



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Mart 2020 Cilt: 6 Sayı: 1 www.nukleertipseminerleri.org

Bölüm Editörü: Prof. Dr. Özlem Küçük
Ağrı Palyasyonunda Nükleer Tıp

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Editör / Editor

Zeynep Burak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Tamer Özülker
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tevfik Fikret Çermik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Gamze Çapa Kaya
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülün Uçmak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtalan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayinevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Turgay Akpınar
Fuat Hocalar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mevlûde Özlem Akgüney
Mert Can Köse

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Pınar Akpınar
Gamze Aksoy
Saliha Tuğçe Evin
Melike Eren
Hatice Sever
Duygu Yıldırım

Proje Asistanları/Project Assistants
Gülây Akın
Özlem Çelik

Yayinevi İletişim/Publisher Contact
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25
Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521
Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2020/March 2020

E-ISSN: 2149-6447
Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, CINAHL Complete, EBSCO, Gale, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Gale, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, ilginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmalıdır; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmelidir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazılar yayınlanır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Peší M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editör. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Intructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284. Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

"Divinum est opus sedare dolorem". Hipokrat MÖ 4. yüzyılda "Ağrıyı dindirmek ilahi bir sanattır" demiş. İnsanlık tarihi boyunca en büyük çaresizliğin ağrı ve acı karşısında yaşanması sebebiyle söylenmiş bu sözler. Dolayısı ile sağlık çalışanlarının kutsal bir konuma yerleşmesinin belki de en büyük nedenlerinden biri "Ağrı Tedavisi" dir.

Kanser hastalarının en büyük korkularından biri hastalığın şiddetli ağrıya yol açabileceğinin bilinmesidir. Yeni kanser tansını konuşmuş bazı olgularda gelecekte maruz kalınacak "Ağrı" ya dair korkunun, hastalığa dair "ölümcül" olma kavramı kadar endişeye yol açtığı gösterilmiştir. Gerçekten de ağrının kanser hastalarında tanı ve evreden bağımsız olarak %25-75 oranında yaşandığı bildirilmiştir. Bu ağrıların bazıları hastalık ile ilişkili iken, bazıları uygulanan tedaviye sekonder gelişen ağrılardır. Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın zihinsel fonksiyonlarını, sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür ve psikolojik bozukluklara neden olur. Kansere bağlı ağrı intihar girişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Sonuçta ağrı tedavisi onkolojik tedavi yaklaşımının olmazsa olmaz temel bir bileşenidir. Hastalığın tedavi edilmesinin yanı sıra hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi, insanca bir ömrü sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Medikal onkoloji, algoloji ve radyasyon onkolojisi bilim dalları kanser ağrısını yönetmek konusunda iş birliği içerisinde çalışmaktadır. Bunlara ek olarak seçilmiş hastalarda radyonüklid yöntemlerle ağrı palyasyonu ise uzun süredir nükleer tıp pratiğinin içinde olan bir konudur. Genç meslektaşlarımızı bilgilendirmek ve konuyu yeniden gündeme getirmek amacıyla Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi 2020 yılı ilk sayısını "Ağrı Palyasyonunda Nükleer Tıp" konusuna ayırdık. Konuk editör Dr. Özlem Küçük'ün katkıları ile bu sayıya emek veren değerli yazarlarımız, ağrının fizyolojisi, tedavi yöntemleri, radyonüklid uygulamalar konusunda değerli zamanlarını ayırarak bu sayıyı oluşturmamızda bize yardımcı oldular. Hepsine ayrı ayrı teşekkür ediyoruz.

Bu sayı ile birlikte Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi editörlüğünde 5. yılımı doldurmuş oluyorum. Her bir sayıda birbirinden değerli arkadaşlar ile çalışma olanağı buldum. Dr. Tefvik Fikret Çermik ve Dr. Tamer Özüiker, editörlük görevimin her adımında bana yardımcı oldular, redaksiyon işlerinde yorulmadan çalıştılar. Yeni konular bulmakta ufuk açıcı önerileri oldu. Her ikisine de teşekkürü borç biliyorum. Birlikte çalışmaktan son derece mutluyum. Artık dergiyi yeni ufuklara götüreceğim, yepyeni konular ile eğitim misyonuna devam edecek yeni bir editöre görevi devretme zamanım geldi. Genç meslektaşlarımızdan aldığımız olumlu geri bildirimler yaptığımız işi hevesle sürdürmemize neden oldu. Derginin önümüzdeki sayılarda en az şimdiki kadar başarılı olacağına eminim.

Sağlıkla kalın, saygılarımla,

Dr. Zeynep Burak

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Ağrı Palyasyonunda Nükleer Tıp

Günümüzde kanser hasta sayısı gittikçe artmaktadır ve bu hastaların yaklaşık üçte ikisinde kemik metastazlarına bağlı şiddetli kronik ağrılar ortaya çıkmaktadır. Ağrının değerlendirilmesi, etkin tedaviyi planlayabilmek amacıyla hastaya özgü ve multidisipliner bir yaklaşım içinde olmalıdır.

Kronik ağrı nedeninin ortaya konması etiyolojiye yönelik tedavi olanağı sağlayacağı için yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Radyolojik yöntemlerle beraber metabolik değişimlerin erken dönemde görüntülenmesini sağlayan nükleer tıp görüntüleme yöntemleri de ağrı değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Özellikle hibrid sistemler ve yeni radyofarmasötikler başarı oranını yükseltmektedir.

Ağrı tedavisi planlanmasında ise onkoloji, radyasyon onkolojisi, algoloji ve nükleer tıp bilim dalları birlikte en uygun tedavi ve/veya tedavi kombinasyonlarını belirlemektedir. İlk kez fosfor 32 ile başlayan radyonüklid ağrı palyasyonu beta veya alfa ışını yayan radyofarmasötiklerin yaygın kullanımı ile rutin tedavi protokollerinde yerini almıştır. Özellikle alfa ışını yayan radyofarmasötiklerin sağkalıma etkisi de çalışmalarda gösterilmiştir. Medikal tedaviler ve radyoterapi seçenekleri ile çok başarılı tedaviler yapılmakta ve farklı kombinasyonlar hastaya özgü olarak kullanılabilirlerdir.

Bu seminerde ağrı palyasyonunda farklı disiplinlerin bakış açılarını, yeni tedavi ve görüntüleme prensiplerini gözden geçirmek istedik. Emeli geçen ve bizimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm yazarlara çok teşekkür ederiz. Ağrı konusunda hazırladığımız bu sayımızın sizlere yol gösterici olabildiğini dileriz.

Saygılarımla,

Prof. Dr. N. Özlem Küçük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Ağrı Görüntülemeye Yenilikler

Developments in Pain Imaging

Çiğdem Soydal, Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kronik ağrı nedeninin ortaya konması için yaygın olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Radyolojik yöntemlerin sağladığı anatomik bilgi dışında kemik, eklem ve çevre yumuşak dokularda ağrıya neden olabilecek farklı patolojilerin görüntülenmesinde kullanılacak farklı metabolik değişiklikleri görüntüleyen kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp yöntemleri bulunmaktadır. Son yıllarda ağrı görüntülemesinde bu anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak uygulandığı tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT ve PET/MR gibi hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Son birkaç dekattır kemik sintigrafisinin hibrit SPECT/BT kameraları ile uygulanmaya başlanması ile daha yüksek uzaysal rezolüsyon ve anatomik lokalizasyon sağlamak mümkün olmuştur. Bu nedenle özellikle vertebral kökenli ağrılarının değerlendirilmesinde SPECT/BT ile kemik sintigrafisinin yeri hakkında klinik çalışmalar yapılmıştır. Kemik SPECT/BT ile ilgili çalışmaların en önemli kısıtlılığı aktivite tutulumunun osteoblastik aktivite artışı ile sınırlı olması, enflamasyon gibi diğer değişiklikleri ortaya koyamamasıdır. Bu nedenle günümüzde ağrı görüntülemeye farklı metabolik yolları görüntüleyebilen radyonüklidler ile yapılan ve MRG ile kombine edilebilen PET görüntüleme daha ön plana çıkmaktadır. Ağrı görüntülemeye PET/MR uygulamalarının başında en yaygın kullanılan PET radyofarmasötici olan F-18-FDG ile yapılan PET/MRG çalışmaları gelmektedir. F-18-FDG PET/MRG, MRG komponenti sayesinde eklem anatomik anomalilerinin ve PET sayesinde hipermetabolik/enflamatuvar patolojilerin saptanmasına izin veren, kronik ağrı nedenlerinin ortaya konulmasında umut vadeden bir yöntemdir. Ağrı görüntülemesinde kullanılacak bir diğer PET radyofarmasötici F-18-Sodyum floriddir (NaF). Ancak dejeneratif kemik hastalıklarındaki kullanımı ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda F-18-NaF ile PET/MR'nin henüz MR bulguları gelişmeden metabolik değişiklikleri saptayabildiği

Abstract

In order to determine the etiology of chronic pain, radiological imaging tools like computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are usually used. Except for the anatomical data that the radiological imaging methods provide, there are nuclear medicine imaging methods like bone scintigraphy and positron emission tomography (PET) which are used to demonstrate metabolic changes in the bone, joint and neighbouring soft tissue which may cause pain. Recently, hybrid imaging methods combining anatomical and metabolic imaging like single photon emission computed tomography (SPECT)/CT and PET/MR have been introduced. In the last decades, imaging with higher resolution and providing anatomical localisation have been possible thanks to bone scintigraphy performed with hybrid SPECT/CT. This is why clinical studies have been performed especially about the role of bone SPECT/CT in the evaluation of pain originating from vertebra. The major limitation of the studies with bone SPECT/CT is that the uptake of radiopharmaceutical is limited to increase in osteoblastic activity and that changes like inflammation cannot be diagnosed. So, PET imaging combined with MR and performed with radiopharmaceuticals imaging different metabolic pathways come forward. PET/MR studies performed with the most commonly used radiopharmaceutical, F-18-FDG, come first among the studies on PET/MR in pain imaging. While F-18-FDG PET/MR imaging provides anatomical abnormalities of the joint with MRI component and hypermetabolic/inflammatory pathologies with PET component, it is a promising imaging tool for diagnosing the causes of chronic pain. Another PET radiopharmaceutical in pain imaging is F-18-sodium fluoride (NaF). However, data about its use in degenerative bone diseases is limited. It has been reported that metabolic changes can be detected before MRI changes appear. Sigma-1 receptor (S1R) is especially localized in the endoplasmic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 313 77 01 E-posta: csoyodal@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gösterilmiştir. Sigma-1 (S1R) reseptörü nöropatik ağrı başta olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta rol oynayan, santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, özellikle endoplazmik retikülümde lokalize olan organeller arası bir sinyal düzenleyici reseptördür. Bu reseptörü hedef alan F-18-FTC-146 [6-(3-(18F)floropropil)-3-(2-(azepan-1)etil)benzo(d)thiazol-2], S1R reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir radyofarmasötiktir. Henüz çok yeni bir radyofarmasötik olması nedeni ile ağrı görüntülemesindeki yerinin belirlenmesi için mevcut bulguların daha fazla klinik çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Halihazırda mevcut sonuçlar bu yeni görüntüleme yönteminin ağrı görüntülemesinde umut vadeden bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme

reticulum as a signal modulating receptor which plays role in the pathophysiology of many neurological diseases, mainly neuropathic pain, is found extensively in the central nervous system. F-18- FTC-146 [6-(3-(18F)fluoropropyl)-3-(2-(azepan-1)ethyl)benzo(d)thiazol-2] is a radiopharmaceutical which targets this receptor and binds with high affinity. Because it is a very recently developed radiopharmaceutical, the available findings are needed to be supported by further clinical trials. Already existing results show that this imaging method is a promising tool in pain imaging.

Keywords: Pain imaging, positron emission tomography, magnetic resonance imaging

Giriş

Kronik ağrı nedeninin ortaya konması etiyojolojiye yönelik tedavi olanağı sağlayacağı için yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde bu endikasyon ile uygulanacak objektif bir tanısal yöntem mevcut değildir. Yaygın olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır (1,2). Ancak bu yöntemler hastaların bir kısmında ağrı etiyojisinin ortaya konulmasında yetersiz kalmaktadır. Radyolojik yöntemlerin sağladığı anatomik bilgi dışında kemik, eklem ve çevre yumuşak dokularda ağrıya neden olabilecek farklı patolojilerin görüntülenmesinde kullanılacak farklı metabolik değişiklikleri görüntüleyebilecek kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp yöntemleri bulunmaktadır. Son yıllarda ağrı görüntülemesinde bu anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak uygulandığı tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT ve PET/MRG gibi hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır (1). Bu derlemede ağrı görüntülemeye hibrit görüntüleme uygulamaları ile ilgili güncel literatür bilgisini sunmak amaçlanmıştır.

Derleme

Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli bifosfonat bileşikleriyle kemik sintigrafisi iskelet sisteminin görüntülenmesinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Tc-99m işaretli bifosfonat bileşikleriyle iskelet sisteminde osteoblastik aktivite artışı olan bölgelerde non-spesifik olarak tutulum gösterir. Ancak klasik olarak yapılan planar görüntüleme olası ağrı etiyojisini ortaya koymak

için yeterli uzaysal rezolüsyona sahip değildir. Buna karşın son birkaç dekattır kemik sintigrafisinin hibrit SPECT/BT kameraları ile uygulanmaya başlanması ile daha yüksek uzaysal rezolüsyon ve anatomik lokalizasyon sağlamak mümkün olmuştur (3). Bu nedenle özellikle vertebral kökenli ağrıların değerlendirilmesinde SPECT/BT ile kemik sintigrafisinin yeri hakkında klinik çalışmalar yapılmıştır. Harisankar ve ark. (4) faset eklem kökenli kronik ağrı yakınması olan 30 hasta ile yaptıkları SPECT/BT çalışmasında kesitsel görüntüleme yapılması ve BT komponentinin mevcut olması sayesinde skleroz ve vakum fenomeni gibi bulguların saptanma olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada bel ağrısı yakınması olan hastaların bir grubuna SPECT/BT ile kemik sintigrafisi yapılarak diğer gruba ise yapılmadan lokal anesteziyle sinir blokajı yapılmış ve SPECT/BT görüntüleme yapılan grupta hastaların tedavi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Benzer şekilde McDonald ve ark. (6) SPECT/BT bulgularına göre lokal anestezi ve steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda ortalama ağrı skorunun $7,2 \pm 1,3$ 'ten $2,8 \pm 2,6$ 'ya düştüğünü bildirmişlerdir. Kemik SPECT/BT ile ilgili çalışmaların en önemli kısıtlılığı aktivite tutulumunun osteoblastik aktivite artışı ile sınırlı olması, enflamasyon gibi diğer değişiklikleri ortaya koyamamasıdır. Bunun yanında BT'nin kemik görüntülemesindeki üstün başarısına rağmen ağrıya neden olabilecek kartilaj, eklem kapsülü ve çevre diğer yumuşak dokulara ait patolojileri ortaya koymada MRG üstünlüğü tartışılmazdır. Bu nedenle günümüzde ağrı görüntülemeye farklı metabolik yolları görüntüleyebilen radyonüklidlerle yapılan ve MRG ile kombine edilebilen PET görüntüleme daha ön plana çıkmaktadır.

PET pek çok onkolojik hastada tanı, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evreleme amacı ile yaygın olarak uygulanmaktadır. Her ne endikasyon ile uygulanırsa uygulansın PET görüntüleme sırasında hastaların bir kısmında metastatik kökenli olmayan kemik, eklem ve yumuşak doku aktivite tutulumları izlenebilmektedir. Ayrıntılı bir anamnez alındığında bu bölgelerin bir kısmında hastaların kronik ağrı yakınması olduğu bilgisine ulaşılabilir. Ağrıya sebep olan patolojilerin pek çoğu bir takım metabolik değişikliklere yol açarak PET görüntüleme farklı mekanizmalar ile tutulum gösteren farklı radyofarmasötiklerin tutulumuna yol açabilir. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen ve sınırlı sayıda da olsa ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olan hibrit PET/MRG görüntülemenin ağrı görüntülemesinde kullanımı gündeme gelmiştir. PET/MRG kemik, eklem kartilajı ve diğer yumuşak dokuların görüntülenmesinde metabolik ve anatomik bilgiyi bir arada sağlayan duyarlı bir görüntüleme yöntemidir.

Ağrı görüntüleme PET/MR uygulamalarının başında en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği olan F-18-Florodeoksiglukoz (F-18-FDG) ile yapılan PET/MRG çalışmaları gelmektedir. F-18-FDG, F-18 ile işaretlenmiş bir glukoz analogudur ve GLUT reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınarak yüksek metabolik aktivite sahip malign lezyonların yanında enflamatuvar süreçlerin de görüntülenmesinde kullanılabilir. F-18-FDG PET/MRG, MRG komponenti sayesinde eklem anatomik anomalilerin ve PET sayesinde hipermetabolik/enflamatuvar patolojilerin saptanmasına izin veren, kronik ağrı nedenlerinin ortaya konulmasında umut vadeden bir yöntemdir (7,8). Kronik siyatik ağrısı olan 9 hastanın ve 5 sağlıklı gönüllünün F-18-FDG PET/MRG bulgularının karşılaştırıldığı çalışmada, ağrısı olan tüm hastalarda aktivite tutulumları izlenmiş ve izlenen tutulum düzeyleri ağrı düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada F-18-FDG tutulumu yalnızca ilgili siyatik sinirde değil aynı zamanda faset eklem dejenerasyonu, pars defekti ve skar nöroma gibi ağrıya neden olan non-spinal lezyonlarda da izlenmiştir. Sonuç olarak kronik siyatik ağrıya neden olan faktörlerin ortaya konulmasında F-18-FDG PET/MRG'nin başarısı ortaya konulmuştur (9). Bir başka çalışmada Servikal Faset sendromu nedeni ile ağrısı olan 10 hastaya F-18-FDG PET/MRG uygulanmıştır. Sonrasında elde edilen görüntülerde F-18-FDG tutulumu gözlenen 6 hastada tutulum izlenen faset eklem bölgelerine blok tedavisi uygulanmıştır. PET/MRG'de tutulum izlenmeyen 4 hastada ise konvansiyonel yöntem ile maksimum faset eklem artrozu ve ağrı izlenen eklem blok tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında 4. hafta ve

3. ay kontrollerde başlangıçta F-18-FDG tutulumu olan hastaların blok tedavisi sonrasında ağrı düzeylerinde anlamlı azalma olurken, F-18-FDG tutulumu olmayan hastalarda belirgin bir yanıt izlenmemiştir. Sonuç olarak faset blok tedavisinden fayda görecektir hastaların seçiminde F-18-FDG PET/MRG'nin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (10). Cipriano ve ark. (11) 9 yıllık kronik ayak ağrısı olan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile ağrı etiyojisi ortaya konulamayan bir hastanın plantaris kas tendonundaki kronik rüptürün F-18-FDG PET/MR ile saptanmasını vaka bildirimi olarak sunmuşlardır. Tanı sonrası tendona yapılan cerrahi girişim ile hastanın ağrısı ortadan kaybolmuştur.

Ağrı görüntülemesinde kullanılabilecek bir diğer PET radyofarmasötiği; osteoblastik kemik matriksinde hidroksiapatit kristallerine kimyasal absorpsiyon yolu ile bağlanan ve osteoblastik aktivitenin noninvaziv olarak görüntülenebilmesini sağlayan F-18-Sodyum floriditir (NaF). Primer kemik tümörleri ve kemik metastazlarının değerlendirilmesi başta olmak üzere pek çok kemik hastalığının tanısında kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ancak dejeneratif kemik hastalıklarındaki kullanımı ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Kogan ve ark. (12) 22 diz osteoartriti tanılı hastada F-18-NaF PET/MR bulgularını bildirmişlerdir. Yazarlar osteofit, sklerozis ve kemik iliği lezyonlarını içeren tüm subkondral lezyonlarda sağlıklı kemik dokusuna göre anlamlı düzeyde yüksek F-18-NaF tutulumu izlemişlerdir. Dahası bu çalışmada MRG'de subkondral lezyon izlenmeyen 172 hastada yüksek düzeyde F-18-NaF tutulumu izlenmiştir. Sonuç olarak F-18-NaF ile PET/MR görüntülemenin henüz MRG bulguları gelişmeden metabolik değişiklikleri gösterebileceği sözlülmüştür.

Sigma-1 reseptörü (S1R) nöropatik ağrı başta olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta rol oynayan, santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, özellikle endoplazmik retikulumda lokalize olan organeller arası bir sinyal düzenleyici reseptördür (13,14). Artmış S1R ekspresyonunun santral sinir sisteminde hipersensitiviteye yol açarak kronik ağrının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (13). Bu reseptörü hedef alan F-18- FTC-146 [(6-(3-(18F) floropropil)-3-(2-(azepan-1)etil)benzo(d)thiazol-2)], S1R reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir radyofarmasötiktir. Bu radyofarmasötik ile yapılan klinik öncesi çalışmalar S1R reseptörlerinin *in vivo* görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (15,16). Ratlarda oluşturulan bir nöropatik ağrı modelinde bu ligandın PET/MRG ile birlikte kullanılması sinir hasarı olan bölgelerin saptanmasını başarı ile sağlamıştır. Dahası bu reseptörlerin radyoaktif

olmayan formlarının lokal olarak uygulanması ile S1R reseptörlerinin blokajı ağrının azalmasına yol açmıştır (14). F-18-FTC-146'nın biyodağılımı ve ilk klinik insan çalışması, sağlıklı gönüllüler ve kronik ağrı yakınması olan hastalar üzerinde incelenmiştir (17). Sağlıklı kişilerde S1R reseptörü bakımından zengin olan beyin bölgelerinde ve pankreas ve dalak gibi periferik organlarda fizyolojik tutulum izlenmiştir. Güncel bir olgu bildirimde 7 yıllık sebebi açıklanamayan diz ağrısı olan 50 yaşında bir kadın hastanın yapılan F-18-FTC-146 PET/MR görüntülemesinde interkondiler çentik düzeyinde fokal aktivite tutulumu izlenmiş ve bu alanda MRG'de düzensiz ancak şüpheli bir lezyon saptanmıştır. Lezyonun cerrahi eksizyonu sonrasında patolojik inceleme sonucunda intraartiküler sinovyal lipom saptanmış ve cerrahi sonrası hastanın ağrısı tümü ile kaybolmuştur (18). Henüz çok yeni bir radyofarmasötik olması nedeni ile ağrı görüntülemesindeki yerinin belirlenmesi için mevcut bulguların daha fazla klinik çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Mevcut sonuçlar yeni görüntüleme yönteminin ağrı görüntülemesinde umut vadeden bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Ağrı görüntülemesinde anatomik ve metabolik değişikliklerin bir arada değerlendirilmesine olanak sağlayan hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Özellikle faset eklem kaynaklı olduğu düşünülen ağrıların lokalizasyonunda ve tedavi planlamasında SPECT/BT ile yapılan kemik sintigrafisi faydalı olabilir. Ancak özellikle eklem kartilajı ya da diğer yumuşak doku komponentleri ile ilişkili olduğu düşünülen hastalarda F-18-FDG ile PET/MRG daha başarılı gibi görünmektedir. S1R reseptörlerini hedef alan PET radyofarmasötikleri ile görüntüleme gelecekte farklı ağrı etiyojilerinin ortaya konmasında başarı ile uygulanabilecek umut vadeden bir görüntüleme yöntemidir.

Kaynaklar

1. Yolcu YU, Lehman VT, Bhatti AUR, et al. Use of Hybrid Imaging Techniques in Diagnosis of Facet Joint Arthropathy: A Narrative Review of Three Modalities. *World Neurosurg* 2019;134:201-210.
2. Dolan AL, Ryan PJ, Arden NK, et al. The value of SPECT scans in identifying back pain likely to benefit from facet joint injection. *Br J Rheumatol* 1996;35:1269-1273.
3. Strobel K, Burger C, Seifert B, et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W467-474.
4. Harisankar CNB, Mittal BR, Bhattacharya A, et al. Utility of hybrid SPECT-CT in the detection of unsuspected single lytic vertebral metastases in renal cell carcinoma. *Indian J Nucl Med* 2010;25:32-33.
5. Jain A, Jain S, Agarwal A, et al. Evaluation of efficacy of bone scan with SPECT/CT in the management of low back pain: A Study supported by differential diagnostic local anesthetic blocks. *Clin J Pain* 2015;31:1054-1059.
6. McDonald M, Cooper R, Wang MY. Use of computed tomography-single-photon emission computed tomography fusion for diagnosing painful facet arthropathy. Technical note. *Neurosurg Focus* 2007;22:E2.
7. Fahnert J, Purz S, Jarvers JS, et al. Use of Simultaneous 18F-FDG PET/MRI for the Detection of Spondylodiskitis. *J Nucl Med* 2016;57:1396-1401.
8. Behera D, Jacobs KE, Behera S, et al. (18)F-FDG PET/MRI can be used to identify injured peripheral nerves in a model of neuropathic pain. *J Nucl Med* 2011;52:1308-1312.
9. Cipriano PW, Yoon D, Gandhi H, et al. 18F-FDG PET/MRI in chronic sciatica: early results revealing spinal and nonspinal abnormalities. *J Nucl Med* 2018;59:967-972.
10. Sawicki LM, Schaarschmidt BM, Heusch P, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/MRI for the outcome of CT-guided facet block therapy in cervical facet syndrome: initial results. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61:327-333.
11. Cipriano PW, Yoon D, Holley D, et al. diagnosis and successful management of an unusual presentation of Chronic foot pain using positron emission tomography/magnetic resonance imaging and a simple surgical procedure. *Clin J Sport Med* 2020;30:e11-e14.
12. Kogan F, Fan AP, McWalter EJ, et al. PET/MRI of metabolic activity in osteoarthritis: A feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1736-1745.
13. Zamanillo D, Romero L, Merlos M, et al. Sigma 1 receptor: a new therapeutic target for pain. *Eur J Pharmacol* 2013;716:78-93.
14. Shen B, Behera D, James ML, et al. Visualizing Nerve Injury in a Neuropathic Pain Model with [¹⁸F]FTC-146 PET/MRI. *Theranostics* 2017;7:2794-2805.
15. James ML, Shen B, Nielsen CH, et al. Evaluation of σ -1 receptor radioligand 18F-FTC-146 in rats and squirrel monkeys using PET. *J Nucl Med* 2014;55:147-153.
16. Shen B, James ML, Andrews L, et al. Further validation to support clinical translation of [¹⁸F]FTC-146 for imaging sigma-1 receptors. *EJNMMI Res* 2015;5:49.
17. Hjørnevik T, Cipriano PW, Shen B, et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of ¹⁸F-FTC-146 in Humans. *J Nucl Med* 2017;58: 2004-2009.
18. Cipriano PW, Lee SW, Yoon D, et al. Successful treatment of chronic knee pain following localization by a sigma-1 receptor radioligand and PET/MRI: a case report. *J Pain Res* 2018;11:2353-2357.



Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrı Tedavisinde Algolojik Yöntemler

Treatment Methods for Pain due to Bone Metastases

Enver Özgencil, Ümit Akkemik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kanser ağrısının sık nedeni olan kemik metastazları, bu hastaların üçte ikisinde şiddetli ağrı nedenidir. Kemik metastazı olan hastalarda en uygun tedavi yaklaşımına karar vermek genellikle multidisipliner değerlendirmeyi gerektirir. Tedavi önerileri hastaya özgü semptomlara, kliniğe, histolojik tümör tipine, fiziksel performans durumuna ve hastanın beklenti ve tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kemik ağrısı, kanser ağrısı, ağrı tedavisi

Abstract

Bone metastases are the most common cause of cancer pain, and up to two-thirds of patients with bone metastases will suffer severe pain. Given the complexity of the treatment decisions, multidisciplinary evaluation is usually necessary to decide the optimal approach to patients with bone metastases. Treatment recommendations must be individualized to each patient's specific symptoms, clinical presentation, histologic tumor type, performance status, and patient's goals and preferences.

Keywords: Metastasis bone pain, cancer pain, pain management

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Eylül 2014'te yayınladığı rapora göre 2012'de 14 milyon olan kanserli hasta sayısının 2025'te 19 milyon, 2035'te ise 24 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Kanser tedavisi ve bakım standartlarındaki gelişmelerle birlikte bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları yükselmiştir. Kemik metastazı, kanser hastalarındaki kronik ağrının en yaygın nedenidir ve kemik metastazı bulunan hastaların yaklaşık üçte ikisi şiddetli ağrıdan muzdariptir (2). Akciğer, meme ve prostat kanserleri, kemik metastazı yapma eğilimi en yüksek olan kanserlerdir ve ileri evre kanser olgularının üçte ikisinde kemik metastazı bulunur (3). Aksiyel iskelet metastazları appendiküler iskeletten daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu durum aksiyel iskeletteki kemik iliği persistansı ile açıklanmaktadır. Kemik metastazları en sık omurga, kaburgalar, pelvis ve

proksimal femura; daha az sıklıkla ise üst ekstremiteler ve kafa kemiklerine olur. Metastatik tutulum vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerde %15, kraniyumda %14 olarak bildirilmiştir (4).

Kemik Metastazı Gelişimi ve Ağrı

Kemik dokusunun yüksek kan dolaşımı metastatik hücrelerin göçünü kolaylaştıran bir faktördür. Tümör hücrelerinin yüzeylerinde, kemik iliği stromal hücrelerine ve kemik matriksine bağlanmayı sağlayan adeziv moleküller bulunmaktadır. Ek olarak, kemik, metastatik hücrelerin yerleşik hale gelmesini ve çoğalmasını destekleyen büyüme faktörlerinden zengindir. Kemik dokusu periost ve intramedüller alanda yüksek konsantrasyonda primer duysal afferent ve sempatik sinir innervasyonuna sahiptir (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Enver Özgencil, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 365 32 31 E-posta: geno6700@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9624-9649

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Metastatik doku büyüdükçe, kemik yapımı (osteoblastik) ve yıkımını (osteoklastik) uyaran faktör salınımı da artarak, kemik yapım-yıkım dengesini bozarlar. Geleneksel olarak metastatik kemik lezyonları, osteolitik ve osteoblastik olarak sınıflandırılrsa da günümüzde hemen hemen bütün metastazlarda yapım-yıkım süreçlerinin birbiri ile ilişkisi nedeni ile, indüklenen baskın aktivitenin genel fenotipi gösterdiği üzerinde durulmaktadır. Örneğin; primer olarak osteoblastik metastatik lezyona sebep olan prostat kanserinde analizler bu tümörün diğer tümörlerin çoğu kadar osteoklastik aktivasyona da yol açtığını göstermektedir (2).

Hayvan modellerinde, kanser hücreleri tarafından salınan tümör nekrotizan faktör ve interlökinin osteoklastları aktive ettiği, hasar ve ağrı şiddeti ile spinal dorsal kök gangliyonunun nörokimyasal değişikliklerinin pozitif korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) sinyal yolunun da bu süreçte kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Esas olarak osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen, membrana bağlı bir protein olan RANKL, öncüllerin yüzeyine bağlanarak olgun osteoklastlara farklılaşmalarını sağlar (3).

Tümör dokusu çok sayıda enflamatuvar hücre içerir ve hem bu enflamatuvar hücreler hem de tümörün kendisine ait hücreler, kemikteki duyu sinir uçlarının uyarılmasına aracılık eden çeşitli kimyasallar salgılanmasına yol açarlar. Özellikle osteoklastik aktivite ile çevre dokuda hasara ve lokal asiditeye neden olurlar. Ph duyarlı sinir uçları uyarılması ve hasarlı sinir uçları, nöropatik paternde ağrı oluşumuna zemin olabilirler. Bunun yanında, osteoklastik aktivite ile oluşan kemik doku kaybı mekanik insitabileteye ve mekanik duyarlı reseptörler aracılığı ile de ağrıya neden olabilir. Ayrıca, tümör kaynaklı distansiyon ve sinir basısı da fiziksel aktivite ile şiddetlenen istirahat ağrısına neden olabilir (6).

Kemik kanseri nedeni ile oluşan mediyatörler, dorsal boynuzunun reorganizasyonuna ve sensitizasyonuna neden olur. Prohipealjezik peptit dynorfinin ekspresyonunun artması, artmış c-Fos ekspresyonu ile indüklenen nöronal aktivite ve şiddetli astrositozis dahil olmak üzere birkaç farklı nörokimyasal ve hücreyel olay sensitizasyon sürecinde etkilidir (5). Uzamış periferik stimülasyon altında, dorsal kök gangliyonu nöronlarının plastisitesi değiştirilebilir, periferik sinirin duyarlılığı artırılabilir ve ağrı eşiği düşürülebilir, bu da hiperaljezi

ile sonuçlanabilir. Bu durum periferik sensitizasyon olarak tanımlanır. Kemik kanserine bağlı ağrıda hayvan modellerinde; astrosit hipertrofisi ve hiperplazisi ile birlikte, glutamat geri taşıma mekanizmasının bozulması, dynorfin ve c-Fos ekspresyonunun artışı ve ilgili segmentteki nörokimyasal değişiklikler santral sensitizasyona neden olabilirler (3).

Ağrının Değerlendirilmesi

Kemik metastazları, ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile birlikte uygun görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir. Ağrı öyküsü; ağrının karakteri, başlangıcı, yayılımı, tetikleyici ve rahatlatıcı faktörleri ve hekim tarafından yargısız değerlendirilmesine aracılık eden ağrı raporunu içermelidir. Ağrı şiddetini tanımlamak için çeşitli ölçekler mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan Sayısal Derecelendirme ölçeği ve Görsel Analog ölçektir. Yedi yüz altmış altı kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, semptom izleme ve raporlama sistemi ile, yaşam kalitesinin arttığı, acil servise başvuru ve hastane yatışının azaldığı ve 6 aylık sağkalım oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

Kemik metastazına bağlı ağrı başlangıçta aralıklı veya sürekli olarak hafif şiddette olabilirken, zaman içerisinde giderek şiddetlenme eğilimi gösterir. Kanser hastalarında lokalize kemik ağrıları primer tümör metastazının bulgusu olabileceği için mutlaka araştırılmalı; osteoporotik kırık, osteoartrit, osteomalazi, fokal osteonekroz gibi lokal ağrıya neden olabilen diğer nedenlerden ayırt edilmelidir (8). Kemik ağrısı fokal, multifokal veya jeneralize olabilir. Multifokal ağrı çoklu metastazi olan hastalarda yaygındır. Ağrının şiddeti, hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, boyutu, yeri veya kemik metastazi sayısı ile orantılı değildir. Ağrının şiddeti günler hatta saatler içerisinde bile değişebilir (9,10). Metastatik kemik ağrısı, enflamatuvar ve nöropatik yollardan kaynaklanan karmaşık bir kronik ağrı formudur.

Kemik metastazına bağlı ağrının karakteri somatik (kas-iskelet sistemi), nöropatik (sinir basısı veya tümöre bağlı hasardan kaynaklanan protopatik ve/veya epikritik özelliklerle) veya daha yaygın olarak her ikisinin birlikte olduğu miks tipte olabilir. Giderek artan ve göğüs veya karın çevresinde bant benzeri dağılım gösteren ağrı, onkolojik/nörolojik acil durumu işaret eden epidural kompresyona sekonder olabilir. Spinal kord kompresyonuna genellikle duyu kaybı, anormal refleksler, halsizlik ve otonom disfonksiyon eşlik eder (11). Hastada tespit edilen motor ve duysal nörolojik

defisitler dikkatle incelenmeli, kayıt altına alınmalı ve gerekli konsültasyonlar acilen istenmelidir.

Kemik metastazına bağlı ağrıda hastaları en ciddi etkileyen ve yaşam kalitesini bozan kaçak ağrılardır. Kaçak ağrı, hastada belirli bir düzeyde devamlı var olan ağrıdaki geçici alevlenme olarak tanımlanır. Kaçak ağrı, her ne kadar yatakta dönme, oturma, ayakta durma, öksürme veya hapşırma gibi olaylar ile tetiklenebilsede, provakatif bir aktivite olmadan da ortaya çıkabilir. Kansere bağlı kemik ağrısında kaçak ağrı insidansının %75 olduğu bildirilmiştir (12). Öngörülemez doğası ve henüz netlik kazanmamış nörokimyasal özellikleri nedeniyle kaçak ağrının tedavisi oldukça güçtür.

Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrıda Tedavi Yöntemleri

Kanser ağrısında tedavi, artan farkındalığa, güncellenen bilgiye, ağrı patofizyolojisinin aydınlatılmasındaki gelişmelere ve DSÖ'nün yayınladığı "analjezik basamak tedavisi" gibi standart tedavi kılavuzlarına rağmen önemli bir küresel sorun olmaya devam etmektedir (13). Kemik metastazı olan hastalara yaklaşımda temel hedefler; ağrı kontrolünün en üst düzeyde sağlanması, hastanın fonksiyonlarının korunması ve geri kazanılması, iskeletle ilişkili olay (patolojik kırık, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu) riskinin en aza indirilmesi, gerekirse iskeletin stabilize edilmesi ve lokal tümörün kontrol altına alınmasıdır. Kemik metastazlarına bağlı ağrının palyasyonunda optimal sonuçlar elde etmek için multimodal tedavi stratejileri gerekir. Tedavi önerileri hastaya spesifik semptomlara, klinik bulgulara, histolojik tümör tipine, fiziksel performans ve hastanın bireysel tedavi tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri; non-farmakolojik, farmakolojik, girişimsel ve cerrahi tedaviler alt başlıkları altında incelenebilir.

Non-farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Kutanöz stimülasyon (sıcak-termoterapi ve soğuk-kriyoterapi), transkutanöz elektrik stimülasyonu, masaj terapisi, egzersiz, osteopatik manüplatif tedaviler ve psikoterapiler bu başlık altında toplanabilir. Kısa dalga diyatermi, mikrodalga diyatermi ve ultrason gibi derin ısı iletme yöntemleri, aktif kanser hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve asla doğrudan bir kanser doku bölgesi üzerine uygulanmamalıdır (11).

Farmakolojik Yaklaşım

Ağrılı kemik metastazlarının tedavisine "standart" veya "geleneksel" farmakolojik yaklaşım, DSÖ'nün

basamaklı ağrı tedavisi ilkelerinden oluşmaktadır. Tedaviye genellikle steroid olmayan anti-enflamatuvar veya parasetamol ile başlanır. İkinci basamak, zayıf opioidler (kodein ve tramadol) ile non-opioid analjeziklerin kombinasyonundan oluşur. Üçüncü basamakta ise güçlü opioidler yer alır. Klinisyen uygun gördüğü taktirde herhangi bir basamakta adjuvan ilaç eklenebilir veya girişimsel işlem uygulanabilir.

Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar

Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul görürler. Kanser ağrısında NSAİİ'lerin kullanımı ile ilgili yirmi beş randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, NSAİİ'lerin kansere bağlı ağrıyı önemli ölçüde azaltmasına rağmen, metastaz kaynaklı kemik ağrısı tedavisinde etkinlikleri tartışmalı bulunmuştur. NSAİİ grubu ajanlarından herhangi birinin bir diğerine göre daha etkin veya güvenli olduğu gösterilememiştir (10).

Opioidler

Opioidler, kemik metastazına bağlı ağrının medikal tedavisinde temel taşlardır. Preklinik araştırmalar farklı opioidler için etkinliğin değişken olabileceğini göstermekle birlikte (14), klinik kullanımda kemik metastazlarının ağrı tedavisinde daha üstün etkinlik gösteren bir opioid tanımlanamamıştır. Bazı opioidler hasta için diğer opioidlerden daha fazla analjezi sağlayabilir ve bunu belirlemenin tek yolu "deneme ve yanılma" dır. Kronik ağrıda opioid kullanımı "üçlü opioid tedavi yaklaşımı" ile yönetilebilir. Bu yaklaşımda üç farklı opioid formülasyonu: "kontrollü salımlı", "hızlı salımlı" ve "hızlı başlangıçlı" opioidler kullanılır. Enteral veya transdermal uzatılmış salım veya kontrollü salımlı opioidler, hastanın taban veya arka plan ağrısının idame tedavisi için kullanılır. Hastanın kaçak ağrısı değerlendirilerek, kaçak ağrı epizodu nispeten öngörülebilir bir zaman ve en az yarım saatlik kademeli bir başlangıca sahipse, hızlı salımlı bir opioid formülasyonu (oral transmukozal fentanil sitrat, fentanil bukkal tablet gibi) verilir. Eğer kaçak ağrı epizodu öngörülemezse ve çok ani başlangıçlı ise hızlı etki başlangıcı olan formülasyonlar (burun içi fentanil sprey gibi) önerilir (12). Bulantı, kusma, kabızlık, solunum depresyonu, somnolans gibi yan etkiler hızlı doz yükseltilmesini güçleştirirken, bağımlılık ve tolerans gelişimi riski göz ardı edilmemelidir (3). Opioidlerin istenmeyen etkilerinin pek çoğuna karşı gelişen toleransın, analjezik etkinliğe gelişen toleransa göre daha hızlı olması, ağrı tedavisinde avantaj olarak

kullanılabilir. Opioid naif bir hastada opioid başlangıç dozları yavaş yavaş titre edilerek, olası ciddi yan etkiler (solunum depresyonu ve dolaşım bozukluğu vb.) yakın gözlenerek artırılmalıdır.

Kemik Hedefli Ajanlar; Bifosfonatlar ve Denosumab

Kemik metastazına bağlı ağrı tedavisinde en sık kullanılan üçüncü grup bifosfonatların kullanım endikasyonları arasında kemik yıkımına bağlı hiperkalsemi de bulunur. Bifosfonatlar, lokal tümörün neden olduğu kemik dokusundaki asidik mikro ortamı düzenler ve kemik yıkımını azaltır (15). Gerek metastaza bağlı komplikasyonların önlenmesi gerekse analjezik etkinliği nedeniyle kemik metastazı tespit edilen hastalarda tedavi rejiminin bir parçası olarak bifosfonatlar önerilmektedir (kanıt IIb) (16). Zoledronik asit, metastatik prostat kanseri ve renal hücreli karsinomda iskeletle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesi bakımından uzun vadeli klinik yararları gösterilen tek bifosfonattır ve buna ek olarak prostat kanseri, akciğer kanseri ve diğer solid tümörlerde de etkinliği gösterilmiştir (17).

Denosumab, RANKL'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal (IgG2) antikordur. Halen çalışmalar devam etmekle birlikte kemik ağrısındaki rolü umut vericidir ve bifosfonatlara alternatif olabileceği bildirilmiştir (16).

Trisiklik Anti-depresanlar

Kronik ağrıda hasta psikolojik durumu ve uyku üzerindeki olumlu etkileri ile kanser hastalarında trisiklik anti-depresan grubu ilaçlar kullanılabilir. Klinik çalışmalarda, kanser hastalarında ağrı algısının modülasyonu ve depresif semptomlar üzerine etkili oldu bildirilmiştir. Paroksetin, sitalopram, venlafaksin ve duloksetin gibi selektif norepinefrin geri alım inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

Radyofarmasötikler

Kemik selektif radyofarmasötiklerin klinik gelişimi, tümörle ilişkili iskelet bölgelerinin hedef alınarak orta-yüksek enerjili parçacık radyasyonun ilgili alana yönlendirilmesiyle, sağlıklı dokuları radyasyonun zararlı etkilerinden korurken, daha etkili anti-tümör aktivitesinin sağlanabileceği prensibine dayanmaktadır. Samaryum-153-etilen-diamin-tetrametilen fosfonik asit ve stronsiyum-89-klorür Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da onaylanmıştır. Spesifik radyonüklidlerin yarı

ömrüne ve radyasyon enerjisine bağlı olarak, farklı etki ve toksisite profilleri vardır (17).

Radyoterapi

Radyoterapi, opioidlerle kombine olarak lokalize metastatik kemik ağrısında etkili analjezik etki sağlar. Kanıtlar, düşük doz, kısa süreli radyoterapi programlarının yüksek doz, uzun süreli programlar kadar etkili olduğunu göstermektedir (6). Palyatif radyoterapi sonrası geçici ağrı şiddetlenmesi görülebilir, profilaktik deksametazon kullanımı bu alevlenmeyi hafifletmede yardımcıdır (18).

Girişimsel Yöntemler

Kanser hastalarının %20'sinde oral veya parenteral analjezi sağlanması mümkün olmamaktadır (11). Kanser hastalarında artan hayatta kalma oranı, kanser ağrı tedavisinde girişimsel tekniklerin önemini artırmaktadır. Geleneksel tedavilerin yan etkileri nedeniyle tercih edilemeyen veya yüksek doz kullanmasına rağmen analjezi sağlanamayan hastalarda; sinir blokları ve intratekal veya epidural ilaç uygulaması gibi girişimsel teknikler düşünülmelidir.

Nöroablatif teknikler, kimyasal, mekanik ve termal araçlar ile ağrılı uyarıların kesin bir şekilde iletiminin engellenmesine dayanmaktadır. Kemik metastazına bağlı ağrının lokalizasyonuna ait sinir liflerine motor fonksiyonları koruyacak şekilde nöroablasyon uygulanabilir.

Epidural kortikosteroid enjeksiyonları, faset eklem enjeksiyonları, tetik nokta enjeksiyonları, interkostal sinir blokları ve sakroiliyak eklem enjeksiyonları gibi girişimsel prosedürler, ağrılı semptomların tedavisi için başarıyla uygulanmaktadır.

İntratekal/Epidural Kateterizasyon

Subaraknoid kateter serebrospinal sıvıya ve merkezi sinir sistemi reseptörlerine doğrudan ilaç uygulanmasını sağlar. İntratekal analjezi, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu hastaların yanı sıra, yüksek doz enteral veya parenteral tedavi alan ve buna bağlı tolere edilemez yan etkileri olan veya tolerans gelişmiş hastalar için ağrı tedavisinde önemli bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci basamak intratekal analjezikler arasında morfin sülfat, hidromorfon ve zikonotid bulunur. İntratekal ve epidural uygulanabilen ilaç sayısı sınırlıdır ve konsensüs kılavuzların önerilerine uyulmalıdır (19,20).

Kanser ağrısında epidural ve intratekal ilaç infüzyonlarının etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. İntratekal veya epidural ilaç

uygulama kararı hem kateterizasyon teknik hususlarına hem de hastanın yaşam beklentisine bağlıdır. Örneğin; intratekal mesafe kompresyonu varlığında intratekal yerine epidural kateterizasyon optimal nöroaksiyel yayılım için tercih edilebilir. Haftalar ile aylar arasında yaşam beklentisi olan hastalar için, kateter deri altına tünellenebilir ve/veya perkütan olarak erişilen ve harici bir subkütan porta bağlanabilir. Bazı şartlarda, kateter dayanıklılığı ve daha düşük dozlara duyulan ihtiyaç nedeniyle intratekal uygulama tercih edilebilir. Bir intratekal kateterizasyonda, hastanın tünel kateterinin perkütan olarak yeniden doldurulabilen harici bir pompaya veya implante edilmiş bir infüzyon pompasına bağlanması daha güvenli ve uygun olabilir. Implante edilen kateterler ve infüzyon pompaları, hastanın tahmini yaşam beklentisi üç ila altı aydan fazlaysa genellikle uygun maliyetli olarak kabul edilir. Gerektiğinde bolus dozajı için hasta kontrollü ve hem sabit hızlı hem de programlanabilir pompalar mevcuttur. Yaşam süresi günler ile haftalar arasında tahmin edilen hastalar için perkütan olarak bir kateter yerleştirilebilir ve doğrudan harici bir pompaya bağlanabilir. Epidural kalıcı olmayan kateterler bu durumdaki hastalar için daha az invaziv olması ile tercih edilebilir.

Fokal Ablatif Teknikler

Fokal ablatif tedavi yöntemleri (radyofrekans termokoagülasyon veya kriyoablasyon) orta ve şiddetli ağrı yakınması olan, yakınmanın bir veya iki bölge ile sınırlı ve ağrının anatomik lokalizasyonuna uygun kesitsel görüntülemelerde belirgin patolojinin tespit edilebilir olduğu ve metastatik lezyonun ablatif cihazların kullanımına uygun olan hastalarda tercih edilebilir (12). Di Staso ve ark. (21) radyofrekans ablasyonu takip eden radyoterapinin tek başına radyoterapiden daha güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir.

Cerrahi

Vertebra dışı patolojik kırığı olan hastalarda tedavinin amaçları ağrıyı hafifletmek, morbiditeyi düşürmek ve hastanın kalan ömrü boyunca işlevini ve iskelet bütünlüğünü optimal seviyeye çıkarmaktır. Genellikle internal fiksasyon ve enstrümantasyon ile tedavi edilir. Lezyonun lokalizasyonu, tipi, boyutu ve ağrı şiddetine dayanan Mirels (22) kriterlerine göre, 8 ve üzeri puan alan patolojik kırık için yüksek riskli hastalarda da profilaktik fiksasyon düşünülebilir (23).

Vertebra metastazına bağlı epidural/spinal kord kompresyonu veya mekanik instabilitesi olan hastalarda

da operasyon düşünülebilir. Kompresyon kırığı ve ağrılı vertebral kemik metastazları olan hastalar için vertebroplasti veya kifoplasti diğer seçeneklerdir. Vertebroplasti/kifoplasti genellikle semptomatik osteolitik spinal metastazlı, sağlam kemik korteksi olan ve epidural yayılımı olmayan, omurilik kompresyonu veya omuriliğe kemik fragmanlarının retropülsiyonu mevcut olmayan hastalar için uygundur (24,25)

Nöroablatif Teknikler

Nöroablasyon, ağrı sinyalinin daha üst santral sinir sistemi yapılarına ileten ağrı yollarının hasarlanması ve bozulması işlemidir. Bu bozulma, sinir, sinir kökü, sinir kök gangliyonları, omurilik, talamus veya beyin sapı zincirindeki herhangi bir seviyede veya kombinasyon şeklinde uygulanabilir.

Bu prosedürler, spinal metastatik hastalığı olanlar da dahil olmak üzere, birçok hastada denenmiş ve uzun vadede etkili bulunmuştur. En sık kullanılan prosedürlerden biri olan spinal kordotomi servikal veya torasik kord seviyesinde spinotalamik sistemin nöroablasyonu prensibine dayanır. İşlem, vücudun karşı tarafından gelen ağrının giderilmesini sağlar (10,26). Orta hat miyektomisi, talamotomi ve singulotomi kullanılan diğer nöroablatif yöntemlerdir.

Sonuç

Kemik kanseri ağrısı, ağrının oluşum mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, geliştirilen tedavi yöntemleri ile her geçen gün daha başarılı tedavi ediliyor olsa da, günümüzde güncel bir sorun olarak önemini korumaktadır. Son yıllarda deneysel hayvan çalışmalarında kemik kanseri ağrı modellerinin başarılı bir şekilde kurulması, hem mekanizma hem de tedavi araştırmaları ile ilgili yeni bir platform sunmuştur. Bu platformda, ancak birkaç kanser türü metastazına bağlı hayvan modelleri ile olsa da ağrı mekanizması hakkında önemli bilgiler ortaya koymaktadır. Bu bilgilerin daha uygun tanı ve tedavi seçenekleri olarak kullanımı için daha çok çalışma ihtiyacı olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014 (Print). Lyon Cedex: IARC Nonserial Publication; 2014
2. Mantyh P. The science behind metastatic bone pain. Eur J Cancer 2006;4(Suppl):4-8.
3. Zhu XC, Zhang JL, Ge CT, et al. Advances in cancer pain from bone metastasis. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 4239-4245.

4. Mayadağlı A, Bulut G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. *J Kartal TR* 2011;22:49-55.
5. Sayed D, Razavian S. Vertebroplasty, Kyphoplasty, and Sacroplasty. In: Gulati A., Puttanniah V., Bruel B., et al. editors. *Essentials of Interventional Cancer Pain Management*. Springer, Cham
6. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer*. 2017;71:80-94.
7. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:557-565.
8. Krajnik M, Zyllicz ZB. Pain Assessment, Recognising Clinical Patterns, and Cancer Pain Syndromes. In: Hanna M, Zyllicz ZB. editors. *Cancer Pain*. Springer London; 2013:95-108.
9. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.
10. Ahmad, I, Ahmed, MM, Ahsraf, MF, et al. pain management in metastatic bone disease: a literature review. *Cureus*. 2018;10:e3286.
11. Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control* 2012;19:154-166.
12. Smith HS, Mohsin I. Painful boney metastases. *Korean J Pain*. 2013;26:223-241.
13. Schweiger V, Polati E, Paladini A, et al. Interventional Techniques in Cancer Pain: Critical Appraisal. In: Hanna M, Zyllicz ZB. editors. *Cancer Pain*. Springer London; 2013:231-247.
14. Kato A, Minami K, Ito H, et al. Oxycodone-induced analgesic effects in a bone cancer pain model in mice. *Oncology* 2008;74(Suppl 1):55-60.
15. Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL, et al. Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain*. 2002;100:219-229.
16. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7). vii139-54.
17. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Spine and Bone Pain. In: *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia, United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 303-313.
18. Chow E, Loblaw A, Harris K, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007;15: 643-647.
19. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2007;10:300-328.
20. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436-464.
21. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, et al. A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol* 2011;21: 2004-2010.
22. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res* 2003;:4-13.
23. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2003;256.
24. Saliou G, Kocheida el M, Lehmann P, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain management in malignant fractures of the spine with epidural involvement. *Radiology* 2010;254:882-890.
25. Qian Z, Sun Z, Yang H, et al. Kyphoplasty for the treatment of malignant vertebral compression fractures caused by metastases. *J Clin Neurosci* 2011;18:763-787.
26. Jones B, Finlay I, Ray A, et al. Is there still a role for open cordotomy in cancer pain management?. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:179-184.



Ağrılı Kemik Metastazlarında Onkolojik Yaklaşımlar

Oncologic Approaches for Bone Metastasis Related Pain

Emre Yekedüz^{1,2}, GÜngör Utkan^{1,2}, YÜksel Ürün^{1,2}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Öz

İleri evre kanser hastalarında kemikler akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen bölgedir. Kemik metastazlarına bağlı ağrı, tümöral dokunun lokal bası etkisine bağlı olabileceği gibi kemiklerde neden olduğu patolojik kırıklara bağlı olarak da ağrı görülebilmektedir. Kemik metastazlarına bağlı ağrıda temel yaklaşım altta yatan hastalığın tedavisidir. Ayrıca patolojik kırık varlığında cerrahi ve radyoterapi de seçenekler arasındadır. Ancak ağrı tedavisinde hastalara mutlaka analjezik tedavi verilmesi gerekmektedir. Opioid analjezikler kanser hastalarında ağrı yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Ancak parasetamol ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar da opioidler ile kombine olarak tedavide kullanılabilirler. Analjezik ilaçların dışında asıl işlevi analjezi olmayan ancak ikincil etkileri nedeni ile "adjuvan analjezikler" olarak adlandırılan ilaçlar da kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavisinde önemli yere sahiptirler. Osteoklast inhibitörü olan bisfosfanat ve denosumab, anti-enflamatuvar etkileri nedeni ile steroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, ağrı, opioid türevleri, adjuvan analjezikler

Abstract

Bone is the third most common metastatic site after lungs and liver in advanced stages of cancer. Bone pain may be caused by local compression and/or invasion of the tumor or a pathological fracture due to bone metastasis. The mainstay of pain management is the treatment of underlying cancer. Furthermore, in case of pathologic fracture, surgery and/or radiotherapy may be considered. Besides, analgesics might be needed in most of the cases. Opioid analgesics are the backbone for the management of cancer pain. Nevertheless, paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory agents may be combined with opioid analgesics for the control of cancer pain. Adjuvant analgesics which are used as an analgesic due to their secondary effects are another option for the management of bone-related pain. Bisphosphonates and denosumab which are osteoclast inhibitors are used as an adjuvant analgesics, too. Furthermore, steroids are used as an adjuvant analgesic due to their anti-inflammatory effects.

Keywords: Bone metastasis, pain, opioids, adjuvant analgesics

Giriş

Ağrı, kanser hastalarında palyasyon gerektiren semptomların başında gelmektedir. Ağrı sıklığı hastalık evresine göre değişmekle birlikte erken evre ve aktif kanser tedavisi alan hastalarda %25-50 civarında iken, metastatik hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselmektedir (1). Ağrı kanser hastalarında sadece fiziksel olumsuz etkiler yaratmakla kalmayıp, hastalarda ciddi psikososyal etkilere de neden olmaktadır. Ağrı

nedeni ile hastalarda iştah kaybı, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete bozukluğu ve sonuç olarak ciddi yaşam kalitesi bozukluğu görülmektedir (2). Yeterli tedavi edilememiş ağrı varlığında hastaların kanser tedavisine uyumları ve kendi öz bakımları bozulabilmektedir (3).

Kanser hastalarında ağrı sadece tümörün kendisinden kaynaklanmamaktadır. Özellikle kemoterapötik ajanlar ile akut dönemde ortaya çıkan oral mukozit, ekstremitasyon gibi etkilere bağlı ağrı, platin ve taksan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yüksel Ürün, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 748 32 75 E-posta: yuksel.urun@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9152-9887

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

türevi kemoterapötik ajanlara sekonder kronik dönemde görülebilen nöropatik ağrı, radyoterapi komplikasyonları olan dermatit ve özefajit gibi durumlar sonrasında ortaya çıkan ağrı, cerrahi girişimler ve palyasyon amaçlı yapılan girişimler (torasentez, parasentez, perkutan transhepatik kolanjiografi vb.) sonrası ortaya çıkan ağrı hastalarda sıklıkla görülebilmektedir (2,4-6).

Kemikler, ileri evre kanser hastalarında akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen yapılardır ve kemiklere en sık metastaz yapan iki kanser meme ve prostat kanseridir (7,8). Kemik metastazlarında ağrı genellikle tümörün doğrudan lokal etkisine bağlıdır. Metastaza bağlı olarak ortaya çıkan artmış osteoklastik aktivite nedeni ile kemik dokuda ortam pH'sı düşüktür. Osteoklastlar genellikle pH 4-5 civarında iken aktivite gösterirler. Bu asidik ortam nedeni ile kemiklerdeki duysal nöronlarda meydana gelen uyarı nedeni ile tümörün lokal etkisine bağlı ağrı görülmektedir (8). Kemik metastazlarında ağrı, tümörün hücresele düzeyde yarattığı etkilere ikincil olarak ortaya çıkabileceği gibi özellikle vertebra gibi yük taşıyan kemiklerde sıklıkla görülebilen medulla spinalis basısı ve patolojik kırıklara bağlı da görülebilmektedir. Hatta, vertebra kırıkları sonrasında spinal kord kompresyonu görülebilmekte bu da tabloya nöropatik ağrının eklenmesine neden olabilmektedir (8,9).

Ağrının etkin bir şekilde tedavisi hem hastaların yaşam kalitelerini artırmakta hem de tedaviye uyumu kuvvetlendirmektedir. Ancak her 3 hastadan birinde yeterli ağrı palyasyonu sağlanamamaktadır (10).

Bu derlemede kemik metastazlarına bağlı olarak görülen ağrının tedavisinde kullanılan onkolojik yaklaşımlardan bahsedilecektir. Radyoterapi ve radyonüklid tedaviler bu derlemenin kapsamı dışındadır.

Kemik Metastazlarında Ağrı Tedavisi

Kemik metastazlarında ağrı tedavisinde temel yaklaşım altta yatan kanserin tedavisidir. Ayrıca tümöre bağlı patolojik kırık varlığında cerrahi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Bunların yanında kemik metastazlarına bağlı ağrıda hastalara mutlaka analjezik tedaviler de verilmelidir. Adjuvan (yardımcı) analjezikler (bisfosfonat, denosumab, kalsitonin, steroid gibi), radyonüklid yaklaşımlar ve ek olarak psikososyal destek yaklaşımlar da kemik metastazlarına bağlı ağrı tedavisinde yer almaktadır. Bu bölümde başlıca analjezik ilaçlardan ve kemik metastazlarına bağlı ağrıda kullanılan adjuvan analjeziklerden bahsedilecektir.

Analjezikler

Ağrı tedavisi denilince akla ilk gelen yaklaşım analjezik ilaçlardır. 1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ortaya konulan "analjezik merdiven tedavisi" günümüzde hala kullanılmaya devam edilmektedir. Üç basamaklı bu yaklaşımda kanserde ağrı tedavisi opioid dışı ajanlar ile başlar ve yukarı doğru daha güçlü opioid ajanlar ile kombinasyon tedavileri olarak devam eder (11). Bu bölümde opioid dışı ve opioid analjezik ilaçlardan bahsedilecektir.

Parasetamol ve Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar

Parasetamol (asetaminofen) 20. yüzyılın ortalarında, özellikle analjezik denilince akla ilk gelen ilaç olan aspirinin kullanıldığı yıllarda keşfedilmiştir (12). Parasetamolün etki mekanizması günümüzde hala tam olarak ortaya konulamamış olsa da özellikle santral ve periferik siklo-oksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yaparak prostaglandin sentez inhibisyonu yapmaktadır. Ayrıca, santral serotonerjik yollar üzerinde etkisi de gösterilmiştir (13,14). Non-steroidal anti-enflamatuvar (NSAİ) ilaçlar da parasetamolün etkisine benzer olarak temelde COX inhibisyonu yaparak prostaglandin sentezini inhibe etmektedirler. Ancak parasetamolden farklı olarak NSAİ ile gastrointestinal sistem (GIS) ülserleri, böbrek yetmezliği, trombosit fonksiyon bozukluğu, kulak çınlaması gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler NSAİ kullanımını kısıtlamaktadır (15).

Parasetamol ve diğer NSAİ ilaçlar DSÖ basamak tedavisine göre özellikle ilk iki basamakta kullanılabilirler. 1986 yılında ortaya konan basamak tedavisine göre özellikle hafif ağrılarda tek başlarına kullanılabilirler de orta ve şiddetli ağrılarda opioid analjeziklerle kombine olarak tedavide yer almaktadırlar. Ancak 2009 yılında DSÖ tarafından yayınlanan son rehberde kanser hastalarında ağrı tedavisine başlanırken parasetamol veya NSAİ ilaçların tek başlarına değil opioid ajanlarla kombine olarak tedaviye eklenmesi önerilmektedir (16). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği [European Society for Medical Oncology (ESMO)] tarafından 2018 yılında yayınlanan rehberde parasetamol ve opioid analjeziklerin hafif ve orta şiddette ağrı varlığında tedaviye eklenmesi ile güçlü kanıt olmadığı için tedaviye eklenip eklenmeyeceği ile ilgili kesin bir öneri yoktur (17).

Kemik metastazlarında ortaya çıkan ağrıda, NSAİ ilaçlar ile enflamasyonun baskılanmasına bağlı olarak daha efektif ağrı tedavisi yapılabileceğine dair hekimler

arasında yaygın kanı bulunmaktadır. Ancak bu kanıyı destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (18).

Günümüzde parasetamol ve NSAİ ilaçlar kanserde ağrı tedavisinde zayıf ve güçlü opioidler ile kombine olarak sıklıkla kullanılmaya devam edilmektedir. Ancak özellikle NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımında yan etki profili açısından dikkatli olunmalıdır. İleri evre kanser hastalarında sıklıkla görülebilen oral alım bozukluğu ve dehidratasyon, kemik metastazı varlığında sıklıkla görülebilen hiperkalsemi, ileri yaş hasta grubu gibi nedenlerden dolayı NSAİ alan kanser hastalarında böbrek yetmezliği riski artmıştır. Ayrıca NSAİ kullanımı sonrası, başta mide olmak üzere GİS tümörlerinde hem mukozal hasar hem de trombosit fonksiyon bozukluğundan dolayı GİS kanama riski de artmaktadır.

Opioide Analjezikler

Poppy bitkisinden elde edilen alkaloid türevleri ve bunlardan elde edilen sentetik ilaçlar olan opioide analjezikler kanserde ağrı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Temel etki mekanizmaları spesifik reseptörleri olan mü, kappa ve delta reseptörleri üzerindeki agonistik etkileridir (19). Mü reseptörleri üzerindeki agonistik etkilerine göre opioide türevleri, zayıf ve güçlü olarak iki başlık altında incelenirler. Tramadol, kodein ve hidrokodon mü reseptörleri üzerinde zayıf agonistik etkilerinden dolayı zayıf opioide olarak kabul edilirken morfin, hidromorfin, fentanil, buprenorfin ve oksikodon ise güçlü opioide grubunda yer almaktadırlar (20).

Tramadol klinik pratikte sıklıkla kullanılan zayıf opioide grubunda yer almaktadır. Mü reseptörleri üzerindeki zayıf agonistik etkisinin yanında serotonin ve noradrenalin için de geri alım inhibitörü (SNRI) rolü bulunmaktadır (21). Tramadolun yan etki profilinde genel opioide yan etki profili dışında SNRI etkisinden dolayı serotonerjik yan etkiler de görülebilmektedir. Bu etkisinden dolayı özellikle yaşlı hastalarda nöbet eşliğini düşürmektedir ve ayrıca "Serotonin sendromuna" da neden olabilmektedir (17,21). Tramadolun hem oral hem de intravenöz (İV) formu mevcuttur. Oral formu için yavaş ve hızlı salınımlı formlar mevcuttur. Total günlük doz bölünmüş dozlarda 300 miligramı (mg) aşmamalıdır ancak dozun yetersiz olduğu durumlarda günlük maksimum 400 mg olarak verilebilir (22).

Kodein zayıf mü ve delta agonisti olup bir ön ilaçtır. Vücutta CYP2D6 aracılığı ile morfine dönüşerek etki göstermektedir. CYP2D6 metabolizmasının zayıf ve güçlü olması ilacın etkinliğini değiştirmektedir (21). Kodein için

ülkemizde analjezik preparat bulunmamaktadır ancak anti-tussif endikasyonlarda preparatlar mevcuttur. Bunun yanı sıra majistral olarak hazırlanmaktadır. Hidrokodon yarı sentetik bir opioide türevidir ve tıpkı kodein gibi CYP2D6 aracılığı ile hidromorfona dönüşerek etki gösterir (23).

Güçlü opioide türevleri orta ve ciddi derecedeki kanser ağrı tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Bu grupta yer alan morfin sık kullanılan güçlü opioide grubunda yer almaktadır. Morfin güçlü bir mü reseptör agonistidir, kappa ve delta aktivitesi oldukça düşüktür (21). Oral, İV, subkütan (SC) formları bulunmaktadır. Farklı formlarda doz aralıkları farklıdır ve parenteral morfin dozu oral morfin dozunun 1/3 oranında olmalıdır (24). Morfin günlük dozu için bir üst sınır bulunmamaktadır.

Hidromorfon, morfin türevidir ve morfinden daha lipofilik yapıdadır (21). Oral, İV ve SC formları olmakla birlikte ülkemizde hidromorfonun uzatılmış salınımlı tabletleri bulunmaktadır. Tedaviye günlük tek doz 4-8 mg ile başlanır. Opioide toleransı olan hastalarda 16 mg/gün üzerinde dozlara çıkılması gerekebilir (22).

Fentanil güçlü opioide grubunda yer alır ve sentetik bir opioide türevidir. Morfinden 50-100 kat daha potenttir ve doz aralığı mg ile değil mikrogram ile ifade edilmektedir (21). Transdermal (TD), İV ve mukozal formları mevcuttur. Kanser hastalarında ağrı yönetimi için sıklıkla TD ve mukozal formlar tercih edilirken, İV form daha çok yoğun bakımlarda entübe izlenen hastalarda ve genel anestezi prosedürlerinde sedasyon ve ağrı yönetimi için kullanılmaktadır. Mukozal formlar özellikle kronik ağrı yönetimi sırasında ortaya çıkabilen "kaçak ağrı" durumlarında hızlı etkileri nedeni ile tercih edilmektedir.

Buprenorfin bir diğer güçlü opioide türevidir ve morfinden 25-50 kat daha potenttir. Ülkemizde TD ve mukozal emilen formları mevcuttur. Diğer opioide grubundan farklı olarak anti-hiperaljezik etkisi mevcuttur ve kabızlık yan etkisi daha az görülmektedir (21).

Oksikodon yarı-sentetik bir opioide türevidir. Mü reseptörleri üzerinde oldukça potent olmakla birlikte kappa ve delta reseptörlerine de zayıf olarak bağlanır (25). Ülkemizde oral formu bulunmaktadır.

Özellikle hafif-orta ağrı durumlarında zayıf opioide grubunun kullanılması yerine düşük dozda güçlü opioide kullanılması öneren görüşler mevcuttur. Bu görüşü savunanlar özellikle zayıf opioide grubunun yan etkilerinin güçlü opioide grubundan daha az olmadığını vurgulamaktadırlar (26). Bununla ilgili olarak ESMO rehberinde de hafif-orta şiddette ağrı varlığında zayıf opioide yerine alternatif bir seçenek olarak düşük doz

güçlü opioidlerin kullanılabileceği öneriler arasında yer almıştır (17).

Analjezik tedavide en önemli ilke ilacın oral olarak uygulanmasıdır. Oral uygulama yanında TD ve özellikle kaçak ağrılar için uygulanabilecek mukozal tedaviler de kabul edilebilmektedirler. Ancak ağrı tedavisi için uygulanacak parenteral girişimlerin kendisinin de başlı başına bir ağrı kaynağı olduğu unutulmamalıdır.

Opioidlerin hem santral hem de periferik mü, kappa ve delta reseptörler üzerindeki etkilerinden dolayı analjezik etki ile birlikte yan etkiler de sıklıkla görülebilmektedir. Bu yan etkilerden klinik pratikte en sık sorun teşkil eden durum konstipasyondur. Barsaklarda bulunan opioid reseptörler nedeni ile ortaya çıkan bu durum kanser hastalarındaki oral alım azlığı, hiperkalsemi gibi koşullarla bir araya gelince daha artmaktadır. Konstipasyonun önlenmesi ve tedavisi için hastalara laksatifler verilebilir (21). Bulantı-kusma, opioidlerin hem santral yan etkilerden dolayı hem de barsak motilitesi yavaşladığı için görülebilmektedir. Özellikle yüksek dozlarda sıklığı artan sedasyon, bilinç bulanıklığı, deliryum tablosu opioidler aracılığı ile görülebilen diğer santral sinir sistemi yan etkileridir (21). Opioid ilişkili hiperaljezi özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkabilen bir fenomendir. Temel mekanizması net olmamakla birlikte glutaminerjik sistem sorumlu tutulmakta ve N-metil-D-aspartatın (NMDA) rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavisinde NMDA antagonistleri kullanılmaktadır (27). Hiperaljezi gelişen hastalarda özellikle buprenorfin iyi bir opioid analjezik seçeneğidir (21). Opioid analjeziklerin farklı formları için ilaç eşdeğerlik dozları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrı Tedavisinde Kullanılan Adjuvan (Yardımcı) Analjezikler

Ağrı tedavisinde kullanılan adjuvan tedaviler, temelde analjezik etkisi olmayan ancak etki mekanizmaları sonucunda ağrının azalmasını sağlayan ilaçları tanımlamaktadır (28). Adjuvan tedaviler kanser

hastalarında tüm ağrı nedenleri için kullanılmaktadırlar ancak özellikle kemik metastazına bağlı ağrıda kullanılan adjuvan analjezikler bisfosfonatlar, denosumab, kalsitonin ve steroidleri içermektedir. Adjuvan analjezikler tek başlarına değil bir opioid türevi analjeziğin yanında yardımcı ilaç olarak kullanılırlar.

Osteoklast İnhibitörleri

Bisfosfonatlar temelde osteoklast aktivitesini inhibe eden ilaçlar olup kanser hastalarında başlıca iskelet ilişkili olayların (iİO) önlenmesinde ve hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bisfosfonatların analjezik etki mekanizması net olarak gösterilememiştir ancak özellikle ortamdaki asidozu azaltmaları ve periferik nöronlardaki anti-nosiseptif etkilerinin analjezik etkilerini sağladığı düşünülmektedir (29). İlk önce pamidronat ile gösterilen adjuvan analjezik etki daha sonra zoledronik asit ile de gösterilmiştir (30). Literatürde kladronatın adjuvan analjezik etkisi ile ilgi çelişkili veriler mevcuttur. Osteoklast aktivitesini inhibe ettikleri için temelde sadece litik kemik metastazlarında faydalı olacağı düşünülse de hem litik hem de blastik kemik metastazlarında ağrı üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Özellikle meme, prostat kanseri ve hematolojik malignitelerden multipl myelomda kemik tutulumuna bağlı ağrı tedavisinde bisfosfonatların yeri vardır (28). Hem ESMO rehberi hem de DSÖ ağrı rehberinde kemik metastazlarına bağlı ağrının adjuvan tedavisinde bisfosfonatların kullanımı önerilmektedir (16,17). Günümüzde uygulama ve erişim kolaylığı nedeni ile zoledronik asit sıklıkla tercih edilmektedir. Zoledronik asit aylık 4 mg İV infüzyonla uygulanmaktadır. Ayrıca iİO önlenmesinde aynı etkinlikte daha az yan etki profili ile 3 ayda bir kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (31).

Denosumab, osteoklast aktivitesinde önemli rol alan “reseptör aktive edici nükleer kappa-b” (RANK) ve RANK ligandı (RANK-L) arasındaki bağlantıyı keserek osteoklast aktivitesini inhibe eder ve asıl hedefi RANK-L olan bir monoklonal antikordur (32). Denosumab da

Tablo 1. Opioid analjeziklerin farklı uygulama formlarındaki eşdeğer dozları

Opioid ilaç	Oral	İntravenöz	Subkütan	Transdermal
Morfin	30 mg	10 mg	10 mg	-
Kodein	300 mg	-	-	-
Oksikodon	20 mg	-	-	-
Hidromorfon	7,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	-
Fentanil	-	100 mcg	-	12,5 mcg/saat
Tramadol	300 mg	100 mg	-	-
Buprenorfin	0,75 mg	-	-	~15 mcg/saat

mcg: mikrogram, mg: miligram

kanser tedavisinde bisfosfonatlar gibi İİO önlenmesinde ve malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak özellikle bisfosfonatların adjuvan analjezik olarak kanserde ağrı tedavisinde kullanılmasından sonra denosumabın da adjuvan analjezik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (33). Hatta meme ve prostat kanserinde zoledronik asite göre etkisinin daha iyi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (34,35). Denosumabın kemik metastazlarındaki dozu 28 günde bir SC olarak uygulanan 120 mg'dır (22).

Bisfosfonat ve denosumab ile ilgili olarak en çok korkulan yan etki çene osteonekrozudur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hastaların oral muayenelerinin mutlaka yapılması ve gerekli tedavilerin yapılması önerilir. Çene osteonekrozu dışında denosumab ile birlikte daha sık olmakla birlikte hastalarda hipokalsemi riski artar.

Hipokalseminin önlenmesi için hastalara eğer hiperkalsemi yoksa mutlaka günlük kalsiyum desteği verilmelidir (36).

Hem bisfosfonatların hem de denosumabın kemik metastazlarında ne kadar süre ile kullanılacağına dair yeterli veri mevcut değildir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler kanser tedavisinde birçok endikasyonda kullanılmaktadırlar. Lenfomalarda kemoterapi ile kombine olarak, ilaç reaksiyonlarını önlemede, intrakraniyal metastazlardan veya spinal kord basısından dolayı ortaya çıkan ödem ve baskıyı azaltmada sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kortikosteroidler bu yaygın endikasyonlarının dışında özellikle kemik metastazlarına ikincil olarak ortaya çıkan ağrı tedavisinde adjuvan rolü de görmektedirler.

Steroidlerin glukokortikoid etkilerinin yanı sıra mineralokortikoid etkileri de mevcuttur. Bu etkileri göz önüne alındığında adjuvan analjezik tedavi için en çok tercih edilen steroid deksametazon olarak ön plana çıkmaktadır. Çünkü mineralokortikoid etkisi en düşük olan steroid deksametazondur ve bu nedenle anti-ödem etkisi de en belirgin olan steroiddir (28). Deksametazon için genellikle 2-8 mg günde 3 doz olacak şekilde kullanım tercih edilmektedir (37). Deksametazon dışında metilprednizolon da daha az sıklıkta olmak üzere adjuvan analjezik olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidlerin ağrıyı azaltmadaki başlıca rolü prostaglandin sentezi inhibisyonu, enflamasyonun baskılanması ve vasküler geçirgenliğin azalmasıdır. Böylece ortamdaki enflamatuvar mediatörlerin periferik sinir uçlarını uyarması azalır, vasküler geçirgenliğin

azalması ile de ortamdaki lokal ödem bulguları geriler (28,37).

Steroidler akut ağrı döneminde kullanımları ile opioid analjezikler için adjuvan rol görürler ancak özellikle kronik kullanımlarında ciddi yan etki profiline sahiptirler. Gastrik ülserler nedeni ile GIS kanama riskini artırır, kan şekeri regülasyonunu bozarlar, su ve tuz tutucu etkileri nedeni ile hipertansiyon riskini artırır, osteoporozaya yatkınlık oluştururlar, glokom ve katarakt riskini artırır, santrpedal obeziteye neden olurlar, deride incelleme ve yüzeysel kanamalara yol açarlar. Tüm bu yan etkileri nedeni ile kronik ağrı yönetiminde uzun süreli kullanımları uygun değildir (37).

Kortikosteroidlerin adrenal yetmezlik riski nedeni ile uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımları sonrasında aniden kesilmemesi ve doz azaltılarak kesilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Özellikle prednizolonun 5 mg/gün üzerindeki dozlarda 4 haftadan uzun süreli kullanımı sonrası adrenal yetmezlik riski artar (38).

Kalsitonin

Kalsitonin 32 peptidten oluşan bir hormondur ve vücutta hiperkalsemi durumunda artarak osteoklast aktivitesini azaltır ayrıca böbreklerden kalsiyum emilimini de engeller (39). Bu temel iki etki sonucunda hiperkalsemi engellenmiş olur. Kalsitonin kanser hastalarında temel olarak dirençli hiperkalsemi durumlarında kullanılmaktadır. Kalsitoninin kemik metastazlarında ağrı tedavisinde adjuvan olarak kullanımın sonuçları ile ilgili yapılan bir derlemede kalsitoninin yeterli adjuvan analjezik etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ESMO ve DSÖ rehberlerinde kemik metastazına bağlı görülen ağrının tedavisinde adjuvan analjezik olarak önerilmezler.

Sonuç

Ağrı yönetimi kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağrı, bazen doğru olmayan bir şekilde kanser sürecinde beklenen doğal bir durummuş gibi algılanmaktadır. Ancak hastalar ile konuşulduğunda "hastalık sürecinde ağrısının olması ve bunun tedavi edilememesi düşüncesinin" önemli bir endişe kaynağı olduğu görülür. Bu nedenle her hasta görüşmesinde ağrı değerlendirmesi yapılmalı, önlenmesi ve giderilmesi için mevcut seçenekler tekrar tekrar gözden geçirilmelidir. Kemik metastazına bağlı ağrı tedavisinde NSAİ ve opioid ilaçlar gerektiğinde her basamakta kullanılabilir. Tedavinin yetersiz olduğu durumlarda kombinasyon ve adjuvan tedavilerin eklenmesi ağrı kontrolündeki başarı oranlarını artırmaktadır.

Kaynaklar

- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437-1449.
- Kumar SP. Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian J Palliat Care* 2011;17:116-126.
- Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol* 2017;13:833-841.
- Coffeen U, Sotomayor-Sobrinho MA, Jiménez-González A, et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res* 2019;12:1331-1339.
- Dantigny R, Tanty A, Fournier P, et al. [Prevalence of pain in Radiotherapy And Improvement of Its Management]. *Bull Cancer* 2018;105:1183-1192.
- Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol* 2017;8:329-335.
- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31:578-583.
- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
- Lawrie I. Back Pain in Malignant Disease - Metastatic Spinal Cord Compression? *Rev Pain* 2010;4:14-17.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596.
- Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization; 1986.
- Axelrod J. Journey of a late blooming biochemical neuroscientist. *J Biol Chem* 2003;278:1-13.
- Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014;71:11-23.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005;12:46-55.
- Davis JS, Lee HY, Kim J, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017;4:e000550.
- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf?ua=1>.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv166-iv91.
- Smith HS, Mohsin I. Painful boney metastases. *Korean J Pain* 2013;26:223-241.
- Bovill JG. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;15:9-15.
- Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Cardiff (UK)2012.
- Wickham RJ. Cancer Pain Management: Opioid Analgesics, Part 2. *J Adv Pract Oncol* 2017;8:588-607.
- Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. (Lexi-Drugs). Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 01.01.2020.
- Cardia L, Calapai G, Quattrone D, et al. Preclinical and Clinical Pharmacology of Hydrocodone for Chronic Pain: A Mini Review. *Front Pharmacol* 2018;9:1122.
- Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med* 2010;24:9-16.
- Olkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:459-462.
- Weak opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. *Prescrire Int* 2016;25:45-50.
- Yi P, Pryzbylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med* 2015;16 (Suppl 1):S32-36.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
- Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:462-472.
- Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998;78:157-169.
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48-58.
- Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2013;2:272-277.
- Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013;119:832-838.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
- Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Llorens-Torrome S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med* 2017;31:5-25.
- Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician* 2010;56:1295-1297.
- Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:133-141.
- Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015;8:180-187.



Kemik Metastazlarında Radyoterapinin Rolü

The Role of Radiotherapy in the Management of Bone Metastasis

Yıldız Güney¹, Süheyla Aytaç Arslan²

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoterapi Departmanı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoterapi (RT), kemik metastazlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin bir yöntemdir. Amaç; ağrının giderilmesi, analjezik ihtiyacının azaltılması, patolojik kırık oluşumu ve spinal kord kompresyonunun önlenmesi ile birlikte hayat kalitesinin artırılmasıdır. Radyoterapi sonrası 4 hafta içinde hastaların yaklaşık 1/3'ünde tama yakın ağrı palyasyonu gözlenir. Tek ya da çoklu fraksiyon şeklinde uygulanabilir. Tek fraksiyonlu tedaviler hasta konforu ve tekrarlanabilirlik açısından fayda sağlayabilmektedir. Spinal kord kompresyonu durumunda nörolojik stabilitenin sağlanması açısından öncelikle cerrahi sonrasında RT daha uygundur. Sınırlı metastatik olgularda ise palyasyondan bağımsız küratif yüksek doz RT de kemik metastazlarında uygulanan güncel tedavi yaklaşımıdır.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, palyatif radyoterapi, spinal kord basısı

Abstract

Radiotherapy (RT) is an effective method used in the management of bone metastases. Goal of the treatment is pain relief, reducing the need for analgesics, as well as prevention of pathological fracture and spinal cord compression, thus increasing quality of life. Approximately 1/3 of patients have been alleviated within 4 weeks after radiotherapy. Although single or multiple fractions can be applied, patients can benefit from single fraction treatments in terms of patient comfort and repeatability. In the case of spinal cord compression, RT is more suitable after surgery to ensure neurological stability.

In oligometastatic state, curative high-dose RT is the current treatment approach for bone metastases.

Keywords: Bone metastases, palliative radiotherapy, spinal cord compression

Kemik Metastazlarında Radyoterapinin Rolü

Radyoterapi (RT), kemik metastazlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin bir yöntemdir. Amaç, ağrının giderilmesi, analjezik ihtiyacının azaltılması, patolojik kırık oluşumu ve spinal kord kompresyonunun önlenmesi böylelikle hayat kalitesinin artırılmasıdır. RT sonrası 4 hafta içinde hastaların yaklaşık 1/3'ünde tama yakın ağrı palyasyonu gözlenir (1). Ortalama remisyon süresi ise yaklaşık 19 haftadır. Meme ve prostat kanserine bağlı metastazlarda cevap oranları daha yüksek, remisyon

süresi de diğer solid organ tümörlerinden daha uzundur (2).

Kemik metastazları, litik ve blastik metastazlar şeklinde esasen osteoklast veya osteoblastların gereğinden fazla uyarılmasına bağlı olarak gelişir. Her iki durum da ağrıya sebep olabilir fakat litik metastazlar kırık oluşumu ve ağrıya daha çok yatkınlık gösterir (3). Sinir köklerine bası ve buna bağlı spazm da ağrı oluşumunun diğer sebepleri arasında sayılabilir.

Palyatif RT gereksinimi olan durumlar şu başlıklar altında toplanabilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yıldız Güney, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 506 10 56 **E-posta:** yildiz_guney@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2251-3571

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

1. Kemik metastazları: Uygun hedef tayin edilerek tek (8 Gy) ya da çoklu fraksiyon RT (30 Gy/10 fraksiyon, 24 Gy/6 fraksiyon ve 20 Gy/5 fraksiyon) uygulanabilir (4-7). Randomize kontrollü çalışmalar ağrı palyasyonunda her iki modalitenin de benzer etkinlikte olduğunu göstermekle beraber ağrı nedeni reirradiasyon ihtiyacı tek fraksiyonla tedavi edilenlerde daha fazla, yan etki sıklığı ise daha azdır (8).

Patolojik kırık durumunda cerrahi öncesi RT, özellikle eşlik eden yumuşak doku kitlesi varlığında tümör yükünün azaltılmasına faydalı olabilir (9).

2. Spinal kord kompresyonları: Nörolojik stabilitenin sağlanması ve böylelikle hayat kalitesinin iyileştirilmesi için acil olarak müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Modern cerrahi teknikler ve uzamış sağkalımlar nedeniyle öncelikle dekompresyon cerrahisi ardından postoperative uzun dönem RT nörolojik fonksiyonların idamesi açısından daha uygundur (10). Sağkalım beklentisi uzun olmayan, performans skoru düşük hastalarda ise tek başına RT uygulanabilir; tek fraksiyon ya da çoklu fraksiyon tedaviler arasında ağrı palyasyonu, motor fonksiyonlarda düzelleme ve toksisite açısından fark gözlenmemiştir (11,12). Hastanın genel durumu dikkate alınarak daha kısa süreli tedaviler tercih edilebilir.

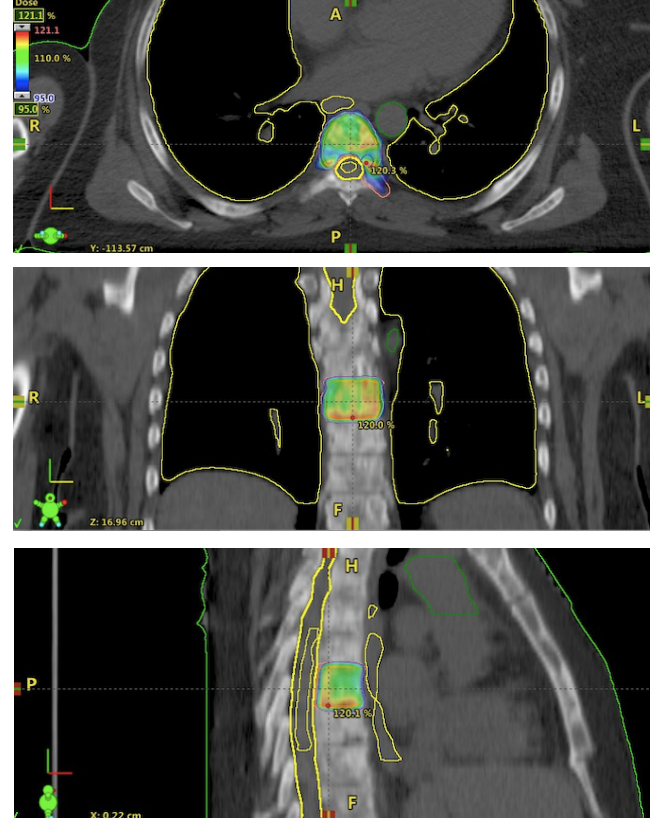
Solid tümörler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar. Sağkalım; primer tümörün histopatolojisine ve metastatik hastalığın yaygınlığına göre değişir. Oligometastatik meme ve prostat kanserinde ortanca sağkalım 36 ayları bulabilmektedir (13,14). Bu durumda metastaz bölgesine küratif amaçlı ablatif RT uygulanır (15).

RT toksisitesi genel olarak doz ve alan bağımlıdır. Amaç hayat kalitesini iyileştirmek olduğundan tedavi alanını optimal palyasyon ihtiyacını sağlayacak şekilde kısıtlı tutmak önemlidir. Akut semptomatik yan etkiler genellikle medikal tedavi ile kontrol edilmeye çalışılır. Bazen hastalar RT sırasında veya erken dönemde geçici bir süre ağrıya alevlenme yaşayabilirler (16). Mekanizması net olarak açıklanmayan bu durum antienflamatuvar ilaçlarla kontrol edilebilir. Uzun süreli sağkalım beklediğimiz hastalarda geç dönem yan etkiler de dikkate alınmalıdır.

RT teknikleri: Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde 3-boyutlu konformal RT standart modalitedir. Metastaz bölgesinin bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak, hedef organ ve çevre sağlıklı dokular konturlanır ve sağlıklı yapılar en az doz alacak şekilde RT planlaması yapılır. Reirradiasyon (yeniden ışınlama) söz konusuysa yoğunluk ayarlı RT gibi daha konformal teknikler kullanılabilir.

Stereotaktik beden RT (SBRT), metastatik odağa yüksek doz RT'nin çevre sağlıklı dokular korunarak hassasiyetle uygulandığı modern tedavi yöntemidir. Özellikle kısıtlı vertebral metastazı olan oligometastatik olgularda uygulanır. Sadece tutulum yeri hedef alınır, böylelikle nöral yapılar yüksek dozdan korunmuş olur (Figür 1). Bununla birlikte, palyasyon gerektiren durumda tek doz konvansiyonel RT (8 Gy) ile tek doz SBRT'nin (16/18 Gy) karşılaştırıldığı faz3 randomize çalışmada ağrı kontrolünün konvansiyonel kolda daha iyi olduğu gözlenmiştir (17).

Reirradiasyon: Aynı kemiğe reirradiasyon şu durumlarda uygulanabilir: 1) ilk tedaviden sonra kısmi ya da tam cevap 2) ilk tedaviden hiç cevap alınamamış olması. Tedaviden fayda görenlerin yaklaşık yarısında ilk bir yıl içinde nüks gelişir (18). Önceden de belirtildiği gibi tek fraksiyonlu tedavilerde reirradiasyon ihtiyacı 2,6 kat daha yüksektir. İki tedavi arasında geçen zaman en az 4 hafta olmalıdır (19). Yeniden tedavi oldukça etkindir; cevap oranı tek fraksiyonla tedavi edilmiş olanlarda %66, çoklu fraksiyonla tedavi edilmiş olanlarda %46'dır (20).



Figür 1. Stereotaktik radyoterapi uygulanan meme kansinomu; aksiyel, koronal ve sagittal görüntü

Reirradiasyon için önerilen belli bir doz şeması olmamakla birlikte, 8 Gy tek doz tedavi 20 Gy çoklu fraksiyon tedavi ile benzer etkinliğe ve hayat kalitesi standartlarında fakat daha az toksik olduğu gözlenmiştir (21).

Sonuç olarak, RT kemik metastazlarının tedavisinde kabul görmüş lokal tedavi seçeneğidir. Hastaların onkoloji hemşiresiyle birlikte yakın takibi; akut dönemde ortaya çıkan yan etki ve ağrı alevlenmesinin kontrol altına alınması, mevcut analjezik kullanımının yeniden düzenlenmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976.
- 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 Biol Phys* 2004;59:528-537.
- Lutz S. The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:300-306.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
- Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 2008;89:150-155.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-109.
- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
- 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;24:112-124.
- Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004;4:71.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-648.
- Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-3375.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy 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.
- Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
- Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;89:197-202.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-1565.
- McDonald R, Chow E, Rowbottom L, DeAngelis C, Soliman H. Incidence of pain flare in radiation treatment of bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol* 2014;3:84-89.
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*,105:S2-S3.
- Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:8-14.
- 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;82:1730-1737.
- 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 Biol Phys* 2004;59:528-537.
- Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:164-171.



Ağrı Palyasyonunda Radyonüklid Yöntemler

Radionuclide Methods for Pain Palliation

✉ Mine Araz, ✉ Pınar Akkuş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kemikler, en sık metastaz alanlarından biridir. Kemik metastazı ciddi ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırık, malign hiperkalsemi gibi komplikasyonlara neden olarak hayat kalitesini ve yaşam beklentisini düşürür. Bu nedenlerle kemik metastazına doğru yaklaşım önemlidir. Radyonüklid tedavi, terapötik dozlarda sistemik yolla hedef dokulara seçici olarak verilebilmesi, genel olarak sınırlı toksisite ve uzun dönem yan etkilerinin az olması ile karakterizedir. Kemiğe spesifik radyofarmasötiklerle yapılan ağrı palyasyon tedavisi başta prostat kanseri olmak üzere kemik metastazlarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. β ışını yayan radyonüklidlerin sağkalıma katkısı tartışmalı olsa da kemoterapi veya radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonu hasta sağkalımına katkı sağlayabilir. Alfa tedavi ajanı olan Ra-223 ise metastatik prostat kanserinde ağrı palyasyonu ve sağkalım etkinliği gösterilmiş bir radyofarmasötiktir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı palyasyonu, radyonüklid tedavi, kemik metastazları

Abstract

Bone is a common metastatic site of cancer. Bone metastasis reduces life expectancy and results in serious symptoms and complications such as bone pain, pathological fractures, spinal cord compression, and malignant hypercalcemia. Therefore, appropriate approach to bone metastases is important. Radionuclide therapy is characterized by the reasonably selective delivery of therapeutic doses of radiation systemically to target tissues, with generally limited toxicity and few long-term side effects. Radionuclide therapy using bone-specific radiopharmaceuticals is a safe and effective therapy for bone pain palliation in metastatic bone disease, mainly prostate cancer. Although the additive value of β -emitting radionuclides on survival is debatable, the combination of radionuclide therapy with other therapies such as chemotherapy or external radiation therapy may improve patient survival. 223-Ra, which is an alpha-emitting agent, is a radiopharmaceutical with proven efficacy in pain palliation and survival in metastatic prostate carcinoma.

Keywords: Pain palliation, radionuclide therapy, bone metastases

Giriş

Kemikler, en sık görülen metastaz alanlarından biridir. Başta meme ve prostat kanseri olmak üzere tiroid, böbrek ve akciğer kanserinde kemik metastazı insidansı yüksektir. Kemik metastazı ciddi ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırık, malign hiperkalsemi gibi komplikasyonlara neden olarak hayat kalitesini ve

yaşam beklentisini düşürür. Bu nedenlerle kemik metastazına doğru yaklaşım önemlidir (1).

Kemik metastazları tipik olarak osteolitik, osteoblastik veya mikst tip olarak sınıflandırılır. Artmış osteolitik aktivite varsa fokal kemik yıkımına neden olur ve radyografide osteolitik görünüm meydana gelir. Osteoklastik metastazlar daha çok multipl miyelom, malign melanom, akciğer, tiroid, meme, böbrek ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 666 73 13 E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gastrointestinal kanserlerde görülür. Artmış osteoblastik aktivite varlığında ise metastazlar radyografide osteosklerotik görünümde olur. Osteosklerotik metastazlar ise prostat, akciğer ve meme kanserinde görülür. Bazı kanserlerde ise bu iki kemik metastazı birlikte izlenebilir. Diğer tedavi seçeneklerinde metastazın tipi seçimi etkilemez; ancak radyonüklid yöntemler istisnadır (2).

Kemik metastazlarında ilaçlar (analjezikler, kemoterapi, bifosfonatlar), eksternal radyoterapi, cerrahi ve radyonüklid tedavi seçenekleri vardır. Multipl kemik metastazlarında uygun radyofarmasötik ile sistemik palyatif tedavi etkili bir tedavi seçeneğidir (3).

Radyonüklid tedavi, terapötik dozlarda sistemik yolla hedef dokulara seçici olarak verilebilmesi, genel olarak sınırlı toksisite ve uzun dönem yan etkilerinin az olması ile karakterizedir. Başarılı radyonüklid tedavinin temeli, radyofarmasötüğün tümör bölgesinde yüksek konsantrasyonda ve yeterli miktarda tutulmasına dayanır (4). Tedavide blastik kemik metastazları hedeflenerek uzun etkili palyasyon amaçlanır ve gerektiğinde tekrarlanabilir. Ağrı palyasyonu amacıyla kullanılabilen bazı radyofarmasötikler: fosfor-32 (³²P), stronsiyum-89 (⁸⁹Sr), samaryum-153 (¹⁵³Sm), holmiyum-166 (¹⁶⁶Ho), lutesyum-177 (¹⁷⁷Lu), renyum-186 (¹⁸⁶Re), renyum-188 (¹⁸⁸Re) ve radyum-223 (²²³Ra)'dur. Bu ajanlar β bozunumu yaparak etki ederler ve sağkalıma katkıdan çok ağrı palyasyonunu hedefler. Sadece ²²³Ra α partikülleri yayar. Kısa yayılım mesafesi ve yüksek enerjisi ile yüksek sitotoksik etkisi vardır ve çevre sağlıklı dokunun radyasyona maruziyeti çok azdır. Bu nedenlerle ağrı palyasyonuna ek olarak tedavi edici etki de sağlanabilir.

Genel olarak, radyonüklid tedavinin diğer yöntemlere göre bazı avantajları vardır. Multipl metastaz nedeniyle gelişen diffüz kemik ağrısında faydalıdır. Ayrıca diğer tedavilerden fayda görmemiş veya aşırı analjezik ilaç kullanımından çekinilen hastalarda uygun bir yöntemdir (5). Ağrı palyasyonunda kullanılan radyofarmasötikler sadece osteoblastik metastaz alanlarında birikirler, bu nedenle osteolitik metastazlarda kullanımı uygun değildir. Patolojik kırık riski olan hastalarda radyonüklid tedaviden önce eksternal radyoterapi gibi lokal tedaviler düşünülmelidir. Ağrı palyasyonu amacıyla radyonüklid tedavi için yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunu önceden kemoterapi veya radyoterapi görmüş, gelişen çeşitli yan etkiler nedeniyle radyoterapiyi tolere edemeyecek hastalar oluşturmaktadır. Özellikle hematolojik rezervi kısıtlı hastalarda radyonüklid tedavilerin de kullanımı riskli ve başarı şansı nispeten düşük olduğundan, radyonüklid tedavilerin ağrı

palyasyonu için son basamakta kullanılması yerine, daha erken dönemlerde diğer küratif tedaviler ile kombine olarak güvenle kullanılabileceği bildirilmiş olup, tedavi başarısının da böylelikle artırılabilmesi öne sürülmüştür (6).

Tedaviye Uygun Hasta Seçimi Kriterleri (7)

1. Osteoblastik metastaz varlığı son 8 hafta içinde çekilmiş kemik sintigrafisi ile doğrulanmalıdır.
2. Osteoblastik metastaz alanları ile ağrı bölgelerinin örtüştüğünden emin olunmalıdır.
3. Hastanın analjezikler ile giderilemeyen şiddetli ağrısının olduğundan emin olunmalıdır veya yan etkiler nedeniyle analjezik uygun şekilde kullanılamıyorsa da radyonüklid tedavi adayı olarak değerlendirilebilir.
4. Radyofarmasötiklerin atılım yolu üriner sistem olduğu için böbrek fonksiyonları normal olmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <50 mL/dk ise doz yarı yarıya azaltılmalı, GFR <30 mL/dk ise tedavi verilmemelidir.
5. Kemik iliği fonksiyonları normal olmalıdır. Hemoglobin >9 mg/dL, beyaz kan hücreleri >3500, Platelet >100,000 olmalı.
6. Tedavinin etkisi geç dönemde başladığı için hastanın yaşam beklentisi 3 aydan fazla olmalıdır.
7. Radyoterapi ile lokal kontrol sağlanamayacağından emin olunmalıdır.
8. Son 4-12 hafta içinde kemoterapi ve/veya geniş alana radyoterapi öyküsü bulunmamalıdır.

Tedavi Kontrendikasyonları (7)

1. Kemik sintigrafisinde "superscan" görünümüne neden olan diffüz kemik metastazı varlığı, kemik iliği rezervinin düşüklüğüne işaret eder ve tedaviye kontrendikasyon oluşturur.
2. Nörojenik ağrı, patolojik kırık veya spinal kord basısı durumunda tedavi uygulanmaz.
3. Gebelik ve emzirme kesin kontrendikasyonlardır ve tedavi sonrası 6 ay gebelik önerilmez. Ayrıca tedavi öncesi emzirmenin kesilmiş olması gerekir.

Tedavi Uygulaması

Hastalar tedavi öncesinde kan tetkiki ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilmeli ve ona göre tedavi planı yapılmalıdır. Üreme çağındaki tüm kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır. Bunun dışında tedavi öncesi herhangi bir hasta hazırlığı gerekmez. Aydınlatılmış onam imzalatıldıktan sonra, hastalara intravenöz yol

ile yavaş infüzyon şeklinde uygulama yapılır. Kullanılan tedavi ajanına göre değişiklik göstermekle beraber, genel olarak radyonüklid ağrı palyasyon tedavileri için enjeksiyona sekonder gelişebilecek nadir yan etkiler dolayısıyla 4-6 saat gözlem sonrası taburculuk yeterlidir. Yine uygun radyofarmasötikler için geçerli olmak üzere, tedavi sonrası tüm vücut tarama yapılması, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ve eğer tekrarlayan doz gerekirse dozimetri çalışması için fayda sağlamaktadır. Tedavi sonrası gerekli radyasyon güvenliği önlemleri hastaya ve yakınlarına anlatılmalıdır (7).

Tedavinin Etkinliği

Tedavi sonrası analjezik etki ilk bir hafta başlamayabilir. Bazı hastalarda tedaviden hemen sonra geçici olarak ağrı şikayetinde artma olabilir. Buna flare (alevlenme) etkisi adı verilir. Tedavi sonrası gözlenen flare etkisi tedaviye iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir (7).

Analjezik etkinin başlama zamanı ve etki süresi kullanılan radyofarmasötüğün yarı ömrüne ve enerjisine göre değişir. Ağrı sübjektif bir semptom olduğundan, ağrı tedavisine yanıtın objektif değerlendirilmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kişiler arasında ağrı eşiği değişiklik göstermekte olup, ağrıyı geçiren tedavi dozu için yapılan genellemeler kolaylıkla tekrarlanabilir olmamaktadır. Bu nedenle ağrının şiddetinin objektif olarak ölçümü için semikantitatif skalalar, hastagünlükleri, vizüel analog skala gibi yöntemler denenmiştir. Tedavi etkinliği ölçütü olarak genellikle ağrı şikayetlerinde azalma, yaşam kalitesinde artış, hasta hareketinin düzelmesi ve analjezik ihtiyacında azalma kabul edilir. Tedaviden fayda görülmesi durumunda hastanın kan değerleri uygunsa tekrarlayan tedaviler uygulanabilir. İki tedavi arasında geçen süre Sm-153 etilen diamine tetra metilene fosfonat (EDTMP) için minimum 8 hafta, Re-186 hidroksi etilen difosfonat (HEDP) için 6-8 hafta, Sr-89 diklorid için ise 12 hafta olmalıdır (8,9).

Patolojik fraktür dışında tedaviye istenen yanıtın alınamayabileceği durumlar hala tam olarak aydınlatılmış değildir. Radyonüklid tedavi ile tümör belirteçlerinde azalma veya tam kan sayımında sitopeni gelişmesi gibi parametrelerin hiçbirinin tedavi yanıtı ile korelasyonu gösterilememiştir. Ampirik olarak önerilen dozlardan daha yüksek dozlar uygulandığında da tedavi yanıt oralarında bir artış gözlenmemiştir. Ancak tümör yükü fazla olan hastalarda tedaviye yanıt ihtimali daha düşük olduğundan radyofarmasötiklerin uygulanmasında ampirik yaklaşımdan çok dozimetrik hesaplamalar ile hasta bazında tedavi planı çizilmesi gerektiğini savunan yayınlar mevcuttur (10).

Tedavinin Yan Etkileri

Ağrı palyasyon tedavisinde kullanılan radyofarmasötiklerin hepsi temel olarak üriner ekskresyona uğrar. ⁸⁹Sr ve ³²P ayrıca kısmen feçesle de atılır. Eğer hasta iyi hidrate edilmişse ve defekasyonu düzenliyse bu organların hiçbirinde klinik olarak anlamlı sonuçlara sebep olabilecek radyasyon hasarı gelişmemektedir. Ancak kemik iliği, biyolojik olarak önemli oranda radyasyon dozundan etkilenir ve tedavi sonrası kemik iliği fonksiyonlarında baskılanma görülebilir. Genellikle en fazla grade 2 toksisite görülür. Daha önce kemik iliğine toksik kemoterapi ilaçlarının kullanımı durumunda ise bazı hastalarda miyelosüpresyon geri dönüşümsüz olabilir. Metastazların yaygınlığı ve kullanılan radyofarmasötüğün beta enerjisi ile ilişkili olarak görülme olasılığı artar (11).

Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radyofarmasötikler ve Özellikleri

Fosfor-32-ortofosfat

³²P kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan ilk radyoizotoptur (12). Nükleer reaktörde üretilir. Yarı ömrü 14,3 gün, ortalama enerjisi 1,71 MeV'dir ve dokuda maksimum ilerleme mesafesi 8 mm'dir.

³²P-ortofosfat, oral veya intravenöz olarak tek doz şeklinde 185-444 MBq veya birden fazla doz şeklinde 888 MBq'e kadar uygulanabilir. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i kemik matriksinde hidroksiapetit kristallerinde tutulur. Meme ve prostat kanserli hastalarda kemik tutulumunu artırması için androjenlerle beraber verilebilir (13-15).

Prostat kanserinde ağrı palyasyonuna yanıt oranı %59-93, meme kanserinde ise %52-94 bildirilmiştir. Ancak doz ile tedavi yanıtı arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır. Ağrı palyasyonu tipik olarak 14 gün içinde başlar, 2 gün-4 hafta arasında başlayabilir. Etki süresi ortalama 5,1±2,6 aya tekrarlayan dozlarla en uzun gösterilen etki süresi 16,8±9,4 ay olarak bildirilmiştir (15).

³²P-ortofosfat tedavisinde dikkat edilmesi gereken en önemli konu hematolojik toksisitedir. Doza bağlı pansitopeni 4-5 hafta civarında meydana gelir ve 6-7 hafta civarında düzelmesi beklenir. Grade 4 lökopeni ve trombositopeni nadir görülür. Eşlik eden polisitemi veralı bir hastada ³²P-ortofosfat tedavisi sonrası gelişen akut lösemi bildirilmiştir (16).

Diğer radyofarmasötiklere göre en yüksek toksisite oranları ³²P'de görüldüğü için günümüzde nadiren ağrı palyasyonunda kullanılır.

Stronsiyum-89

⁸⁹Sr, kalsiyum analogudur ve kemiklerde özellikle de yüksek osteoblastik aktivite olan alanlarda lokalize olur. Terapotik dozu 148 MBq (4 mCi) veya 1,48 MBq/kg'dır (40 µCi/kg). İntravenöz uygulandıktan sonra %30-35'i 10-14 güne kadar kemik matriksteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve %20'si 3 aya kadar kalır. Geri kalan radyofarmasötik böbreklerle (%80) ve fekal yolla (%20) atılır. Biyolojik yarı ömrü 4-5 gündür (17).

Tedavi yanıtı %60-90 oranında görülür (18). Etkisi 4-28 gün arasında başlar ve ortalama 3-6 ay, maksimum 15 aya kadar sürer. Tedaviye yanıt veren hastalarda tekrarlayan tedavi gerekirse 3 aylık aralıklara uygulanabilir. ³²P gibi ⁸⁹Sr'de de ilk 1-5 gün ağrıda şiddetlenme (flare fenomeni) görülebilir ve iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmektedir. Ağrının tamamen geçmesi ve miyelosüpresyon etkisi doz ile ilişkili bulunmuştur (19,20). En yaygın yan etkisi hematolojik toksisitedir. Hastaların bir kısmında beyaz küre sayısında %11-65, platelet sayısında %29 azalma olur. Eritrosit sayısında belirgin değişiklik görülmez (21). Lökopeni ve trombositopeni tedavi sonrası 5-8 haftada oluşur ve 10-16. haftada düzelir.

Hasta sağkalımının uzaması tartışmalı bir konudur ancak ⁸⁹Sr-dikloridin sağkalıma katkısı olabileceğini söyleyen bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmaların birinde tedavi sonrası tümör belirteç düzeyleri azalan hastaların azalmayanlara oranla iki kat fazla yaşadığı gösterilmiştir (22). Prostat kanserinde ⁸⁹Sr ile doksorubisine karşı sadece ⁸⁹Sr, ⁸⁹Sr'ye karşı plasebo değerlendirilmiş ve ortalama sağkalımın uzadığı bildirilmiştir (23,24). Ancak bu verileri destekleyen iyi tasarlanmış bir faz 3 çalışma bulunmamaktadır.

⁸⁹Sr ile diğer palyasyon radyofarmasötiklerini karşılaştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak ⁸⁹Sr'un diğer ajanlardan etki veya yan etki olarak belirgin farkı olmadığı belirtilmiştir (25-28).

Renyum-186-HEDP ve Renyum-188-HEDP

¹⁸⁶Re, hem β hem de %9 oranında γ ışınması yapar, maksimum β enerjisi 1,07 MeV ve maksimum γ enerjisi 137 keV'dir. Bu özelliği ile gama kamerada görüntülenmeye uygundur (29). Yarı ömrü 3,8 gündür. Nükleer reaktörde veya siklotronda üretilebilir.

¹⁸⁶Re HEDP (¹⁸⁶Re-etidronat) intravenöz olarak uygulandıktan 72 saat sonra %70'i üriner yol ile atılır. Enjeksiyon sonrası ağrı palyasyonu etkisi 1-3 hafta arasında başlar ve 5-12 hafta sürer.

Yapılan bir çalışmada 1221 MBq (33 mCi) tedavi dozu uygulanan 20 prostat kanseri hastasında %80 tedavi yanıtı

ile sadece orta seviyede ve geçici kemik iliği toksisitesi görülmüştür. Bir başka çalışmada 1110-2590 MBq (30-70 mCi) dozlarında uygulandığında tedaviye yanıt oranı %55-80 bildirilmiştir (30,31). Kemoterapi (dosetaksel) ile kombine ¹⁸⁶Re-HEDP tedavisinde hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve sadece düşük düzeyde geçici trombositopeni görüldüğü saptanmıştır. Sadece dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında kombine tedavinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (32).

¹⁸⁸Re'nin yarı ömrü 16,9 saattir. Maksimum β enerjisi 212 MeV ve %15 oranında γ ışınmasının maksimum enerjisi 155 keV'dir, gama kamerada görüntülenmeye uygundur. Jenaratörde üretildiği için elde edilmesi daha kolaydır (33). Kimyasal olarak teknesyuma çok benzer ve Tc-99m ile bağlı bileşiklere bağlanma eğilimindedir. Tedavi etkinliği ve yan etkileri ¹⁸⁶Re ile benzerdir. Bir çalışmada hastaların %64'ünde ağrı palyasyonu yaptığı ve etkisinin ortalama 7,5 hafta sürdüğü ve maksimum tolere edilebilen dozun 3,3 GBq olduğu bildirilmiştir (34).

Samaryum-153 EDTMP

¹⁵³Sm, β bozunması yapar, yarı ömrü 1,9 gündür. Maksimum β enerjisi 0,810 MeV'dir ve %28 oranında oluşturduğu 103 keV'lik γ ışını ile gama kamerada görüntülenebilir. Farklı bifosfanat türevleri ile stabil ve yüksek bağlanma özelliğinde kompleksler oluşturabilir. En yaygın kullanılan bileşik EDTMP'dir. ¹⁵³Sm, kemik döngüsünün artmış olduğu alanlara yüksek afinite ile bağlanır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün %50-65'i kemikte metastatik lezyon alanlarında kemi-absorbsiyona uğrar ve normal kemik dokusunun 5 katı tutulum olur. Uygulamadan 8 saat sonra üriner yol ile tamamına yakını atılır. Önerilen uygulama dozu 37 MBq/kg'dır. Tedavi sonrası 1 hafta içinde hastaların %60-85'inde ağrı palyasyonu sağlanır. Yaklaşık 2-17 hafta sürer. En yaygın yan etkisi geçici miyelosüpresyondur (35). Ardışık tedavi uygulamada düşük doz uygulamasından sonra trombositopeni ve lenfopeni, yüksek doz sonrasında nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar bildirilmiştir (36). Sm-153 EDTMP (Quadramet, ¹⁵³Sm-Lexidronam) diğer ajanlara göre daha kısa yarı ömrü ile daha düşük oranda kemik iliği toksisitesine neden olur. Grade 4 toksisite nadiren bildirilmiştir.

Bir çalışmada Sm-153 EDTMP'nin düşük doz kemoterapi ilaçları ile kombine verildiğinde tek başına Sm-153 verilenlere oranla daha iyi ağrı palyasyonu sağlandığı ve yan etki olarak belirgin fark oluşmadığı gözlenmiştir (37). Bir faz II çalışmada ise kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında dosetaksel ile

kombine kullanıldığında artmış kemik iliği toksisitesi gözlenmeden hastaların %77'sinde ağrı palyasyonu sağlandığı bildirilmiştir (38).

Birçok faz II/III çalışmada meme kanseri, akciğer kanseri, osteosarkom, prostat kanseri gibi değişik kanser tiplerinde Sm-153 EDTMP'nin ağrı palyasyonunda önemli ölçüde etkin olduğu gösterilmiştir (35,39,40). Sağkalıma katkısı hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Lutesyum-177

¹⁷⁷Lu, maksimum β enerjisi 0,49 MeV, γ ışını enerjisi 113 keV (%6,4) ve 208 keV (%10,4), yarı ömrü 6,7 gün ve doku penetrasyonu 1,8 mm olan bir radyonüklid (41). Reaktörde üretilir, ancak uzun yarı ömrü sayesinde tek merkezden başka merkezlere dağıtmaya uygundur. Diğer β yayan ajanlara göre doku penetrasyon mesafesi daha kısa olduğu için çevre sağlıklı dokunun radyasyon maruziyeti daha az olur. Günümüzde nöroendokrin tümörlerin ve prostat kanserinin tedavisinde peptid reseptör tedavisi ajanı olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bunlara ek olarak EDTMP ile bağlanarak kemik metastazlarının ağrı palyasyonu tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Diğer ajanlar gibi kemikte hidroksiapatit kristallerinde kemi-absorbsiyon ile tutulur.

Bir faz II klinik çalışmada L-177 EDTMP'nin tedaviye yanıt oranı %86, medyan yanıt zamanı 8 gün ve etki süresi 3 ay olarak bildirilmiştir (42).

Holmiyum-166

¹⁶⁶Ho, yarı ömrü 1,12 gün, maksimum β ışını enerjisi 1,87 MeV, doku penetrasyonu kemikte 3,8 mm olan bir ajandır. Ayrıca 81 keV enerjisi ile gama kamerada görüntülenebilir (43). Nötron bombardımanı ile üretilebilir; ancak uzun yarı ömürlü Ho-166m bileşiği de karışacağı için yüksek radyasyon maruziyetine neden olur. ¹⁶⁶Dy-¹⁶⁶Ho jeneratörü ile kontaminant madde olmadan %99 saflıkla Ho-166 üretilebilir. Ho-166, 1,2-propilen di-amino tetra metil-1-enefosfonik asit gibi fosfonat grubu bileşiklerle bağlanarak kullanılır ve Sm-153 EDTMP'ye benzer şekilde kemiklerde tutulur, vücutta benzer dağılım gösterir (44). Enjeksiyon sonrası serbest kalan kısmı üriner yol ile hızlıca temizlenir. Doku penetrasyon mesafesinin fazla olması nedeniyle Sm-153 EDTMP'ye kıyasla daha yüksek oranda kemik iliği supresyonu yapar. Uygulanan dozun %19-39'u kemiklerde tutulur (42). Bir diğer bileşik ¹⁶⁶Ho-1,2-propylene di-amino tetranin (metilen-1-fosfonik asit) avantajı ise neredeyse hiç böbrek, karaciğer ve dalak birikiminin olmamasıdır (45).

Radyum-223

²²³Ra, kalsiyum analogu bir izotoptur ve artmış kemik döngüsü olan, osteoblastik aktivite alanlarında hidroksiapatit kristallerine bağlanarak tutulur. 11,4 gün yarı ömrü vardır ve toplamda 4 farklı enerjide alfa partikülü oluşturarak bozunur. Alfa partikülü sayesinde dokuda kısa mesafe (<100 μ m) kat eder, kemik iliğinde toksisiteye neden olmadan kemik lezyonlarında yeterli radyasyon etkisini oluşturabilir. Yüksek enerjili alfa partikülü ile DNA'da çift sarmal kırığına neden olarak hücre ölümü sağlar. Bu nedenlerle kemik metastazlarının tedavisinde ²²³Ra iyi bir tercihtir.

Intravenöz enjeksiyon sonrası kandan hızla temizlenir, 24 saat sonunda %1'den azı plazmada kalır. Biyolojik atılım yolu esas olarak gastrointestinal sistemdir. Üriner atılımı %5'ten azdır.

Alfa partikülü yaydığı için kemik yüzeyinde tutulmasına rağmen kemik iliği hücrelerini ve atılımı sırasında gastrointestinal sistem epitel hücrelerini minimal etkiler. Diğer β ışını yayan ağrı palyasyon radyonüklidlerine oranla daha az hematotoksikite yapar. Hematotoksik kemoterapilerle kombine edilmesi durumunda hematolojik yan etki riski artabilir. Geçici miyelosüpresyonun yaklaşık 8 haftada düzelmesi beklenir. Nötrofil sayısındaki düşme trombositten daha belirgin olur. Gastrointestinal sistemden atıldığı için diğer sık görülen yan etkileri geçici diyare, bulantı ve kusmadır.

Önerilen doz 50 kBq/kg'dir ve 8 hafta aralarla tekrarlayan dozlarda uygulanabilir (46).

²²³Ra'nın ilk kullanım alanı kemik metastazı olan kastrasyon dirençli prostat kanseridir. Prostat kanserinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylıdır. Bu hastalarda sağkalımı artırdığı ve iskelet ilişkili olayları azalttığı gösterilmiştir.

Pre-klinik ve ilk faz I çalışmalarının iyi sonuçları neticesinde 64 kastrasyona dirençli prostat kanser hastası ile randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar 4 hafta arayla 4 doz 50 kBq/kg ²²³Ra ile tedavi edilmiş ve ²²³Ra alan grupta median sağkalım 65,3 hafta iken plasebo grubunda 46,4 hafta bulunmuştur. Çalışmada sadece minimal hematotoksikite (grade 2 nötropeni) gözlemlendiği bildirilmiştir (47).

Daha sonra çok merkezli faz 3 çalışmasında kemik metastazı olan kastrasyona dirençli 921 semptomatik hasta dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 randomize edilip en uygun standart tedavi (hormon tedavisi, bifosfonat, radyoterapi) + 6 doz ²²³Ra veya standart tedavi + plasebo almıştır. Toplam sağkalım plasebo kolunda 11,2 ay

iken ^{223}Ra kolunda 14 ay olarak bildirilmiştir (48). Bu çalışmanın sonuçlarından sonra prostat kanserinde Ra-223 kullanımı dünya genelinde düzenleyici komiteler tarafından kabul görmüştür. Ancak uygulanacak doz ve uygulama sıklığı gibi bazı konularda ortak bir karar henüz mevcut değildir.

^{223}Ra -diklorid tedavisi sonrası ağrı palyasyonu etkisi %71 oranındadır ve 2 hafta sonra başlar, yaklaşık 50 gün sürer (49). ^{223}Ra -diklorid (xofigo), ağrı palyasyonu için kullanılan radyofarmasötikler içinde sağkalıma katkısı kanıtlanan tek ajandır (50).

Tedavi Sonrası Radyasyon Güvenliği ile İlgili Öneriler

Tedavi sonrası en az 6 ay süreyle gebelik önerilmez. Emzirme tamamen kesilmelidir. İnkontinans durumunda tedavi öncesinde mesane kateterizasyonu pratik olacaktır. Ortak kullanılan tuvalet-banyoların temizliği ile tedavi sonrasında hastanın kıyafetlerinin ayrı yıkanmasına 1 hafta süreyle dikkat edilmesi önerilmektedir (7).

Tedavi Sonrası İzlem

Radyonüklid ağrı palyasyon tedavisi sonrası izlem, nükleer tıp hekimi ile hastayı refere eden klinisyen tarafından birlikte yürütülmelidir. Tedavi öncesi hastanın uygunluğunun kararlaştırılmasında kurulan iş birliği, tedavi sonrası takipte de devam ettirilmelidir. Hastanın primer tümörü ile ilişkili semptomatik ve/veya küratif tedaviler klinisyeni tarafından yürütülürken, radyonüklid tedaviye spesifik komplikasyonlar ile ilgili olarak klinisyen aydınlatılmalı ve izlemde uyanık olması sağlanmalıdır. Tedavi etkinliği sağlanan hastada tekrarlayan tedavilerin gerekliliği de hastanın sağkalım beklentisi, önceki tedaviden alınan yanıt ve hematolojik parametreler göz önünde bulundurularak ortak değerlendirilmelidir (10).

Sonuç ve Gelecekte Beklentiler

Kemiğe spesifik radyofarmasötiklerle yapılan ağrı palyasyon tedavisi başta prostat kanseri olmak üzere kemik metastazlarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. β ışını yayan radyonüklidlerin sağkalıma katkısı tartışmalı olsa da kemoterapi veya radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonu hasta sağkalımına katkı sağlayabilir. Bu konuda iyi tasarlanmış faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alfa tedavi ajanı olan ^{223}Ra ise metastatik prostat kanserinde ağrı palyasyonu ve sağkalım avantajı sağlayan etkinliği gösterilmiş bir radyofarmasötiktir. Diğer kanser tiplerinin kemik metastazlarında etkinliğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Randall RL. Metastatic Bone Disease-An Integrated Approach to Patient Care. New York: Springer; 2016.
2. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, et al. management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. Anticancer Res 2016;36:2631-2637.
3. Maini CL, Sciuto R, Romano L, et al. Radionuclide therapy with bone seeking radionuclides in palliation of painful bone metastases. J. Exp Clin Cancer Res 2003;22(Suppl 4):71-74.
4. Unak P. Targeted Tumor Radiotherapy. Braz. arch. biol. technol. 2002;45:97-110.
5. Chiacchio S, Mazzarri S, Lorenzoni A, et al. Radionuclide therapy and integrated protocols for bone metastases. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:431-447.
6. Gkialas I, Iordanidou L, Galanakis I, et al. The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain. J BUON 2008;13:177-183.
7. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:846-859.
8. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. Cancer 2007;109:637-643.
9. Fuster D, Herranz R, Alcover J, et al. Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm. Rev Esp Med Nucl 2000;19:270-274.
10. Silberstein EB. Palliation of Bone Pain from Osteoblastic Metastases. In: Eary JF, Brenner W, editors. Nuclear Medicine Therapy, New York: Informa Healthcare; 2007. p. 77-102.
11. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther 2015;9:5291-5299.
12. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, et al. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. J Nucl Med 2000;41:682-687.
13. MAXFIELD JR Jr, MAXFIELD JG, MAXFIELD WS. The use of radioactive phosphorus and testosterone in metastatic bone lesions from breast and prostate. South Med J 1958;51:320-327.
14. Miller AD. Radiophosphorus (P32) treatment in carcinoma of the breast and prostate: report of 39 cases. J Am Osteopath Assoc. 1974;74:217-222.
15. Cheung A, Driedger AA. Evaluation of radioactive phosphorus in the palliation of metastatic bone lesions from carcinoma of the breast and prostate. Radiology 1980;134:209-212.
16. Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. Semin Oncol 1993;20(suppl 2):10-21.

17. 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.
18. Fettich J, Padhy A, Nair N, et al. Comparative clinical efficacy and safety of phosphorus-32 and strontium-89 in the palliative treatment of metastatic bone pain: results of an IAEA coordinated research project. *World J Nucl Med* 2003;2:226-231.
19. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol* 1993;16:238-242.
20. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26:345-348.
21. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
22. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, et al. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: Does a prostate-specific antigen response predict for improved survival?. *Australas Radiol* 2001;45:39-42.
23. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-341.
24. Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, et al. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14:349-351.
25. Nair N. Relative efficacy of 32P and 89Sr in palliation in skeletal metastases. *J Nucl Med* 1999;40:256-261.
26. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-109.
27. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australas Radiol* 1999;43:476-479.
28. Liepe K, Franke WG, Kropp J, et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases. *Nuklearmedizin* 2000;39:146-151.
29. Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43:1150-1156.
30. Sartor O. Overview of samarium sm 153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6 (Suppl 10):S3-S12.
31. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-158.
32. van Dodewaard-de Jong JM, de Klerk JMH, Bloemendal HJ, et al. A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity 186Re-HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial), *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1990-1998.
33. Bé MM, Chisté V, Dulieu C, et al. Table of Radionuclides. *Bur Int. Des Poids Mes* 2008;1-6.
34. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000;27:123-130.
35. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-1591.
36. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer*. 2010;116:5470-5478.
37. Ricci S, Boni G, Pastina I, et al. Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1023-1030.
38. Fizazi K, Beuzebec P, Lombroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2429-2435.
39. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-1581.
40. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:2-7.
41. Dash A, Pillai MRA, Knapp Jr. FF. Production of ¹⁷⁷Lu for targeted radio-nuclide therapy: available options. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49: 85-107.
42. Agarwal KK, Singla S, Arora G, et al. (¹⁷⁷)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
43. Breitz HB, Wendt RE 3rd, Stabin MS, et al. ¹⁶⁶Ho-DOTMP radiation-absorbed dose estimation for skeletal targeted radiotherapy. *J Nucl Med* 2006;47:534-542.

44. Pedraza-López M, Ferro-Flores G, de Murphy CA, et al. Preparation of (166)Dy/(166)Ho-EDTMP: a potential in vivo generator system for bone marrow ablation. *Nucl Med Commun* 2004;25:615-621.
45. Zolghadri S, Jalilian AR, Naseri Z, et al. Production, quality control and biological evaluation of 166Ho-PDTMP as a possible bone palliation agent. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:719-725.
46. Bayer HealthCare. Xofigo (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use: highlights of prescribing information. 2013.
47. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *Lancet Oncol.* 2007;8:587-594.
48. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer, *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
49. El-Amm J, Freeman A, Patel N, et al. Bone-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: evolving paradigms. *Prostate Cancer* 2013;2013:2106686.
50. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:20-26.



Ağrı Palyasyonunda Yeni Radyonüklidler

New Radionuclides in Pain Palliation

Umut Elboğa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Öz

İleri evre kanserli hastalarda iskelet sistemi en yaygın metastaz bölgesidir. Kemik metastazı olan vakalarda ağrı önemli bir sağlık sorunudur. İleri evre kanserli hastalarda kemik metastazına bağlı kemik ağrısını tedavi etmek için kemiğe özgül birikim gösteren radyonüklidler ile tedavi seçili kanserli hasta gruplarında kullanılabilir. Bu derlemede stronsiyum-89, samaryum-153 leksidronam, fosfor-32 sodyum fosfat, lutesyum-177 etilen diamin tetrametilen fosfonik asid gibi beta yayıcı radyonüklidler ve alfa yayıcı Radium-223 kullanarak kemik metastazlarının radyonüklid tedavisi için aday hasta gruplarının özellikleri, radyonüklid tedavilerin nasıl yapıldığı ve sonrasında tedavi yanıtları ile yan etkileri değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklid tedavi, kemik metastazları, beta yayıcı radyonüklidler, alfa yayıcı radyonüklid

Abstract

Skeletal system is the most common metastasis site in patients with advanced cancer. Pain is an important health problem in patients with bone metastasis. Bone seeking radionuclides to treat bone pain due to bone metastasis in patients with advanced stage cancer can be used in selected group of cancer patients. In this review, evaluating patients who might be candidates for radionuclide treatment of bone metastases using beta-emitting radionuclides such as strontium-89, samarium-153 leksidronam, phosphor-32 sodium phosphate, Lutetium-177 ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid and alfa-emitting Radium-223, performing the treatments; and understanding and evaluating the treatment outcome and side effects.

Keywords: Radionuclide therapy, bone metastases, beta-emitting radionuclides, alfa-emitting radionuclide

Giriş

Metastatik kemik hastalığı, ileri evre kanserlerde yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Metastatik kemik hastalığının %80'i meme, prostat ve akciğer kanserleri ile birlikte (1). Kemik metastazı olan hastalarda ağrı en önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Metastatik hastaların %90'ında kansere bağlı ağrı bildirilmiştir ve bunların çoğunda kemik ağrısı görülmektedir (2,3). Omurga, pelvis ve kaburgalar en sık metastaz bölgeleridir. Kemik metastazlarının %80'den fazlası aksiyel iskelet sisteminde yer alır (4).

Kansere bağlı kemik ağrısının tedavisinde non-steroid analjeziklerden opioidlere dek uzanan geniş analjezik ilaç

seçenekleri söz konusudur. Analjezik ilaç tedavisi sıklıkla radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, hormon tedavisi, bifosfonatlar ve radyonüklid tedavi ile kombine edilebilir. Bu derlemede bahsedeceğimiz stronsiyum-89 (Sr-89), samaryum-153 (Sm-153), fosfor-32 (P-32), lutesyum-177 (Lu-177) gibi beta ışını yayıcı radyonüklidler ve alfa yayıcı radyum-223 (Ra-223) ile metastatik kemik ağrısı tedavisinin en önemli avantajları şunlardır: Birden fazla hastalık bölgesine ulaşılabilen, uygulanması kolay, tekrarlanabilirliği ve diğer tedavilerle eşzamanlı olarak entegre edilebilmesi mümkün tedavi seçeneğidir. Alfa ışını yayan radyonüklidlerle yapılan tedavilerde (örneğin Ra-223) ise metastaza bağlı ağrıyı tedavi etmenin yanı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Umut Elboğa, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye **E-posta:** umutelboga@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3650-8258

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

sıra aynı zamanda hastanın yaşam süresinin uzadığı da gösterilmiştir (5). Ra-223, beta ışını yayıcılarından farklı fiziksel ve klinik özelliklere sahip alfa ışını yayıcı bir radyonüklid. Ra-223 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (mCRPC), bilinen visseral organ metastazı olmayan hastalarda semptomatik kemik metastazları için endikedir (6). Bu derlemede ağrı palyasyonunda kullanılan eski radyonüklid tedavilerin tedavi sonuçları ve yan etki profillerinin yanısıra yeni uygulanan radyonüklid tedavilerde literatür bilgileri ışığında değerlendirilecektir. Bu derlemede kaynak olarak başta 2018 yılında güncellenen Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin beta ışını yayıcılarla kemik metastazlarının radyonüklid tedavisi rehberi olmak üzere 1993-2019 yılları arasında yayınlanmış Sr-89, Sm-153, Re-188, P-32, Lu-177 ve Ra-223 ile radyonüklid tedavide özellikle ağrı yanıtı, analjezik ihtiyacı, yan etkiler ve yaşam sürelerinin değerlendirildiği makaleler incelendi. Sr-89 ve Sm-153 ile ilgili etkin bazı çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (7-30).

Etki Mekanizması

Metastatik kemik hastalığı için kullanılan radyonüklidlerle yapılan tedavilerde osteoblastik aktivite artışı gözlenen metastatik tümöral odaklar olması gereklidir. Bu durumda radyonüklidin metastaz odaklarında selektif ve uzamış tutulumu söz konusu olabilmekte ve etkinlik bu şekilde elde edilmektedir. Radyonüklid tedavilerin tam olarak etki mekanizması açıklanamamakla birlikte öne sürülen bir takım hipotezler mevcuttur. Normal kemik dokusu ile kemik tümörü arasındaki yüzeyde bulunan enflamatuvar hücrelerce üretilen ağrı mediyatörlerinin (örneğin histamin, prostaglandin E, interlökin, lökotrienler veya P maddesi) radyonüklid tedavi sonrası düşüş gösterdiği ileri sürülen hipotezlerden biri, radyasyonun etkisi ile ağrıdan sorumlu olabilecek mekanik faktörlerden periosteal şişmede azalma sağlanabildiği de ileri sürülen hipotezlerden bir diğeridir (31). Kemik metastazları osteoblastların hareketi nedeniyle skleroz veya sklerotik metastazlar olarak gözlenebilir, iskelet sisteminde osteoblastların hareketi fokal olarak artmış metabolik aktivite reaksiyonu yaratır, kemik sintigrafisinde bu durum artmış tutulum olarak tanımlanır. Osteoklastların hareketinin neden olduğu kemik yıkımı alanları osteolitik kemik metastazları olarak gözlenebilir. Miks tarz denilen osteoblastik ve osteolitik metastazın birlikteliği de birçok lezyonda yaygındır (32).

Klinik Endikasyonlar

- Tüm vücut kemik sintigrafisi ile yoğun tutulum gösteren osteoblastik metastaz odaklarının ağrı palyasyonu,
- Tüm vücut kemik sintigrafisinde osteoblastik yanıtı olan ve ağrılı seyreden primer kemik tümörlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu endikasyon henüz onaylanmamıştır.
- Alfa ışını yayıcı Ra-223 ile semptomatik kemik metastazı tedavisi ise bilinen metastatik visseral hastalığı olmayan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında endikedir. Ra-223, bu endikasyonun hedeflendiği ilk alfa tedavisidir ve yeni bir tedavi seçeneği sunar. Bu endikasyonda alfa yayıcıların hem genel sağkalıma hem de iskelete bağlı semptomatik olayın geç ortaya çıkması açısından önemli bir fayda sunduğuna dair prospektif randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş kanıt mevcuttur (6).

Kontraendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar hamilelik ve emzirmedir. Rölatif kontrendikasyon ise azalmış kemik iliği rezervidir. Önceden sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi (eksternal beam radyasyon tedavisi) alan veya kemiğin ileri yaygın metastatik infiltrasyonu ile riskli kemik iliği rezervi olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni gibi risklere yönelik klinik risk-fayda değerlendirmesi yapılır ve sonrasında tedavi verilebilir. Bu hastalarda yakın izlem gerekir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisinde superscan görünümü, kemik iliği tutulumunun önemli bir göstergesidir ve olası yan etkiler nedeniyle bu durumda radyonüklid tedaviler kontrendikedir. Belli sınırlar içinde nispeten düşük kan hücresi sayımları myelotoksisite riski nedeniyle radyonüklid tedavisi için rölatif kontraendikasyon kabul edilebilir. Bununla birlikte kesin alt sınır literatürde iyi tanımlanmamıştır ve granülosit koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı limiti daha da azaltabilir. Rutin olarak, aşağıdaki değerler uygulanabilir (20,33,34,35).

1. Hemoglobin <9 g/L,
2. Toplam beyaz kan hücre sayısı <3,5×10⁹/L
3. Trombosit sayısı <100×10⁹/L. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) tedavisinden sonra ciddi trombositopeni riski olabileceğinden, subklinik DIC olan hastaları belirlemek için pıhtılaşma faktörlerine yönelik testler çalışılmalıdır (36).

Kemik iliği tutulumunun varlığı, kan değerlerinin belirtilen sınırlar içinde kalması ve myelotoksisitenin beklenen eşiği geçmemesi durumunda bir kontrendikasyon oluşturmaz.

Tablo 1. Geçmiş yıllarda yayınlanmış stronsiyum-89 ve samaryum-153 ile ilgili etkin çalışmaların özeti

	Referans	Yıl	Çalışma tipi	Hasta sayısı	Doz (SI)	Kanser	Ağrı cevabı %	Analjezik azaltma	Cevap süresi
Stronsiyum-89	Fuster et al. (9)	2000	Tek merkez, I-II	40	4 mCi (148 MBq)	Meme	92	Bilinmiyor	120±143 gün
	Kraeber-Bodere et al. (10)	2000	Tek merkez, retrospektif	94	4 mCi (150 MBq)	Prostat	78	%60	Bilinmiyor
	Turner et al. (11)	2001	Tek merkez, II	93	4 mCi (150 MBq)	Prostat	63	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Dafermou et al. (12)	2001	Çok merkez III	527	4 mCi (148 MBq)	Prostat	59,8	Evet	5,0±3,5 ay
	Ashayeri et al. (13)	2002	Tek merkez, I-II, retrospektif	27	4 mCi (150 MBq)	Prostat ve meme	81	Evet	Bilinmiyor
	Zorga et al. (14)	2003	Tek merkez, I-II	33	4 mCi (148 MBq)	Prostat, meme, mesane ve renal hücreli	82	Evet	Bilinmiyor
	Baczyk et al. (15)	2003	Tek merkez, II	70	4 mCi (148 MBq)	Prostat	88	50	Bilinmiyor
	Gunawardana et al. (17)	2004	Tek merkez, I-II	13	4 mCi (148 MBq)	Prostat	57	Evet	56 gün
	Liepe K et al. (18)	2007	Tek merkez, I-II	15	4 mCi (148 MBq)	Prostat ve meme	72	Evet	Bilinmiyor
	Samarium-153	Collins et al. (20)	1993	Tek merkez, I-II	52	0,5-3 mCi/kg (18,5-111 MBq/kg)	Prostat	75	Evet
Serafini et al. (21)		1998	Tek merkez, II-III	118	0,5-1 mCi/kg (18,5-37 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	62-72	Evet	Hastaların %43'ünde 16. haftaya kadar
	Tian et al. (22)	1999	Çok merkez, II-III	105	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	84	87,5	Bilinmiyor
	Dolezal et al. (23)	2000	Tek merkez, I-II	33	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	71	Evet	Bilinmiyor
	Wang et al. (24)	2003	Tek merkez, I-II	9	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	78	Bilinmiyor	Ağrıda azalma genellikle 3 haftadan fazlaydı
	Sapienza et al. (25)	2004	Tek merkez, II, retrospektif	73	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat, meme	76	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Etchebehere et al. (26)	2004	Tek merkez, II, retrospektif	58	1,0-1,6 mCi/kg (37-59,2 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	78	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Sartor et al. (27)	2004	Çok merkez III, prospektif, randomize, çift-kör	152	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat	65	Evet	Bilinmiyor
	Tripathi et al. (28)	2006	Single-centre, II	86	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	73	Evet	16 hafta boyunca düzenli olarak yapıldı
	Ripamonti et al. (29)	2007	Pilot çalışma/ Olgu serisi	13	1 mCi/kg (40 MBq/kg)	Prostat	61,50	Evet	4 haftadan daha fazla
	Liepe K et al. (18)	2007	Tek merkez, I-II	15	1 mCi/kg (37 MBq/kg)	Prostat ve meme	73	Evet	Bilinmiyor
	Olea et al. (30)	1996	Tek merkez, I-II	40	1,0-1,5 mCi/kg (37-55 MBq/kg)	Prostat, meme, diğerleri	67,5	Bilinmiyor	Bilinmiyor

PSA: Prostat Spesifik Antijen

Yan etkiler	Flare fenomeni	Objektif cevap kriteri	Yorumlar
Lökosit ve trombosit sayısında geçici ve hafif düşme	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Tedavi güvenle aynı etkinlikte tekrar edilebilir
%5 olguda yüksek dereceli lökotrombositopeni	%23	Bilinmiyor	Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde ikinci doz sonrası toksisite artışı olmaksızın analjeziyi devam edebiliyor
Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	PSA, tedavi sonucu için yararlı bir gösterge olamadı
Hematolojik toksisite (hafif ve orta)- %25,5	%14,1	Bilinmiyor	Tekrarlayan tedavilerde başarı ilk tedaviye nazaran anlamlı derecede kötü
Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hayır
Geçici hematotoksisite- %48	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Tedavi sonrası ortalama yaşam süresi 21 ila 138 hafta arasında (ortalama 58 hafta)
Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Motor aktivite, yaşam kalitesi ve Karnofsky skoru anlamlı derecede düzeldi
Olguların tamamında trombositopeni, genelinde ise hafif lökopeni vardı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Kemoterapi refrakter prostat kanserinde uzun süreli hematolojik parametrelerin izlenmesi gereklidir
Trombositopeni genellikle grade 1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Trombosit ve lökosit sayımlarının en düşük değeri tedaviden sonra 2. ila 5. hafta arasında gözlemlendi ve 12 hafta içinde eski haline geldi
Toksisite en yüksek doz alanlarda hematolojiktir, bu grubunda %86'sı iyileşme gösterdi	Bilinmiyor	Daha yüksek doz alan hastalarda sağkalımın uzadığına dair trend gözlemlendi	Daha yüksek doz alan hastalarda PSA seviyesinde anlamlı azalmalar gözlemlendi
Kemik iliği supresyonu hafif, geri dönüşümlü ve Grade IV toksisite ile ilişkili değildi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Kemik iliği supresyonu hafif, geri dönüşümlü ve grade IV toksisite ile ilişkili değildi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Sadece meme kanseri olan hastalarda Karnofsky skorunda anlamlı bir değişiklik gözlemlendi
Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Kemik iliği supresyonu hafif, geri dönüşümlü ve grade IV toksisite ile ilişkili değildi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Hafif ila orta şiddette myelosupresyon %75,3 oranında saptandı, 8 haftada düzelme oldu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Önemli myelotoksisite gözlenmedi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Tedaviden 3 ila 4 hafta sonra hafif, geçici kemik iliği baskılanması, tedaviden 8 hafta sonra yan etkiye iyileşme	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Hafif, geçici kemik iliği baskılanması tedaviden sonra tek yan etki, 6-8 hafta sonra iyileşme	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
3 hastada hafif ve kolayca geri çevrilebilir kemik iliği baskılanması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Genellikle grade 1 trombositopeni	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Trombosit ve lökosit sayımlarının en düşük değeri tedaviden sonra 2. ila 5. haftalar arasında gözlemlendi ve 12 hafta içinde geri çevrilebildi
Kemik iliği baskılanması %37 hastada saptandı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	17 hastada birden fazla tedavi uygulandı

Kan hücre sayımları, kemik ağrısı palyasyon tedavisi yapılmadan önce stabil olmalıdır. Düşük kan hücresi sayımları nedeniyle tedavinin uygulanmasında herhangi bir şüphe veya gecikme olursa, tedaviden hemen önce kan hücre sayımlarının tekrarlanması kan tablosunda oluşabilecek hızlı bir bozulmayı öngörmek için gereklidir.

Böbrek fonksiyon kusuru durumunda varlığı durumunda kemik ağrısı palyasyon tedavisinde kullanılan beta yayıcı radyofarmasötiklerin plazma klirensi azalır ve daha yüksek bir tüm vücut dozu ve daha yüksek myelotoksisite riski ile karşı karşıya kalınır. Bu nedenle, ciddi şekilde böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalarda, yani kreatinin >180 umol/L ve/veya glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dakika ise hasta radyonüklid tedavi programından çıkarılmalıdır.

Yaşam Beklentisi

Palyatif etkinin başlangıcındaki gecikmeyi (birkaç gün ila 4 hafta) göz önünde bulundurarak, radyonüklid tedavinin nispeten uzun bir yaşam beklentisi olan ve metastatik kemik hastalığının erken evrelerindeki hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Sr-89, Sm-153, P-32, Lu-177 veya Ra-223 ile palyatif kemik ağrısı tedavisi, 4 haftadan az bir yaşam beklentisi olan hastalarda uygun değildir. Yaşam beklentisi 6 aydan fazla olarak belirlenmiştir.

Radyonüklid Tedavinin Etkinliği

1. Ağrı Kontrolü

Osteoblastik veya miks paternli (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazlı hastalarda beta ışını yayıcı radyonüklidler ile palyatif kemik ağrısı tedavisinin yararlı etkisini destekleyen klinik kanıtlar mevcuttur. Klinik çalışmalarda yayınlanan verilerin gözden geçirilmesi ile hastaların yaklaşık %50-90'ında ağrı cevabının oluştuğu, hatta %12 ila 33'lük bir hasta grubunda tam ağrı cevabının bile sağlanabileceği gösterilmektedir (7-30). Dokuz randomize klinik çalışma, 13 klinik çalışma ve 35 gözlemsel çalışmayı kapsayan sistemik bir metaanalizde çoğu kemik metastazlı olan prostat kanseri hastaları değerlendirilmiştir (37). Bu meta analize göre Sm-153, Lu-177 veya Sr-89 ile tek bir radyonüklid tedavi sonrası hastaların %70'inde ağrının azaltılmasının sağlandığına dair kanıtlar mevcut olup, diğer ağrı tedavileri ile kombinasyon yapılması durumunda ağrı azalması %74 oranında gerçekleşmiştir. Bu metaanalize göre prostat kanseri olan hastalarda ağrı azalması %70, meme kanseri olan hastalarda %79'lardaydı. Bu sonuçlar temel olarak iki farklı meta analiz ile de doğrulanmıştır

(38,39). Finlay ve ark. (35) sistematik derlemelerinde beta yayıcı radyonüklid tedavilerinin etkinliğini şu şekilde belirtiyorlar: Hastaların %32'sinde (%8-77) tam semptomatik yanıtın gösterildiği, hastaların %44'ünde kısmi yanıtın gösterildiği, %25'inde (%14-52) ise ağrı palyasyonunun sağlanamadığı belirtilmektedir (35). Radyonüklid tedavi sonrası analjezik kullanımının %71-81 oranında azaldığı anlaşılmaktadır. Radyonüklid tedavinin analjezik etkileri tedavi başlangıcından 4-28 gün sonra gözlenmişti ve tedavi yanıt süresi 15 aya kadar uzayabilmişti. Christensen ve Petersen çalışmalarında kemik metastazlı meme kanseri hastalarında beta yayıcı radyonüklid tedavinin etkinliğine dair güvenilir kanıtın mevcut olduğunu bildirmişlerdi (40). Bu çalışmalar ışığında beta ışını yayıcı radyonüklid tedavi, osteoblastik veya karışık paternli (osteoblastik/osteoklastik) özellikleri olan ağrılı kemik metastazları olan hastalarda palyatif tedavi olarak önerilebilir. Ek olarak bir alfa yayıcı radyonüklid olan Ra-223 ile kemik metastazlı olan CRPC hastalarında yapılan ve 4 farklı doz düzeyi uygulanan (5 kBq/kg, 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 100 kBq/kg) bir faz 2 çalışmasında ikinci haftada her dozda analjezik yanıt görülmekle birlikte sadece en yüksek dozda ALP düzeyinde düşüşe eşlik eden anti-tümör etkiler izlenmiştir (41).

2. Yaşam Kalitesi

Birkaç çalışma, ağrılı kemik metastazları için beta yayıcı radyonüklid tedaviden sonra yaşam kalitesinin arttığını göstermiştir (15,42,43). Radyonüklid tedavi osteoblastik veya karışık paternli (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazları olan hastalarda yaşam kalitesini artırmak için tavsiye edilebilir.

3. Sağkalım

Sr-89, Sm-153, P-32 veya Lu-177 gibi beta yayıcı radyonüklidlerle tedaviden sonra sağkalım yararlarını araştıran hiçbir çalışma yoktur. Bununla birlikte, prostat kanserinde yapılan bir faz 2 çalışmasında, Sr-89'a kemoterapi (doksorubisin) eklendiğinde (27,7 aya karşı 16,8 ay) bir sağkalım yararı görülmüştür (44). Diğer yandan, Ra-223 ile yapılan çalışmalarda metastatik CRPC'li visseral yayılım olmaksızın kemik metastazlı olan hastalarda genel sağkalımı 3,6 ay artırdığı, ilk iskelet ilişkili olayın 5,8 ay geciktirdiği gösterilmiş ve ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışmasında ölüm riskinin %30 azaldığı tespit edilmiştir (5,41). Diğer terapötik radyonüklidlerin genel sağkalımı artırdığına dair faz 3 çalışması ile klinik kanıt yoktur.

Yan Etkiler

“Flare” fenomeni ağrı semptomlarında artışı ifade eder. Genellikle tedavinin başlatılmasından 72 saat sonra ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %10’unda görülür. Hastaların çoğunda hafif ve sınırlıdır, genellikle standart analjeziklere yanıt verir. Genel olarak, “flare” fenomeni iyi bir klinik yanıtla ilişkilidir (35,45,46). Servikodorsal spinal metastazların varlığı, spinal kord kompresyonu riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Bu durumda profilaktik kortikosteroidler düşünülebilir ve tedavi öncesi spinal MRG ve/veya nörolojik konsültasyon önerilir.

Myelosupresyonun bir sonucu olarak periferik kanda trombosit ve lökosit sayısındaki azalmalar sıklıkla gözlenir. Bu yan etki Sm-153 için 3-5 haftada, Lu-177 için 2-4 haftada, Sr-89 ve P-32 için 12-16 haftada görülür. Grade 3 veya 4 toksisitesinin ortaya çıkması, hastanın önceden myelosupresif tedavi alıp almadığına ve kemik iliği rezervine bağlıdır. Hematolojik toksisite genellikle 3 ay içinde tamamen iyileşme ile geçici olarak gözlenebilir. Periyodik hematolojik izleme, tedaviden sonra 6. haftaya kadar (Sm-153 ve Lu-177 için) yüksek riskli hastalarda anlamlı myelosupresyonun önlenmesi için yararlı olabilir. Sr-89 ve P-32 ile tedaviden sonra, uzamış myelosupresif toksisite (12-16 hafta) nedeniyle daha uzun takip gereklidir (47). Kısa etki menzili sayesinde hedef dışı dokulardaki toksisitesi az olan Ra-223’ün, yapılan bir faz III çalışmasında karşılaştırmalı gruplarda hematolojik yan etki sıklığı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (5).

Ağrı Palyasyonunda Beta Yayıcı Yeni Radyonüklid: Lu-177 EDTMP Tedavisi

Lu-177 orta enerjili beta-radyasyonu oluşturan radyonüklidlerden olmaya beraber malign tümörlerin selektif yıkımında başarılıdır. Lu-177’nin orta düzeyli beta-enerjisinin yanısıra (497 keV: %78,6; 384 keV: %9,1; 176 keV %12,2) düşük enerjili iki gama emisyonu da (208 keV: %11; 113 keV: %6,6) bulunmaktadır. Bu gama emisyonu aracılığıyla radyonüklid bileşiğin vücuttaki dağılımı sintigrafi ile takip edilebilir. Avantajlı bozunum spektrumu sayesinde Lu-177, hem tedavi hem de tanı amaçlı kullanılabilen radyonüklidlere örnek teşkil etmektedir (48). Lu-177’nin diğer beta emisyonu yapan radyonüklidlerden farklı olarak orta düzey enerji oluşturması düşük yan etki potansiyeli açısından ön plana çıkmaktadır.

Radyonüklidler ile kararlı kompleksler oluşturduğundan fosfonat bazlı bir ajan olan etilen diammin tetrametilen fosfonik asid (EDTMP), ağırlı kemik metastazı olan hastaların internal radyoterapisinde

ligand olarak kullanılabilir. EDTMP ile oluşturulan komplekslerin biyodistribüsyon çalışmalarında kemik dokuya yüksek oranda geçebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında EDTMP’nin osteoblastik kemik metastazlarına da yüksek afinitesi mevcuttur (49). Lu177-EDTMP kompleksinin bütün hastalarda izlenen iyi kemik retansiyonunun yanında IV enjeksiyonu takiben 4. saat itibarıyla kemik dışı dokularda aktivite tutulumu saptanmamış olup radyofarmasötüğün çoğunluğunun renal yolla elimine edildiği ortaya konulmuştur (49).

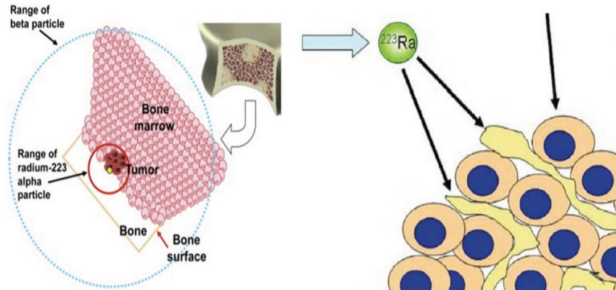
Yuan ve ark. kemik metastazı olan meme kanseri ve CRPC olan 16 hasta ile yürüttüğü faz II çalışmasında tedavi yanıtı vizüel ağrı skorlaması (VAS), Karnofsky indeksi ve Analjezik Kullanım skorlaması ile değerlendirilmiş olup hastaların 8’i meme kanseri 8’i ise prostat kanseri olan hastalardan oluşmaktadır (50). Hastalar, düşük doz grubu ve yüksek doz grubu olarak sekizer kişilik gruplara ayrılmış sırasıyla ortalama 1290 MBq ve 2626,4 MBq dozlarında tedavi almışlardır. Hastalar tedavi sonrası 2., 4., 6., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş olup her iki grupta da ağrı yanıtı alınmış ve yaşam kalitesinde artış izlenmiştir. İkinci haftada hastaların %91’inde ağrı yanıtı alınmaya başlanmış ve 6. haftada tüm hastaların %62,5’inde ağrı yanıtı gözlenmiştir. Doza göre yapılan değerlendirmede 1290 MBq sabit doz ile tedavi edilen 1. grubun %55’inde; 2626,4 MBq sabit doz ile tedavi edilen 2. grubun %80’inde komplet ağrı yanıtı gözlenmiştir. Analjezik kullanan 5 hastadan dördü 4. hafta itibari ile analjezik kullanmayı bırakmış bir hasta da 2-12 haftalar arasında kullanılan analjezik dozunda düşüş tespit edilmiştir. Altıncı haftanın sonunda her iki grupta da ağrı yanıtı izlenmesine karşın iki grup arasında Bazal Ağrı skorlarına göre doza bağlı anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Karnofsky skorlarında her iki grupta da olumlu yanıt alınmış ağrı yanıtına paralellik gözlenmiştir. Kemik iliği depresyonu bağlamında 2. hafta itibarıyla hasta gruplarında hemoglobin, platelet ve lökosit sayımlarında düşüş izlenmiş 4-8 haftalar arasında maksimum seviyeye ulaşmış ve 12. haftada tekrardan düzeldiği izlenmiştir. Bununla birlikte kan sayımında her iki doz grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Lu177-EDTMP tedavisinin kemik metastazı olan meme kanseri ve CRPC hastaları üzerine palyatif etkisi ortaya konulan çalışmada bu etkinin 3 aydan daha fazla sebat ettiği belirtilmiştir.

Ağrı Palyasyonunda Alfa Yayıcı Yeni Radyonüklid: Ra-223 Diklorid

Farklı bozunum karakteristiği ile ön plana çıkan Ra-223, kemik metastazı olan CRPC hastalarında aktif kemik turnover alanlarına alfa partikül radyasyonu aracılığı ile

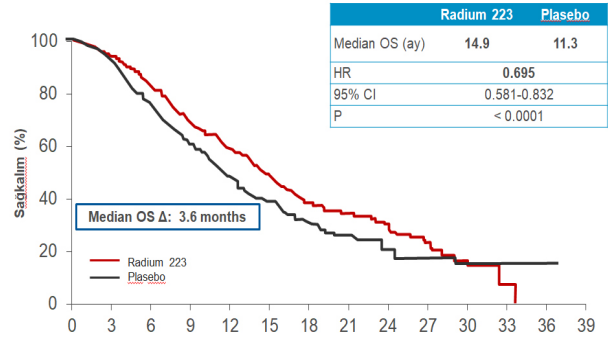
etki gösteren bir kalsiyum mimetiktir (Şekil 1). Kalsiyum-mimetik özelliği sayesinde kemik mineral dokusu ile kompleks oluşturur ve %25'i kemik metabolizmasına paralel olarak iskelet sisteminde tutulur (51). Ra-223 özellikle osteoblastların mikro çevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Bir alfa yayıcı izotop olan Ra-223 oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/μm) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır (52). Alfa partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermez. Tedavi dozlarında enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık olarak %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır. Yirmi dört saat sonrasında enjekte edilen miktarın %1'inden azı kanda bulunmaktadır (51). Yapılan dozimetrik çalışmalarda, terapötik doz (70 kg'lık bir hasta için 50 kBq/kg'den 6 siklus Ra-223 enjeksiyon) sonrasında en yüksek doza kemik endosteumu (16 Gy) maruz kalırken kemik iliğinin maruz kaldığı doz değeri 1,6 Gy olarak bulunmuştur (53). Ra-223'ün radyobiolojik etkileri esas olarak alfa partikülleri ile tümör hücrelerinin DNA'sında çift sarmal kırıklarına yol açarak onarılamayacak hasarlar meydana getirmesidir. Yüksek LET sayesinde, alfa partikülleri dezintegrasyon alanında yoğun iyonizasyona yol açıp oksijen konsantrasyonundan bağımsız sitotoksik etki yaratır (54).

Ra-223, bir prospektif, uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo grubu ile karşılaştırmalı faz III çalışması olan ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarına dayanarak, semptomatik mCRPC ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır (5). Bu çalışmada mCRPC'li ve kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinliği



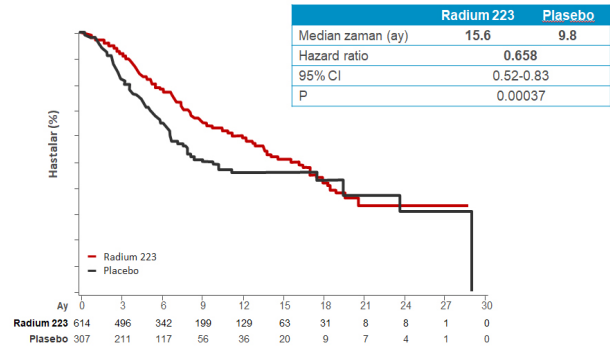
Şekil 1. Radyum-223 periyodik cetvelde kalsiyum ile aynı grupta yer alır ve benzer yapısı ile kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır (5)

ve güvenilirliğinin plasebo grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 921 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 614'üne 4 hafta arayla 50 kBq/kg'den 6 enjeksiyon şeklinde Ra-223 diklorid, 307'sine de plasebo olarak NaCl verilerek en iyi bakım şartları sağlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalm, ikincil sonlanım noktası ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmada tüm hastalar dozetaksel kullanmamışlardır. Çalışma öncesinde dozetaksel kullanmayan hasta oranı %43'tür. Sadece dozetaksel kullanımı sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalar dahil edilmiş olup viseral organ metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalmın uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşın 11,3 ay; HR: 0,7, %95 CI) (Şekil 2). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin



Şekil 2. ALSYMPCA-Plaseboya göre Radyum-223'ün genel sağkalm üstünlüğü (5)

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer



Şekil 3. ALSYMPCA-Radyum-223'ün semptomatik iskelet ile ilişkili olaya kadar geçen sürede plaseboya üstünlüğü (5)

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer

uzadığı gözlenmiştir (15,6 aya karşın 9,8 ay; HR: 0,66, %95 CI)(Şekil3). Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıda palyatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve ishal olmuştur. ALSYMPCA çalışmasının temel limitasyonu Ra-223 tedavisi öncesinde veya eş zamanlı olarak, hastaların abiraterone ve enzalutamid gibi yeni anti hormonal tedavi ajanları ile tedavi edilmemesidir. Diğer bir tek kollu faz-IIIb çalışmasında ise hastalara eş zamanlı yeni anti-tümöral ilaçlar ve hastaların yaklaşık %60'ına öncesinde dosetaksel tedavisi uygulanmıştır. ALSYMPCA çalışmasındaki benzer aktivite miktarlarında Ra-223 4 hafta aralıklarla 6 enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları genel sağkalım süresi 16 ay ile ALSYMPCA'ya benzer bulunmuştur. Genel sağkalım süresi eş zamanlı anti-androjen tedavisi alan grupta anti-androjen tedavisi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (55). Önceden dosetaksel kullanmış olan veya olmayan mCRPC ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinlik ve güvenliliği ile ilgili diğer bir alt grup analiz çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım dosetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'ün öncesinde dosetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir (56). Aynı çalışmada semptomatik kemik metastazlı mCRPC'li hastalarda, öncesinde dosetaksel kullananlarda Ra-223'ün, iskelet ile ilişkili semptomatik olayların gelişimine kadar geçen süreyi uzattığı bildirilmektedir. Literatürde ALSYMPCA alt grubu altında yapılan iki çalışmada Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas hastaların yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (55-57). Hoskin ve ark. (56) mCRPC'li ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda öncesinde dosetaksel kullanımından bağımsız olarak Ra-223'ün genel sağkalımı uzattığını ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Nilsson ve ark. (57) Ra-223'ün hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesindeki düşüşün daha yavaşladığını göstermişlerdir. Günümüzde visceral organ metastazlı hastalarda Ra-223 endikasyonu bulunmamaktadır. Benzer sonuçlar kemik metastazlı ve bilinen organ metastazı olmayan radyum öncesinde dosetaksel tedavisi alan hastalarda da bulunmuştur (52). Sonuç olarak, Ra-223 mCRPC için FDA onayı almış 6 ilaçtan biridir. Günümüzde Ra-223 tedavisi visceral organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metastazlara bağlı yoğun

kemik ağrı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Ra-223'ün endikasyonlarını genişletecektir. Ra-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz ve hastalar rutin günlük yaşamını sürdürebilmektedir.

Kaynaklar

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer*. 1987;55:61-66.
2. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*. 1996;335:1124-1132.
3. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69:1-18.
4. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*. 1991;9:509-524.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
6. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM Guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;45:824-845.
7. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L. et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:846-859.
8. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer*. 1991;27:954-958.
9. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2000;21:623-626.
10. Kraeber-Bodéré F, Champion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1487-1493.
11. Turner SL, Gruenewald S, Spry N, GebSKI V. Metastron users group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer*. 2001;84:297-302.

12. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:788-798.
13. Ashayeri E, Omogbehin A, Sridhar R, Shankar RA. Strontium 89 in the treatment of pain due to diffuse osseous metastases: a university hospital experience. *J Natl Med Assoc.* 2002;94:706-711.
14. Zorga P, Birkenfeld B. Strontium-89 in palliative treatment of painful bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2003;5:369-373.
15. Baczyk M, Milecki P, Baczyk E, Sowinski J. The effectiveness of strontium 89 in palliative therapy of painful prostate cancer bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2003;5:364-368.
16. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003;44:519-526.
17. Gunawardana DH, Lichtenstein M, Better N, Rosenthal M. Results of strontium-89 therapy in patients with prostate cancer resistant to chemotherapy. *Clin Nucl Med.* 2004;29:81-85.
18. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun.* 2007;28:623-630.
19. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:739-743.
20. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med.* 1993;34:1839-1844.
21. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:1574-1581.
22. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:2-7.
23. Dolezal J. Systemic radionuclide therapy with samarium-153-EDTMP for painful bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2000;3:161-163.
24. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL, Zhu M. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Med Princ Pract.* 2003;12:97-101.
25. Sapienza MT, Ono CR, Guimarães MI, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59:321-328.
26. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J.* 2004;122:208-212.
27. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 2004;63:940-945.
28. Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer.* 2006;43:86-92.
29. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregni E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2007;15:339-342.
30. Olea E, Gil MC, Tomicic M, et al. Nationally produced 153SmEDTMP in the palliative treatment of metastatic bone cancer pain. *Rev Med Chil.* 1996;124:805-812.
31. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med.* 2000;41:688-691.
32. Edwards GK, Santoro J, Taylor AJR. Use of bone scintigraphy to select patients with multiple myeloma for treatment with strontium-89. *J Nucl Med.* 1994;35:1992-1993.
33. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW, Singh A. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med.* 1992;33:1451-1458.
34. De Klerk JM, Zonnenberg BA, Blijham GH, et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical re-186-HEDP. *Anticancer Res.* 1997;17:1773-1777.
35. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005;6:392-400.
36. Taylor Jr AJ. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med.* 1994;35:2054.
37. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56:538-543.
38. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD003347.
39. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis - a systemic review. *Radiother Oncol.* 2005;75:258-270.
40. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:164-171.

41. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:678-686.
42. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:805-813.
43. Kurosaka S, Satoh T, Chow E, et al. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med*. 2012;26:485-491.
44. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet*. 2001;357:336-341.
45. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm- ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer*. 1997;33:1583-1591.
46. Paszkowski AL, Hewitt DJ, Taylor AJR. Disseminated intravascular coagulation in a patient treated with strontium-89 for metastatic carcinoma of the prostate. *Clin Nucl Med*. 1999;24:852-854.
47. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med*. 1985;26:345-348.
48. Pillai MR, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of Lu-177 for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot*. 2003;59:109-118.
49. Chakraborty S, Das T, Banerjee S, et al. Lu-177 EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008;23:202-213.
50. Yuan J, Liu C, Liu X, et al. Efficacy and safety of Lu-177 EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med*. 2013;38:88-92.
51. Nilsson S, Larsen RH, Foss SD, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
52. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
53. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212.
54. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250-6257.
55. Saad F, Carles J, Gillissen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1306-1316.
56. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406.
57. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
58. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.