



Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrı Tedavisinde Algolojik Yöntemler

Treatment Methods for Pain due to Bone Metastases

Enver Özgencil, Ümit Akkemik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kanser ağrısının sık nedeni olan kemik metastazları, bu hastaların üçte ikisinde şiddetli ağrı nedenidir. Kemik metastazı olan hastalarda en uygun tedavi yaklaşımına karar vermek genellikle multidisipliner değerlendirmeyi gerektirir. Tedavi önerileri hastaya özgü semptomlara, kliniğe, histolojik tümör tipine, fiziksel performans durumuna ve hastanın beklenti ve tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kemik ağrısı, kanser ağrısı, ağrı tedavisi

Abstract

Bone metastases are the most common cause of cancer pain, and up to two-thirds of patients with bone metastases will suffer severe pain. Given the complexity of the treatment decisions, multidisciplinary evaluation is usually necessary to decide the optimal approach to patients with bone metastases. Treatment recommendations must be individualized to each patient's specific symptoms, clinical presentation, histologic tumor type, performance status, and patient's goals and preferences.

Keywords: Metastasis bone pain, cancer pain, pain management

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Eylül 2014'te yayınladığı rapora göre 2012'de 14 milyon olan kanserli hasta sayısının 2025'te 19 milyon, 2035'te ise 24 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Kanser tedavisi ve bakım standartlarındaki gelişmelerle birlikte bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları yükselmiştir. Kemik metastazı, kanser hastalarındaki kronik ağrının en yaygın nedenidir ve kemik metastazı bulunan hastaların yaklaşık üçte ikisi şiddetli ağrıdan muzdariptir (2). Akciğer, meme ve prostat kanserleri, kemik metastazı yapma eğilimi en yüksek olan kanserlerdir ve ileri evre kanser olgularının üçte ikisinde kemik metastazı bulunur (3). Aksiyel iskelet metastazları appendiküler iskeletten daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu durum aksiyel iskeletteki kemik iliği persistansı ile açıklanmaktadır. Kemik metastazları en sık omurga, kaburgalar, pelvis ve

proksimal femura; daha az sıklıkla ise üst ekstremiteler ve kafa kemiklerine olur. Metastatik tutulum vertebrada %69 (sıklıkla anterior ve orta kolon), pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerde %15, kraniyumda %14 olarak bildirilmiştir (4).

Kemik Metastazı Gelişimi ve Ağrı

Kemik dokusunun yüksek kan dolaşımı metastatik hücrelerin göçünü kolaylaştıran bir faktördür. Tümör hücrelerinin yüzeylerinde, kemik iliği stromal hücrelerine ve kemik matriksine bağlanmayı sağlayan adeziv moleküller bulunmaktadır. Ek olarak, kemik, metastatik hücrelerin yerleşik hale gelmesini ve çoğalmasını destekleyen büyüme faktörlerinden zengindir. Kemik dokusu periost ve intramedüller alanda yüksek konsantrasyonda primer duysal afferent ve sempatik sinir innervasyonuna sahiptir (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Enver Özgencil, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 365 32 31 E-posta: geno6700@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9624-9649

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Metastatik doku büyüdükçe, kemik yapımı (osteoblastik) ve yıkımını (osteoklastik) uyarıcı faktör salınımı da artarak, kemik yapım-yıkım dengesini bozarlar. Geleneksel olarak metastatik kemik lezyonları, osteolitik ve osteoblastik olarak sınıflandırılrsa da günümüzde hemen hemen bütün metastazlarda yapım-yıkım süreçlerinin birbiri ile ilişkisi nedeni ile, indüklenen baskın aktivitenin genel fenotipi gösterdiği üzerinde durulmaktadır. Örneğin; primer olarak osteoblastik metastatik lezyona sebep olan prostat kanserinde analizler bu tümörün diğer tümörlerin çoğu kadar osteoklastik aktivasyona da yol açtığını göstermektedir (2).

Hayvan modellerinde, kanser hücreleri tarafından salınan tümör nekrotizan faktör ve interlökinin osteoklastları aktive ettiği, hasar ve ağrı şiddeti ile spinal dorsal kök gangliyonunun nörokimyasal değişikliklerinin pozitif korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) sinyal yolunun da bu süreçte kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Esas olarak osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyinde ekspres edilen, membrana bağlı bir protein olan RANKL, öncüllerin yüzeyine bağlanarak olgun osteoklastlara farklılaşmalarını sağlar (3).

Tümör dokusu çok sayıda enflamatuvar hücre içerir ve hem bu enflamatuvar hücreler hem de tümörün kendisine ait hücreler, kemikteki duyu sinir uçlarının uyarılmasına aracılık eden çeşitli kimyasallar salgılanmasına yol açarlar. Özellikle osteoklastik aktivite ile çevre dokuda hasara ve lokal asiditeye neden olurlar. Ph duyarlı sinir uçları uyarılması ve hasarlı sinir uçları, nöropatik paternde ağrı oluşumuna zemin olabilirler. Bunun yanında, osteoklastik aktivite ile oluşan kemik doku kaybı mekanik insitabileteye ve mekanik duyarlı reseptörler aracılığı ile de ağrıya neden olabilir. Ayrıca, tümör kaynaklı distansiyon ve sinir basısı da fiziksel aktivite ile şiddetlenen istirahat ağrısına neden olabilir (6).

Kemik kanseri nedeni ile oluşan mediyatörler, dorsal boynuzunun reorganizasyonuna ve sensitizasyonuna neden olur. Prohipealjezik peptit dynorfinin ekspresyonunun artması, artmış c-Fos ekspresyonu ile indüklenen nöronal aktivite ve şiddetli astrositozis dahil olmak üzere birkaç farklı nörokimyasal ve hücresel olay sensitizasyon sürecinde etkilidir (5). Uzamış periferik stimülasyon altında, dorsal kök gangliyonu nöronlarının plastisitesi değiştirilebilir, periferik sinirin duyarlılığı artırılabilir ve ağrı eşliği düşürülebilir, bu da hiperaleji

ile sonuçlanabilir. Bu durum periferik sensitizasyon olarak tanımlanır. Kemik kanserine bağlı ağrıda hayvan modellerinde; astrosit hipertrofisi ve hiperplazisi ile birlikte, glutamat geri taşıma mekanizmasının bozulması, dynorfin ve c-Fos ekspresyonunun artışı ve ilgili segmentteki nörokimyasal değişiklikler santral sensitizasyona neden olabilirler (3).

Ağrının Değerlendirilmesi

Kemik metastazları, ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile birlikte uygun görüntüleme yöntemleri ile tespit edilir. Ağrı öyküsü; ağrının karakteri, başlangıcı, yayılımı, tetikleyici ve rahatlatıcı faktörleri ve hekim tarafından yargısız değerlendirilmesine aracılık eden ağrı raporunu içermelidir. Ağrı şiddetini tanımlamak için çeşitli ölçekler mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan Sayısal Derecelendirme ölçeği ve Görsel Analog ölçektir. Yedi yüz altmış altı kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, semptom izleme ve raporlama sistemi ile, yaşam kalitesinin arttığı, acil servise başvuru ve hastane yatışının azaldığı ve 6 aylık sağkalım oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

Kemik metastazına bağlı ağrı başlangıçta aralıklı veya sürekli olarak hafif şiddette olabilirken, zaman içerisinde giderek şiddetlenme eğilimi gösterir. Kanser hastalarında lokalize kemik ağrıları primer tümör metastazının bulgusu olabileceği için mutlaka araştırılmalı; osteoporotik kırık, osteoartrit, osteomalazi, fokal osteonekroz gibi lokal ağrıya neden olabilen diğer nedenlerden ayırt edilmelidir (8). Kemik ağrısı fokal, multifokal veya jeneralize olabilir. Multifokal ağrı çoklu metastazı olan hastalarda yaygındır. Ağrının şiddeti, hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, boyutu, yeri veya kemik metastazı sayısı ile orantılı değildir. Ağrının şiddeti günler hatta saatler içerisinde bile değişebilir (9,10). Metastatik kemik ağrısı, enflamatuvar ve nöropatik yollardan kaynaklanan karmaşık bir kronik ağrı formudur.

Kemik metastazına bağlı ağrının karakteri somatik (kas-iskelet sistemi), nöropatik (sinir basısı veya tümöre bağlı hasardan kaynaklanan protopatik ve/veya epikritik özelliklerle) veya daha yaygın olarak her ikisinin birlikte olduğu miks tipte olabilir. Giderek artan ve göğüs veya karın çevresinde bant benzeri dağılım gösteren ağrı, onkolojik/nörolojik acil durumu işaret eden epidural kompresyona sekonder olabilir. Spinal kord kompresyonuna genellikle duyu kaybı, anormal refleksler, halsizlik ve otonom disfonksiyon eşlik eder (11). Hastada tespit edilen motor ve duysal nörolojik

defisitler dikkatle incelenmeli, kayıt altına alınmalı ve gerekli konsültasyonlar acilen istenmelidir.

Kemik metastazına bağlı ağrıda hastaları en ciddi etkileyen ve yaşam kalitesini bozan kaçak ağrılardır. Kaçak ağrı, hastada belirli bir düzeyde devamlı var olan ağrıdaki geçici alevlenme olarak tanımlanır. Kaçak ağrı, her ne kadar yatakta dönme, oturma, ayakta durma, öksürme veya hapşırma gibi olaylar ile tetiklenebilsede, provakatif bir aktivite olmadan da ortaya çıkabilir. Kanserle bağlı kemik ağrısında kaçak ağrı insidansının %75 olduğu bildirilmiştir (12). Öngörülemez doğası ve henüz netlik kazanmamış nörokimyasal özellikleri nedeniyle kaçak ağrının tedavisi oldukça güçtür.

Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrıda Tedavi Yöntemleri

Kanser ağrısında tedavi, artan farkındalığa, güncellenen bilgiye, ağrı patofizyolojisinin aydınlatılmasındaki gelişmelere ve DSÖ'nün yayınladığı "analjezik basamak tedavisi" gibi standart tedavi kılavuzlarına rağmen önemli bir küresel sorun olmaya devam etmektedir (13). Kemik metastazı olan hastalara yaklaşımda temel hedefler; ağrı kontrolünün en üst düzeyde sağlanması, hastanın fonksiyonlarının korunması ve geri kazanılması, iskeletle ilişkili olay (patolojik kırık, hiperkalsemi ve spinal kord kompresyonu) riskinin en aza indirilmesi, gerekirse iskeletin stabilize edilmesi ve lokal tümörün kontrol altına alınmasıdır. Kemik metastazlarına bağlı ağrının palyasyonunda optimal sonuçlar elde etmek için multimodal tedavi stratejileri gerekir. Tedavi önerileri hastaya spesifik semptomlara, klinik bulgulara, histolojik tümör tipine, fiziksel performans ve hastanın bireysel tedavi tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri; non-farmakolojik, farmakolojik, girişimsel ve cerrahi tedaviler alt başlıkları altında incelenebilir.

Non-farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Kutanöz stimülasyon (sıcak-termoterapi ve soğuk-kriyoterapi), transkutanöz elektrik stimülasyonu, masaj terapisi, egzersiz, osteopatik manüplatif tedaviler ve psikoterapiler bu başlık altında toplanabilir. Kısa dalga diyatermi, mikrodalga diyatermi ve ultrason gibi derin ısı iletme yöntemleri, aktif kanser hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve asla doğrudan bir kanser doku bölgesi üzerine uygulanmamalıdır (11).

Farmakolojik Yaklaşım

Ağrılı kemik metastazlarının tedavisine "standart" veya "geleneksel" farmakolojik yaklaşım, DSÖ'nün

basamaklı ağrı tedavisi ilkelerinden oluşmaktadır. Tedaviye genellikle steroid olmayan anti-enflamatuvar veya parasetamol ile başlanır. İkinci basamak, zayıf opioidler (kodein ve tramadol) ile non-opioid analjeziklerin kombinasyonundan oluşur. Üçüncü basamakta ise güçlü opioidler yer alır. Klinisyen uygun gördüğü taktirde herhangi bir basamakta adjuvan ilaç eklenebilir veya girişimsel işlem uygulanabilir.

Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar

Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul görürler. Kanser ağrısında NSAİİ'lerin kullanımı ile ilgili yirmi beş randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, NSAİİ'lerin kansere bağlı ağrıyı önemli ölçüde azaltmasına rağmen, metastaz kaynaklı kemik ağrısı tedavisinde etkinlikleri tartışmalı bulunmuştur. NSAİİ grubu ajanlarından herhangi birinin bir diğerine göre daha etkin veya güvenli olduğu gösterilememiştir (10).

Opioidler

Opioidler, kemik metastazına bağlı ağrının medikal tedavisinde temel taşlardır. Preklinik araştırmalar farklı opioidler için etkinliğin değişken olabileceğini göstermekle birlikte (14), klinik kullanımda kemik metastazlarının ağrı tedavisinde daha üstün etkinlik gösteren bir opioid tanımlanamamıştır. Bazı opioidler hasta için diğer opioidlerden daha fazla analjezi sağlayabilir ve bunu belirlemenin tek yolu "deneme ve yanılma" dır. Kronik ağrıda opioid kullanımı "üçlü opioid tedavi yaklaşımı" ile yönetilebilir. Bu yaklaşımda üç farklı opioid formülasyonu: "kontrollü salımlı", "hızlı salımlı" ve "hızlı başlangıçlı" opioidler kullanılır. Enteral veya transdermal uzatılmış salım veya kontrollü salımlı opioidler, hastanın taban veya arka plan ağrısının idame tedavisi için kullanılır. Hastanın kaçak ağrısı değerlendirilerek, kaçak ağrı epizodu nispeten öngörülebilir bir zaman ve en az yarım saatlik kademeli bir başlangıca sahipse, hızlı salımlı bir opioid formülasyonu (oral transmukozal fentanil sitrat, fentanil bukkal tablet gibi) verilir. Eğer kaçak ağrı epizodu öngörülemezse ve çok ani başlangıçlı ise hızlı etki başlangıcı olan formülasyonlar (burun içi fentanil sprey gibi) önerilir (12). Bulantı, kusma, kabızlık, solunum depresyonu, somnolans gibi yan etkiler hızlı doz yükseltilmesini güçleştirirken, bağımlılık ve tolerans gelişimi riski göz ardı edilmemelidir (3). Opioidlerin istenmeyen etkilerinin pek çoğuna karşı gelişen toleransın, analjezik etkinliğe gelişen toleransa göre daha hızlı olması, ağrı tedavisinde avantaj olarak

kullanılabilir. Opioid naif bir hastada opioid başlangıç dozları yavaş yavaş titre edilerek, olası ciddi yan etkiler (solunum depresyonu ve dolaşım bozukluğu vb.) yakın gözlenerek artırılmalıdır.

Kemik Hedefli Ajanlar; Bifosfonatlar ve Denosumab

Kemik metastazına bağlı ağrı tedavisinde en sık kullanılan üçüncü grup bifosfonatların kullanım endikasyonları arasında kemik yıkımına bağlı hiperkalsemi de bulunur. Bifosfonatlar, lokal tümörün neden olduğu kemik dokusundaki asidik mikro ortamı düzenler ve kemik yıkımını azaltır (15). Gerek metastaza bağlı komplikasyonların önlenmesi gerekse analjezik etkinliği nedeniyle kemik metastazı tespit edilen hastalarda tedavi rejiminin bir parçası olarak bifosfonatlar önerilmektedir (kanıt IIb) (16). Zoledronik asit, metastatik prostat kanseri ve renal hücreli karsinomda iskeletle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve geciktirilmesi bakımından uzun vadeli klinik yararları gösterilen tek bifosfonattır ve buna ek olarak prostat kanseri, akciğer kanseri ve diğer solid tümörlerde de etkinliği gösterilmiştir (17).

Denosumab, RANKL'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal (IgG2) antikordur. Halen çalışmalar devam etmekle birlikte kemik ağrısındaki rolü umut vericidir ve bifosfonatlara alternatif olabileceği bildirilmiştir (16).

Trisiklik Anti-depresanlar

Kronik ağrıda hasta psikolojik durumu ve uyku üzerindeki olumlu etkileri ile kanser hastalarında trisiklik anti-depresan grubu ilaçlar kullanılabilir. Klinik çalışmalarda, kanser hastalarında ağrı algısının modülasyonu ve depresif semptomlar üzerine etkili oldu bildirilmiştir. Paroksetin, sitalopram, venlafaksin ve duloksetin gibi selektif norepinefrin geri alım inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

Radyofarmasötikler

Kemik selektif radyofarmasötiklerin klinik gelişimi, tümörle ilişkili iskelet bölgelerinin hedef alınarak orta-yüksek enerjili parçacık radyasyonun ilgili alana yönlendirilmesiyle, sağlıklı dokuları radyasyonun zararlı etkilerinden korurken, daha etkili anti-tümör aktivitesinin sağlanabileceği prensibine dayanmaktadır. Samaryum-153-etilen-diamin-tetrametilen fosfonik asit ve stronsiyum-89-klorür Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da onaylanmıştır. Spesifik radyonüklidlerin yarı

ömrüne ve radyasyon enerjisine bağlı olarak, farklı etki ve toksisite profilleri vardır (17).

Radyoterapi

Radyoterapi, opioidlerle kombine olarak lokalize metastatik kemik ağrısında etkili analjezik etki sağlar. Kanıtlar, düşük doz, kısa süreli radyoterapi programlarının yüksek doz, uzun süreli programlar kadar etkili olduğunu göstermektedir (6). Palyatif radyoterapi sonrası geçici ağrı şiddetlenmesi görülebilir, profilaktik deksametazon kullanımı bu alevlenmeyi hafifletmede yardımcıdır (18).

Girişimsel Yöntemler

Kanser hastalarının %20'sinde oral veya parenteral analjezi sağlanması mümkün olmamaktadır (11). Kanser hastalarında artan hayatta kalma oranı, kanser ağrı tedavisinde girişimsel tekniklerin önemini artırmaktadır. Geleneksel tedavilerin yan etkileri nedeniyle tercih edilemeyen veya yüksek doz kullanmasına rağmen analjezi sağlanamayan hastalarda; sinir blokları ve intratekal veya epidural ilaç uygulaması gibi girişimsel teknikler düşünülmelidir.

Nöroablatif teknikler, kimyasal, mekanik ve termal araçlar ile ağrılı uyarıların kesin bir şekilde iletiminin engellenmesine dayanmaktadır. Kemik metastazına bağlı ağrının lokalizasyonuna ait sinir liflerine motor fonksiyonları koruyacak şekilde nöroablasyon uygulanabilir.

Epidural kortikosteroid enjeksiyonları, faset eklem enjeksiyonları, tetik nokta enjeksiyonları, interkostal sinir blokları ve sakroiliyak eklem enjeksiyonları gibi girişimsel prosedürler, ağrılı semptomların tedavisi için başarıyla uygulanmaktadır.

İntratekal/Epidural Kateterizasyon

Subaraknoid kateter serebrospinal sıvıya ve merkezi sinir sistemi reseptörlerine doğrudan ilaç uygulanmasını sağlar. İntratekal analjezi, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu hastaların yanı sıra, yüksek doz enteral veya parenteral tedavi alan ve buna bağlı tolere edilemez yan etkileri olan veya tolerans gelişmiş hastalar için ağrı tedavisinde önemli bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Birinci basamak intratekal analjezikler arasında morfin sülfat, hidromorfon ve zikonotid bulunur. İntratekal ve epidural uygulanabilen ilaç sayısı sınırlıdır ve konsensüs kılavuzların önerilerine uyulmalıdır (19,20).

Kanser ağrısında epidural ve intratekal ilaç infüzyonlarının etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. İntratekal veya epidural ilaç

uygulama kararı hem kateterizasyon teknik hususlarına hem de hastanın yaşam beklentisine bağlıdır. Örneğin; intratekal mesafe kompresyonu varlığında intratekal yerine epidural kateterizasyon optimal nöroaksiyel yayılım için tercih edilebilir. Haftalar ile aylar arasında yaşam beklentisi olan hastalar için, kateter deri altına tünellenebilir ve/veya perkütan olarak erişilen ve harici bir subkütan porta bağlanabilir. Bazı şartlarda, kateter dayanıklılığı ve daha düşük dozlara duyulan ihtiyaç nedeniyle intratekal uygulama tercih edilebilir. Bir intratekal kateterizasyonda, hastanın tünel kateterinin perkütan olarak yeniden doldurulabilen harici bir pompaya veya implante edilmiş bir infüzyon pompasına bağlanması daha güvenli ve uygun olabilir. Implante edilen kateterler ve infüzyon pompaları, hastanın tahmini yaşam beklentisi üç ila altı aydan fazlaysa genellikle uygun maliyetli olarak kabul edilir. Gerektiğinde bolus dozajı için hasta kontrollü ve hem sabit hızlı hem de programlanabilir pompalar mevcuttur. Yaşam süresi günler ile haftalar arasında tahmin edilen hastalar için perkütan olarak bir kateter yerleştirilebilir ve doğrudan harici bir pompaya bağlanabilir. Epidural kalıcı olmayan kateterler bu durumdaki hastalar için daha az invaziv olması ile tercih edilebilir.

Fokal Ablatif Teknikler

Fokal ablatif tedavi yöntemleri (radyofrekans termokoagülasyon veya kriyoablasyon) orta ve şiddetli ağrı yakınması olan, yakınmanın bir veya iki bölge ile sınırlı ve ağrının anatomik lokalizasyonuna uygun kesitsel görüntülemelerde belirgin patolojinin tespit edilebilir olduğu ve metastatik lezyonun ablatif cihazların kullanımına uygun olan hastalarda tercih edilebilir (12). Di Staso ve ark. (21) radyofrekans ablasyonu takip eden radyoterapinin tek başına radyoterapiden daha güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir.

Cerrahi

Vertebra dışı patolojik kırığı olan hastalarda tedavinin amaçları ağrıyı hafifletmek, morbiditeyi düşürmek ve hastanın kalan ömrü boyunca işlevini ve iskelet bütünlüğünü optimal seviyeye çıkarmaktır. Genellikle internal fiksasyon ve enstrümantasyon ile tedavi edilir. Lezyonun lokalizasyonu, tipi, boyutu ve ağrı şiddetine dayanan Mirels (22) kriterlerine göre, 8 ve üzeri puan alan patolojik kırık için yüksek riskli hastalarda da profilaktik fiksasyon düşünülebilir (23).

Vertebra metastazına bağlı epidural/spinal kord kompresyonu veya mekanik instabilitesi olan hastalarda

da operasyon düşünülebilir. Kompresyon kırığı ve ağrılı vertebral kemik metastazları olan hastalar için vertebroplasti veya kifoplasti diğer seçeneklerdir. Vertebroplasti/kifoplasti genellikle semptomatik osteolitik spinal metastazlı, sağlam kemik korteksi olan ve epidural yayılımı olmayan, omurilik kompresyonu veya omuriliğe kemik fragmanlarının retropülsiyonu mevcut olmayan hastalar için uygundur (24,25)

Nöroablatif Teknikler

Nöroablasyon, ağrı sinyalinin daha üst santral sinir sistemi yapılarına ileten ağrı yollarının hasarlanması ve bozulması işlemidir. Bu bozulma, sinir, sinir kökü, sinir kök gangliyonları, omurilik, talamus veya beyin sapı zincirindeki herhangi bir seviyede veya kombinasyon şeklinde uygulanabilir.

Bu prosedürler, spinal metastatik hastalığı olanlar da dahil olmak üzere, birçok hastada denenmiş ve uzun vadede etkili bulunmuştur. En sık kullanılan prosedürlerden biri olan spinal kordotomi servikal veya torasik kord seviyesinde spinotalamik sistemin nöroablasyonu prensibine dayanır. İşlem, vücudun karşı tarafından gelen ağrının giderilmesini sağlar (10,26). Orta hat miyektomisi, talamotomi ve singulotomi kullanılan diğer nöroablatif yöntemlerdir.

Sonuç

Kemik kanseri ağrısı, ağrının oluşum mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar, geliştirilen tedavi yöntemleri ile her geçen gün daha başarılı tedavi ediliyor olsa da, günümüzde güncel bir sorun olarak önemini korumaktadır. Son yıllarda deneysel hayvan çalışmalarında kemik kanseri ağrı modellerinin başarılı bir şekilde kurulması, hem mekanizma hem de tedavi araştırmaları ile ilgili yeni bir platform sunmuştur. Bu platformda, ancak birkaç kanser türü metastazına bağlı hayvan modelleri ile olsa da ağrı mekanizması hakkında önemli bilgiler ortaya koymaktadır. Bu bilgilerin daha uygun tanı ve tedavi seçenekleri olarak kullanımı için daha çok çalışma ihtiyacı olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014 (Print). Lyon Cedex: IARC Nonserial Publication; 2014
2. Mantyh P. The science behind metastatic bone pain. Eur J Cancer 2006;4(Suppl):4-8.
3. Zhu XC, Zhang JL, Ge CT, et al. Advances in cancer pain from bone metastasis. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 4239-4245.

4. Mayadağlı A, Bulut G, Ekici K. Metastatik Kemik Tümörlerine Yaklaşım. *J Kartal TR* 2011;22:49-55.
5. Sayed D, Razavian S. Vertebroplasty, Kyphoplasty, and Sacroplasty. In: Gulati A., Puttanniah V., Bruel B., et al. editors. *Essentials of Interventional Cancer Pain Management*. Springer, Cham
6. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, et al. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer*. 2017;71:80-94.
7. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:557-565.
8. Krajnik M, Zyllicz ZB. Pain Assessment, Recognising Clinical Patterns, and Cancer Pain Syndromes. In: Hanna M, Zyllicz ZB. editors. *Cancer Pain*. Springer London; 2013:95-108.
9. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.
10. Ahmad, I, Ahmed, MM, Ahsraf, MF, et al. pain management in metastatic bone disease: a literature review. *Cureus*. 2018;10:e3286.
11. Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control* 2012;19:154-166.
12. Smith HS, Mohsin I. Painful boney metastases. *Korean J Pain*. 2013;26:223-241.
13. Schweiger V, Polati E, Paladini A, et al. Interventional Techniques in Cancer Pain: Critical Appraisal. In: Hanna M, Zyllicz ZB. editors. *Cancer Pain*. Springer London; 2013:231-247.
14. Kato A, Minami K, Ito H, et al. Oxycodone-induced analgesic effects in a bone cancer pain model in mice. *Oncology* 2008;74(Suppl 1):55-60.
15. Walker K, Medhurst SJ, Kidd BL, et al. Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain*. 2002;100:219-229.
16. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7). vii139-54.
17. Fitzgibbon DR, Loeser JD. Spine and Bone Pain. In: *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia, United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 303-313.
18. Chow E, Loblaw A, Harris K, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007;15: 643-647.
19. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2007;10:300-328.
20. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinale) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436-464.
21. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, et al. A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol* 2011;21: 2004-2010.
22. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop Relat Res* 2003;:4-13.
23. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2003;256.
24. Saliou G, Kocheida el M, Lehmann P, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain management in malignant fractures of the spine with epidural involvement. *Radiology* 2010;254:882-890.
25. Qian Z, Sun Z, Yang H, et al. Kyphoplasty for the treatment of malignant vertebral compression fractures caused by metastases. *J Clin Neurosci* 2011;18:763-787.
26. Jones B, Finlay I, Ray A, et al. Is there still a role for open cordotomy in cancer pain management?. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:179-184.