

# Teleradioterapija kostnih zasevkov

Vaneja Velenik

## Povzetek

Kosti so tretje najpogostejše mesto zasevanja solidnih tumorjev. Zapleti na skeletu kot posledica zasevkov zmanjšujejo kakovost bolnikovega življenja, njegovo mobilnost in povečajo stroške zdravljenja.

Radioterapija ostaja najpomembnejša paliativna metoda zdravljenja bolečih kostnih zasevkov. Izbor tako modalitete kot tudi režima obsevanja je individualiziran glede na bolnikovo klinično stanje, pričakovano življenjsko dobo in kakovost življenja. V prispevku je podan pregled paliativnega zdravljenja kostnih zasevkov s teleradioterapijo.

## Uvod

Kosti so tretje najpogostejše mesto zasevanja solidnih tumorjev. Najpogostejše zasevajo rak pljuč, dojke in prostate.

Kostni zasevki so lahko osteolitični, osteoplastni ali mešani. Večina rakov tvori osteolitične lezije (rak dojke, rak pljuč). In vivo raziskave so pokazale, da je osteoliza posledica aktivnosti osteoklastov in ne rakavih celic. Na splošno gre pri osteolitičnih lezijah za večjo aktivnost osteoklastov kot osteoplastov, rezultat pa je resorbcija kosti. Rak prostate in 15 do 20 % rakov dojke tvori osteoplastne metastaze. Tu gre za večjo tvorbo kot razgradnjo kosti. Vendar je novonastala kostnina slabe kakovosti, spremljajo jo hude bolečine in visoko tveganje za nastanek patoloških zlomov.

Kostni zapleti (t. i. kostni dogodki) kot posledica zasevkov nastopajo pri 50 % bolnikov s kostnimi zasevki s povprečjem 1,5 do 4,0 dogodka na leto, odvisno od vrste primarnega raka (1). Kostni dogodki so bolečina, nevrološke motnje, patološki zlomi in hiperkalcemija. Ti poslabšujejo kakovost življenja bolnikov in povečujejo stroške onkološkega zdravljenja.

Posledica pojava patološkega zloma je tudi krajše preživetje (2). Najpogostejši kostni dogodek je bolečina. Ta se spreminja: lahko je zmerna, ki začasno omeji pokretnost bolnika, ali ostra in zelo huda, ki izžareva v druge predele telesa. Bolečina je hujša zvečer v mirovanju in manjša ob telesni aktivnosti. Konstantna in progredientna postane, ko zasevki prizadenejo živčne končiče v periostu kosti. Janjan in sodelavci so merili stopnjo bolečine s skalo 1 - 10 pri bolnikih s kostnimi zasevki. Stopnjo 7 - 10 so zabeležili pri 78 % bolnikov in nevzdržno bolečino stopnje 10 pri 22 % bolnikov. Bolečino so spremljali tudi drugi fizični in psihični simptomi, kot so utrujenost, slabost, zaspanost in depresija (3, 4).

V raziskavi so Delea in sod. ugotavljali stroške zdravljenja kostnih dogodkov kot posledico kostnih zasevkov bolnic z rakom dojke. Cena zdravljenja kostnih dogodkov je bila 13.940 USD na bolnico, celotno zdravljenje pa je bilo za 48.173 USD dražje kot pri bolnicah brez kostnih dogodkov (5). Pri bolnikih z rakom pljuč je obsevanje zajemalo 61 % cene zdravljenja kostnih dogodkov, zato je razumevanje vloge te modalitete v paliativnem zdravljenju zelo pomembno (6.)

## Vrste paliativnega zdravljenja kostnih zasevkov

Glavni cilj paliativnega zdravljenja je zmanjšanje morbiditete zaradi kostnih dogodkov in posledično ohranitev kakovosti življenja ter funkcionalne neodvisnosti. Zdravljenje vključuje analgezijo, lokalne modalitete (obsevanje, kirurgija) in sistemsko terapijo (kemoterapija/tarčna zdravila, hormoni, radioizotopi, bifosfonati).

Obsevanje je učinkovita, varna in neinvazivna metoda (7). Omejeno je lahko na prizadeto kost (lokalno obsevanje) ali pa je sistemsko pri razsejani bolezni (HBI - Half body irradiation, tj. obsevanje polovice telesa in obsevanje z radioizotopi). Bolečino zmanjša z uničenjem tumorskih celic (zmanjša učinek mase) in omogoča posledično osifikacijo litičnih lezij.

## Paliativna teleradioterapija

Smernice ASTRO (American Society for Radiation Oncology) priznavajo obsevanje kot najpomembnejšo modaliteto zdravljenja bolečih kostnih zasevkov (8). Eden najznačilnejših sopojavov obsevanja je t. i. pain flare - začasno hujša bolečina takoj po zaključenem obsevanju. Opisovan je pri 44 % bolnikov. Pojav lahko blažimo z nesteroidnimi antirevmatikami. Akutna toksičnost je blaga, dolgoročna toksičnost pa ni običajna.

Rezultati raziskave Chowa in sod. nakazujejo, da se bolečina po obsevanju zmanjša pri 22 do 32 % bolnikov, popolnoma pa preneha pri 17 do 25 % bolnikov (9). V drugi raziskavi pa so ugotovili, da je prišlo po paliativnem obsevanju kostnih zasevkov do zmanjšanja bolečine (delno ali v celoti) pri več kot 80 % bolnikov; pri vsaj 50 % bolnikov je učinek paliacije trajal 6 mesecev ali dlje (10). Optimalna doza obsevanja in frakcionacija je še vedno predmet številnih raziskav.

Statistično pomembnih razlik med protibolečinskim učinkom v različnih shemah obsevanja (1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy) glede stopnje zmanjšanja bolečine in trajanja te ni bilo (11). Do zmanjšanja bolečine je prišlo pri 60 do 85 % bolnikov. Razlika med obsevanjem z enkratnim odmerkom 8 Gy in režimi z več odmerki je bila v tem, da je več bolnikov po enkratnem odmerku 8 Gy potrebovalo ponovno obsevanje (20 % vs. 10 %). Nadalje, obsevanje z več odmerki je spremljal statistično značilno nižji delež patoloških zlomov v primerjavi z enkratnim odmerkom (1,6 % vs 3 %). V randomizirani raziskavi Hartsella in sod. je bila akutna toksičnost stopnje 2 - 4 pogostejša pri obsevanju s TD 10 x 3 Gy kot pri 1 x 8 Gy (17 % vs, 10 %; p = 0,002), kasno toksičnost pa so opisovali le v 4 %, pri obeh skupinah (12).

Da je obsevanje z eno frakcijo cenejšo od ostalih režimov, so dokazale tri študije. Van den Hout in sod. so primerjali razmerje med učinkovitostjo in ceno za različne režime ter ugotovili, da je bila cena radioterapije, vključno z reiradiacijo in nemedicinskimi stroški, 2.438 USD za režim z enim od-

merkom in 3.311 USD za režim z več odmerki (13). Konski in sod. so uporabili podatke iz raziskave RTOG97-14 in primerjali več načinov zdravljenja (zdravljenje bolečine, obsevanje z enim odmerkom, obsevanje z več odmerki in kemoterapijo). Analgetiki so bili najcenejši (11.700 USD), kemoterapija pa najdražja (15.300 USD) (14). Cena za obsevanje z odmerkom 8 Gy je bila 998 USD, za 10 x 3 Gy pa 2.316 USD (15). Čeprav je obsevanje z enkratnim odmerkom enako učinkovito, bolniku prijaznejše in cenovno ugodnejše, radioterapevti najpogosteje uporabljajo dozo 30 Gy v desetih odmerkih (16). Enkratne visoke odmerke večinoma prejmejo starejši bolniki, v slabšem stanju zmogljivosti in kratko pričakovano življenjsko dobo. V primeru obsežne litične destrukcije z grozečim patološkim zlomom se priporoča najprej profilaktična kirurška utrditev kosti in nato pooperativno obsevanje tega predela. Townsend in sod. so ugotovili, da je le 3 % bolnikov, ki so bili tako zdravljeni, potrebovalo še en kirurški poseg, v primerjavi s 15 % bolnikov brez pooperativnega obsevanja (17). Med zdravljenje s teleradioterapijo sodi tudi obsevanje polovice telesa. Obsevalni predel prejme obsevalno dozo bodisi v enkratnem visokem odmerku ali v več manjših odmerkih (18). Pri obsevanju zgornje polovice telesa (zgornji HBI) je zgornja meja mastoidni procesus, spodnja pa meja vretenca L4 - L5. Pri obsevanju spodnje polovice telesa (spodnji HBI) je zgornja meja med L4 - L5, spodnja pa gleženj. Pri obsevanju srednjega dela telesa poteka zgornja meja po vrhu diafragme, spodnja pa po spodnjem robu obturatornih jam. Najučinkovitejša in najvarnejša obsevalna doza za zgornji HBI je 6 Gy in za spodnji HBI 8 Gy. Bolečina popusti pri 73 % bolnikov, od tega pri 20 % popolnoma preneha. Pri polovici bolnikov je učinek opažen v 48 urah po obsevanju, po enem tednu pa že pri 80 % bolnikov (19). Frakcioniran HBI (2 x 3 Gy v dveh dneh) ne potrebuje premedikacije ali hospitalizacije in je zato primernejša shema HBI kot aplikacija iste doze v enkratnem odmerku (20).

### Stereotaktična radioterapija (SRT)

Uporaba stereotaktičnega obsevanja kostnih zasevkov je še vedno omejena na klinične raziskave. Zaenkrat se preizkuša kot urgentna modaliteta pri izbranih bolnikih z zasevki v hrbtenjači, večinoma kot reiradiacija pri progresu po konvencionalnem obsevanju. V primerjavi s konvencionalnim obsevanjem omogoča krajši čas obsevanja in možnost obsevanja majhnega tarčnega volumna z visoko, ablativno dozo, ob tem pa je doza na okolna zdrava tkiva nizka zaradi strmega padca doze. Zato lahko pričakujemo boljše lokalno kontrolo ob manjši toksičnosti. Rezultati raziskav nakazujejo tudi na hitrejšo in daljše trajanje protibolečinskega učinka (21). Klinične izkušnje s SRT v enem odmerku so dobre. Opisujejo hitro popustitev bolečine s srednjim časom do izboljšanja dva tedna, srednji čas trajanja kontrole bolečine 13,3 meseca in odlično lokalno kontrolo 85 % ali več (22, 23). Gerszen in sod. so objavili rezultate največje prospektivne raziskave na 393 bolnikih s 500 lezijami, ki so bili obsevani z enim odmerkom od 12,5 do 25 Gy. Približno 75 % teh lezij je bilo predhodno konvencionalno obsevanih z dozami 30 Gy v desetih odmerkih, do 35 Gy v 14 odmerkih. Po srednjem času sledenja 21 mesecev so zabeležili dolgotrajno izboljšanje bolečine pri 86 % bolnikov in dolgoročno lokalno kontrolo pri 90 % lezij, ki niso bile predhodno obsevane, ter pri 88 %, ki so že bile predhodno obsevane. Med 32 primeri s progresivnimi nevrološkimi izpadi pred SRT je pri 27 bolnikih (84 %)

prišlo do kliničnega izboljšanja. S SRT povezane nevrološke toksičnosti ni bilo (22).

Ryu in sod. so raziskovali učinek enkratnega odmerka SRT na dekompresijo metastatske kompresije hrbtenjače. V raziskavo je bilo vključenih 62 bolnikov s 85 lezijami, ki so povzročale epiduralno kompresijo na osnovi nuklearno magnetne resonančne preiskave brez kliničnih nevroloških znakov. Bolniki so prejeli SRT srednjo dozo 16 Gy (12 do 20 Gy) v enem odmerku. Srednje zmanjšanje epiduralnega tumorskega volumna je bilo 65 % po dveh mesecih. Avtorji so radiokirurško metodo priporočili kot možnost neinvazivnega zdravljenja (24). Čeprav so podatki vzpodbudni, je zaenkrat kirurška dekompresija s pooperativnim obsevanjem še vedno standard zdravljenja maligne kompresije hrbtenjače. Yamada in sod. iz Memorial Sloan-Kettering Cancer Centra so objavili rezultate hipofrakcionirane SRT na 35 bolnikih, od katerih so bili nekateri že predhodno obsevani s TD 10 x 3 Gy. Že obsevani so prejeli SRT s TD 20 do 30 Gy v petih odmerkih. Predhodno neobsevani bolniki so prejeli SRT s TD 59 do 70 Gy. Pri več kot 90 % bolnikov je prišlo do paliacije bolečine, šibkosti in parestezij. Lokalna kontrola tumorja je bila pri predhodno obsevanih 75,5 % in 81 % pri neobsevanih bolnikih. Mielopatije ali radikulopatije niso opažali (25). Ob obilici podatkov, ki dokazujejo, da je SRT z enim odmerkom izvedljiva in varna, je frakcionirana SRT primernejša le za bolnike z velikim tumorskim volumnom in/ali, ko obsevalne doze na hrbtenjačo z enim odmerkom SRT ne moremo obdržati v mejah priporočenih doz. Dalje, frakcionirana SRT je metoda izbora za urgentno obsevanje izbranih bolnikov z recidivom v že predhodno obsevanem področju.

### Zaključek

Obsevanje je najpomembnejša paliativna metoda zdravljenja bolečih kostnih zasevkov. Pri 70 % bolnikih omogoča popustitev bolečine. Simptomatika se lahko izboljša že v 48 do 72 urah po pričetku obsevanja, pri nekaterih bolnikih pa precej kasneje, po štirih tednih. Obsevalne sheme so različne, od enkratnega odmerka 8 Gy do 10 odmerkov po 3 Gy. Razlike v izhodu zdravljenja med posameznimi shemami ni. Režim prilagodimo bolnikovemu stanju zmogljivosti, pričakovani življenjski dobi, lokalizaciji lezije in velikosti ter legi obsevanega področja. Pooperativno obsevanje se priporoča po kirurški oskrbi patološkega zloma ali po stabilizaciji grozečega zloma. Slikovno vodena SRT omogoča obsevanje z višjo biološko učinkovito, ablativno dozo in s tem boljše paliacijo bolečine ter boljše lokalno kontrolo bolezni. Pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo lahko posledično privede do izboljšanja, tako preživetja brez bolezni kot tudi celokupnega preživetja. Reiradiacija hrbtenjače je varna in potencialno učinkovitejša s SRT kot s konvencionalnim obsevanjem.

### Literatura

1. Fitch M, Maxwell C, Ryan C, Lothman H, Drudge-Coates L, Costa L. Bone metastases from advanced cancers: clinical implications and treatment options. *Clin J Oncol Nurs* 2009; 13: 701-10.
2. Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther* 2007; 4: 92-100.
3. Janjan NA, Payne R, Gillis T, Podoloff D, Libshitz H, Lenzi R, et al. presenting symptoms in patients referred to a multidisciplinary clinic for bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 171-8.

4. Zeng J, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, et al. Quality of life after palliative radiation therapy for patients with painful bone metastases: results of an international study validating the EORTC QLQ-BM22. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 337-42.
5. Delea T, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J, Sung J, Raut M, et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. *J Support Oncol* 2006; 4: 341-7.
6. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004; 67: 390-6.
7. Mercadante S, Fulfaro F. Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 308-14.
8. Lutz S, Berk L, Chang E, Choe E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative Radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 965-76.
9. Chow E, Davis L, Holden L, Schueller T, Wong R, Hayter C et al. A comparison of radiation therapy outcomes of bone metastases employing international consensus endpoints and traditional endpoints. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1: 173-8.
10. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects on skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620-33.
11. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
12. Harstell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomised trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 798-804.
13. Van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggenraad RG, Klevit J, de Haes H, et al. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 222-9.
14. Konski A. Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastases from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1373-8.
15. Konski A., James J, Hartsell W, Leibenhaut MH, Janjan N, Curran W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 423-8.
16. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC, Hassanein RE. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1994; 12(11): 2345-2350.
17. Chow E, Danjoux C, Wong R, Szumacher E, Franssen E, Fung K et al. Palliation of bone metastases: A survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2000; 56: 305-14.
18. Salazar OM, da Motta NW, Bridgman SM, Cardiges NM, Slawson RG. Fractionated half-body irradiation for pain palliation in widely metastatic cancers: Comparison with single dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 49-60.
19. Salazar OM, Rubim P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
20. Salazar OM, Sadhu T, daMotta NW, Perez Escuitia MA, Lanzos Gonzales E, Mouelle-Sone A, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: A randomized trial phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 765-75.
21. Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine* 2011; 14: 537-42.
22. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(2): 193-199.
23. Ryu S, Jin R, Jin JY, Chen Q, Rock J, Anderson J, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(3): 292-298.
24. Ryu S, Rock J, Jain R, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. *Cancer*. 2010; 116(9): 2250-2257.
25. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(1): 53-61.