

Pojedyncza sesja i krótki kurs radioterapii w celach paliatywnych zwiększają ryzyko bólu przebijającego

Osamu Tanaka¹ (ABCDEF), Tomomi Kunieda² (AD), Yuzo Yamada² (CE), Yuko Yamada² (AF), Hironori Ichihashi² (F), Eiichi Yama² (AB), Masayuki Matsuo³ (AE)

¹ Oddział Radioterapii

² Wydział Usług Radioterapeutycznych, Szpital Miejski Gifu

³ Wydział Radiologii, Szkoła Medycyny, Uniwersytet Gifu

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy była analiza częstości występowania bólu przebijającego po radioterapii w paliatywnym leczeniu bolesnych przerzutów do kości oraz ocena (na podstawie opinii lekarza) czy pojedyncza sesja lub krótki kurs radioterapii zwiększają ryzyko wystąpienia takiej reakcji.

Materiał i metody. Do badania włączono 34 kolejnych pacjentów leczonych paliatywnie za pomocą radioterapii. Zastosowano następujące schematy leczenia: 8 Gy w jednej frakcji (n=5), 20 Gy w 5 frakcjach (n=11) oraz 30 Gy w 10 frakcjach (n=18). Ocenę przeprowadził radioterapeuta onkologiczny.

Wyniki. Ośmiu z 34 (24%) chorych doświadczyło bólu przebijającego na przestrzeni 3 dni (mediana; zakres 2–6 dni). Ból rozpoczął się zazwyczaj jeden dzień (mediana) po rozpoczęciu napromieniania (dzień 2; zakres 1–3 dni). Występowanie bólu przebijającego odnotowano u 2 z 5 (40%) oraz u 4 z 11 (36%) chorych, którzy otrzymali odpowiednio 8 Gy i 20 Gy. Z kolei w grupie 18 pacjentów napromienianych do dawki całkowitej 30 Gy ten rodzaj bólu obserwowano u 2 osób (11%).

Wnioski. Ból przebijający to częsta reakcja po napromienianiu zmian przerzutowych w kościach w celach paliatywnych. Zastosowanie jednej frakcji lub krótkiego kursu radioterapii może wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia tego typu reakcji.

Słowa kluczowe: ból przebijający, przerzuty do kości, radioterapia

Adres do korespondencji: Osamu Tanaka
Department of Radiation Oncology, Gifu Municipal Hospital
7-1 Kashima-cho, Gifu City, Gifu, Japan, 500-8513
Tel.: 058-251-1101; Fax: 058-252-1335
E-mail: c.bluered@gmail.com

Liczba słów: 1596 **Tabele:** 2 **Ryciny:** 0 **References:** 15

Received: 06.06.2017

Accepted: 14.06.2017

Published: 29.09.2017

WSTĘP

Rola radioterapii (RT) w łagodzeniu objawów przerzutów nowotworowych do kości jest dobrze znana. W tym celu stosuje się różne schematy leczenia, począwszy od zastosowania jednej frakcji w dawce 6–10 Gy do leczenia z wykorzystaniem wielu frakcji, zwykle 10 do dawki całkowitej 30 Gy. Optymalny schemat leczenia stanowi przedmiot dyskusji od ponad 20 lat [1–3]. Pierwsze randomizowane badanie oceniające skuteczność radioterapii z wykorzystaniem jednej frakcji w dawce 8 Gy w porównaniu do kilku frakcji (3 Gy x 10) opublikowano w 1986 roku [1]. Nie zaobserwowano wtedy różnic między tymi schematami w zakresie występowania i czasu trwania bólu. Choć w przypadku leczenia z zastosowaniem pojedynczej frakcji często konieczne jest powtórne napromienianie, taki schemat ma swoje dobrze udokumentowane zalety w postaci niższych kosztów leczenia oraz mniejszej liczby reakcji popromiennych w porównaniu do napromieniania w kilku frakcjach [2–11].

Epizody bólu przebijającego zgłaszano już wprawdzie jako potencjalną reakcję po radioterapii, ale zwykle nie był on dobrze udokumentowany. Ból przebijający występował w przypadku napromieniania całego ciała (*total body irradiation*, TBI) i po terapii radioizotopowej, ale rzadko w związku z leczeniem miejscowym. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia kanadyjskich, amerykańskich i holenderskich grup badawczych dotyczące występowania bólu przebijającego po radioterapii w paliatywnym leczeniu przerzutów do kości [12–14]. Loblaw i wsp. zaobserwowali tę reakcję na przestrzeni 3 dni (mediana) u 15 z 44 (34%) chorych. Ból przebijający obserwowano u 10 z 23 (44%) oraz u 5 z 21 (24%) chorych, którym podano odpowiednio 8 Gy w jednej frakcji i 20 Gy w 5 frakcjach [9]. Autorzy stwierdzili, że ból przebijający to częsta reakcja po napromienianiu zmian przerzutowych w kościach w celach paliatywnych. Leczenie z wykorzystaniem jednej frakcji

lub krótki kurs radioterapii mogą wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia bólu przebijającego. Wspomniani autorzy nie ocenili jednak częstości występowania tej reakcji po napromienianiu do dawki 30 Gy w 10 frakcjach. Podobnych badań nie przeprowadzono też w Japonii. Ponadto, ból przebijający najczęściej występuje po radioterapii stereotaktycznej (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT). Chiang i wsp. zaobserwowali tą reakcję u 68% pacjentów, najczęściej dzień po SBRT kręgosłupa [12]. Pan i wsp. z kolei podają, że reakcja taka wystąpiła u 23% chorych po SBRT kręgosłupa [9].

Przejściowe występowanie nasilonego bólu wkrótce po radioterapii paliatywnej jest zjawiskiem częstym i może stanowić problem, szczególnie u pacjentów napromienianych z zastosowaniem jednej frakcji. W niniejszym badaniu analizie poddano częstość występowania bólu przebijającego po radioterapii w paliatywnym leczeniu bolesnych przerzutów do kości oraz oceniono (na podstawie opinii lekarza) częstość występowania tej reakcji po zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem pojedynczej frakcji (9–11) oraz po krótkim i długim kursie radioterapii (odpowiednio: 20 Gy w 5 frakcjach i 30 Gy w 10 frakcjach).

MATERIAŁ I METODY

Charakterystyka pacjentów

Do badania włączono 34 kolejnych chorych z przerzutami do kości, których leczono z użyciem radioterapii wiązkami zewnętrznymi. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 1. Wszyscy chorzy podpisali formularz świadomej zgody na wypełnienie kwestionariu-

Tab. 1. Charakterystyka pacjentów (n=55)

Płeć	
Mężczyźni	15 (22%)
Kobiety	40 (78%)
Wiek	
Mediana	62
Zakres	27–74
Lokalizacja ogniska pierwotnego	
Pierś	27 (50%)
Okreźnica	10 (18%)
Kończyny	3 (5%)
Płuco	5 (9%)
Inne	8 (15%)
Nieznana	2 (4%)
Typ histopatologiczny	
Rak gruczołowy	41 (75%)
Mięsak	3 (5%)
Inne	11 (20%)
Stan sprawności (ECOG)	
0	31 (56%)
1	18 (33%)
2	6 (11%)

sza. Badanie zatwierdziła komisja bioetyczna Wydziału Radioterapii (H19-01). Kryteria wyłączenia obejmowały patologiczne złamania i ucisk rdzenia kręgowego. Do badania włączono głównie kobiety z rakiem piersi, ponieważ stanowią one większość chorych leczonych w naszym szpitalu. Chorym podano 8 Gy w jednej frakcji lub 20–30 Gy w kilku frakcjach. Schemat leczenia zależał od rokowania w danym przypadku. Leczenie z wykorzystaniem kilku frakcji zastosowano u chorych z dłuższym prognozowanym przeżyciem, a frakcję pojedynczą u chorych z gorszym rokowaniem. Niektórzy pacjenci otrzymywali jednoczesną terapię hormonalną lub leczenie bisfosfonianami, ale tych zmiennych nie brano pod uwagę w niniejszej analizie. U wszystkich wykonano trójwymiarową radioterapię konformalną.

Ocena nasilenia bólu

Tydzień po rozpoczęciu radioterapii pacjentów pytano czy miały miejsce epizody nasilonego bólu. W przypadku odpowiedzi twierdzącej radio-terapeuta onkologiczny wyjaśnił definicję bólu przebijającego jako dwupunktowy wzrost nasilenia bólu w skali od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy możliwy ból) w porównaniu z wartościami wyjściowymi bez zmniejszenia dawki środków przeciwbólowych lub jako zwiększenie dawki stosowanych środków przeciwbólowych o 25% (dziennie zastosowanie morfiny podawanej doustnie lub jej odpowiednika) bez spadku nasilenia bólu na skali punktowej. Jeśli pacjent spełniał kryteria tej definicji, uznano, że ból przebijający faktycznie wystąpił. Chorzy zgłaszający wyjściowe nasilenie bólu na poziomie 9 lub 10 punktów nie byli oceniani w badaniu. W celu odróżnienia bólu przebijającego od bólu postępującego, warunkiem koniecznym był powrót punktacji w skali nasilenia do wartości wyjściowej po ustąpieniu epizodu zaostżenia.

WYNIKI

Częstość występowania bólu przebijającego w odniesieniu do ilości frakcji i napromienianych obszarów przedstawia Tabela 2. Ośmiu z 34 (24%) chorych doświadczyło bólu przebijającego (spełniającego kryteria wyżej podanej definicji) na przestrzeni 3 dni (mediana; zakres 2–6 dni). Ból przebijający rozpoczynał się 1 dzień (mediana) po rozpoczęciu napromieniania (dzień 2; zakres 1–3 dni). Reakcja taka wystąpiła u 2 z 5 (40%) oraz u 4 z 11 (36%) chorych, którym podano odpowiednio 8 Gy i 20 Gy. Z kolei w grupie 18 pacjentów napromie-

nianych do dawki całkowitej 30 Gy bólu przebijającego doświadczyły 2 osoby (11%). Nie zaobserwowano wpływu napromienianej okolicy na występowanie tej reakcji.

OMÓWIENIE

Wyniki otrzymane w niniejszym badaniu są zbliżone do danych raportowanych przez Loblaw i wsp. odnośnie do leczenia z zastosowaniem jednej frakcji w dawce 8 Gy i 5 frakcji do dawki 20 Gy [9]. W cytowanej pracy ból przebijający wystąpił u 10 z 23 (44%) oraz u 5 z 21 (24%) chorych, którym podano odpowiednio 8 Gy w jednej frakcji i 20 Gy w 5 frakcjach. W naszym badaniu ten rodzaj bólu odnotowano u 2 z 5 (40%) oraz u 4 z 11 (36%) chorych, którzy otrzymali odpowiednio 8 Gy i 20 Gy. Z drugiej strony w naszym badaniu wzięto także pod uwagę schemat leczenia z zastosowaniem 10 frakcji do dawki całkowitej 30 Gy (długi kurs radioterapii) i w tym przypadku epizody bólu zgłaszało jedynie 11% (2 z 18) chorych. Niektóre badania wykazały, że RT z zastosowaniem niewielu frakcji stanowi czynnik ryzyka wystąpienia bólu przebijającego [2,6,9,14].

Jednak w naszym retrospektywnym badaniu oceniano niewielką liczbę pacjentów, a tylko pięciu z nich leczono z wykorzystaniem pojedynczej frakcji (8 Gy). W związku z tym nie udało się ustalić jednoznacznych wniosków. W tym celu należałoby przeprowadzić duże badania kohortowe w populacji japońskiej.

W niniejszym badaniu posługiwano się oceną badacza/lekarza. Zastosowanie tej metodyki w badaniach prowadzonych ostatnio jest nietypo-

we. Wybór tej metody podyktowany był faktem, że systemy samooceny pacjentów, takie jak punktowe skale zatwierdzone przez ASTRO, CARO i inne międzynarodowe towarzystwa, nie są w pełni jednoznaczne. Ważne jest, aby zarówno pacjent, jak i lekarz ocenili występujące epizody bólu. W związku z ograniczonymi danymi odnośnie do charakterystyki pacjentów nie można było precyzyjnie określić liczby chorych z mnogimi przerzutami do kości stosujących terapię hormonalną, leczenie bisfosfonianami lub chemioterapię w czasie napromieniania. Należało określić liczby chorych dla każdego poziomu w skali oceny bólu oraz pacjentów stosujących doustnie morfinę lub NLPZ-y przed napromienianiem.

W badaniu prospektywnym dotyczącym bólu przebijającego, Chow i wsp. ocenili 88 pacjentów, którzy udostępnili informacje na temat stopnia nasilenia bólu i dziennego stosowania leków przeciwbólowych na przestrzeni 2 tygodni [8]. Większość z nich leczono za pomocą jednej lub pięciu frakcji napromieniania (6% otrzymało dziesięć frakcji). Ból przebijający definiowano jako wzrost nasilenia bólu o ≥ 2 punkty w skali od 0 do 10 bez zwiększenia dawki stosowanych leków przeciwbólowych bądź jako zwiększenie dawki leków przeciwbólowych o $\geq 25\%$ bez zmniejszenia punktacji w skali nasilenia bólu. Pomimo zastosowania takiej samej definicji jak w naszym badaniu, autorzy ci zaobserwowali rzadsze występowanie bólu przebijającego: 14,0 vs 15,6% odpowiednio dla pacjentów leczonych z wykorzystaniem jednej frakcji i kilku frakcji RT. Ponadto, ból wystąpił jedynie u jednego z pięciu (20%) chorych, którzy otrzymali 10 frakcji do dawki 30

Tab. 2. Metoda napromieniania a częstość występowania bólu przebijającego

Dawka promieniowania	Liczba	Ból przebijający		Lokalizacja
		Tak	Nie	
8 Gy w jednej frakcji	5 (4)*	2 (40%)	3	Kręgosłup 2
20 Gy w 5 frakcjach	11	4 (36%)	7	Kręgosłup 3 Miednica 1
30 Gy w 10 frakcjach	39	2 (5%)	37	Kręgosłup 2
Łącznie	55	8 (15%)	47	
Obszar napromieniany		Tak	Nie	
Kręgosłup	23	4 (15%)	19	
Kończyny	12	3 (25%)	9	
Miednica	11	1 (9%)	10	
Inne	9	0 (0%)	9	

* Deksametazon w dawce 6 mg przez 3 dni rozpoczynając od dnia napromieniania podano czterem chorym w celu zapobiegania bólom przebijającym. Epizodów bólu nie obserwowano u żadnego z tych chorych

Gy. W naszym badaniu ból przebijający wystąpił u dwóch z 18 (11%) chorych, którzy otrzymali 10 frakcji do dawki 30 Gy.

Różnice wynikają z zastosowanej definicji bólu przebijającego oraz charakterystyki chorych. Populacja oceniana w naszym badaniu składała się głównie z chorych na raka gruczołowego sutka (47%). Pacjentki z rakiem piersi nierzadko wymagają terapii hormonalnej, która mogła wpłynąć na uzyskane wyniki. Ponadto, w dwóch poprzednich badaniach [2, 9] uwzględniono analizę opartą na samoocenie pacjenta, a nasza praca bazowała na ocenie lekarza. Mogło to wpłynąć na zawyżenie bądź zaniżenie występowania epizodów bólu. Wielu chorych w naszej grupie badanej leczono bisfosfonianami po rozpoznaniu przerzutów do kości. Taka terapia łagodzi ból kości związany z przerzutami nowotworowymi, ale tego czynnika nie wzięto pod uwagę w naszej analizie. Ponadto bardziej wiarygodne porównanie dawek 8 Gy i 20 Gy z dawką 30 Gy umożliwiłoby istnienie różnic w wielkości napromienianych pól.

Przedstawione wyniki wskazują, że częstość występowania bólu przebijającego jest kontrowersyjna. Jednak fakt, że epizody bólu miały miejsce, w szczególności po radioterapii z wykorzystaniem pojedynczej frakcji, jest niekwestionowany. Chow i wsp., w pilotażowym badaniu w grupie pacjentów leczonych z powodu przerzutów do kości za pomocą jednej frakcji napromieniania (8 Gy), podają, że chorzy przed

radioterapią stosowali deksametazon w dawce 8 mg [10]. U dziesięciu z 33 chorych odnotowano postępujące pogarszanie się bólu w czasie całego 10-dniowego okresu obserwacji. Ból przebijający w tym okresie zgłaszało ośmiu chorych (24%). Autorzy stwierdzili, że deksametazon może być skutecznym środkiem zapobiegającym bólowi przebijającemu po radioterapii w paliatywnym leczeniu zmian przerzutowych do kości. W naszym badaniu deksametazon zastosowano u dwóch chorych po wystąpieniu epizodu bólu. Pacjentom tym udało się uniknąć czasowego nasilenia dolegliwości po przyjęciu tego leku. Stosowanie deksametazonu po wystąpieniu epizodu bólu może być uzasadnione, jednak wiąże się z pewnym dyskomfortem dla chorych, szczególnie tych leczonych pojedynczą frakcją napromieniania, spowodowanym koniecznością powrotu do szpitala po ten lek. Dlatego też, biorąc pod uwagę komfort pacjenta i aspekty ekonomiczne, profilaktyczne podanie deksametazonu może być uzasadnione.

Podsumowując, postęp w dziedzinie radioterapii sprawił, że bardziej precyzyjne leczenie z zastosowaniem krótkich kursów napromieniania stało się łatwiejsze. Istotność stosowania deksametazonu w dawce profilaktycznej wykazali Westhoff i wsp. w randomizowanym, kontrolowanym badaniu [13]. Podanie tego leku sterydowego w dawkach profilaktycznych jest również konieczne u pacjentów japońskich leczonych z zastosowaniem krótkiego kursu radioterapii.

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Kirkbride PA, Bezjak A, Pater J et al (2000) Dexamethasone for the prophylaxis for radiation-induced emesis: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Phase III Study. <i>J Clin Oncol</i> 18(9):1960–1966 2. Chow E, Ling A, Davis L et al (2005) Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases. <i>Radiother Oncol</i> 75:64–69 3. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T (2003) On behalf of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 55:594–605 4. Price P, Hoskin P, Easton D, Austin D, Palmer SC, Yarnold JR (1986) Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. <i>Radiother Oncol</i> 6:247–255 5. Koswig S, Budach V (1999) Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fraction (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study (German). <i>Strahlenther Onkol</i> 175:500–508 6. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR et al (1997) Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schemes. <i>Radiother Oncol</i> 45:109–116 7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al (1996) Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. <i>J Clin Oncol</i> 14:1756–1764 8. Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH (2002) International consensus on palliative radiothera- | <ol style="list-style-type: none"> py endpoints for future clinical trials in bone metastases. <i>Radiother Oncol</i> 64:275–280 9. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P et al. (2007) Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. <i>Support Care Cancer</i>. 15(4):451-5. 10. Chow E, Loblaw A, Harris K et al, (2007) Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a pilot study. <i>Support Care Cancer</i>. ;15(6):643-7. 11. Hird A, Zhang L, Holt T et al (2009) Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i>. ;21(4):329-35. 12. Pan HY, Allen PK, Wang XS et al. Incidence and predictive factors of pain flare after spine stereotactic body radiation therapy: secondary analysis of phase 1/2 trials. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 2014 Nov 15;90(4):870-6. 13. Westhoff PG, de Graeff A, Geerling JI et al, Dexamethasone for the prevention of a pain flare after palliative radiotherapy for painful bone metastases: a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. <i>BMC Cancer</i>. 2014 May 20;14:347. 14. Hird A, Chow E, Zhang L et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 2009 Sep 1;75(1):193-7. 15. Chiang A, Zeng L, Zhang L et al. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i>. 2013 Jul 15;86(4):638-42. |
|---|--|