

Kemik Metastazlarının Ağrı Palyasyonunda Stronsiyum-89 Tedavisi

Eray Alper*

ÖZET. Kemik metastazları olan hastalarda ağrının tedavisi önemli bir klinik sorundur. Kemikte yerleşen bir radyofarmasötik olan stronsiyum-89, klinik olarak önemli kemik ağrılarınun palyatif tedavisinde kullanılmıştır. Hematolojik toksisite kabul edilebilir düzeydedir ve mükemmel klinik cevaplar gözlenmiştir. Sistemik ve hematolojik yan etkilerinin daha az olması yanında tedavi sonuçları eksternal ışın tedavisine yakındır. Stronsiyum-89 tedavisi, hormonal tedaviye cevap vermeyen kemik metastazlı prostat kanserli ve ilerlemiş meme kanserli hastaların kemik ağrılarında endikedir. Nükleer tıp uygulamalarında, ağrılı kemik metastazlarının stronsiyum-89 ile tedavisi yakında yaygın hale gelecektir.

Anahtar Kelimeler .Radyonüklid tedavi .Stronsiyum-89.

Strontium-89 Therapy For The Palliation of Painful Bony Metastases

SUMMARY. Management of bone pain in patients with multiple osseous metastases is a significant clinical problem. Strontium-89, a bone-seeking radiopharmaceutical, has been used as palliative treatment for patients with clinically significant bone pain. Excellent clinical responses with acceptable hematological toxicity have been observed. The clinical results compete with those of external beam radiation therapy, with fewer systemic and hematological side effects. Strontium-89 therapy is indicated in the palliation of pain due to metastatic prostate cancer in patients unresponsive to hormonal therapy and in many patients with advanced breast cancer metastatic to bone. Strontium-89 therapy of painful bony metastases will soon become common in nuclear medicine practice.

Key Words Radionuclide therapy .Strontium-89.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni teşhis edilen her 4 kanserden birini oluşturan meme ve prostat kanserli hastaların % 80'i, sonuç olarak, kemik metastazı geliştirir, hareketini kısıtlayan yoğun ağrılar çeker ve büyük dozlarda narkotik ilaçlara ihtiyaç duyarlar. Şimdilik, hormon tedavisine cevapsız olan prostat kanseri hastalarında kemoterapinin yararı yoktur¹. Kemiğe metastaz yapmış meme kanserinde ise, hastaların % 30'unda hormon tedavisi veya kemoterapi yararlı olmakta, tam cevap ise oldukça nadir görülmektedir². Eksternal radyoterapi rahatlık sağlayabilmekte, ancak kemik iliği toksisitesi ışınlanabilecek bölgelerin sayısını sınırlamaktadır. En ağrılı bölgelere ışınlama veya yarım vücut ışınlaması ile birlikte analjezik kullanılması,

hormon tedavisi veya kemoterapiye cevapsız metastatik kemik kanseri ağrılarında kullanılan palyatif yöntemlerdir³. Etkin bir analjezik tedavisi büyük miktarlarda morfin ve benzeri ilaçlar gerektirdiğinden hastanın kalan günlerinin uyku halinde geçmesine neden olmaktadır.

İlk kez 50 yıl kadar önce Pecher, prostat kanserli bir hastanın kemik metastazı ağrısında Stronsiyum-89 (Sr-89) ile başarı sağladığını bildirdi⁴. Daha sonra 1976 yılında Firusian, 30 micro-Curie/kg Sr-89 verilen kemik metastazlı 11 prostat kanserli hastanın 8'inde belirgin ve uzun süreli rahatlama bildirdi⁵.

Sr-89 beta ışınla ile yttrium-89'a dönüşen, 1.43 MeV enerjili, 50.5 gün yarı ömürlü bir radyoaktif maddedir. Kalsiyuma kimyasal benzerliği nedeni

* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ile kemik tarafından yakalanır ve tümör yayılım bölgeleri, iyileşmekte olan kırıklar ve normal kemik dokusunda osteoblastik bölgelerde yerleşir⁶⁻⁸. Vücuda verilmesinden sonra tümör bölgelerine radyasyon etkisi 100 gün kadar devam etmektedir.

Robinson ve arkadaşları, hepsi metastatik kemik hastalığı olan 204 hastadaki deneyimlerinde, geleneksel tedaviden sonuç alınamayan vakalarda Sr-89 tedavisinden faydalandılar⁹⁻¹¹. Hastaların % 90'ından fazlasına 40 microCurie/kg'dan daha yüksek dozlar verildi. Hastaların 57'si 3 aydan önce ölecek çalışmadan çıkarıldı, 10 tanesi ise takip edilemedi. Kalan 137 hastanın 15'inde kemik ağrıları tamamen geçti, 37'sinde çok hafifledi, 57'sinde oldukça hafifledi, 26'sında değişmedi, 2'sinde ise ağrı arttı. Trombosit ve akyuvarlarda % 15-20'lik azalma ile hafif bir hematolojik toksisite meydana geldi.

Sr-89, 1993 yılında "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından da onaylanmıştır. Ticari formu stronsiyum-klorid şeklinde olup 100 microCurie/mg spesifik aktivite içerir. Ayaktan hastalara kullanılabilir ve intravenöz enjeksiyonundan sonra bildirilen yan etkisi, kalsiyum infüzyonundakine benzeyen ve saniyeler içinde olan hafif bir kızarma reaksiyonudur. Bazı hastalarda enjeksiyondan sonraki birkaç günde ağrıda geçici bir artış bildirilmekte ancak en iyi klinik cevabın yine bu grup hastalarda olduğu belirtilmektedir.

Metastatik prostat kanserine bağlı kemik ağrılarının giderilmesinde Sr-89'un etkinliğini araştıran bir başka çalışma da, ağrıları geleneksel tedaviye cevapsız kalan 83 hastanın %22'sinde ağrıların tamamen geçtiği, % 75'inde ise belirgin ölçüde azaldığı bildirilmiştir¹². Ağrı azalması genellikle 6 hafta içinde gerçekleşmiş ve ortalama 6 ay (4 ile 15 ay) arası sürmüştür. Bildirilen tek toksik etki, enjeksiyondan sonra 6. haftada maksimale ulaşan ve doza göre % 24-45 arası değişen trombosit baskılanmasıdır.

Lokal eksternal radyoterapiye ek olarak uygulanan Sr-89'un etkinliğini araştıran randomize, çok merkezli bir çalışmada, hormon tedavisine cevapsız 126 prostat kanserli hastada ağrılı bölgelerin radyoterapisine ek olarak 10.8 mCi Sr-89 veya plasebo enjeksiyonu yapıldı¹³. İki grup arasında, ağrının giderilmesi açısından fark olmamakla birlikte, Sr-89 ile tedavi uygulanan grupta, analjezik gereksiniminde belirgin bir düşüşe ek olarak, yeni ağrı sahalarının da daha az olduğu ve radyoterapi ihtiyacının azaldığı gözlemlendi. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, Sr-89 grubunda trombosit ve akyuvar sayısında

anamlı düşüş vardı. Ancak, bu çalışma, kullanılan dozun (10.8 mCi, başka çalışmalarda kullanılan dozlardan (2.5-5.0 mCi) yüksek olması nedeni ile farklılık göstermektedir.

Genel bir kural olarak, Sr-89 tedavisi için seçilen hastalarda, ilk tedavi sırasında trombosit sayısı 60.000'den, akyuvar sayısı ise 2400'den yüksek olmalıdır. Bu parametrelere etkileri nedeni ile, kemoterapi ve radyoterapi zamanları not edilmelidir. Tek başına hemogloblin düşüklüğü bir kontrendikasyon kabul edilmemektedir. Hastanın tam kan sayımı 2 haftada bir kez düzenli olarak yapılmalıdır. Beklenen hematolojik cevap, trombosit ve akyuvar sayımlarında, 5-6 haftada maksimuma ulaşan ve 12. haftaya kadar kısmen veya tamamen düzelen bir düşüştür. Sr-89, bulantı, kusma, ateş ya da saç dökülmesine yol açmaz, bunların olması durumunda hasta, klinik hekimini görmelidir. Sr-89 verildikten sonraki 2-3 günde ağrılar artabilir; bu, radyoterapi sonrası gözlenen alevlenme reaksiyonuna benzeyen bir durumdur ve hastada kemik ağrılarının azalacağını gösteren bir işarettir.

Sr-89 tedavisi, geleneksel tedaviye cevap vermeyen, kemiğe metastazlı prostat ve meme kanserli hastaların çoğunda kemik ağrılarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Uygulama kolaylığının yanısıra, kendi maliyetinin düşüklüğü ve yeni, ağrılı bölgelerin oluşumunu azaltarak radyoterapi ihtiyacını da azaltması ile, bu tip hastalardaki tedavi maliyetini çok düşürmektedir. Diğer metastatik kanserlerdeki etkisi halen araştırılmaktadır ve bu tedavi ile cevap alınması muhtemeldir. Nükleer tıp pratiğinde, ağrılı kemik metastazlarının Sr-89 ile tedavisi giderek yaygınlaşmaktadır. Yakın bir gelecekte meme ve prostat kanserlerinin kemik metastazlarına bağlı ağrı palyasyonunda tercih edilen yöntem olacaktır.

Yard. Doç. Dr. Eray ALPER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Eisenberger M, Simon R, O'Dwyer P, et al: A re-evaluation of non-homoral cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 3: 827-841, 1985.
2. Coleman RE, Ruben RD: Bone metastases and breast cancer. *Cancer Treat Rev* 12: 251-270, 1985.
3. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 58: 29-36, 1986.

4. Pecher C: Biological investigations with radioactive calcium and strontium: Preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic bone cancer. U Cal Publications Pharmacol 11: 117-149, 1942.
5. Firusian N, Mellin P, Schmidt CG: Results of strontium-89 therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases. J Urol 116: 764-768, 1976.
6. Blake GM, Zivanovic MA, McEvan AJ, Ackery DM: Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. Eur J Nucl Med 12: 447-454, 1986.
7. Blake GM, Zivanovic MA, Blaquire RM, et al: Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases. J Nucl Med 29: 549-557, 1988.
8. Blake GM, Gray JM, Zivanovic MR, et al: Strontium-89 radionuclide therapy: Dosimetric study using impulse response punctation analysis. Br J Radiol 60: 685-692, 1987.
9. Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, et al: Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. Nucl Med Biol 14: 219-222, 1987.
10. Robinson RG: Radionuclides for the alleviation of bone pain in advanced malignancy. Clin Oncol 5: 39-49, 1986.
11. Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, Spicer JA, Baxter KG: Radionuclide therapy of intractable bone pain: Emphasis on Strontium-89. Sem Nucl Med 22: 28-32, 1992.
12. Laing H, Ackery DM, Bayly RJ, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 64: 816-822, 1991.
13. Proter AT, McEvan AJB, 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 to the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 25: 805-813, 1993.