

AĞRILI OMURGA METASTAZLARININ PALYASYONUNDA RADYOFARMASÖTİK TEDAVİ

PALIAITIVE RADIONUCLIDE MANAGEMENT OF THE PAINFULL PATIENTS WITH METASTATIC SPINAL TUMORS

Emel ÖZTÜRK⁽¹⁾

ÖZET:

Ağrılı omurga metastazları ileri evre kanserli hastalarda sık ortaya çıkan ciddi bir problemdir. Dirençli kemik ağrılarının uzun süreli yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Metastatik omurga ağrılarının kontrolünde; analjezikler, kemoterapötikler, hormonlar, bifosfonatlar, steroidler, anestezi, cerrahi, eksternal radyoterapi (lokal veya sistemik) ile radyofarmasötikler kullanılan başlıca yöntemlerdir. Eksternal radyoterapi, lokalize ağrılı metastazı olan, patolojik kırık riski yüksek, spinal kord basısı olan olgularda seçilecek yöntemdir. Fosfor-32, Stronsiyum-89, Samarium-153 ve Rhenium-186 gibi radyonüklidlerle yapılan ağrı palyasyon tedavisi özellikle yaygın, ağrılı kemik metastazı olan olgularda düşünülmeli gereken yöntemdir. Bu tedavi, omurga metastazlarının ağrı palyasyonunda etkin, hasta morbiditesini azaltan ve hastanın yaşam kalitesini yükselten, maliyet-yarar açısından etkin bir yöntemdir. Yan etkiler genellikle hafif olup, verilen aktivite ve kemik iliği rezervinden etkilenen geçici myelosüpresyonla sınırlıdır.

Anahtar kelimeler: Omurga ağrı palyasyonu, metastaz, hedeflendirilmiş radyonüklid tedavisi

Kanıt Düzeyi: Derleme, Düzey V

SUMMARY:

Spinal metastases with pain are a common and significant problem for patients with advanced cancer. The long-term management of refractory spinal pain requires a multidisciplinary approach. Management of bone pain includes analgesia, hormones, chemotherapy, surgery, biphosphonates, external beam radiation and radiopharmaceuticals. External beam radiation therapy is the treatment of choice in single site of painfull metastases, in impending pathologic fracture and spinal cord compression. Pain palliation therapy with radionuclides such as Phosphorus-32, Strontium-89, Samarium-153 and Rhenium-186 should be actively considered especially in patients with widespread painful osteoblastic spinal metastases. It is a cost-effective systemic therapy to relieve pain from skeletal metastases with a consequent decrease in morbidity with an improvement in quality of life. Side effects are usually mild and limited to temporary myelosuppression, influenced by the administered activity and bone marrow reserve.

Key words: Spinal pain palliation, metastasis, targeted radionuclide therapy.

Level of Evidence: Review Article, Level V

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

A. GİRİŞ:

Omurga ağrısı ileri evre malignitelerde sık gözlenen bir semptomdur. Kemoterapi ile hormon tedavilerindeki ilerlemeler sayesinde hastaların yaşam sürelerinde önemli ölçüde uzama sağlanmış bununla orantılı olarak omurga ağrılarında çare arayan omurga metastazlı hasta sayısında artış oluşmuştur. Yaklaşık olarak ileri evre kanserli olguların dörtte üçü omurga metastazı kaynaklı ağrıya maruz kalmaktadır. Prostat, meme ve akciğer kanseri ise en sık kemiğe metastaz yapan kanser tipleridir. Kemik metastazı olan olguların %70'inde metastaz yeri vertebralar ve kostalar, %40'ında pelvis, %25'inde femur ve %15'inde kafatasıdır. Olguların %20'sinde ise kırık mevcuttur. Meme kanseri ise bütün patolojik kırıkların %50'sinden sorumludur⁽¹⁾.

Omurga metastazları ağrının yanısıra immobilité, patolojik kırık, kemik iliği yetmezliği, hiperkalsemi, sinir ile spinal kord basıları, anksiyete ve depresyona da neden olurlar⁽¹⁴⁾. Bu komplikasyonlar hastanın performansını ve yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyerek, hastayı çevreye bağımlı hale getirirler.

Metastatik kemik ağrılarında seçilecek palyatif yöntemleri; semptomların şiddeti, hastalığın yaygınlığı, eşlik eden diğer hastalıklar, hematolojik bulgular ve önceden uygulanan tedaviler gibi bir çok faktör etkiler. Metastatik kemik ağrılarının kontrolünde analjezikler, kemoterapötikler, hormonlar, bifosfonatlar, steroidler, anestezi, cerrahi, eksternal radyoterapi (lokal veya sistemik) ile radyofarmasötikler kullanılan başlıca yöntemlerdir. Orta derecede, lokalize kemik ağrısı olan olgularda sıklıkla konvansiyonel ağrı kesiciler yararlı olur. Lokalize tutulumlar, cerrahi veya eksternal radyoterapi ile tedavi edilebilir. Daha diffüz kemik tutulumlarında ise radyofarmasötikler, hormonlar ve kemoterapötikler daha çok tercih edilmektedir⁽⁶⁾. Kemikte lokalize olan

radyofarmasötikler ile sistemik, hedeflendirilmiş tedavi uygulaması yaygın hastalığı olan olgularda uygun bir yöntemdir. Sistemik uygulamanın yol açabileceği toksik etkiler selektif tümöral tutulum ile azaltılır. Bu derlemede ağrı palyasyonunda sık kullanılan yöntemlere kısaca değinilip, metastatik kemik ağrılarını palyasyonunda kullanılan radyonüklid yöntemleri üzerinde durulacaktır.

B. PALYATİF TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

1. Analjezikler: Tek başına veya diğer tedavilerle birlikte kullanımı metastatik ağrılarının tedavisinde temel yöntemdir. Dünya sağlık örgütü 3 basamaklı yöntem önermektedir⁽²⁶⁾. Bu tip uygulamada hafif ağrılar için non steroid antiinflamatuarlar, orta derecede ki ağrılarda hafif opioidler (kodein, hidrokodon), şiddetli ağrılarda kuvvetli opioidler (morfin ve türevleri) kullanılmaktadır. Analjezik kullanımında temel kural düzenli kullanılmalarının sağlanmasıdır. Ancak potent narkotik analjeziklerin ciddi yan etkileri ve bağımlılık oluşturma potansiyeli vardır. Bu analjeziklerin dozlarını sınırlamak için diğer tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.

2. Kemoterapötikler: Anti-tümör tedavi ile hücre proliferasyonu ve tümör metabolizmasını azaltmayı amaçlar. Genelde kemik ağrılarının kemoterapiye yanıt verme insidansı düşüktür⁽¹⁵⁾.

3. Hormonoterapi: Meme ve prostat kanserlerinde hormonal tedavi hem tümörlerin hem de kemik ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Östrojen reseptör pozitif meme kanserlerinde hormonal tedaviyle olguların yarısında ağrılarda azalma oluşur. Prostat kanserli olguların ise %70-80'inde yarar sağlanır. Ancak bir süre sonra hormon tedavisine direnç gelişmektedir⁽⁵⁾.

4. Bifosfonatlar: Osteoklastların yol açtığı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Ayrıca osteoblast diferensiyasyonu ile kemik formasyonu-

nu stimule ederek onarımı uyarırlar. Bifosfonatlar, osteoporoz, multipl myeloma, kemik metastazları, Paget hastalığı ve maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi bir çok benign ve malign patolojinin tedavisinde kullanılmaktadır^(2,17). Meme kanserlerinde ağrı azalmanın yanısıra kemik komplikasyonlarında, mevcut kemik metastazlarının ilerlemesi ile yeni lezyon oluşumunda azalma gibi yararlarının da olduğu bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Prostat kanserlerinde klodronat ve pamidronat gibi birinci ve ikinci jenerasyon bifosfonatlar ile etkin sonuçlar sağlanamazken son zamanlarda sadece zoledronik asitin etkin tek bifosfonat olduğu geniş serili, kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

5. Radyoterapi: Radyasyonun analjezik etkisi eskiden beri bilinmektedir. Genelde iki teknik kullanılmaktadır. Lokalize ağrılar için lokal ve multifokal semptomlar için geniş alan (hemibody) radyoterapi (RT). Ağrı tedavisi dışında radyoterapinin en önemli kullanım alanı patolojik kırık riski olan bölgelerde profilaktik uygulamadır⁽²⁴⁾.

Lokal RT ile olguların %65-100'ünde ağrı azalma elde edilir. Etki, radyoterapi uygulandıktan sonraki 48 saatte başlar. Toksite minimaldir. Normal dokularda oluşan toksite tedavi tekrarlarını önler ve önceden RT uygulanmış bir bölgede ağrı rekürrensi zor bir klinik problemidir.

Bir çok hastadaki metastazlar multifokaldir. Bu tür olgularda lokal RT pratik değildir. Geniş alanlı hemibody RT tercih edilir. Bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar alt kesim

ışınlandığında; alopesi, radyasyon pnömonisi ise üst kesim ışınlandığında sık karşılaşılan toksik etkilere⁽²⁴⁾. Ağrı tedavisinde hemibody RT oldukça etkili olmasına rağmen, belirgin toksitenin varlığı gözönünde bulundurulmalıdır.

6. Radyonüklidlerle tedavi: Radyonüklidler kullanılarak yapılan tedaviler özellikle multifokal hastalığı olan olgularda ağrı palyasyonunda ciddi faydalar sağlar. Bunun yanı sıra yan etkilerinin minimal olması önemli bir avantajdır. Tedavi tümör spesifiktir ve rölatif olarak çevredeki normal dokuların etkilenmesi daha azdır. Bu sayede toksite azalır, bu da bu tür palyatif işlemlerde önemli bir avantaj sağlar. RT ile karşılaştırıldığında tümöre uygulanan dozda bir sınır yoktur ve daha rahat tedavi tekrarları yapılmaktadır.

Metastatik kemik ağrılarının patogenezi ve irradiasyonla ağrının dinmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı giderilmesi biyolojik etki ile hücre ölümü arasındaki basit bir ilişki ile açıklanamaz. Çünkü tümörosidal etki oluşturacak doz, semptom palyasyonu için gerekenden çok fazladır. Bu nedenle bu tür tedavilerin palyatif olduğu kabul edilmeli ve tümör regresyonu olmasa bile ağrı dinmesi sağlandıysa tedavi başarılı olarak yorumlanmalıdır.

Kemik ağrılarının tedavisinde sık kullanılan radyofarmasötikler ve önemli fiziksel özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Genel olarak kemik metastazlarındaki ağrı palyasyon oranları açısından belirgin farklılık yoktur. Bütün bu ajanlar arasında doz-yanıt ilişkisi belli bir değerin üzerinde değişmez, başka bir deyişle daha fazla aktivite-

Tablo - 1. Ağrı palyasyonunda kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri

	Fiziksel yarı Ömür (Gün)	β ışınımı (ortalama, MeV)	γ ışınımı (keV)	Range (Max, mm)	Ort. yanıt zamanı (Gün)	Ort. yanıt süresi (Hafta)	Tedavi tekrar aralığı (Ay)
³² P	14,3	0,7	Yok	8,5	14	10	> 3
⁸⁹ Sr-Cl	50,5	2,4	Yok	7	14-28	12-26	> 3
¹⁸⁶ Re-HEDP	3,7	0,36	137	5	2-7	8-10	> 2
¹⁵³ Sm-EDTMP	1,9	0,55	103	4	2-7	8	> 2

nin verilmesi ile yanıt oranı arttırılmaz. Bu ajanlar arasındaki en önemli farklılık myelosüpresif etkiler açısındandır. Dokuda katettikleri mesafe (range) uzun olanların myelosüpresif etkileri daha fazladır.

C. RADYONÜKLİT TEDAVİ:

1- Fosfor-32 (32P):

İlk kez 1941 yılında kullanılmıştır ve bu ajanla deneyimler oldukça fazladır. 32P kullanılan kimyasal yapıya bağlı olarak (kolloid, fosfat veya difosfonat) kemik iliğinde ve trabeküler ile kortikal kemikte tutulur. Metastatik/normal doku tutulumu 3:1 ile 5:1 oranındadır. Bu nedenle parathormon ve/veya androjen stimülasyonu ile beraber kullanılarak tutulum oran yükseltilmeye çalışılmıştır. Fiziksel yarı ömrü 14.3 gündür. Pür b ışınımı vardır ve ³²S'e dönüşür. Max. b enerjisi 1.7 MeV'dir. Yanıt oranı prostat kanserinde % 59-93, meme kanserinde % 52-94 arasındadır. Ağrı palyasyonu 14 gün içinde sağlanmakta ve ortalama 5.1±2.6 ay sürmektedir. 32P ile tedavide en önemli problem tedaviden sonra 5-6 haftada maksimuma ulaşan pansitopeni ve myelosüpresyon şeklindeki hematolojik toksitedir⁽²³⁾.

2- Stronsiyum-89 (89SrCl2):

Fiziksel yarı ömrü 50.6 gündür. Pür b ışınımı vardır. Max b enerjisi 1.46 MeV'dir. İn vivo davranışı kalsiyumu taklit eder. Sonuçta özellikle kemik metabolizmasının arttığı bölgelerde tutulur. Metastatik bölge ile normal kemik dokuda 89Sr'un kinetiği farklıdır. Normal kemikte biyolojik yarı ömrü 14 gün iken, metastatik alanda ise 100 gün kadar kalır⁽³⁾. Bu da istenilen bölgeye daha fazla doz verilmesini sağlar. Yanıt oranı prostat kanserli olgularda % 80-89^(16,18), meme kanserli olgularda ise % 60-84 arasındadır⁽²¹⁾. 89Sr uygulandıktan 10-20 gün sonra ağrıda azalma başlar. Daha ileri düzelme 6.hafta civa-

rında gözlenir ve bu genellikle 4-14 ay sürer. Ortalama yanıt süresi 6 aydır. Tedaviden sonraki ilk 2-3 günde geçici olarak ağrıda artış olabilir (flare fenomeni). Bu genellikle tedaviye iyi yanıt alınacağıının göstergesidir. Bu radyonüklitle tedavide de hematolojik toksite oluşur, ancak 32P tedavisinde olduğu kadar şiddetli değildir. Tedaviden sonraki 5-6.haftada trombosit ve lökosit sayısı %20-30 oranında azalır. 12.haftada ise değerlerde parsiyel veya komplet düzelme olur. Bu nedenle 3 aydan önce tedavi tekrarlanmamalıdır. Tedaviyle ağrılarında azalma saptanan olgularda ağrı tekrarladığında yeniden doz uygulanabilir. Ancak fayda görmeyen olgularda doz tekrarı yapılmamalıdır. Prostat kanserli olgularda 89Sr kullanımı ile radyoterapi ihtiyacında, narkotik ihtiyacında ve hastaneye yatırılma oranında azalma sağlanarak ömür boyu harcanan sağlık giderlerinde ciddi oranda azalma elde edilmiştir⁽¹²⁾.

Kombine kemoradyoterapinin etkisi randomize faz 2 çalışmasında değerlendirilmiş ve yanıt oranının; ⁸⁹SrCl2 ile birlikte düşük doz sisplatin uygulandığında % 91, tek başına ⁸⁹SrCl2 uygulandığında ise % 63 olduğu, kombine uygulamanın kemik metastazlarının progresyonunu azalttığı gösterilmiştir⁽²²⁾.

3- Rhenium-186:

186Re'nin fiziksel yarı ömrü 3.8 gündür. Tedavi için yeterli enerjide b ve görüntülemeye uygun g ışınimleri vardır. Max b enerjisi 1.07 MeV, g ışınımının enerjisi ise 137 KeV'tur. Rhenium Hidroksietiliden difosfonat ile stabil bifosfonat kompleksi (186Re HEDP) oluşturur.

Metastatik/normal doku tutulumu oranı yüksek olup 20-30:1 oranındadır⁽¹³⁾. Tedavideki başarı oranı kanserin tipine göre değişmekle birlikte olguların % 50-100'ünde ağrıda palyasyon sağlanmaktadır. Ayrıca bu tedavi grubunda rad-

yoterapi ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir^(7,10). Ağrı palyasyonu tedaviden sonraki ilk 24-48 saatte olmak üzere erken sağlanır. Tümör/kemik iliği radyasyon dozu 14:1 oranındadır. Bu sayede hematolojik olarak baskılı olgularda da kullanılabilirliği düşünülmektedir. Trombosit ve nötrofil sayılarında 4.haftada maksimum azalma şeklinde geçici myelosüpresyon gelişir ve 8. haftada tamamen düzelir⁽⁴⁾.

4- Samarium-153:

Fiziksel yarı ömrü 1,9 gün olup diğer ajanlara göre daha kısadır. Hızlı doz sağladığından ⁸⁹Sr-Cl'e göre daha etkili olabilir. Tedavi için yeterli enerjide b ve görüntülemeye uygun g ışınimleri vardır. Max b enerjisi 0.8 MeV'dir. g ışınımının enerjisi ise 103 KeV'tur. Etilendiamintetrametilen fosfonat ile stabil kompleks oluşturur (¹⁵³Sm EDTMP) ve leksidronam olarak ta bilinmektedir. Bu kompleks osteoblastik aktiviteyle orantılı olarak kemikte lokalize olur. Ağrı palyasyonu olgularının % 65-80'inde sağlanır. Semptomatik yanıt hızlıdır ve genelde 48 saat içinde gözlenir. Yanıt süresi tipik olarak 8 haftadır⁽²⁵⁾. Kemik iliği süpresyonu hafif, reversibl olup maksimum 6.haftada gözlenir. Tedavi, semptom tekrarında güvenli olarak tekrarlanabilmektedir. Ağrıda artış (flare) oranı düşüktür⁽²⁰⁾.

D. RADYONÜKLİD TEDAVİDE HASTA SEÇİMİ VE HAZIRLIĞI:

Tedavideki en önemli başarısızlık nedeni hasta seçimindeki hatalardır. Tüm hastaların tedaviden önce kemik sintigrafileri çekilmelidir. Ağrı alanları ile artmış aktivite alanlarının uyum göstermesi şarttır. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan ve ağrısı olan olgular spinal kord basısı, patolojik kırık veya malignite dışı omurga ağrıları gibi diğer faktörleri ekarte edecek şekilde ayrıntılı bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. En iyi sonuçlar ağrılı bölgelerde kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu olan hastalarda elde edilir.

Ağrı palyasyonundan en fazla meme ve prostat kanserli hastalar yarar sağlar. Radyonüklid tedavi kemik sintigrafisinde osteoblastik yanıtı olan, multipl ağrılı omurga metastazı olan olgularda endikedir (Tablo-2). Vertebra metastazlarında, spinal kord kompresyon veya ekstremitelerde patolojik kırık tehlikesi olan olgularda bu komplikasyonlara yönelik tedbirlerle birlikte uygulanmalıdır. Patolojik kırık riski yüksek olgularda (korteksin %50'den fazla oranda destrüksiyonu) öncelikle profilaktik amaçlı radyoterapi uygulanmalıdır. Spinal kord kompresyonu olan olgularda da kemikte lokalize olan radyonüklidlerden kemik dışı tümörün aldığı doz düşük olduğundan

Tablo - 2. Metastatik kemik ağrıların tedavisinde radyofarmasötik kullanımı: Endikasyon ve kontrendikasyonlar

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Analjezik tedavisine dirençli, multipl, ağrılı kemik metastazları • Kemik sintigrafisinde ağrı alanında artmış tutulum 	<ul style="list-style-type: none"> • Gebelik • Emzirme • Akut spinal kord kompresyonu • Patolojik kırık riski • Kemik sintigrafisinde düşük düzey tutulum • Ciddi kemik iliği süpresyonu

yine radyoterapi veya cerrahi ilk seçeneklerdir⁽²⁴⁾. Bu tip acil tedavilerden sonra radyonüklidlerle tedavi eklenebilir.

Hastalar tedaviden önce hematolojik ve biyokimyasal olarak stabil olmalı ve tedavi öncesi tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu hastalarda kan tablosu hızla değişebildiğinden (özellikle kemoterapi, radyoterapi uygulananlarda) tedaviden önceki 1. haftada kan sayımı yapılmalıdır. Kemik sintigrafisinde diffüz infiltrasyon (supersken) veya proksimal uzun kemiklerde artmış tutulum yaygın kemik iliği infiltrasyonunu yansıtır ve kötü prognoz göstergesidir. Bu tip myelosüpresyonu olan olgularda yarar/zarar analizi iyi yapılmalıdır. Hastanın trombosit sayısı 60 000'in üzerinde tercih 100 000/µl; lökosit sayısı 2400-3000'in üzerinde tercih 5000/ µl; ve granülosit sayısı 2000/µl olmalıdır. Bu kan sayımlarının altındaki değerler absöüt kontrendikasyonlar değildir, ancak kanama veya infeksiyon riski bu hastalarda artar. Hastalara radyonüklid tedaviden 6-8 hafta önce uzun etkili myelosüpresif kemoterapi, 4 hafta önce diğer myelosüpresif kemoterapiler veya sistemik radyoterapi uygulanmamış olmalıdır. Hiperkalsemi böbrek yetmezliği olmadıkça tedaviyi geciktirme nedeni değildir. Ancak yakın tarihte bifosfonat verilen olgularda radyofarmasötik tutulumu azalabilmektedir. Eğer tedaviden 2 hafta önce bifosfonat uygulanmışsa kemik sintigrafisi çekilerek tümör alanında yeteri kadar tutulumun olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Tedaviyi etkileyebilecek veya yan etkileri artıracak diğer sistemik hastalıklar açısından ayrıntılı hikaye alınmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma uygulanan radyofarmasötiklerin klirensini geciktirerek tüm vücut radyasyon dozunda artışa ve dolayısıyla toksite olasılığında artışa neden olur.

Akut veya kronik böbrek yetmezliği, patolojik kırık riski, akut spinal kord kompresyonu başlıca kontrendikasyonlardır.

Erken tedavinin yararı iyi bilinmektedir. Yaygın kemik hastalığı olan olgularda dramatik ağrı palyasyonu sağlanırsa da, orta derecede hastalıklı olan olgularda yanıt kalitesi daha yüksektir⁽⁸⁾. Tedavinin önceden mevcut olan, klinik olarak sessiz metastatik alanlarda yeni ağrı oluşumunu geciktirdiği kanıtlanmış olup bu nedenle erken tedavi özellikle hormon dirençli prostat kanserli olgularda ciddi olarak düşünülmelidir. Asemptomatik olgularda tedavi uygulanması açısından ise klinik çalışmalar sürmektedir⁽⁹⁾.

Tedavide seçilecek radyonüklid, hastanın klinik durumu gözetilerek belirlenmelidir. Yanıt zamanı, tahmini yanıt süresi, hastanın kemik iliği rezervi başlıca gözönünde bulundurulması gereken parametrelerdir. Göreceli olarak metastaz oranı az, prognozu iyi (tahmini yaşam süresi >6 ay), klasik analjeziklerle kabul edilebilir ağrı kontrolü sağlanabilen ve normal kemik iliği fonksiyonu olan olguların ⁸⁹SrCl₂ 'den yararlanma olasılığı yüksektir. Tersine, daha yaygın metastazları olan, şiddetli ağrılı, kemik iliği rezervi azalmış olgularda ¹⁵³Sm EDTMP veya ¹⁸⁶Re HEDP daha uygun seçeneklerdir.

E. TAKİP:

İlk 6 hafta süresince haftalık olarak kan sayımı yapılmalıdır. Tedaviden sonraki 2-4. haftalarda kan sayımında düşme olabilir. Kan sayımı (özellikle trombosit ve nötrofil sayımları) tüm değerler normale dönene kadar sürdürülmelidir. Kan sayım değerleri normale dönen olgularda tedavi tekrarlanabilir.

Sonuç olarak, ağrılı omurga metastazlarında ağrı palyasyonu multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Uygun tedavi hastanın ağrı düzeyi, hematolojik durumu, metastazların yaygınlığı gözetilerek belirlenmelidir. Yaygın, ağrılı, osteoblastik omurga metastazı olan olgularda radyonüklidler kullanılarak yapılan sistemik tedaviler,

ağrı palyasyonu sağlamakta, morbiditeyi azaltmakta ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 23: 74-85.
2. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: a double-blind, randomized dose-response study. *Cancer* 2001; 91: 1191-1200.
3. 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.
4. 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.
5. Debruyne FMJ, Fernandez Del Moral P, Geboers ADH. LHRH analogues therapy for metastatic prostate cancer. In: Smith PH, Pavone-Maculoso M, Alan R (Eds.). *Management of advanced cancer of the prostate and bladder*. Liss Inc., New York, 1988, pp: 27-39.
6. Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 2001; 31: 62-68.
7. Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The PLACOR-HEN study: a double-blind placebo-controlled randomized radionuclide study with ¹⁸⁶Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002; 43: 1150-1156.
8. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 therapy for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64: 816-822.
9. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 38S-47S
10. Li S, Liu J, Zhang H, Tian M, Wang J, Zheng X. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 919-922.
11. LoRusso P. Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy. *Semin Oncol* 2001; 28 (4 suppl 11): 22-27.
12. Malmberg I, Persson U, Ask A, et al. Painful bone metastases in hormonerefractory prostate cancer: economic costs of strontium-89 and/or external radiotherapy. *Urology* 1997; 50: 747-753.
13. Maxon HR III, Deutsch EA, Thomas SR, et al. Re-186(Sn)-HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology* 1988; 166: 501-507.
14. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF: Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524.
15. Oliver RTD, Waxman JH. Cytotoxic chemotherapy in treatment of endocrine unresponsive carcinoma of the prostate. In: Balndy JP, Lytton B (Eds.). *The Prostate*. Butterworths, London, 1986, pp: 208-215.
16. Pons F, Herranz R, Garcia A, et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1210-1214.
17. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-661.
18. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995 ; 274: 420-4.
19. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P. The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005; 23:14-8
20. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42: 895-906.
21. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Br Cancer Res Treat* 2001; 66: 101-109.

22. Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79–86.
23. Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. *Semin Oncol* 1993; 20(suppl 2):10–21.
24. Silberstein EB. Teletherapy and Radiopharmaceutical Therapy of Painful Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 152-158.
25. Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1085–1086.
26. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 804: World Health Organization; Geneva, Switzerland, 1990, pp. 1-75.