. Tedaviyle ağrılarında azalma saptanan olgularda ağrı tekrarladığında 3 ay sonra yeniden doz güvenle uygulanabilir.

Radyonüklid tedavide hasta seçimi en önemli faktördür. Kemik sintigrafisinde osteoblastik aktivitesi olan, multipl ağrılı omurga metastazı olan olgularda bu tedavi önerilmektedir. Vertebra metastazlarında, spinal kord kompresyon veya ekstremitelerde patolojik kırık tehlikesi olan olgularda bu komplikasyonlara yönelik tedbirlerle birlikte uygulanması önerilmektedir⁽⁹⁾.

Ağrılı omurga metastazlarının tedavisinde son dönemlerde kombine yaklaşımlar uygulamaya başlanmıştır. ⁸⁹SrCl₂ ile gerek bir bifosfonat olan zoledronik asit ile gerekse kemoterapötiklerle yapılan kombine uygulamalarda ağrı pal-



Şekil-3. 4 no'lu hastanın 1. tedaviden sonraki hematolojik takipleri

yasyonunda daha yüksek oranda başarıların yanı sıra, kombine uygulamaların omurga metastazlarının progresyonunu azalttığı da gösterilmiştir^(7,10).

Sonuç olarak; bu sınırlı seride, ağrılı omurga metastazlarının palyasyonunda ⁸⁹SrCl₂ ile yapılan radyonüklid tedavinin etkin bir araç olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12: 447-454.
2. Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 2001; 31: 62-68.
3. Malmberg I, Persson U, Ask A, et al. Painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer: economic costs of strontium-89 and/or external radiotherapy. *Urology* 1997; 50: 747-753.
4. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524.
5. Pons F, Herranz R, Garcia A, et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1210-1214.
6. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995 ; 274: 420-4.
7. Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79-86.
8. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with ⁸⁹Sr and ¹⁸⁶Re-HEDP in breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat* 2001; 66: 101-109.
9. Silberstein EB. Teletherapy and Radiopharmaceutical Therapy of Painful Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 152-158.
10. Storto G, Klain M, Paone G, Liuzzi R, Molino L, Marinelli A, Soricelli A, Pace L, Salvatore M. Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 2006; 39: 35-41.