

## مروری بر متاستاز استخوانی و نقش ویژه پرتودرمانی موضعی و سیستمیک در تسکین آن

## چکیده

پیمان حداد<sup>\*۱</sup>افسانه مداح صفائی<sup>۱</sup>ارمغان فرد اصفهانی<sup>۲</sup><sup>۱</sup> - گروه رادیوتراپی - انکولوژی، انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.<sup>۲</sup> - مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.<sup>\*</sup> نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی، انستیتو کانسر، گروه رادیوتراپی -

انکولوژی. تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۵۸۵

E-mail: haddad@tums.ac.ir

آنلاین: ۱۳۹۲/۰۹/۱۰

پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۰۶

دریافت: ۱۳۹۲/۰۴/۱۲

استخوان شایع‌ترین محل متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان است. تعداد زیادی از متاستازهای استخوانی بی‌علامتند و اغلب به‌طور اتفاقی در بررسی‌های اولیه یا پی‌گیری‌ها کشف می‌شوند. در موارد علامت‌دار، درد شایع‌ترین علامت است. کیفیت درد متفاوت و از درد نقطه‌ای تا تیر کشنده متغیر است. درد اغلب شب‌ها و با فعالیت تشدید می‌شود. با افزایش طول عمر بیماران مبتلا به متاستاز استخوانی به‌خصوص در مبتلایان کانسر پستان و پروستات در سال‌های اخیر، انتخاب مناسب مجموعه‌ای از روش‌های درمانی برای آن اهمیت زیادی پیدا کرده و می‌تواند منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران، کاهش هزینه‌های درمانی، جلوگیری از ناتوانی و وابستگی بیمار به اطرافیان، عدم تاخیر در درمان‌های ضد سرطان و پیشگیری از عوارض تهدیدکننده حیات گردد. درمان فعلی متاستازهای استخوانی شامل کنترل درد با آنالژزیک‌ها، پرتودرمانی (پرتو درمانی موضعی یا سیستمیک)، بیس‌فسفونات‌ها و جراحی می‌باشد. درمان و کنترل متاستازهای استخوانی کاری پرچالش و نیازمند همکاری گروهی متخصصین رشته‌های ذیربط است. رادیوتراپی در میان درمان‌های انکولوژی بیش‌ترین کاربرد را برای این منظور دارد. در این نوشتار، به مرور متاستاز استخوانی و درمان‌های آن با تکیه بر نقش ویژه پرتودرمانی موضعی و سیستمیک می‌پردازیم و سعی می‌کنیم با مرور مقالاتی که در زمینه درمان متاستازهای استخوانی در کشور و به‌خصوص توسط نویسندگان و سایر همکاران در بخش رادیوتراپی - انکولوژی انستیتو کانسر و مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است بتوانیم به انتخاب بهترین روش درمان در بیماران ایرانی مبتلا به متاستازهای استخوانی کمک کنیم.

**کلمات کلیدی:** متاستاز استخوانی، درمان تسکینی، پرتودرمانی، رادیودارو.

## مقدمه

استخوانی در سال‌های اخیر به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است، به‌خصوص در بیماران مبتلا به سرطان پستان و پروستات که به صورت معمول سال‌ها بعد از متاستاز زندگی می‌کنند. به‌همین دلیل این بیماران در خطر ایجاد علائم و عوارض استخوانی از جمله درد، کاهش فعالیت، افزایش کلسیم خون، فشار و آسیب به ساختارهای عصبی از جمله نخاع و شکستگی استخوان هستند. لذا انتخاب مناسب روش و یا ترکیبی از روش‌های درمانی، می‌تواند منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران، کاهش هزینه‌های درمانی، جلوگیری از ناتوانی و وابستگی بیمار به اطرافیان، عدم تاخیر در درمان‌های ضد

استخوان شایع‌ترین محل متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان است.<sup>۱</sup> بروز متاستاز استخوانی در سرطان‌های مختلف گوناگونی زیادی دارد، به عنوان مثال ۷۰٪ بیماران مبتلا به سرطان پستان و پروستات دچار متاستاز استخوانی می‌شوند و متاستاز استخوانی در ۸۵٪ کسانی که از سرطان پستان و پروستات می‌میرند یافت می‌شود، در حالی که میزان متاستاز استخوانی در مبتلایان به سرطان دستگاه گوارش بین ۳ تا ۱۵٪ است.<sup>۲</sup> طول عمر بیماران مبتلا به متاستاز

فاکتورهای شبه PTH (شبه پاراتورمون) مترشح از سلول‌های سرطانی و استئولیز است و بیش‌تر در سرطان‌های پستان، ریه و میلوم مولتیپل یافت می‌شود.<sup>۷</sup>

درمان متاستازهای استخوانی: عوارض ناشی از متاستازهای استخوانی شایعند و ممکن است باعث معلولیت‌های عمده‌ای شوند. چون طول عمر مبتلایان به متاستازهای استخوانی از سایر متاستازهای احشایی بیش‌تر است، یافتن درمان مناسب و برخورد صحیح با عوارض ناشی از متاستازهای استخوانی از اهمیت بالایی در انکولوژی برخوردار است. اهداف درمان در متاستازهای استخوانی شامل افزایش حداکثری کنترل درد، حفظ کارکرد اندام‌ها، حفظ پایداری استخوان و کنترل موضعی تومور می‌باشد. ضایعات بی‌علامت متاستاتیک در استخوان که خطر شکستگی پاتولوژیک یا خطر تحت فشار قرار دادن نخاع را ندارند می‌توانند تنها تحت پی‌گیری قرار گیرند.

درمان فعلی متاستازهای استخوانی شامل کنترل درد با آنالژزیک‌ها، پرتودرمانی (پرتودرمانی موضعی یا سیستمیک)، بیس فسفونات‌ها و جراحی می‌باشد. درمان مطلوب متاستازهای استخوانی پیچیده است و نیاز به برخورد گروهی با حضور متخصصین رادیوتراپی-انکولوژی و طب تسکینی و سایر رشته‌های درمان سرطان دارد.<sup>۸</sup>

(۱) داروهای ضد درد: درمان ضد درد، خط اول درمان در متاستازهای استخوانی است. روش دارویی رایج برای تسکین درد ناشی از متاستاز استخوانی بر اساس راهنمای سازمان بهداشت جهانی WHO انجام می‌گیرد. در بزرگ‌ترین کارآزمایی آینده‌نگر که در این زمینه تاکنون انجام شده است، ۲۱۱۸ بیمار مبتلا به متاستاز استخوانی در طول ۱۰ سال طبق راهنمای WHO درمان شدند و کنترل مطلوب درد در حدود ۷۵٪ حاصل شد.<sup>۹</sup> اگر درد خفیف باشد، درمان اصلی با ضد التهاب‌های غیراستروئیدی و یا استامینوفن است. از ترامادول در خط دوم درمان در موارد درد متوسط می‌توان استفاده کرد و در مرحله بعدی در صورت عدم کنترل درد از مخدرها می‌توان استفاده نمود. مخدرهای با اثر کوتاه‌مدت مثل اکسی‌کدون، هیدرومورفون و فنتانیل جلدی باعث برطرف شدن سریع درد می‌شوند. برای بسیاری از بیماران استفاده از چند دارو علاوه بر کم کردن عوارض هر دارو باعث کنترل مناسب‌تر درد می‌شود.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۴ به وسیله نویسنده در بیماران

سرطان و پیشگیری از عوارض تهدید کننده حیات گردد.<sup>۳</sup> پاتوفیزیولوژی متاستاز استخوانی: مراحل متعددی تا ایجاد متاستاز استخوانی طی می‌شوند. این‌ها شامل آنژیوژنیز (باعث حمایت تغذیه‌ای برای سلول‌های سرطانی و هم‌چنین حرکت آن‌ها به سمت استخوان)، تهاجم موضعی به غشا پایه، اتصال به آندوتلیوم عروقی و ارگان هدف و خروج سلول‌های تومورال از داخل بافت می‌باشد. هم‌زمان با این وقایع، از سلول‌های سرطانی ماتریکس متالوپروتئیناز ترشح می‌شود.<sup>۴</sup> برای ایجاد متاستاز استخوانی، سلول‌های سرطانی ابتدا باید به مغز استخوان متاستاز بدهند. ارتباط بین سلول‌های تومورال و سلول‌های پایه‌ای خون‌ساز، برای شکل‌گیری متاستاز استخوانی ضروری است.

متاستاز استخوانی می‌تواند از طریق تحریک مدیاتورهایی نظیر پروستاگلاندین E، برادی‌کینین، سروتونین و ماده P، ایجاد درد کند. درگیری و یا تهاجم، کشش و یا فشار به ساختارهای حساس به درد مانند اعصاب، عروق و پرپوست و نیز شکستگی‌های کوچک، می‌تواند منجر به ایجاد درد گردد. هم‌چنین درد ناشی از متاستازهای استخوانی می‌تواند به دلیل عدم ثبات مکانیکی در استخوان ضعیف شده و یا فشار بالای داخل استخوان باشد.<sup>۵</sup> اگرچه بسیاری از عوامل می‌تواند منجر به درد در متاستاز استخوان گردد ولی به نظر می‌رسد قسمت عمده درد، مربوط به بازجذب استخوانی توسط استئوکلاست‌ها باشد.<sup>۶</sup>

تظاهرات بالینی متاستازهای استخوانی: تومورهای متاستاتیک استخوان شامل چهار نوع استئولیتیک، استئوبلاستیک، استئوپروتیک و مخلوط است. اغلب یک نوع غلبه دارد: ضایعات استئولیتیک در سرطان‌های پستان و ریه و ضایعات پلاستیک در سرطان‌های پروستات و تیروئید غالب هستند. تعداد زیادی از متاستازهای استخوانی بی‌علامتند و اغلب به‌طور اتفاقی در بررسی‌های اولیه یا پی‌گیری‌ها کشف می‌شوند.

در موارد علامت‌دار، درد شایع‌ترین علامت است. کیفیت درد متفاوت و از درد نقطه‌ای تا تیر کشنده متغیر است. درد اغلب شب‌ها و با فعالیت تشدید می‌شود، اما تهاجم موضعی مستقیم به اطراف و شکستگی باعث درد پایدار می‌گردد. شکستگی‌های پاتولوژیک اغلب در متاستازهای استئولیتیک دیده می‌شوند. افزایش کلسیم خون (هیپرکلسیمی) در ۱۰٪ بیماران پدید می‌آید و اغلب ناشی از ترشح

که به پاسخ کامل و برطرف شدن درد رسیدند به طور غیرمعناداری در گروه ۳۰ گری در ۱۰ جلسه بیش تر از گروه هشت گری در یک جلسه بود.<sup>۱۵</sup> علی رغم این نتایج، تصمیم گیری درباره استفاده از رژیم پرتودرمانی چندجلسه‌ای در مقابل پرتودرمانی هشت گری در یک جلسه بستگی به نظر پزشک و شرایط بیمار دارد. به طور معمول این رژیم در کسانی که امید به زندگی کم تر از سه ماه یا حال عمومی نامناسبی دارند جهت کاهش تعداد ویزیت‌ها و کاهش میزان رفت و آمد بیماران روش درمانی مناسبی به شمار می‌آید.

طراحی درمان رادیوتراپی به طور سنتی و به خصوص در موارد تسکینی (Paliative) با شبیه‌ساز (Simulator) فلوروسکوپیک انجام می‌گرفت. در سال‌های اخیر شبیه‌ساز سی تی اسکن (CT simulator) در طراحی درمان کامپیوتری پرتودرمانی مورد استفاده قرار گرفته و موجب تحول رادیوتراپی شده است. در روش سنتی معمول، ناحیه مورد نظر برای درمان با توجه به نشانه‌های استخوانی تعیین می‌گردد اما در شبیه‌سازی سی تی اسکن می‌توان حجم تومور Gross Tumor Volume (GTV) را مشخص نمود. در یکی از گزارش‌های تهیه شده توسط نویسندگان، از ۵۹۳ بیمار با متاستاز استخوانی که تحت پرتودرمانی تسکینی در یک مرکز سرطان دانشگاه تورونتو قرار گرفته بودند فقط ۱۰۰ بیمار با استفاده از شبیه‌سازی سی تی اسکن طراحی درمان شده بودند.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دیگری از نویسندگان در همان مرکز، ۲۱ بیمار با متاستاز استخوانی در ناحیه دنده‌ها، استرنوم و اسکاپولا مورد بررسی قرار گرفتند و طراحی درمان توسط شبیه‌سازی سی تی اسکن و علامت‌گذاری بالینی معمولی مورد مقایسه قرار گرفت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که در علامت‌گذاری معمولی در ۳۶٪ موارد حجم کلینیکی تومور دوز کم تر از انتظار دریافت کرده است، در ۱۱ تومور، حجمی که دوز کم تری دریافت می‌کرد به بیش تر از ۲۰٪ حجم تومور می‌رسید. در عین حال استفاده از CT simulation امکان به‌کارگیری تکنیک‌های پیچیده‌تر را فراهم نموده بود در حالی که در علامت‌گذاری کلینیکی این امکان به طور وسیع وجود نداشت.<sup>۱۷</sup> این امر سودبخشی استفاده از تکنولوژی مدرن در رادیوتراپی تسکینی را نمایان می‌سازد، گرچه اثبات میزان این تاثیر مثبت در نتیجه نهایی بالینی و بهبود کیفیت زندگی بیمار با توجه به شرایط تسکینی درمان، دشوار است.

۳) پرتودرمانی نیمه بدن یا Hemibody Irradiation (HBI): روش

سرطانی تحت درمان در انستیتو کانسر انجام شد، با توجه به اهمیت کنترل مناسب درد و استفاده صحیح از مسکن‌ها، ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان تحت بررسی قرار گرفتند. در این بیماران که ۴٪ مبتلا به تومور موضعی، ۳۱٪ تومور پیشرفته موضعی و ۲۹٪ متاستاتیک بودند، نحوه مصرف ضد درد مخدر مورد بررسی قرار گرفت. نکته قابل توجه در مطالعه فوق این بود که تقریباً حدود نیمی از بیمارانی که درد شدید داشتند از مخدرها استفاده نمی‌کردند.<sup>۱۱</sup> این یافته لزوم توجه بیش تر به کنترل درد و استفاده مناسب از داروهای مخدر در مراکز ما را برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته نشان می‌دهد.

۲) پرتودرمانی موضعی: در تسکین متاستازهای دردناک استخوانی، پرتودرمانی شایع‌ترین روش تسکینی مورد استفاده در میان درمان‌های انکولوژی است و درمان بسیار موثری برای کاهش علائم درد موضعی را در اختیار می‌گذارد. پرتودرمانی از طریق تخریب سلول‌های تومورال و از میان بردن التهاب موجود و افزایش استخوانی شدن ضایعات لیپیک، باعث کنترل درد می‌شود.

رژیم‌های درمانی متفاوتی در پرتودرمانی موضعی استفاده می‌شود. اما رژیم ۳۰ گری در ۱۰ جلسه از شایع‌ترین رژیم‌های درمانی مورد استفاده در ایران و جهان است. دوز و تعداد جلسات مورد نیاز برای اثر مطلوب و مناسب، مورد مطالعه بسیار قرار گرفته است. برای پرتودرمانی متاستاز استخوانی، بیش تر کارآزمایی‌های بزرگ تصادفی شده نشان داده‌اند که رژیم‌های تک جلسه‌ای (۸ گری در یک جلسه) اثری مشابه رژیم‌های چند جلسه‌ای حداقل در تسکین درد دارند.<sup>۱۱</sup> در متآنالیزی که به وسیله انجام شد، ۳۲۶ بیمار با متاستاز استخوانی در هشت کارآزمایی تصادفی شده مورد مطالعه قرار گرفتند و رژیم هشت گری در یک جلسه با رژیم‌های چند جلسه‌ای مقایسه شد. در این متآنالیز تفاوتی در میزان پاسخ به درمان و کنترل درد (۶۰٪) در گروه‌های مختلف یافت نگردید.<sup>۱۲</sup> مطالعه Hartsell و متآنالیز Sze منتشر شده در سال ۲۰۰۳ این نتایج را تایید نموده‌اند.<sup>۱۳،۱۴</sup>

در مطالعه Amouzegar-Hashemi و نویسندگان که بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به سرطان متاستاتیک استخوان انجام شد، دو گروه یکی با دوز ۳۰ گری در ۱۰ جلسه و گروه دوم با هشت گری در یک جلسه تحت رادیوتراپی قرار گرفتند و در مقایسه دو گروه تفاوت معناداری در میزان پاسخ به درمان و کنترل درد مشاهده نشد. اما تعداد کسانی

درمان‌های تسکینی و حمایتی، اکنون بیماران با سرطان‌های پیشرفته خود طولانی‌تر زندگی می‌کنند و بنابراین نیاز به پرتودرمانی مجدد پیش‌تر شده است.

نگرانی‌های زیادی همیشه برای پرتودرمانی مجدد وجود داشته است که به عوارض حاد و مزمن درمان، تحمل بافت‌های سالم و انتخاب بیمار و زمان مناسب برای درمان برمی‌گردد. به‌طور کلی پرتودرمانی مجدد باید زمانی مورد نظر قرار گیرد که تجویز دوز کافی با عوارض قابل قبول در بافت‌های حیاتی امکان‌پذیر باشد و بیمار وضع جسمی و طول عمر احتمالی مناسبی داشته باشد.<sup>۲۱</sup> تحقیقات در خصوص بهترین رژیم دوز و فراکشن پرتودرمانی مجدد متاستاز استخوانی ادامه دارد.

۶) پرتودرمانی سیستمیک با رادیوداروها: رادیوداروهای با جذب استخوانی چندین مزیت نسبت به پرتودرمانی موضعی دارند: می‌توانند به صورت داخل وریدی تجویز شوند، با آن‌ها می‌توان هم زمان چندین منطقه درگیر مجزا را با تأثیر خفیف روی مغز استخوان درمان کرد و عوارض جانبی کم‌تری از جمله تهوع، استفراغ، اسهال و آسیب بافتی ایجاد می‌کنند.<sup>۲۲</sup> میزان پاسخ کلی آن‌ها در تسکین درد ۸۰٪-۴۵، پاسخ کامل ۳۰٪-۱۰<sup>۲۳</sup> و عارضه اصلی آن‌ها مهار قابل برگشت مغز استخوان است. منع مصرف مطلق رادیوداروها، حاملگی و موارد منع نسبی شامل نارسایی هماتولوژیک، کلیوی و کبدی است. رادیوداروهای قابل استفاده برای تسکین درد متاستازهای منتشر استخوانی عبارتند از: P32 (فسفر ۳۲)، Sr89 (استرانسیوم ۸۹)، Sm153 (ساماریوم ۱۵۳)، Re186 (رنیوم ۱۸۶) و Re188 (رنیوم ۱۸۸). اولین رادیوداروی مورد استفاده برای این منظور فسفر ۳۲ بود که تسکین درد خوبی ایجاد می‌کرد ولی عوارض آن در مغز استخوان غیرقابل قبول بود.<sup>۱۸</sup> اکنون استرانسیوم ۸۹ و ساماریوم ۱۵۳ پرمصرف‌ترین رادیوداروها برای متاستاز استخوانی هستند.

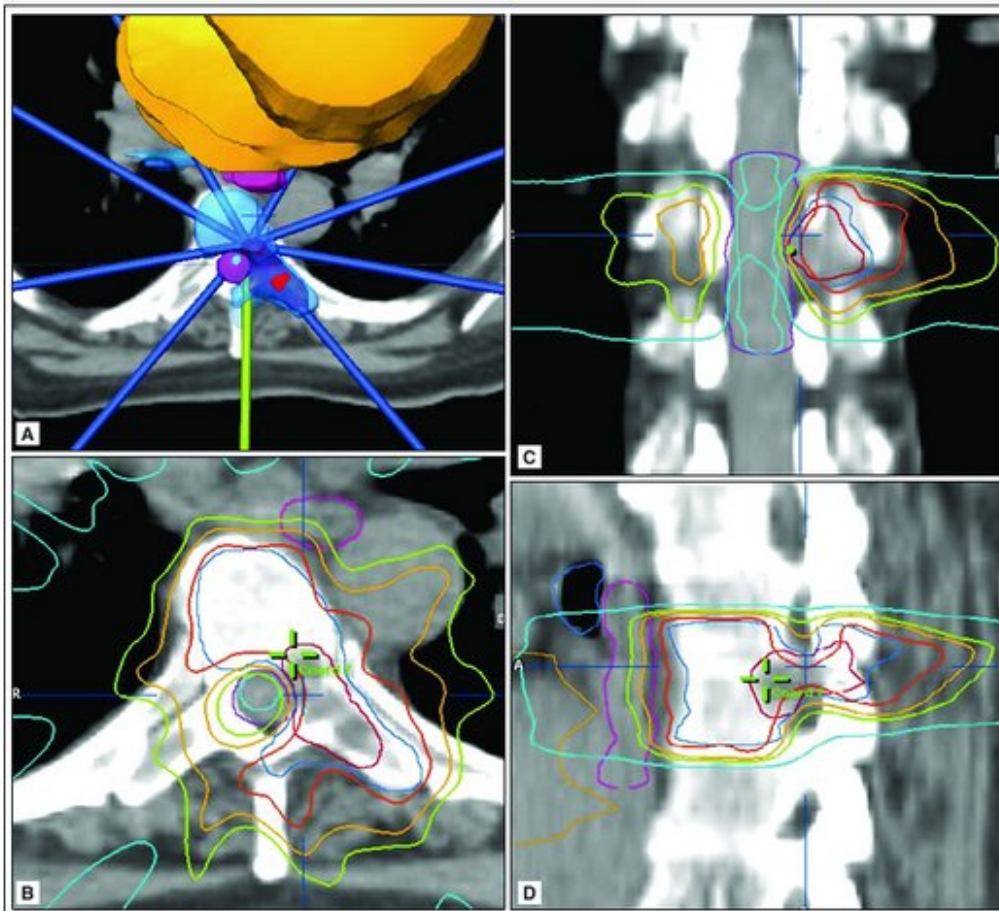
استرانسیوم ۸۹ اولین رادیوداروی تأیید شده FDA برای تسکین دردهای ناشی از متاستاز استخوانی منتشر می‌باشد.<sup>۲۲</sup> نیمه عمر فیزیکی آن ۵۱ روز است و طولانی‌ترین نیمه عمر را در میان رادیوداروهایی که در حال حاضر برای کار بالینی در دسترس هستند دارد. این رادیودارو یک آنالوگ کلسیم است که در ضایعات متاستاتیک استئوبلاستیک در استخوان تجمع پیدا می‌کند و با تابش اشعه بتا با انرژی متوسط ۱/۴۶ MeV به یوتروم ۸۹ پایدار (Stable

Wide-field radiation) پرتودرمانی نیمه بدن است که به آن Wide-field radiation therapy نیز می‌گویند و درمان حجم بزرگی از بافت‌های بدن با متاستازهای استخوانی آن در یک میدان وسیع رادیوتراپی را شامل می‌شود. HBI باعث کاهش سریع درد در متاستازهای منتشر استخوانی می‌گردد. گرچه اصطلاح "نیمه بدن" برای این درمان به کار می‌رود ولی در واقع حدود یک سوم بدن در میدان درمان قرار می‌گیرد.<sup>۱۸</sup> مطالعات متعدد نشان داده است که HBI یک جلسه‌ای موجب تسکین درد در ۸۰-۷۰٪ بیماران می‌شود. تسکین درد طی ۴۸-۲۴ ساعت رخ می‌دهد که این سرعت تأثیر به احتمال نمایان‌گر اثر درمان بر واکنش‌های التهابی است.<sup>۱۹</sup>

قبل از شروع HBI، با توجه به حجم وسیع میدان درمان، تجویز داروهای ضد تهوع و ضد التهابی ضروری است.

۴) رادیوتراپی استریوتاکتیک یا Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) برای متاستازهای استخوانی: رادیوتراپی استریوتاکتیک بدن (SBRT) یک تکنیک جدید و بسیار جذاب است که با استفاده از تکنولوژی تصویربرداری درمان هدایتی (Image-guidance)، دوز بالایی از اشعه را از طریق میدان‌های متعدد پرتودرمانی به صورت کاملاً متمرکز و محدود به ضایعه می‌رساند. درمان معمولاً در یک تا حداکثر پنج جلسه انجام می‌گیرد و دوز تجویزی حدود ۱۶ گری در یک جلسه، ۲۴ گری در سه جلسه یا ۳۰-۳۵ گری در پنج جلسه است. این دوزها اصولاً تسکینی نیستند و تقریباً معادل دوزهای تجویز شده برای درمان‌های Curative (به قصد بهبود قطعی) به شمار می‌آیند.<sup>۱۹</sup> رساندن این دوزهای بالای اشعه به ضایعات تومورال با حفظ بافت‌های سالم بدن، مستلزم استفاده از روش‌های پیچیده و مدرن بی‌حرکت‌سازی بیمار و پرتودرمانی است و بنابراین در بیماران با وضعیت جسمی خوب و متاستازهای استخوانی محدود (الیگومتاستاز) به ویژه متاستازهای مهره‌ای کاربرد دارد. نمونه یک نقشه SBRT متاستاز مهره را در شکل ۱ می‌بینید.<sup>۲۰</sup>

۵) پرتودرمانی مجدد (Re-irradiation): گرچه رادیوتراپی درمان بسیار موثری برای درد ناشی از متاستاز استخوانی است، ولی درصدی از بیماران به درمان مجدد همان محل قبلی نیاز پیدا می‌کنند. در مطالعات مختلف، آمار نیاز به رادیوتراپی مجدد متاستاز استخوانی بین ۲۴-۰٪ برای پرتودرمانی چند جلسه‌ای قبلی و ۴۲-۱۱٪ برای پرتودرمانی تک جلسه‌ای قبلی گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> با بهبود



شکل ۱: یک نقشه رادیوتراپی استریوتاکتیک (SBRT) برای درمان متاستاز مهره پنجم پشت با ضایعه لیتیک در زائده عرضی چپ. (A). میدان‌های درمان و حجم هدف رادیوتراپی. (B-D). منحنی ایزودوز قرمز نمایانگر دوز ۱۶ گری است که برای تومور تجویز شده و منحنی زرد ایزودوز ۱۰ گری است.<sup>۲۰</sup>

پاسخ نسبی داشتند و ۳۴٪ به درمان پاسخ قابل توجهی ندادند. در گروه کسانی که پاسخ کامل و نسبی داده بودند متوسط طول پاسخ پنج ماه و ۱۳ روز بود. این بررسی نشان داد که تزریق استرانسیوم ۸۹ با توجه به اثر قابل توجه در تسکین درد (۶۵٪) و متوسط اثربخشی پنج ماهه در بیماران ایرانی، به‌طور معناداری باعث کاهش درد در متاستازهای منتشر استخوانی می‌شود.<sup>۲۴</sup>

ساماریوم ۱۵۳ یکی از بیش‌ترین رادیوداروهای مورد استفاده در آمریکا است. این ماده با EDTMP شلاته می‌شود و پس از تزریق در نواحی ساخت استخوان به‌واسطه اتصال با هیدروکسی آپاتیت (Hydroxyapatite) جذب می‌شود و داروی جذب نشده به‌سرعت

Yttrium [89Y] تبدیل می‌شود. حدود ۵۰٪ اکتیوتیبه تزریقی در استخوان تجمع می‌یابد و ممکن است تا ۱۰۰ روز در آنجا باقی بماند. دوز استاندارد استرانسیوم ۸۹ برای درمان تسکینی استخوان متاستاتیک ۴۰ تا ۶۰ میکروکوری بر کیلوگرم وزن بدن و فرمولاسیون موجود در حال حاضر ویال چهار میلی‌کوری با نام تجاری متاسترون (Metastron) است.

در مطالعه Ghadiri و نویسنده، ۳۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و پروستات که طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۷ در انستیتو کانسر با تزریق استرانسیوم ۸۹ درمان شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. در نوبت تجویز اول دارو، از لحاظ تسکین درد ۴۰٪ بیماران پاسخ کامل و ۲۶٪

کارآزمایی بالینی برای کاربرد ادجوانت رادیودارو پس از پرتودرمانی موضعی را طراحی کرده‌ایم که امید است در آینده نزدیک آغاز گردد.

(۷) درمان‌های سیستمیک: بیس فسفونات‌ها (Bisphosphonates) با مهار فعالیت استئوکلاست‌ها جلوی تخریب استخوان را می‌گیرند. پس از مصرف این داروها حدود ۵۰ تا ۷۵٪ بیماران بهبود درد را در حد کم تا متوسط حدود یک هفته بعد از درمان نشان می‌دهند و متوسط زمان کنترل درد حدود ۱۲ هفته است. به‌علاوه در مبتلایان به متاستازهای استخوانی و افزایش کلسیم خون، استفاده از این داروها به همراه هیدراتاسیون کافی درمان استاندارد محسوب می‌گردد.<sup>۲۸،۲۹</sup>

برای برخی تومورهای متاستاتیک به استخوان مانند میلوم و لنفوم، شیمی درمانی سیستمیک اثر تسکینی خوبی دارد و هم‌چنین هورمون درمانی روش مطلوبی در کاهش درد سرطان‌های پروستات با متاستازهای منتشر استخوانی است.<sup>۳۰</sup>

(۸) جراحی: عمده بیماران مبتلا به متاستاز استخوانی بدون شکستگی استخوان، نیازی به جراحی ندارند. اگر شکستگی پاتولوژیک رخ دهد اولین اقدام مطلوب جراحی و ثابت کردن محل شکستگی است. جراحی پیشگیرانه بیشتر در متاستازهای با احتمال بالای شکستگی (Impending fracture) در استخوان‌های بلند تحمل‌کننده وزن بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. ورتبروپلاستی روش دیگری در کاهش درد در شکستگی‌های مهره‌ای است که باعث فشار بر نخاع نشده ولی درد شدیدی دارند.<sup>۳۱</sup> درمان و کنترل متاستازهای استخوانی کاری پرچالش است و اغلب به همکاری گروهی متخصصین رشته‌های ذیربط نیاز دارد. در بیش‌تر بیماران درمان تسکینی است و هدف اصلی آن، کنترل درد، بهبود عملکرد بیمار و جلوگیری از ایجاد عوارضی مثل فشار بر نخاع و شکستگی پاتولوژیک می‌باشد. رادیوتراپی در میان درمان‌های انکولوژی بیش‌ترین کاربرد را برای این منظور دارد.

به‌عنوان نتیجه‌گیری، در مطالعات مختلفی که از جمله توسط نویسندگان انجام شده روش‌های متفاوت درمانی با توجه به شرایط بیمار و متاستازها با نتایج قابل قبولی به‌کار برده شده است. انتخاب ترکیب مناسبی از روش‌های درمانی از جمله داروهای مسکن، پرتودرمانی موضعی و سیستمیک، بیس فسفونات‌ها و جراحی با در نظر گرفتن جوانب مختلف، به افزایش هر چه بیش‌تر کیفیت زندگی و عملکرد بیماران و کاهش مشکلات ایشان خواهد انجامید.

دفع می‌گردد. مهار سایتوکین‌های مرتبط با لنفوسیت‌ها و تغییر در فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها از مکانیسم کاهش درد پس از مصرف آن است. دوز معمول مورد استفاده ۰/۵ تا ۲ میلی‌کوری به ازای هر کیلوگرم وزن بدن است.<sup>۲۵</sup>

در مطالعه‌ای که توسط Beiki و نویسنده در سال ۱۳۸۹ انجام شد، ۱۶ بیمار (۹ مرد و هفت زن) با متوسط سنی ۵۷ سال با متاستازهای منتشر و دردناک استخوانی تحت تزریق داروی ساماریوم ۱۵۳ قرار گرفتند. کاهش بارز درد در ۶۹٪ از بیماران در پایان هفته دوم مشاهده شد و این میزان کاهش درد به ۷۵٪ افراد در پایان هفته هشتم پس از درمان رسید. کیفیت زندگی بیماران بعد از درمان به‌طور واضحی بهبود یافت و میزان مصرف مخدرها و مسکن‌ها طی هشت هفته پس از درمان به‌طور واضحی کاهش پیدا کرد. در عین حال عوارض شدید خونی درجه سه و چهار مشاهده نشد و عوارض تنها محدود به درجه یک و دو سمیت مغز استخوان بود.<sup>۲۵</sup>

رنیوم ۱۸۸ یکی از قابل دسترس‌ترین رادیوداروهای مشتق از ژنراتور است که پرتوهای بتا ۲/۱۲ و ۱/۹۶ MeV و پرتوی گاما ۱۵۵ KeV مناسب برای تصویربرداری تابش می‌کند. این دارو برای درمان بیماری‌هایی مانند متاستاز استخوانی و آرتزیت روماتوئید به‌کار برده شده است.<sup>۲۶</sup>

در مطالعه دیگری که در سال ۱۳۹۱ توسط Beiki و نویسنده در بیماران با کانسر متاستاتیک به استخوان انجام شده است، ۲۰ بیمار مبتلا به متاستازهای متعدد و منتشر استخوانی که درد مقاوم به مصرف مسکن داشتند، تحت درمان با رادیوداروی رنیوم ۱۸۸ قرار گرفتند. در این کارآزمایی کاهش معناداری در مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در هفته سوم و چهارم درمان مشاهده و نتیجه گرفته شد که رادیوداروی Re-188 HEDP یک درمان موثر در تسکین درد ناشی از متاستازهای استخوانی است (اثربخشی ۶۹٪). اثر این رادیودارو در تسکین درد از هفته دوم درمان شروع شد و در هفته چهارم به حداکثر اثر خود رسید و سرکوب مغز استخوان ناشی از آن خفیف و گذرا بود (پایان‌نامه تخصصی دکتر مریم تاجیک، اساتید راهنما دکتر داود بیکی و دکتر پیمان حداد).

ترکیب رادیوتراپی موضعی و رادیوداروها کاری امکان‌پذیر است و شاید امکان تسکین بهتر دردهای ناشی از متاستاز استخوانی را فراهم سازد.<sup>۱۸،۲۷</sup> در بخش رادیوتراپی - انکولوژی انستیتو کانسر یک

## References

- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
- Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control* 2012;19(2):92-101.
- Dennis K, Vassiliou V, Balboni T, Chow E. Management of bone metastases: recent advances and current status. *J Radiation Oncol* 2012;1(3):201-10.
- Welshman A. Palliative care. Some organisational considerations. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(7-8):439-43.
- Smith HS. Novel analgesic approaches to painful bone metastases. In: Smith HS, editor. *Drugs for Pain*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2003. p. 489-97.
- Plunkett TA, Rubens RD. The biology and management of bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999 Jun;31(1):89-96.
- Galasko CS. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1982;(169):20-7.
- Smith HS, Mohsin I. Painful bony metastases. *Korean J Pain* 2013;26(3):223-41.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63(1):65-76.
- Haddad P, Farhan F, Aram K. Use and abuse of narcotics in cancer patients: A survey of patients treated in Tehran Cancer Institute. *Acta Med Iran* 2007;45(4):283-9.
- Jeremic B. Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain. A review. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(6):1048-58.
- 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(3):594-605.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.
- Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy: a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6):345-52.
- Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, Zarpak B, Haddad P. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients. *Curr Oncol* 2008;15(3):151.
- Haddad P, Wong RK, Levin W, McLean M, Bezjak A. Computed tomographic simulation in palliative radiotherapy: the Princess Margaret Hospital experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(6):425-8.
- Haddad P, Cheung F, Pond G, Easton D, Cops F, Bezjak A, et al. Computerized tomographic simulation compared with clinical markup in palliative radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):824-9.
- Hartsell F, Yajnik S. Palliation of bone metastases. In: Halperin E, Perez C, Brady L, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 1986-99.
- Chow E, Finkelstein F, Sahgal A, Coleman R. Metastatic cancer to the bone. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. *Principles and Practice of Oncology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 2192-204.
- Yu HH, Hoffe SE. Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. *Cancer Control* 2012;19(2):129-36.
- Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(6):399-406.
- Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995;274(5):420-4.
- Chiacchio S, Mazzarri S, Lorenzoni A, Nyakale N, Boni G, Borsò E, et al. Radionuclide therapy and integrated protocols for bone metastases. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55(4):431-47.
- Ghadiri F, Haddad P, Mehdifar J, Zeraati H. Evaluation of Strontium-89 in palliative treatment of widespread and painful bone metastases due to breast and prostate cancer. *Iranian J Nucl Med* 2000;54-61. [Persian]
- Beiki D, Haddad P, Fallahi B, Keyvan A, Gholamrezanezhad A, Mirzaei H, et al. Effectiveness and complications of <sup>153</sup>Sm-EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. *Nucl Med* 2013;21(1):26-32.
- Pillai MR, Dash A, Knapp FF Jr. Rhenium-188: availability from the (188)W/(188)Re generator and status of current applications. *Curr Radiopharm* 2012;5(3):228-43.
- Smith H, Navani A, Fishman SM. Radiopharmaceuticals for palliation of painful osseous metastases. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21(4):303-13.
- Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3890-9.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, 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(35):5132-9.
- Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003;123(1):Suppl:284S-311S.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643-8.

## A review of bone metastasis and its treatments, with a special emphasis on local and systemic radiotherapy

Peiman Haddad M.D.<sup>1\*</sup>  
Afsaneh Maddah Safaei M.D.<sup>1</sup>  
Armaghan Fard Esfahani M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Radiation Oncology, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Research Centre for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Received: 03 July 2013 Accepted: 28 Sep. 2013 Available online: 01 Dec. 2013

**Background:** Bone is one of the most common sites of metastatic disease in malignancies. Many of the cases are asymptomatic and may be diagnosed in primary or secondary follow-up, but in symptomatic cases pain is the prominent symptom which is mostly exaggerated at nights. The improved survival of cancer patients with bony metastases in recent years, specially in breast and prostate cancer, has given a greater importance to the careful choice of treatments in this setting. This can lead to a better quality of life, lower treatment cost, prevention of disabilities, less delay in primary cancer therapies, and decrease of life-threatening events for the patients. Here we review the metastatic disease of the bone and its treatments, with emphasis on local and systemic radiation therapy.

Current literature about bone metastasis and its treatments was reviewed through a search of available databases on internet for papers published in 1995-2013. Special attention was given to the research trials and studies performed by the authors on this setting.

Treatment of bone metastases consist of analgesics, radiotherapy, surgery and bisphosphonates. Control of bone metastases is a challenging process, necessitating a multidisciplinary approach and teamwork between the treating physicians. Radiotherapy is the most useful modality for this purpose in oncology, given both as a local and systemic therapy. We hope that this review would be able to help in choosing the best treatment option for this common palliative situation in Iranian cancer patients.

**Keywords:** bone metastasis, palliative care, radiopharmaceuticals, radiotherapy.

\* Corresponding author: Department of Radiation Oncology, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 61192585  
E-mail: haddad@tums.ac.ir