

Bölüm 60

SPİNAL DIŞI KEMİK METASTAZLARINDA STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ (SBRT)

Gülşen Pınar SOYDEMİR GÖÇER¹

GİRİŞ

İleri evre kanser hastalarında ağrı sıklıkla görülür ve kansere bağlı ağrılarının en sık nedeni ise kemik metastazlarıdır ^(1,2). Otopsi serilerinde hastaların %70–85’inde kemik metastazı teşhis edilmiştir ⁽³⁾. Metastazlar en sık spinal kemiklerde (lomber, torasik), pelvisde, kaburgada, femur ve kafatasında görülür. Kemik metastazı meme, prostat veya akciğer kanserinden ölen hastaların %85’inde bulunabilir. Kemik metastazı için eğilimi olan diğer primer bölgeler arasında tiroid, melanom ve böbrek bulunur. Öte yandan, gastrointestinal sistem tümörlerinde kemik metastazı görülme oranı %3-15’dir ⁽⁴⁾. Miyelom ve lenfoma gibi bazı hematolojik maligniteler de önemli ağrı ve kemik destruksiyonuna neden olabilir. Genel sağkalım primer tümöre ve visseral metastazların varlığına veya yokluğuna bağlı olmakla beraber medyan sağkalım aylar ile ölçülür ⁽⁵⁾.

Konvansiyonel radyoterapi (cEBRT) kemik metastazlarının tedavisinin temel taşıdır. Palyatif radyoterapi (RT) ile %60-90 oranında ağrılarının hafiflediği, %25’inde tam yanıt elde edildiği ve yaşam kalitesinin yükselttiği kanıtlanmıştır. Ancak genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir ^(6,7). Ortalama palyasyon süresi yaklaşık 4 aydır ^(8,9). Tek fraksiyon 8Gy’lik doz, fraksiyone uygulanan 20-30 Gy’lik rejimlere eşdeğer ağrı kontrolü sağlar ^(10,11). Bugüne kadar, hiçbir doz-yanıt etkisi gösterilmemiştir. cEBRT’de rutin olarak tek veya para-

lel karşılıklı alanlar kullanılır. Daha yakın zamanlarda, stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi görüntü kılavuzlu radyoterapi tekniklerinin uyumluluğundaki ilerlemeler, sağlıklı doku kısıtlamalarına uyarken potansiyel olarak ablatif radyasyon dozlarının verilmesini sağlamıştır.

KEMİK METASTAZI GELİŞİMİ

Kemiğe olan metastazlar genellikle multifokaldir ve genellikle uzun kemiklerin proksimalinde ve aksiyel iskelette (vertebra, pelvis, kaburgalar ve kraniyum) hematopoetik ilik bölgelerinde başlar. Metastatik tutulum oranları vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerde %15, kraniyumda %14 olarak bulunmuştur ⁽¹²⁾. Bazı kemik yayılım paternleri daha sık görülür, örneğin sekonder meme kanserleri sıklıkla çoklu aksiyel iskelet metastazları ile ortaya çıkarken, distal uzun kemik metastazları son derece nadirdir (Tablo 1) ⁽¹³⁾.

Kemik matriksinin ve iliğinin devamlı ve dinamik dönüşümü, tümör hücrelerinin reseptörler, sitokinler ve büyüme faktörleri aracılığı ile yerleşmesi ve proliferasyonu için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Metafizler bölgedeki genişlemiş sinüzoidler ve yavaş akım paterni, endotel ve tümör hücreleri arasında bir etkileşime yol açar ve kemik iliğine ilk kolonizasyon gerçekleşir. Sonrasında primer tümör tarafından üretildiği düşünülen bazı hormonal etmenler, ilik hücrelerini birtakım

¹ Uzman Doktor Gülşen Pınar Soydemir Göçer Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji AD, gulpin28@gmail.com

fraksiyonasyon ile sonuç arasında ilişki bulunmamıştır. Choi ve ark. ⁽⁴⁸⁾, 15 Gy'den daha düşük tek fraksiyon dozlarının, 1 yıl içinde artmış lokal başarısızlık oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

SONUÇ

Palyatif radyoterapi ağırlı kemik metastazı olan hastalara önemli bir yarar sağlar, tedavi sonrası çoğu hastada ağrı şiddetli önemli ölçüde azalır. Lokalize ağrı bölgeleri için palyatif radyoterapi yanıt oranları, palyatif sistemik tedaviden gelen yanıt oranlarından tutarlı olarak daha yüksektir ve palyatif EBRT, klinik olarak lokalize ağırlı kemik metastazı tedavisinin temelini tutar. Kemik metastazı olan uygun seçilmiş hastalar için daha kısa, tek fraksiyonlu palyatif tedavi programları (yani, 800 cGy × 1 fraksiyonu) sağlamak, metastatik kanserli hastaların multidisipliner tedavisine palyatif radyasyon tedavisinin daha iyi entegre edilmesine ve daha uzun süren eşdeğer palyasyona neden olabilir. Çalışmalarda SBRT sonrasında, daha önce bildirilenlerden cEBRT'den daha yüksek ağrı yanıt oranları rapor edilmiştir. Lokal kontrol, sınırlı toksisite ile mükemmeldir. Erken randomize çalışma sonuçları cesaret verici görünmekle beraber daha geniş çalışmalarla da desteklemek gerekmektedir. Ek olarak, SBRT'nin kemik metastazı yönetimindeki rolünün araştırılmasını daha iyi desteklemek, özellikle yanıt dayanıklılığına odaklanmak için ICPRE'nin güncellenmesine ihtiyacı vardır. Ayrıca, Ra-223, Sm-153 ve Sr-89 gibi sistemik hedefli tedaviler, lokalize EBRT ve sistemik kemoterapi kullanma yeteneğini sınırlamadan ağırlı kemik metastaz bölgelerini hedef almak için diğer yöntemlerdir.

Anahtar kelimeler: Spinal dışı kemik metastazı, SBRT

KAYNAKLAR

1. Teunissen S, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes H, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):94-104.
2. Ratanatharathorn V, Powers WE, Temple HT. Palliation of bone metastases. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins; 2004:2385-2404.
3. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;12 Suppl 1:S9-10.
4. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524
5. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588-1594
6. Li KK, Chow E, Chiu H, et al. Effectiveness of Palliative Radiotherapy in the Treatment of Bone Metastases Employing the Brief Pain Inventory. *Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation* 2006;2:19-29.
7. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-36.
8. 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.* 2004;59(2):528-537.
9. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galceran JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30Gy in 10 fractions compared with 8Gy in single fraction. *Radiother Oncol.* 2008; 89(2):150-155.
10. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. In: *The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
11. 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(2):112-124.
12. Erler K. Metastatik Tümörlere Ortopedik Yaklaşım. *TOTBİD Dergisi* 2005;3-4:87-95.
13. Arıkan M. Kemikteki metastatik tümörler. *TOTBİD Dergisi* 2014; 13:269-286
14. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-319.
15. Ashamalla H, Addeo D, Ikoro NC, et al. Commissioning and clinical results utilizing the Gildenberg-Laitinen Adapter Device for X-ray in fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:592-598.
16. Leonard L. Gunderson. *Clinical Radiation Oncology.* In: Derek R. McHaffie, Deepak Khuntia (eds). *Stereotactic Irradiation: Linear Accelerator and Gamma Knife.* 3rd edition. Philadelphia, Elsevier; 2012, 331.
17. Çağırın S. K., Ermiş E., Gürsel Ö. K. Görüntü Eşliğinde Robotik Stereotaktik Radyoterapi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 29(Ek sayı 1):3-9, 2013

18. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3): 210–225.
19. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol*. 2008;71(3):652–665.
20. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:629–39.
21. Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, et al. Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis. *J Palliat Care Med* 2014;4:171.
22. Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:878–86.
23. Bedard G., McDonald R., Poon I., Erler D., Soliman H., Cheung P., Chung H., Chu W., Loblaw A., Chow E., Sahgal A. Stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases—a review of the literature. *Ann Palliat Med* 2016;5(1):58–66. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.07.01
24. 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;82:1730–7.
25. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010;20:1456–67.
26. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol* 1999;175:500–8.
27. Chow E, Holden L, Rubenstein J, et al. Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy—a feasibility study. *Radiother Oncol* 2004;70:291–4.
28. Spencer K. L. , van der Velden J. M., Wong E., Seravalli E., Sahgal A., Chow E., Verlaan J-J, Verkooijen H. M., van der Linden Y. M. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(10): djz101
29. Mizumoto M, Harada H, Asakura H, et al. Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Int J Radiat Oncol*. 2011;79(1):208–213.
30. Garg AK, Shiu AS, Yang J, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*. 2012;118(20):5069–5077
31. Berwouts D, De Wolf K, Lambert B, et al. Biological ¹⁸F-FDG-PET imageguided dose painting by numbers for painful uncomplicated bone metastases: a 3-arm randomized phase II trial. *Radiother Oncol*. 2015;115(2):272–278
32. Lee S, Chun M. Pain relief by Cyberknife radiosurgery for spinal metastasis. *Tumori*. 2012;98(2):238–242.
33. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):694–701.
34. van der Velden JM, Peters M, Verlaan J-J, et al. Development and internal validation of a clinical risk score to predict pain response after palliative radiation vantherapy in patients with bonemetastases. *Int J Radiat Oncol*. 2017;99(4):859–866.
35. Thibault I, Al-Omair A, Masucci GL, et al. Spine stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer spinal metastases: analysis of outcomes and risk of vertebral compression fracture: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014;21(5): 711–718.
36. Jabehdar Maralani P, Winger K, Symons S, et al. Incidence and time of onset of osseous pseudoprogression in patients with metastatic spine disease from renal cell or prostate carcinoma after treatment with stereotactic body radiation therapy. *Neurosurgery*. 2019;84(3):647–654.
37. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):395–402.
38. Germano IM, Carai A, Pawha P, Blacksborg S, Lo Y-C, Green S. Clinical outcome of vertebral compression fracture after single fraction spine radiosurgery for spinal metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016;33(2):143–149.
39. Chang JH, Shin JH, Yamada YJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Spine*. 2016;41(Suppl 20):S238–S245.
40. Chang JH, Gandhidasan S, Finnigan R, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for the treatment of spinal oligometastases. *Clin Oncol*. 2017;29(7): e119–e125.
41. Balagamwala EH, Angelov L, Koefman SA, et al. Single-fraction stereotactic body radiotherapy for spinal metastases from renal cell carcinoma: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(6):556–564.
42. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32(2):193–199.
43. Napieralska A, Miszczuk L, Stapor-Fudzinska M. CyberKnife stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative radiation therapy of patients with prostate cancer bone metastases. *Neoplasma*. 2016;63(2):304–12
44. Jhaveri PM, Teh BS, Paulino AC, et al. A dose-response relationship for time to bone pain resolution after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for renal cell carcinoma (RCC) bony metastases. *Acta Oncol* 2012;51:584–8.
45. Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B, et al. Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases—University of Pittsburgh and Georgetown University experience: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2012; 17(1):11–18.
46. Ryu S, Jin R, Jin J-Y, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(3):292–298.
47. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, et al. Local disease control for spinal metastases following “separation surgery” and adjuvant hypofractionated or high-dose sing-

le-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013;18(3):207-214.

48. Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol*. 2010;78(2):499-506.