

Bölüm 51

SPİNAL KORD KOMPRESYONLARINDA RADYOTERAPİ

Özgür ALTMİŞDÖRTOĞLU¹

GİRİŞ

Metastatik spinal kord kompresyonu (MSKK), dural kese ve içeriğinin (omurilik veya cauda equina) ekstradural yerleşimli metastatik kitle sonucu sıkışması olarak tanımlanır. İlk kez 1925 yılında Spiller tarafından tanımlanmıştır (1).

MSKK, onkolojik acillerden birisidir, gelişecek nörolojik hasarın önlenmesi yada tam olarak düzelmesi amacıyla hızla tanı ve tedavi gerektirmektedir. Birkaç saatlik gecikme kalıcı nörolojik hasar ile sonuçlanabilir. MSKK, gelişmiş ülkelerde travma ve dejeneratif sebeplerden (servikal spondilozis ...vb.) sonra üçüncü en sık kompresif miyelopati nedenidir ve kanser hastalarında beyin metastazından sonra en sık görülen ikinci nörolojik komplikasyondur (2).

Tüm kanserli hastaların % 5-14 ünde gelişir (3). Kanser hastalarında uygulanan etkin tedavi yöntemleri nedeniyle görülme sıklığı giderek artmaktadır (4), MSKK tespit edilen hastaların çoğu ileri evre yaygın hastalığa sahip olup, sağkalm süresi kısadır ve çoğu hasta 3-4 ay içerisinde kaybedilir.(4,5,6) %80 hastada bilinen kanser tanısı mevcutken, % 20 hastada MSKK hastalığının ilk belirtisi olabilir (7). MSKK lı hastaların 1/3 ünde çoklu seviyede spinal tutulumu mevcuttur.

Hastaların yaşam kalitesini bozması ve ambulatuvar kaybın dışında derin ven trombozu, ürosepsis, dekubitus ülseri, solunum ve üriner enfeksiyon gibi sonuçlara da yol açar.

EPİDEMİYOLOJİ

Vertebralar en sık kemik metastazı olan yerlerdir ve tüm kanser hastalarının % 40 ından fazlasında tutulum gözlenir (8). Otopsi serilerinde ise bu oran % 70 e kadar çıkmaktadır (8,9,10).

MKSS en sık meme kanserinde , ikinci sıklıkta ise akciğer kanserli hastalarda gelişir, bunu prostat, lenfoma ve myelom izler (11,12). Çocuklarda en sık neden sarkoma ve nöroblastomadır. Metastaz gelişme yerlerine bakıldığında % 70 oranında torasik vertebra , % 20 lumbosakral bölgede ve % 10 oranında servikal bölgede gelişir (11). Post-mortem çalışmalarda ise lomber bölgede daha sık olduğu gözlenmiştir (13).

PATOFİZYOLOJİ

Spinal tümörler klasik olarak ekstradural, intradural ekstrameduller ve intradural intrameduller olmak üzere üç gruba ayrılır.

Ekstradural (epidural) metastazlar, dura dışındaki vertebral cisim ve medulla spinalisdeki lezyonları içerir. Ekstradural metastazların çoğu hematojen yol ile gelişir. Primer kitlenin direkt olarak invazyonu sonucu da gözlenebilir (14). Ekstradural metastazlar damarsal geçirgenlik artışına ve venöz pleksusta inflamasyona yol açar, bunun sonucu olarak ödem gelişir ve ödemin etkisiyle küçük arteriollere bası olur. Arteriollere bası, beyaz cevher iskemisi ve süreç uzarsa infarkt ile sonuçlanır.

¹ Uzman Doktor, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, drozgur64oglu@hotmail.com

Radyoterapinin Yan etkileri:

MSKKS unda radyoterapi uygulanan bölgeye göre gastrointestinal sistem yan etkileri, mukozit, geniş tedavi alanı olan hastalarda kemik iliği supresyonu ve radyasyon miyelopatisi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

Radyasyon miyelopatisi RT nin en önemli komplikasyonlarından biridir. Sık rastlanan bir durum değildir, sıklıkla spinal kordun primer tümörlerinin tedavisinde ya da profilaktik ışınlama sonrasında gözlenir (14). Radyasyon miyelopatisi spinal kordun beyaz cevher hasarı sonucu gelişir. Spinal korddaki vasküler endotel hasarı ve oligodendrosit hasarı esas patogenezdır MSKK de özellikle rölatif olarak radyorezistan tümörlerin tedavisinde doz eskalasyonu sonucu gelişir.

Akut geçici radyasyon miyelopatisi en sık görülen formdur . RT den 1-29 ay sonrasında gözlenir. Patogenezinden sorumlu olan dorsal sinirlerin demiyelizasyonudur. Genellikle servikal bölge ışınlanması sonrasında gözlenir. Lhermitte işaretinin pozitif olması ve nörolojik defisit olmaması ile karakterizedir. Medikal tedavi gerekmez, spontan olarak düzelir.

Kronik ilerleyici radyasyon miyelopatisi: Latent bir dönem sonrası gelişir (en az 6 ay asemptomatik bir dönem sonrası), genelde uygulamadan 9-15 ay sonra gelişir. Ağrısız ve sinsi seyirlidir. Brown Sequard tipi hasar gözlenir (14).

Tanı konulmasında Pallis kriterleri kullanılır. Etkilenen spinal kısım radyoterapi alanının içinde olmalı, nörolojik defisit ışınlanan kord ile uyumlu olmalı, metastaz ya da primer başka bir lezyon olmamalı.

Etkili bir tedavisi yoktur. Yanıtlar değişken olmakla birlikte steroid tedavisi denenebilir. Hipobarik oksijen tedavisi ve antikoagulan tedavi seçenekleri diğer olası tedavi seçenekleridir. Bevacizumab tedavisi bazı vakalarda faydalı sonuç göstermiştir (14).

İkincil seri spinal ışınlama:

MSKK nın ilk tedavi alanında nüks etmesi durumunda ikincil ışınlama ihtiyacı gelişecektir, ikincil seri ışınlamanın çoğu hastada etkin olarak palyasyon sağladığı gösterilmiştir. Çoğu hastada ikincil ışınlama sonrası myelopati gelişecek kadar sağkalım gözlenmemiştir (41).

Myelopati riskini düşürmek için;

Kümülatif doz 135.5 Gy2 ($\alpha/\beta=2$ ye göre) den düşük tutulmalı

İkinci ışınlama için en az 6 ay geçmiş olmalı

Her tedavi uygulaması 98 Gy2 yi geçmemek önerilir.

Diabetik hastalarda reirradiasyon ile toksisite riski artar. Özellikle ikincil ışınlamada gelişecek olan vertebral fraktür ve kemik parçalarının kompresyona yol açması nörolojik kayba yol açabilir. Bunun sebebi diabetin kemik metabolizması üzerindeki negatif etkisidir (42).

KAYNAKÇA

1. Spiller W. G. Rapidly progressive paralysis associated with carcinoma. Archives of Neurology & Psychiatry. 1925;13:p. 471).
2. Julie E. Hammack, MD, FAAN, Spinal Cord Disease in Patients With Cancer Neuro-oncology p. 312-327 April 2012, Vol.18, No.2
3. White DB, Stirling AJ, Peterson E, Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic compression; summary of NICE guidance.BMJ 337.a2538,2008
4. Hoskin P, Misra V, Hopkins K, et al. SCORAD III: randomized noninferiority phase III trial of single-dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC). J Clin Oncol. 2017;35
5. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8 Gy 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.
6. Rades D, Huttenlocher S, Şegedin B, et al. Single-fraction versus 5- fraction radiation therapy for metastatic epidural spinal cord compression in patients with limited survival prognoses: results of a matchedpair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93:368-372.
7. Loblaw DA and Laperriere NJ: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin Oncol 16(4): 1613-1624, 1998.
8. Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW, Schmidt M. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. Neuro Oncol 2004; 7: 64-76.
9. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. J Clin Oncol 2019;37:61-71.
10. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003;15:211-7.
11. Spinazze S, Caraceni A, Schrijvers D. Epidural spinal cord compression. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 397-406.

12. Kwok Y, DeYoung C, Garofalo M, Dhople A, Regine W. Radiation oncology emergencies. *Haem Oncol Clin N Am* 2006; 20: 505-22.
13. Raj VS, Lofton L. Rehabilitation and treatment of spinal cord tumors. *The journal of spinal cord medicine*. Jan; 2013 36(1):4-11.
14. Hammack JE. Spinal cord disease in patients with cancer. *Continuum (Minneapolis)*. Apr; 2012 18(2):312-327.
15. Kim, DHCU.Kim, S., Bilsky, M., editors. *Tumors of the Spine*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
16. Posner J: Spinal metastases. In: *Neurologic complications of cancer*. Philadelphia, FA Davis Company, pp. 111-142, 1995.
17. Levack P, Graham J, Collie D, et al. Don't wait for a sensory level: listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(6):472-480.
18. Mirjana Rajer and Vilijem Kovač Malignant spinal cord compression *Radiol Oncol* 2008; 42(1): 23-31.
19. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1873-80.
20. Perrin RG and Laxton AW: Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* 15(4): 365-373, 2004.
21. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366:643-648
22. Lee CH, Kwon JW, Lee J, Hyun SJ, Kim KJ, Jahng TA, Kim HJ (2014) Direct decompressive surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic epidural spinal cord compression: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 39:E587-E592
23. Kim JM, Losina E, Bono CM, Schoenfeld AJ, Collins JE, Katz JN, Harris MB (2012) Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 37:78-84
24. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H and Hansen HH: Effect of high-dose dexamethasone in carcinoma metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer* 30A(1): 22-27, 1994.
25. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255-7.
26. Rades D, Segedin B, Conde-Moreno A, et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3Gy x 10 for metastatic epidural spinal cord compression: final results of the SCORE-2 trial (ARO 2009/01). *JCO* 2016;34(6):597-603.
27. Keiichiro Iida · Yoshihiro Matsumoto · Nokitaka Setsumi The neurological outcome of radiotherapy versus surgery in patients with metastatic spinal cord compression presenting with myelopathy *Arch Orthop Trauma Surg* (2018) 138:7-12
28. Boussios S, Cookie D., Hayward C; Metastatic spinal cord compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges *Anticancer Research* 38; 4987-4997 (2018).
29. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:959-967.
30. Sorensen PS, Borgesen SE, Rohde K, et al. Metastatic epidural spinal cord compression. *Cancer*. 1990;65:1502-1508.
31. Rades D, Freundt K, Meyners Dose escalation for metastatic spinal cord compression in patients with relatively radioresistant tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1492-7
32. Reena G, Jenifer J, Govindaraj R, GCA, Prathap T. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD006716.
33. Thorian P, O'Sullivan L, Clayton-Lea A, et al. ICORG 05-03: prospective randomized non-inferiority phase 3 trial comparing two radiation schedules in malignant spinal cord compression not proceeding with surgical decompression. *Radiat Oncol Biol*. 2014;90:1263-1264.
34. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2006;24:3388-3393.
35. Ryu S, Rock J, Jain R, Lu M, Anderson J, Jin JY, Rosenblum M, Movsas B and Kim JH: Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. *Cancer* 116(9): 2250-2257, 2010.
36. Hashmi A, Guckenberger M, Kersh R, Gerszten PC, Mantel F, Grills IS, Flickinger JC, Shin JH, Fahim DK, Winey B, Oh K, John Cho BC, Létourneau D, Sheehan J and Sahgal A: Re-irradiation stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a multiinstitutional outcome analysis. *J Neurosurg Spine* 25(5): 646-653, 2016.
37. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:652-665.
38. Chang EL, Shiu AS, Lii MF, et al. Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1288-1294
39. Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM, Zhang Z, Yamada Y, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single fraction radiosurgery for spine metastases. *J Neurosurg Spine* (2010) 13:87-93.
40. Ghia AJ, Chang EL, Bishop AJ, Pan HY, Boehling NS, Amini B, et al. Single-fraction versus multifraction spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma: secondary analysis of Phase I/II trials. *J Neurosurg Spine* (2016) 24:829-36.
41. Schiff D, Shaw EG, Cascino TL. Outcome after spinal reirradiation for malignant epidural spinal cord compression. *Ann Neurol* 1995;37:583-9.
42. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:208-19.