

KEMİK METASTAZLARINDA İKİ FARKLI DOZ-FRAKSİYON ŞEMASININ AĞRI Palyasyonu ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ

IN BONE METASTASES EFFECTIVINESS OF TWO DIFFERENT DOSE FRACTION THERAPY PROGRAMME ON PAIN PALLIATION

Dursun DEDE, Hasan Tahsin ÖZDER, Timur KOCA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalına Mayıs 1992-Mayıs 1995 tarihleri arasında başvuran ve ağrılı kemik metastazı olan hastalarda, 5 x 400 cGy ve 10 x 300 cGy'lik tedavi programlarının ağrı palyasyonu üzerindeki etkinlik farkını araştırmayı amaçlayan prospektif randomize bir çalışma başlattık. Hastalarımıza uyguladığımız tedavi protokollerinde, üç ay sonra elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt bakımından iki protokol arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak hastaya daha az zaman kaybı ve düşük maliyet sağlayan yüksek doz kısa süreli tedavi rejiminin tercih edilebilirliğine karar verdik.

Anahtar kelimeler .: Kemik metastazı, Ağrı palyasyonu, Radyoterapi.

Summary

We performed a prospective study on patients applied with painful bone metastases to Radiation Oncology Department, of The School of Medicine, Atatürk University between May 1993-May 1995 in order to determine the efficacy differencies between 5 x 400 cGy and 10 x 300 cGy on pain palliation therapy programmes. No statistically significant difference was found between the two treatment protocols after a three months following period of our patients. Nevertheless, we suggested that the treatment with high dosage and short period is preferable with reasonable therapy cost and saving much more time.

Key words: Bone metastases, Pain palliation, Radiotherapy.

AÜTD 1996, 28:259-261

MJAU 1996, 28:259-261

Giriş

İskelet sistemini tutan en yaygın neoplazmlar metastatik kanserlerdir (1-4). Metastatik kanserlerde tedavi yaklaşımı, primer kemik tümörlerinde olduğu gibi; cerrahi, dahili ve radyoterapötik tedavi yaklaşımları birlikteliği ile yapılır. Kemik metastazlarında radyoterapinin amacı; ağrının yok edilmesi veya azaltılması, narkotik ihtiyacının ortadan kaldırılması, ambulasyonun gerçekleştirilmesi, lokal tümör kontrolünün sağlanması ve patolojik kırık oluşumunu önlemeyi içermektedir. Uygun radyoterapi uygulama tekniğinin tesbit edilmesiyle, hastaların %80-90'ı eksternal radyoterapi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (1, 5-7). Çalışmamızın amacı; kemik metastazlı olgularda uyguladığımız (300 cGy x 10 fraksiyon) 3000 cGy / 2 hafta ve (400 cGy x 5 fraksiyon) 2000cGy / 1 hafta şeklindeki kısa süreli, farklı iki doz şemasının, ağrıyı azaltma ve ortadan kaldırmadaki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğine başvuran, klasik kemik grafileri veya kemik sintigrafileri ile tesbit edilen, femur, humerus, pelvis, dorsal veya lomber bölge vertebra metastazları olan 36 olgu çalışma kapsamına alındı.

bu olguların en küçüğü 25, en büyüğü 74 yaşında olup, olguların yaş ortalaması 51,28 ± 13,88 dir. %77,8'i (28 / 36) erkek, %22,2'si (8 / 36) kadındır. Çalışmayı başlatırken aşağıdaki kriterlere uyan olguları tedaviye aldık :

- 1- Hastanın kliniği ve tümörün primeri göz önüne alınarak beklenen yaşam süresinin en az üç ay olması (aksi takdirde, tedavinin bir anlamı olmayarak, kaynaklar boşa kullanılmış olacaktır),
- 2- Tedaviye alınacak bölgeye daha önce radyoterapi yapılmamış olması,
- 3- Hastanın ağrı ve narkotik skorunun en az 4 olması,
- 4- Radyoterapi başlamadan iki hafta öncesine kadar kemoterapi almamış olması (5).

Hastalarımıza tedavi bitiminden sonra 12 hafta süreyle kemoterapi ve hormonoterapi uygulamadık. Olgularımızın ağrı ve narkotik skorlarını, Radyoterapi Onkoloji Gurubunun (R.T.O.G.) ağrı ölçüm tablosuna göre belirledik (tablo 1).Tedavi uyguladığımız sahaları; multipil metastazı olanlardan, ağrılı tek saha ve soliter metastatik sahalardan oluşturduk. Hasta gurubumuzda multipil ve soliter metastaza sahip olguları, her iki tedavi protokolüne eşit olarak dağıttık. Olgularımızın yarısına 2000 cGy / 1 hafta ve diğer yarısına 3000 cGy / 2 hafta protokollerini uyguladık. Hastalarımızı

Tablo 1. Ağrı Ölçüm Tablosu

	0	1	2	3
1.Tedavi yerinde ağrının şiddeti	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
2.Tedavi yerinde ağrının sıklığı	Ağrı yok	Arasına (günde bir defadan az)	Aralıklı (en az günde bir kez)	Devamlı (çoğu zaman)
3.Ağrı için kullanılan ilaç tipi	Yok	Analjezik (aspirin, bufferin, anacin, darvon)	Hafif narkotik (yarı ile bir adet codein, percodan)	Güçlü narkotik (bir veya birden fazla adet codein, morphine, demerol)
4.Ağrı için ilaç kullanma sıklığı	Yok	Gün aşırı	Günde bir kez	Günde bir kezden daha sık
5.Ağrı skoru		Ağrı şiddeti x Ağrı sıklığı		
6.Narkotik skor		İlaç tipi x İlaç sıklığı		
7.Toplam ağrı skoru		Ağrı skoru + Narkotik skor (5).		

tatil günleri tedaviye almadık. Olgularımızın tedaviye yanıtlarını, tedavi başlangıcından itibaren üçüncü ay sonunda değerlendirdik. Bu değerlendirmeyi tedaviye başlamadan önce elde ettiğimiz ağrı skoru + narkotik skor değerleri ile, tedavi sonrası üçüncü aydaki, ağrı skoru+narkotik skor değerlerini karşılaştırarak elde edilen sonuçlara göre; minimal rahatlama (toplam ağrı skorunun %50'den az azalması), parsiyel rahatlama (toplam ağrı skorunda %50'den fazla azalma), tam rahatlama (toplam ağrı skorunun 0 olması) olarak sınıflandırdık (5). Bu çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri ki-kare testi ile yapılmıştır. Olgularımızdaki metastatik sahaları Picker C-9 tipi kobalt cihazıyla tedaviye aldık. Tedavi planlamaları manuel olarak yapıldı ve SSD= 80cm ve tümör dozu en az %80'lik izodoz eğrisine uyacak şekilde lezyon sahalalarına doz hesapları yapıldı. Korunması gereken bölgeler için gerekli koruma blokları hazırlandı.Olgular, karşılıklı paralel sahalardan veya tek sahadan, lezyonun yerine göre açılı veya açısız olarak tedaviye alındı.

Bulgular

Çalışmamızda, ağırlı kemik metastazlarında iki farklı doz-fraksiyon protokolünün ağrı üzerindeki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Tedaviye aldığımız 36 olgudan biri çeşitli nedenlerle değerlendirme dışı bırakıldı. Olgularımızdan multipil metastazı olup, tek ağırlı sahası tedaviye alınan olgular her iki tedavi protokolüne mümkün olduğunca eşit dağıtıldı. Ağırlı kemik metastazı olan olgularımızın tedavi öncesi toplam ağrı skoru verileriyle, her iki radyoterapi protokolünün uygulandığı olgularda, üç ay sonraki toplam ağrı skorları belirlenerek, birbiriyle karşılaştırıldı. Üçüncü aydaki toplam ağrı skoru '0' olanlar tam rahatlama, %50'den fazla azalanlar kısmi rahatlama, %50'den az azalanlar minimal rahatlama olarak, olgular üç gruba ayrıldı (tablo 2). Her iki tedavi protokolündeki rahatlama yüzdeleri gözlemlenerek, tedavi protokollerinin birbirine üstünlükleri olup olmadığı araştırıldı. Bu çalışmada

tedavi protokolleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,10$).

Tartışma

Radyoterapinin pratikte uygulamasının önemli bir kısmını metastatik kanserlerin palyatif tedavileri oluşturur. Metastatik kemik kanserlerinin tedavisinde amaç; semptomları azaltmak veya ortadan kaldırmak, ambulasyonu arttırmak, lokal kontrolü sağlamak ve patolojik kırıkları önlemektir (1). Radyoterapi, metastazlı olgularda hastaya maksimum rahatlama ve asgari maliyeti sağlayacak en uygun doz-fraksiyon şemasına göre planlanmalıdır. Ülkemizde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır. Okkan ve arkadaşları, kemik metastazları yapmış meme kanseri olgularında, 2 x 8 Gy ve 20 x 2 Gy tedavi uygulamalarının ağrı rahatlama üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 1 Kasım 1989'da prospektif bir çalışmayı 44 olguda başlatmışlar. Olguların 22 tanesine 20 x 2 Gy, diğer yarısına 2 x 8 Gy tedavi uygulamışlar. Olguların ara değerlendirmesinde ilk üç ayda 2 x 8 Gy'lik grupta %86, 20 x 2 Gy'lik grupta %72 ağrı rahatlama elde etmişler. Çalışmalarının ara sonuçlarında, meme kanserinin kemik metastazlarında bu iki tedavi arasında gerek ağrı rahatlama gerekse ağrısız geçen süre açısından istatistiksel farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Ancak sonuçların daha iyi değerlendirilmesi için olgu sayısı ve izlem sürelerinin artırılması gerektiğini vurgulamışlardır (8). Çalikoğlu ve arkadaşları, 15 tedavi alanına 1 x 7 Gy tek doz tedavi uygulamışlar. Olgularını 186 gün takip ederek ağrı yanıtını değerlendirmişler. Bu tedavi ile olguların %13.3'ünde kısmi yanıt, %66.6'sında tam yanıt ve %20'sinde tedaviye yanıt alamadıklarını belirtmişlerdir. Sonuç olarak tek dozluk tedavi yönteminin, gerek hastanın tercihi, gerekse ucuz ve en az fraksiyone tedavi rejimleri kadar etkin bir tedavi yöntemi olduğu yönünde kanaat belirtmişlerdir (9). Radiotherapy Oncology Group (R.T.O.G.)'u kemik metastazlarına bağlı, ağrının azalmasında radyoterapinin rolünü ve en uygun doz-fraksiyon şemasını tesbit etmek için bir

Tablo 2. Ağrı Rahatlamasına Göre Olguların Dağılımı

	Minimal rahatlama	Kısmi rahatlama	Tam rahatlama
2000 cGy / 1 hafta	% 11	% 22.2	% 55.5
3000 cGy / 2 hafta	% 17.6	% 23.5	% 58.8

çok kuruluşun iştirak ettiği bir çalışmayı Ağustos 1974'de başlatmıştır (R.T.O.G protokol no: 74 /02). Olgu gruplarını soliter kemik metastazlı ve multipil kemik metastazlı olup, sadece bir ağrılı kemik lezyonu olanlardan seçmişlerdir. Çalışmalarının amacı kemik metastazlarında optimal rahatlama sağlayacak doz-fraksiyon protokolünü elde etmekte (5). R.T.O.G. olguları, primer tümörün yerine, metastaz bölgesine ve internal fiksasyona göre ayırmış ve her gurubun içinden hastaları rastgele bir tedavi seçeneğine tabi tutmuştur. R.T.O.G'un çalışmalarında Tong ve arkadaşları soliter kemik metastazlarına 4050 cGy / 3 hafta ve 2000 cGy / 1 haftadan oluşan iki ayrı doz-fraksiyon şeması, multipil metastazlı gruba ise 3000 cGy / 2 hafta, 2500 cGy / 1 hafta, 2000 cGy / 1 hafta ve 1500 cGy / 1 haftadan oluşan 4 farklı doz-fraksiyon programı uyguladılar (5). Bu grubun yaptığı çalışmaya (39 kuruluş) 1016 kemik metastazlı olgu alınmıştır. Sonuçlar elde edildiğinde olguların %54'ünde tam rahatlama, %83'ünde kısmi rahatlama, %90'ında ise minimal rahatlamanın olduğu ve yapılan istatistiki analizler sonucunda hem soliter grupta hemde multipil metastazlı grupta tedavi programları arasında anlamlı bir fark göremediklerini ifade etmişlerdi. Yine iki grup arasında tedavi süresi bakımından da anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (5). R.T.O.G. bu çok merkezli ve çok olgulu çalışmasını uzun bir döneme yayarak verilerini toplamıştır. Böylece ağrı tedavisinin süresi, nüksler, patolojik kırıklar ve genel yaşam hakkındaki bilgileri de verifiye etme imkanı bulmuştur. 1985'te Blitzer, Tong ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmayı reanalize etmiştir. Onların yaptıkları çalışmadaki verilere farklı teknikler ve istatistiki metodlarla yaklaşmış ve sonuç olarak iki yüksek dozda uzatılmış programların (15 x 270 cGy, 10 x 300 cGy) en iyi sonuçları verdiğini ve diğer üç kısa programı (5 x 300 cGy, 5 x 400 cGy, 5 x 500 cGy) birbiriyle karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı bir fark bulamadığını bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda olgularımızın 18'ine 5 x 400 cGy, 17'sine 10 x 300 cGy'lik doz fraksiyon protokolünü uyguladık. Tedavi sonrası üçüncü aydaki değerlendirmede; 5 x 400 cGy'lik doz-fraksiyon programı uygulanan grupta %11 minimal, %22.2 kısmi ve %55.5 tam ağrı rahatlama, 300 cGy x 10 fraksiyon uygulanan grupta ise %17.6 minimal, %23.5' kısmi ve %58.8 tam ağrı rahatlama elde ettik. Bu iki protokol arasındaki tedavi sonuçlarında birbirlerine üstünlükleri

bakımından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,10$) Tedavi süreci içerisinde tedavilerden kaynaklanan herhangi bir komplikasyon olmadığı gibi, hastalarımızın hepsi tedaviyi takip eden üç ay içerisinde kontrollere sağlıklı bir şekilde geldiler.

Sonuç olarak, iki protokol arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Ancak hastaya maliyeti düşük ve az zaman kaybettirecek olan, daha kısa süreli yüksek doz tedavi protokolü kullanımı önerilebilir.

Kaynaklar

- 1- Malawer M.M., Delaney T.F.: Treatment of metastatic cancer to bone. Cancer, Principles and Practice of Oncology 3rd Ed. (Eds. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.). J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1989, pp:2298-2317
- 2- Sherry H.S., Levy R.N., Siffert R.T.: Metastatic disease of bone in orthopedic surgery. Clin Orthop 1982, 169: 44-52
- 3- Simon M.A., Karluk M.B.: Skeletal metastases of unknown origin. Clin Orthop 1982, 166: 96-103
- 4- Beland P.J., Lane J.M., Narayan S.: Metastatic disease of the spine. Clin Orthop 1982, 169: 95-102
- 5- Tong D., Gillick L., Hendricson F.R.: The palliation of symptomatic osseous metastases: Final Results of the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982, 50: 893-899
- 6- Hoskin P.J.: Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. Cancer Surv 1988, 7: 69-86
- 7- Poulsen H.S., Nielsen O.S., Klee M., et al: Palliative irradiation of bone metastases. Cancer Treat Rev 1989, 16: 14-48
- 8- Okkan S., Hancılar T., İğdem Ş. ve ark: Meme kanserindeki kemik metastazlarında farklı iki fraksiyon şemasının ağrı palyasyonu üzerindeki etkinliği. Türk Onkoloji Dergisi 1994, cilt 9: 1538
- 9- Çalıkoğlu T., Üçer A.R., Demirkasimoğlu A. ve ark.: Ağrılı kemik metastazlarında tek doz 7 Gy fraksiyon şemasının etkinliği. Türk Onkoloji Dergisi 1994, cilt 9: 1538
- 10- Blitzer P.H.: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. Cancer 1985, 55: 1468-1472