

Kemik Metastazı Radyoterapisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Bone Metastasis Radiotherapy

Neslihan KURTUL¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Kemik metastazları, palyatif radyoterapi yapılan bölgelerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Radyoterapi, komplike olmayan ağrılı lezyonlar için ciddi bir yan etki olmaksızın kolaylıkla uygulanabilir. Fakat komplike kemik metastazları, radyoterapi öncesi cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Bu grupta yer alan ve onkolojik aciller arasında olan Metastatik Spinal Kord Kompresyonunda, hasta opere olamayacaksa acil radyoterapi uygulanmalıdır. Artan yaşam süreleri aynı alana yeniden radyoterapi ihtiyacını da artırmaktadır. Yeniden ışınlama yapılması gereken durumlarda da özellikle spinal kord gibi normal dokuların tolerans dozlarına çok dikkat edilmelidir. Radyoterapi, güncel teknolojik gelişmeler sayesinde, kemik metastazlarının tedavisinde hem ilk kez hem de yeniden ışınlama durumlarında etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemik Metastazı, radyoterapi, yeniden ışınlama

Abstract

Bone metastases comprise a significant portion of the areas where palliative radiotherapy is applied. Radiotherapy can be easily used for uncomplicated painful bone lesions without serious side effects. However, complicated bone metastases should be evaluated surgically before radiotherapy. Metastatic Spinal Cord Compression, included in this group, is among the oncological emergencies. If the patient cannot be operated on, radiotherapy should be given urgently. Increasing life spans also increase the need for radiation therapy in the same area again. In case of re-irradiation to bone metastases, special attention should be given to the tolerance doses of normal tissues, especially the spinal cord. Radiotherapy has become an effective and reliable treatment method in the treatment of bone metastases, both for the first time and re-irradiation cases, with current technological developments.

Keywords: Bone Neoplasms, radiation therapy, re-irradiation

Yazışma Adresi: Neslihan Kurtul, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Avşar Kampüsü, Onikişubat, Kahramanmaraş

Telefon: +90 344 300 31 31 **e-mail:** drneslihankurtul@gmail.com

ORCID No: 0000-0001-9173-6280

Geliş tarihi: 30.04.2024

Kabul tarihi: 10.06.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1475932

GİRİŞ

Kemikler akciğer, karaciğerden sonra en sık metastaz görülen alandır. Kemik metastazlarının % 80'i meme, prostat, akciğer, böbrek ve tiroid kanserinden olmaktadır (1). Metastatik kemik lezyonları bulunduğu yere göre ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik fraktürler, spinal kord sinir kökü basıları, nörolojik defisitler veya hiperkalsemiye neden olabilir. Radyoterapi (RT) kemik metastazları tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Konvansiyonel RT ortalama 18-21 ay yanıt süresiyle tedavi edilen hastaların %80'ine kadar klinik açıdan anlamlı bir ağrı yanıtı sağlayabilir.

Günümüzde çoğu kanser türü için sağkalım son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmıştır (1). Daha uzun sağkalım süresi, ilk RT'den sonra nüksetmeye yetecek kadar veya yeniden palyasyon gerektirecek kadar uzun yaşayan hasta sayısının artmasıyla ilişkilidir. Kemik metastazı nedeniyle RT alan hastaların %20'si yeniden radyoterapi (reRT)'ye ihtiyaç duymaktadır (2). Hangi hastaların reRT'ye ihtiyaç duyabileceğini önceden tahmin edebilmek ilk RT planlama sırasında klinik yaklaşımımızı etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda ilk RT öncesi PET CT'de ortalama SUV max değeri 12,75 ($\pm 4,1$) olan lezyonların daha sonra reRT gerektirdiği buna karşılık reRT gerekmeyen hastalarda ortalama SUVmax değerinin 7 ($\pm 3,36$) olduğu belirtilmiştir ($p < 0,001$) (3). İlk RT sırasında tek fraksiyon 1*8 Gy RT alan hastalarda reRT oranı %20 iken, multifraksiyon RT alan hastalarda %8'dir (4).

TANI

Kemik metastazları tanınış işlemlerde insidental olarak bulunabilir. Asemptomatik kemik metastazları çoğunlukla ağırlık taşımayan kemiklerde görülür. Bu metastazların taranması ve değerlendirilmesi için tek ve optimal bir yöntem yoktur. Yaygın olarak kullanılan yöntem, bulunabilirliği ve nispeten düşük maliyeti nedeniyle tüm vücut kemik sintigrafisidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya 18F-FDG Pozitron Emisyon Tomografisi (18F-FDG PET-CT) gibi tüm vücut görüntülemeyi mümkün kılan diğer yöntemler de kullanılabilirliklerine bağlı olarak önerilmektedir. Semptomlar kemik metastazını düşündürmediği sürece evreleme ve tedavi sonrası takip için primer hastalığa özgü kılavuzların izlenmesi önerilir.

Semptomatik kemik metastazı olan hastalarda hem tanı hem de fraktür veya omurilik basısı riskinin değerlendirilmesi için BT veya MRI önerilmektedir (5). Öte yandan kemik sintigrafisi, EAU ve ESMO kılavuzlarına göre diğer semptomatik prostat ve ilerlemiş meme kanseri hastalarında tercih edilecek bir yöntemdir. Benzer şekilde semptomatik metastatik akciğer kanseri olan hastalar için de görüntülemenin ilk adımı olarak kemik

sintigrafisi veya 18F-FDG-PET-BT önerilmektedir (6). ESTRO kılavuzuna göre semptomatik kemik metastazlarını teşhis etmek için BT, PET-CT veya MRI ile desteklenen kemik sintigrafisi kullanılmalıdır. Akut ağrı durumunda semptomatik alana BT veya MRI önerilir. Lezyonun kemik kompartmanının ötesine uzandığından şüphelenilmesi durumunda tekal kese, omurilik, omurilik sinir kökleri, kemik iliği veya yumuşak dokulara potansiyel infiltrasyonun değerlendirilmesi için MR zorunludur (7).

Bazı durumlarda kemik lezyonlarına görüntüleme dışında biyopsi gerekebilir. Tanınış doğrulama gerektiren şüpheli kemik lezyonları için BT kılavuzluğunda ince iğne biyopsisi düşünülebilir. Primer tümör bölgesi bilinmeyen kemik metastazı durumunda ve moleküler profillemenin yeni tedavi olanakları sağlayabileceği kanserlerde kor biyopsi düşünülmelidir. Kemik metastazlarını tanı veya takibi için herhangi bir kemik metabolizması biyobelirtecini rutin olarak kullanılması önerilmez (7).

TEDAVİ

Kemik metastazları komplike ve komplike olmayan şekilde ikiye ayrılır. Kitle boyutundan bağımsız olarak, yumuşak dokuya uzanan komponent, nörolojik defisitler ve fraktür riski varlığı komplike kemik metastazlarını tanımlamaktadır.

Metastatik kemik ağrısı varlığında öncelikle mobilizasyonun en aza indirilmesi önerilir. Sistemik tedavide amaçlı analjezikler, bifosfonatlar, radyonüklit tedavi ve kemoterapi kullanılabilir iken lokal tedavi seçenekleri arasında cerrahi ve RT vardır.

Spinal metastazlarda lokal tedavi kararı verilirken SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) kullanılır. Bu skorda lokasyon, ağrı, lezyonun litik/blastik olması, radyografik dizilim, vertebral kollaps, spinal elementlerin posterolateral tutulumu değerlendirilerek alınan puana göre stabil, potansiyel instabil ve instabil grup belirlenir. Potansiyel instabil ve instabil kemik metastazı varlığında hasta ve hastalığa bağlı diğer faktörlerde göz önüne alınarak cerrahiye yönlendirilir. Benzer şekilde uzun kemikler için Mirel skoru kullanılır. Bu skorlamada yerleşim yeri, ağrı, lezyon tipi, diyafize göre lezyon çapı puanlanır. Ancak prediktif değeri düşüktür ve femur dışı lezyonlar için sınırlamalar vardır. Bu nedenle klinikte Mirel'e alternatif olarak 30 mm aksiyel kortikal tutulumun fraktür riskini belirlemek için kullanılması önerilir (8). Fraktür yanısıra Metastatik Spinal Kord Kompresyonu (MSKK) da kemik metastazlarının neden olduğu önemli klinik durumlardır. Patofizyolojisi, omuriliğin doğrudan mekanik sıkışması sonrası venöz hipertansiyona ve beyaz madde ödemine neden olduğu, bunun da arteriyel beslenmeyi azaltarak kord enfarktüsü ve hücre ölümüyle sonuçlanması şeklindedir (9,10). Yaşamının

son 5 yılında ki kanser hastalarında kümülatif insidansı %2,5'tir (11). Ağırıklı olarak torasik vertebralar ve ardından lumbosakral vertebralar etkilenir. MSKK'den şüphelenildiğinde acil görüntüleme olarak altın standart spinal MR'dır (12). Klinik şüphe halinde ilk 24 saat içerisinde MR çekilmelidir. MR bulgularına göre Bilsky ve arkadaşları kord basısını spinal kord ile temas halinde tümör varsa grade 1, korda bası yapan tümör varsa grade 2 ve epidural mesafe tamamen kapanmışsa grade 3 olarak tanımlamışlardır (13). MR'ın kontrendike olduğu durumlarda BT myelografi önerilir. Tanısal işlemler sonrası hemen IV deksametazon 10-16 mg başlanmalıdır. Tek alanda MSKK geliştiği doğrulanmış, paraplejinin başlangıcından itibaren geçen sürenin 48 saat altında olduğu ve yaşam beklentisi 3 ay üzerinde olan hastalar için acil cerrahi dekompresyon ve stabilizasyon ardından postoperatif RT önerilir. Cerrahiye uygun olmayan vakalar için tedavi acil RT'dir.

Spinal metastatik hastalıkta lokal tedavi kararı NOMS (Nörolojik, Onkolojik, Mekanik ve Sistemik) şemasına göre alınır (14). Bu şemaya göre grade 1, myelopati bulguları yok ve stabil hastalıkta RT önerilir. İnstabil hastalarda stabilizasyon/dekompresyon ve ardından RT ilk seçenektir. Yine radyorezistan ya da daha önce RT almış tümörlerde öncelikle cerrahi düşünülmesi, bu grup için cerrahiye uygun olmayan vakalara konvansiyonel RT yerine sterotaktik RT planı yapılmalıdır. NOMS algoritması yanı sıra hastaya ait diğer faktörler de değerlendirilmelidir. Preoperatif 22.335 hastanın değerlendirildiği güncel kapsamlı çalışmada hastalara ait demografik ve klinik bulgular incelendi. Yaşın 60 üzeri olması, siyah ırk, erkek cinsiyet, düşük/yüksek vücut kitle indeksi, sigara içme, ek hastalıklar (kardiak, pulmoner, renal, hepatik endokrin, vasküler/romatolojik), hipoalbuminemi, artmış CRP, anormal tam kan sayımı, düşük kas kütlesi, generalize motor zayıflık ve ambulasyonun kötü olması, postoperatif klinik sonuçlarla negatif ilişkili bulundu (15).

Radyoterapi endotelial hasar oluşturarak tümöral mikrodolaşımı bozar, böylece ödem ve ağrı ile ilişkili nörotransmitter konsantrasyonu azalır. Metastatik kitlede hücre ölümüne neden olarak tümör hacmi ve bası etkisini azaltır. Ayrıca kemik remineralizasyonu ile yapısal stabilizasyonu iyileştirir. Bu etkilerin hepsi ağrı palyasyonu mekanizmasında ortak rol oynar. RT konvansiyonel yada hipofraksiyone sterotaktik radyoterapi (SBRT) şeklinde uygulanabilir. Konvansiyonel ilk RT için tek fraksiyonda 8 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy ya da 10 fraksiyonda 30 Gy gibi şemalar sıklıkla kullanılır iken SBRT'de doz tek fraksiyonda 12-24 Gy, iki fraksiyonda 24 Gy, üç fraksiyonda 30 Gy veya beş fraksiyonda 35 Gy olarak belirlenebilir. Ağrılı spinal metastazlar için hipofraksiyone SBRT ve konvansiyonel RT ile tedavi

edilen hastalarda ağrı yanıtını karşılaştıran randomize faz II DOSIS çalışması devam etmektedir (16).

Konvansiyonel palyatif kemik ışınlamalarında kullanılan doz çoğu organ için tolerans sınırı içerisinde. Bu nedenle RT'ye bağlı yan etki yok denilecek kadar azdır. Ancak artan yaşam süreleri ile RT alanı ya da yakınında gelişecek bir progresse/nüks hastalığa reRT planlamak normal çevre dokular için risk oluşturabilir. Yeniden ışınlama gereken olgularda beklenen sağkalım, diğer tedavi seçenekleri, ilk RT doz alan bilgisi, geçen zaman ve sonrası gelişen yan etkiler, yeniden ışınlama sonrası beklenen etki-yan etki ve hasta ve hastalıkla ilgili diğer faktörler göz önüne alınmalıdır. Radyasyona bağlı oluşabilecek en büyük risk myelopatidir. Bu nedenle spinal metastazlara reRT kararı kar-zarar oranı iyi değerlendirilmesi gereken bir konudur. Bu konuda sağkalım önemli bir belirleyicidir. Spinal metastaza palyatif reRT yapılmış hastalarda sağkalımı irdeleyen çalışmalar karşılaştırıldığında prognozu en iyi Nieder ve ark çalışmasında kullanılan skorun gösterdiği belirlendi (17). Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde Karnofsky performans durumu, steroid kullanımı, karaciğer metastazı varlığı ve plevral efüzyon sağkalım üzerinde etkili bulundu (18).

UNKOMPLİKE KEMİK METASTAZLARINDA RERT

Kemik metastazı olan hastaların çoğu ağrıyı hafifletmek amacıyla tedavi edilir. Ortalama yanıt süresi üç ila dört haftadır. Komplike olmayan vakalarda ilk RT'den en az 1 ay sonra ağrısı geçmeyen, ağrı yanıtı yetersiz olan veya ilk RT'den sonra ağrının tekrarladığı hastalarda, reRT yapılması düşünülmelidir. Uluslararası Konsensüs Ağrı Yanıtı Sonuçları (ICPRE) konvansiyonel RT sonrası ağrı yanıtını görsel analog skala ve analjejik kullanımında ki değişikliklere göre komplet yanıt, parsiyel yanıt, ağrı progresyonu ve tanımlanamayan yanıt olarak gruplamıştır. RT yanıtını objektif değerlendirmek, reRT kararı ve klinik araştırmalar açısından bu sınıflandırmanın yapılması gerekir.

Yedi çalışmayı içeren bir meta-analiz, ağırlı kemik metastazlarında yeniden ışınlamanın etkinliğini değerlendirdi ve çalışma sonunda genel yanıt oranı %58 (%95 GA 0,49-0,67) bulundu (19). Bir diğer çalışmada reRT'de 8 Gy'lik tek doz, 20 Gy fraksiyone edilmiş bir dozla karşılaştırdı ve 2 ay sonunda ağrı yanıtı %45-51 bulundu. Genel ağrı yanıtı, ne RT'ye önceki yanıtla ne de doz fraksiyonasyonu ile ilişkili değildi (20). Bu nedenle komplike olmayan ağırlı kemik metastazı olan hastaların yeniden ışınlanması için 8 Gy'lik tek bir fraksiyon önerilir.

KOMPLİKE KEMİK METASTAZLARINDA RERT

Daha önce radyasyon uygulanan bölgede çeşitli patolojik fraktür oranları rapor edilmiştir. Hollanda Kemik Metastazı Çalışmasından elde edilen veriler, RT verilen 110 femurda ışınlama sonrası fraktür riskinin %12,7 olduğunu göstermektedir. Femoral metastazı olan 428 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %7,7'sinde ışınlama sonrası fraktür gelişti (21). Bu fraktürler %39,4'ü 3 ay içinde ve %63,6'sı 6 ay içinde olmak üzere RT den ortalama 4,4 ay sonra meydana geldi. Harrington kriterlerine veya Mirels skoruna göre fraktür riski yüksek olan femurlarda fraktür oranı sırasıyla %13,9 ve %11,8 olarak belirlendi (22). 47 hasta (18 akciğer, 11 meme, 10 prostat ve 8 diğer kanser) üzerinde yapılan başka, bir retrospektif çalışmanın çok değişkenli analizde fraktür için tek prediktör parametrenin başlangıçtaki sirküferansiyel tutulumun %30 olduğunu bildirdi (23). RT sonrası fraktür riskini inceleyen çalışmalarda sorunlar geniş hasta sayılarını içeren çalışmaların az olması ve lezyonun histolojisinin çoğu çalışmada belirtilmemesidir. Tedaviden sonra kırık tehdidi veya ilerleyici kırığın yeniden ışınlanması için kesin tedavi rejimlerini tanımlayacak karşılaştırmalı veri yoktur. Hasta yönetimi primer patolojik fraktür gibi cerrahi ve sonrasında RT ya da sadece RT şeklinde olmalıdır. Daha önce yüksek doz RT almış alanlardaki fraktür durumunda, tedavi ile ilişkili artmış toksisiteden kaçınmak için verilen dozun tekrar hesaplanması gerekir. Bir lezyona reRT'nin, ilk RT'den daha düşük bir başarı oranına sahip olduğuna dair bir gösterge yoktur (8). RT dozu olarak tek doz 8 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy veya 10 fraksiyonda 30 Gy kullanılabilir.

MSKK'DA RERT

Daha önce ışınlanmış bir omurilikteki MSKK, sistematik tedavi daha etkili hale geldikçe artan bir sorundur. Prospektif çalışmada ilk RT sonrası stabil yada fayda gören 224 hastaya uzun ve kısa RT fraksiyon şemaları karşılaştırıldı. Uzun kol (20 fraksiyonda 40 Gy, 15 fraksiyonda 37,5 Gy veya 10 fraksiyonda 30 Gy) kısa RT koluna göre (Tek fraksiyonda 8 Gy veya 5 fraksiyonda 20 Gy) daha iyi 1 yıllık lokal kontrol oranına sahipti. İki grubun fonksiyonel ve sağkalım sonuçları benzerdi (21). MSKK'de salvage cerrahi ve yeniden ışınlanmayı karşılaştıracak kanıt yoktur. Yeniden ışınlamaya ilişkin endişe, spinal kord toleransının aşılması ve daha sonra radyasyona bağlı miyelopatinin ortaya çıkmasıdır. Bu alanda yapılan 2 prospektif çalışma analizinde MSKK ile gelen ve daha önce RT alan 579 hastanın %4 (24)'ünde alan içi rekürrens gelişti (24). 12 tanesine reRT (1x4-7-8 Gy, 2x8Gy, 5x3-4 Gy) uygulandı. Medyan kümülatif

BED=114,5 Gy2 (aralık, 80-120 Gy2) idi. Ambule yedi hastadan altısı (%85,7) yürüme yeteneğini korurken, ambule olmayan beş hastadan hiçbiri yürüme yeteneğini geri kazanmadı. Önceki yürüme kapasitesiyle, reRT sonrası motor fonksiyon önemli ölçüde ilişkiliydi. Miyelopati kaydedilmedi (24,25).

Spinal kordun konvansiyonel 2 Gy/gün fraksiyonla enine tam kesitle ilk ışınlamadan altı ay sonra toleransı en az %25 artar. Spinal kord a/β oranı 1-2 Gy kabul edildiğinde 2 Gy eşdeğer (EQD₂) fraksiyon dozu cinsinden spinal kord kümülatif dozunun 50 Gy, 60 Gy ve 69 Gy olması sırasıyla %0,2, %6 ve %50 oranında miyelopati gelişimi ile ilişkilidir (26). Prospektif çalışmalarda, konvansiyonel fraksiyonlarla verilen yeniden ışınlamalar için; kümülatif BED₂Gy ≤120 Gy, her bir seri ışınlama için BED₂Gy ≤98Gy, kümülatif EQD₂Gy <60 Gy ve tedaviler arası süre en az altı ay ise miyelopati rapor edilmemiştir (27). Buna karşılık kümülatif BED₂Gy ≤135,5 Gy, her bir seri ışınlama için BED₂Gy≤98 Gy ve tedaviler arası en az altı aylık süre olması durumunda miyelopati riski çok azdır, bu değer üstünde miyelopati riski artmaktadır. Tüm bu veriler ışığında kümülatif BED'in 100-135,5 Gy2 olması koşuluyla altı ay sonra MSKK yeniden ışınlanması güvenilir kabul edilir (28).

KEMİK METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE PLANLAMA

Ekstremitelerde yaşamsal organlara uzaklık nedeniyle palyatif RT iki boyutlu olarak planlanabilir. Bu durumda lenfatik dolaşım düşünülerek ekstremitenin aksiyel düzlemde tamamını kapsamayacak şekilde plan yapılmasıdır. Günümüzde 3 boyutlu konformal RT kemik metastazı RT'sinde sıklıkla kullanılmaktadır.

SBRT

Kısa tedavi süresi, 10 Gy üzeri farklı radyobiolojik etki, artmış anti-tümöral immun yanıt, radyorezistan tümörlerde yüksek doza çıkabilme, kemik lezyonlarının X-Ray/CBCT ile hedef doğruluğunun yüksek olması, minimal hareket, daha hassas görüntü kılavuzluğunda RT ve düşük marjin kullanılması sonucu daha düşük çevre normal doku dozu gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Stabil (SINS<12), epidural hastalığı olmayan (Bilsky 0-1), uzun yaşam beklentisi olup lokal kontrol amaçlanan hastalar SBRT için adaydır. SBRT ve konvansiyonel RT'nin klinik sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

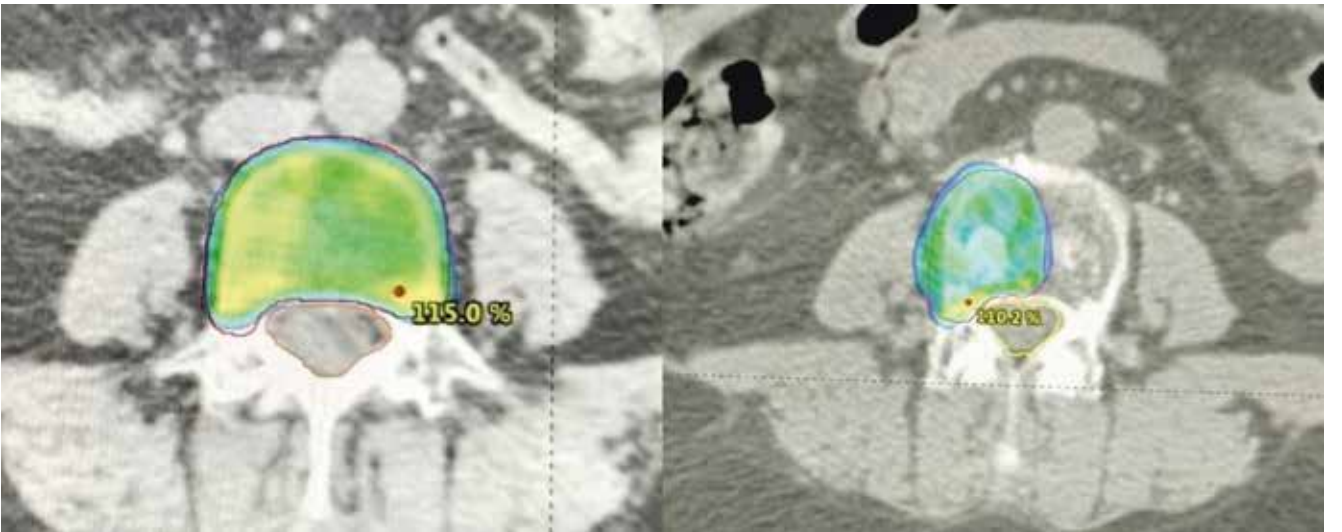
SBRT ile tedavide simülasyon BT çekimi yapılır iken hasta supin pozisyonda yatırılır. Servikal-T4 arası

Tablo 1. SBRT ve konvansiyonel RT'nin ağrı yanıt oranlarının karşılaştırıldığı randomize çalışmalar

	Hasta sayısı	Doz	Komplet ağrı yanıt oranı	Parsiyel ağrı yanıt oranı
Saghal ve ark. 2020 (29)	229	2x 12 Gy 5x4 Gy	% 35 % 14 3. ay (p = 0.0002) % 32 % 16 6. ay (p = 0.0036)	% 53 % 39 (p = NR)
Ryu ve ark. 2023 (30)	339	1x 16 Gy/18 Gy 1x8 Gy	-	41.3 % 60.5 3. ay (p = 0.01)
Pielkenrood ve ark.2021 (31)	110	1x18 Gy, 3x10 Gy ya da 5x7Gy 1x8 Gy, 5x4 Gy ya da 10x3 Gy	% 52.6 % 10 6. ay (p = 0.002)	% 40 % 32 3. ay (p = 0.12)
Sprave ve ark 2018 (32)	55	1x24 Gy 10x 3 Gy	% 43.5 % 17.4 3. ay % 52.6 % 10 6. ay (p = 0.003)	% 69.6 % 47.8 3. ay % 73.3 % 35 6. ay (p = 0.02)
ROBOMET çalışma özeti (33)	126	1x8 Gy 1x20 Gy	% 54 % 31 3 ay (p= 0.048)	-

RT planlanacak ise termoplastik maske kullanılmalıdır. Simülasyon BT esnasında 1.5 mm veya daha ince kesit alınmalıdır. Hedef hacimleri daha iyi belirleyebilmek için tümörü içeren MR görüntülerinin T1, T2 sekansları ile simülasyon BT görüntüleri füzyon yapılır. Daha sonra gros tümör volüm (GTV) ve/veya klinik hedef volüm (CTV) belirlenir. Spinal vertebraların SBRT konturlamasında PET, MR, myelografi, direkt grafi ve BT kılavuzluğunda radyolojik olarak görülen tümör ve tümörün epidural ve paraspinal komponentlerini içerecek şekilde GTV belirlenir. Daha sonra

CTV için vertebra 6 anatomik alana ayrılır. Bu alanlar vertebral gövde, sol pedikül, sol transvers proses ve lamina, spinöz proses, sağ transvers proses ve lamina ile sağ pediküldür (34). Bahsedilen alanlardan tutulu olanlar, şüpheli anormal kemik iliği sinyali içeren alanlar ve subklinik yayılım riski olan kemik CTV'ye dahil edilir. CTV mutlaka GTV'yi içermelidir. Planlanan hedef volüm (PTV) için verilecek marjin payı ise 1-3 mm olmalıdır. Şekil 1'de ilk ve reRT uygulamasını SBRT ile yaptığımız hastaya ait konturlar ve doz dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 1. Metastatik lumbal vertebraya yönelik ilk (sol) ve reRT (sağ) SBRT konturlaması ve PTV'ye tanımlanan dozun en az %95'ini gösteren doz-volüm görüntüsü.

Riskli organ koruması öncelikli hedef olmalı, gerektiğinde PTV kroplama ya da doz modifikasyonuna gidilmelidir. Planlama tekniği olarak IMRT (yoğunluk ayarlı RT), VMAT (Volümetrik ayarlı ark tedavi), helikal tomoterapi veya robotik RT kullanılabilir. Vakanın özelliklerine göre düzleştirici filtresiz ışınların (FFF) kullanımı gibi daha hızlı tedaviye imkan sağlayan teknolojilerin de kullanılması önerilir. RT verilecek alan doğruluğunun tespiti için her tedavi öncesi mutlaka ve duruma göre tedavi sırasında en az bir kez görüntüleme yapılmalıdır (35).

De novo spinal metastazı için yüksek doz spinal SBRT uygulaması 1x20Gy, 1x24Gy, 2x12Gy, 3x10Gy ve 5x7Gy'yi içerir (35). Bu planlara dayanarak, 1-2 yılda %80 ile %90 arasında değişen bir lokal kontrol beklentisi vardır (36).

SONUÇ

Spinal lezyonlarda tekrarlayan ağrı için SBRT ile reRT etkili, uygulanabilir ve güvenli olabilir, ASTRO panel bu yaklaşımın klinik çalışma katılımıyla veya rutin kullanımının sınırlı olmasını önermektedir. Bu durumda reRT için hedef volümler hastaya özgü belirlenmelidir. GTV'ye tanımlanan dozdaki taviz vermeyecek şekilde CTV ve PTV marjları ilk ışınlamaya nazaran sınırlı tutulabilir. Bazı durumlarda sadece GTV'ye verilen 1-3 mm marj ile oluşturulan PTV'ye doz tanımlanabilir. Yeniden ışınlamada SBRT için önerilen dozlar tek fraksiyonda 16-20 Gy, 2 fraksiyonda 20-27 Gy, 5 fraksiyonda 20-30 Gy'dir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Çalışmamızın herhangi bir finansal kaynağı yoktur. Bu çalışmada herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(8):584-93. Epub 2002/08/03. doi: 10.1038/nrc867. PubMed PMID: 12154351.
- 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(1):8-14. Epub 2012/02/04. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.080. PubMed PMID: 22300568.
- Kuzhan A, Adli M. The role of FDG uptake to predict the need for re-irradiation in patients treated with 8 Gy (X-ray) single fraction palliative radiotherapy for bone metastases. *International Journal of Radiation Research*. 2023;21(4):693-8.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clinical oncology*. 2012;24(2):112-24.
- Brodowicz T, Hadji P, Niepel D, Diel I. Early identification and intervention matters: a comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2017;61:23-34.
- Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v1-v27.
- van der Velden J, Willmann J, Spalek M, Oldenburger E, Brown S, Kazmierska J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2022;173:197-206.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, van der Velden JM, Spalek M, van der Linden YM, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2022;173:240-53.
- Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *The Lancet Neurology*. 2008;7(5):459-66.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *The lancet oncology*. 2005;6(1):15-24.
- Loblaw D, Laperriere N, Mackillop W. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clinical oncology*. 2003;15(4):211-7.
- Gold M. Magnetic resonance imaging of spinal emergencies. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2015;24(6):325-30.
- Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2010;13(3):324-8.
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *The oncologist*. 2013;18(6):744-51.
- MacLean MA, Touchette CJ, Georgiopoulos M, Brunette-Clément T, Abduljabbar FH, Ames CP, et al. Systemic considerations for the surgical treatment of spinal metastatic disease: a scoping literature review. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):e321-e33.
- Guckenberger M, Hawkins M, Flentje M, Sweeney RA. Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS-a phase II trial. *BMC cancer*. 2012;12:1-9.
- Buergy D, Siedlitzki L, Boda-Heggemann J, Wenz F, Lohr F. Overall survival after reirradiation of spinal metastases-independent validation of predictive models. *Radiation Oncology*. 2016;11:1-7.
- Nieder C, Andratschke N, Angelo K, Haukland E, Grosu AL. Development of a score predicting survival after palliative reirradiation. *Journal of oncology*. 2014;2014.
- 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;84(1):8-14.
- Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):164-71.
- van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;69(1):21-31.
- Shimoyama T, Katagiri H, Harada H, Murata H, Wasa J, Hosaka S, et al. Fracture after radiation therapy for femoral metastasis: incidence, timing and clinical features. *Journal of Radiation Research*. 2017;58(5):661-8.
- Tatar Z, Soubrier M, Dillies AF, Verrelle P, Boisgard S, Lapeyre M. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. *Radiation oncology*. 2014;9:1-10.
- Maranzano E, Trippa F, Casale M, Anselmo P, Rossi R. Reirradiation of metastatic spinal cord compression: definitive results of two randomized trials. *Radiotherapy and oncology*. 2011;98(2):234-7.

25. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ. Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;63(3):872-5.
26. Kirkpatrick JP, Van Der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(3):S42-S9.
27. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiotherapy and oncology*. 2006;78(3):306-12.
28. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;66(5):1446-9.
29. Sahgal A, Myrehaug S, Siva S, Masucci L, Foote M, Brundage M, et al. CCTG SC. 24/TROG 17.06: A randomized phase II/III study comparing 24Gy in 2 stereotactic body radiotherapy (SBRT) fractions versus 20Gy in 5 conventional palliative radiotherapy (CRT) fractions for patients with painful spinal metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108(5):1397-8.
30. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten P, Yin F-F, et al. Stereotactic radiosurgery vs conventional radiotherapy for localized vertebral metastases of the spine: phase 3 results of NRG Oncology/RTOG 0631 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2023;9(6):800-7.
31. Pielkenrood BJ, van der Velden JM, van der Linden YM, Bartels MM, Kasperts N, Verhoeff JJ, et al. Pain response after stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with bone metastases—a phase 2 randomized controlled trial within a prospective cohort. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2021;110(2):358-67.
32. Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Bruckner T, Bostel T, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(2):274-82.
33. Mercier C, Billiet C, De Kerf G, Vandecasteele K, Ost P, Joye I, et al. OC-0762 Single fraction SBRT vs 3D-CRT for painful bone metastases: a single-blind phase 3 RCT (NCT03831243). *Radiotherapy and Oncology*. 2023;182:S628-S9.
34. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012;83(5):e597-e605.
35. Guckenberger M, Andratschke N, Belka C, Bellut D, Cuccia F, Dahele M, et al. ESTRO clinical practice guideline: Stereotactic Body Radiotherapy for Spine metastases. Elsevier; 2023. p. 109966.
36. Zeng KL, Myrehaug S, Soliman H, Husain ZA, Tseng C-L, Detsky J, et al. Mature local control and reirradiation rates comparing spine stereotactic body radiation therapy with conventional palliative external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2022;114(2):293-300.