

Jinekolojik malignite tanılı hastalarda pelvik radyoterapi sonrası yetersizlik kırığı oluşumu

Insufficiency fractures following pelvic radiotherapy of gynecologic malignancies

Sevim ÖZDEMİR,¹ Beyza AYKUT,² Eda ÖZER,¹ Arzu ERGEN,¹ Fatih KANTARCI,² İsmet ŞAHİNLER¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ

Bu yazıda, pelvik radyoterapi uygulanmasına bağlı olarak gelişen yetersizlik kırıklı (YK) olgular değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Jinekolojik malignite tanısı ile pelvik radyoterapi uygulanması sonrası YK gelişen 9 hasta incelendi. Bu hastaların yaş, menopoz durumu, eksternal pelvik radyoterapi dozu, YK gelişen alan ve gelişme süresi, uygulanan tedavi, tedaviye cevap süresi ve hastaya ait risk faktörleri incelendi.

BULGULAR

Ortalama yaş 54 idi (dağılım, 35-68 yaş). Beş hasta postmenopozikti ve beşinde osteoporoz vardı. Ortalama takip ve YK gelişme süreleri sırasıyla 49 ve 26.8 ay idi. Sekiz hastada YK alanı sakroiliyak eklem iken diğer bir hastada sakrum yerleşimliydi. Sekiz hastada başlangıç şikâyeti pelvik ağrıydı. Bir hasta asemptomatikti. YK oluşum süreleri 6-156 ay arasında değişmekteydi. İstirahat ve semptomatik medikal tedavi sonrası hastaların başlangıçta ortalama 7 olan VAS skoru 2'ye geriledi. Tedaviye yanıt süresi 3.4 ay (dağılım, 1-8 ay) olarak bulundu.

SONUÇ

Pelvik radyoterapi sonrası pelvik ağrı gelişen hastalarda radyoterapinin geç komplikasyonu olarak YK mutlaka akla getirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Eksternal pelvik radyoterapi; jinekolojik malignite; pelvik ağrı.

OBJECTIVES

In this article, insufficiency fractures (IF) after pelvic radiotherapy were examined.

METHODS

We studied nine gynecologic malignancy patients who underwent pelvic radiotherapy. Patients' ages, menopausal status, external pelvic radiotherapy dose, IF localization area and development time, treatment, and treatment response time were investigated.

RESULTS

The mean age was 54 years. Five patients were postmenopausal, and five patients had osteoporosis. The mean follow-up and development period of IF were 49 and 26.8 months, respectively. The IF field was located in the sacrum in 8 patients and the sacroiliac joint in 1 patient. Pelvic pain was the initial complaint in 8 patients. One patient was asymptomatic. IF formation time ranged from 6-156 months. After symptomatic medical therapy and resting, the visual analogue scale (VAS) score decreased from 7 initially to 2. Treatment response time was 3.4 months.

CONCLUSION

IF should be considered as a late complication of external radiotherapy in patients experiencing pelvic pain after pelvic radiotherapy.

Key words: External pelvic radiotherapy; gynecologic malignancy; pelvic pain.

Yetersizlik kırığı (YK) elastik direncin düşük olduğu, demineralize, zayıf yapıları kemiklerde görülür.^[1,2] Kemik yapısının fizyolojik aktivite streşiyle baş edemediği durumlarda meydana gelir. Başta sakrum olmak üzere sakroiliyak bileşke ve iliak kemikler gibi vücudun ağırlık taşıyan yapıları YK'nin en sık görüldüğü yerlerdir. Osteoporoz, uzun süre kortikosteroid kullanımı ve radyoterapi başlıca risk faktörleridir.

Bu çalışmada, jinekolojik kanser nedeniyle pelvik radyoterapi uygulanmış hastalarda görülen YK olguları incelendi ve literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

GEREÇ VE YÖNTEM

Jinekolojik malignite tanısı ile pelvik radyoterapi uygulaması sonrası YK gelişen 9 hasta incelendi. YK gelişen hastaların yaş, menapoz durumu, primer tümör tanısı, tümör evresi, cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, hastanın kemoterapi alıp al-

madığı, eksternal pelvik radyoterapi (EPRT) dozu, YK gelişen alan ve gelişme süresi, uygulanan tedavi ve tedaviye cevap süresi, hastaya ait risk faktörleri kayıt edildi.

Bu hastalara 15 MV foton ışınıyla lineer hızlandırıcı cihazında pelvik box tekniği ile 1.8 Gy/fraksiyondan, 25-28 fraksiyonda 45-50.4 Gy eksternal radyoterapi haftanın beş günü uygulandı. Dört hastaya eksternal radyoterapi ile eş zamanlı haftalık 40 mg/m² sisplatin kemoterapisi uygulandı. Sonrasında dört hastaya high-dose-rate brakiterapi (gammamed-HDR) ile haftada 2 kez 5.5 Gy/fraksiyondan 5 fraksiyonda 27.5 Gy ve 4 hastaya 5 Gy/fraksiyondan 3 fraksiyonda 15 Gy haftada 1 kez olmak üzere intrakaviter radyoterapi uygulandı.

BULGULAR

Medyan yaş 54 idi (dağılım, 35-68 yaş). İki hasta premenapozik iken diğer hastalar postmenapozikti. Beş hasta serviks kanseri, dört hasta ise

Tablo 1

Hastalara ait klinik ve patolojik özellikler, tedavi ve izlem parametreleri

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Yaş	50	60	62	40	35	54	68	53	60
Menapoz durumu	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Kanser Evre	Serviks IB2	Serviks IIB	Serviks IIB	Serviks IIB	Serviks IIA	Endometriyum IB	Endometriyum IIA	Endometriyum IIA	Endometriyum IC
Cerrahi	-	-	-	-	-	TAH+BSO+ PLND	TAH+BSO+ PLND	TAH+BSO+ PLND	TAH+BSO+ PLND
KT	+	+	+	+	-	-	-	-	-
EPRT dozu (Gy)	45	45	45	45	45	45	45	50.4	50.4
ICRT	27.5	27.5	27.5	27.5	15	15	15	15	15
Alan	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem	Sakrum	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem	Sakroiliyak eklem
İzlem	28	70	50	42	28	15	12	164	32
YK oluşum süresi (ay)	11	6	7	35	6	7	6	156	8
Tedaviye cevap süresi	3	4	5	-	2	3	4	3	-
Predispozan faktör	Osteoporoz	Osteoporoz	Osteoporoz	-	-	-	Osteoporoz	-	Osteoporoz

KT: Kemoterapi; EPRT: Eksternal pelvik radyoterapi; ICRT: İntrakaviter radyoterapi; YK: Yetersizlik kırığı; TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: Bilateral salpingo-ooferektomi; PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu; Gy: Gray.

endometriyum kanseri tanısı aldı. Serviks kanseri tanılı hastaların tümör evreleri üç hastada 2b, diğer iki hastada 1b2 ve 2a olarak saptandı, bu hastalara primer kemoradyoterapi uygulandı. Endometriyum kanseri tanılı hastalardan ikisinin evresi 2a, birinin evresi 1b olup bu hastalara cerrahi tedavi olarak total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Sonrasında üç hastaya adjuvan eksternal ve intrakaviter radyoterapi ve bir hastaya sadece eksternal radyoterapi uygulandı.

Kortikosteroid kullanımı hikayesi olguların hiçbirinde yoktu. Beş hastada osteoporoz vardı. Ortalama takip ve YK gelişme süreleri sırasıyla 49 ve 26.8 ay olarak saptandı. Sekiz hastada YK alanı sakroiliyak eklem iken diğer 1 hastada sakrum yerleşimi vardı. Tanı pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konuldu. Hastalara ait klinik ve patolojik özellikler, tedavi ve takip parametreleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Ağrı değerlendirmesi için görsel analog skala (Visual Analogue Scale-VAS: 0-Ağrı yok, 10-Dayanılmaz ağrı var) kullanıldı. İstirahat ve semptomatik medikal tedavi (analjezik ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) sonrası hastaların başlangıçta ortalama 7 olan VAS skorunun 2’ye gerilediği görüldü. Tedaviye yanıt süresi 3.4 ay (dağılım, 1-8 ay) olarak bulundu. Metastaz araştırması sonucunda bir hastada böbrek metastazı, bir hastada ise lomber vertebra metastazı görüldü.

TARTIŞMA

YK, mineralizasyon kaybı ve buna bağlı olarak elastik direncin azaldığı kemik yapı üzerine fizyolojik stresin binmesi sonucu oluşabilen bir durumdur. YK ilk kez 1982 de Lourie tarafından tanımlanmıştır.^[3] Bu çalışmada spontan YK gelişen üç osteoporotik hasta bildirilmiştir. YK oluşumunda mekanizma kemik yapımının azalması ve rezorbsiyonunun artması sonucu oluşan kemik kaybıdır. Radyasyonun YK gelişmesindeki rolü kemik yapılar üzerine olan direkt ve indirekt etkilerine bağlıdır.^[4,5] Direkt etki ile bir yandan osteoblast, osteoklast ve osteositleri yok edip asellüler matris oluştururken diğer yandan kemik mineralizasyonunda görevli olan kollajen üretimini ve alkalin

fosfataz seviyesini düşürerek osteopeniye neden olur.^[6] İndirekt etki ile mikrovaskülarizasyon hasarı yaparak vasküler değişikliklere neden olur.^[7,8] Kemik radyasyon tolerans dozu 65-70 Gy olup tolerans; hastanın yaşına, tedavi alanının genişliğine, fraksiyon dozuna ve toplam doza bağlıdır. Yine kemoterapötik ajanlardan adriamisin, cisplatin ve vinkristin osteonekrozu indükleyebilme özelliklerinden dolayı radyoterapi ile eşzamanlı kullanıldıklarında yetmezlik fraktürü gelişme riskini arttırmaktadırlar.^[9]

YK en sık olarak östrojen yetersizliğine bağlı osteoporoz riski olan, postmenapozal yaşlı kadınlarda görülür.^[10-13] Diğer predispozan faktörler; metastatik neoplazmlar, sigara, romatoid artrit, düşük vücut ağırlığı, heparin kullanımı, kalça cerrahisi sonrası mekanik değişiklikler, diyabet, renal yetersizlik^[14,15] gibi hastaya bağlı etmenler olabileceği gibi, ışınlanan volüm, radyoterapi dozu, radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanımı^[16] gibi tedaviye bağlı etmenler de olabilir. Bizim hastalarımızda postmenapoz ve osteoporoz gözlemlendi.

Travma hikayesi olmaksızın gelişen pelvik ağrı en sık görülen başlangıç semptomudur. Radyoterapi sonrası zaman uzadıkça YK prevelansı artar. Klinik yakınmalar radyoterapi bitiminden sonraki ayda görülebileceği gibi 190 ay gibi oldukça geç bir dönemde de görülebilir.^[17,18] Bizim hastalarımızın yedisinde başlangıç şikayeti pelvik ağrıydı. Bir hasta asemptomatikti. YK oluşum süreleri 6-156 ay arasında değişmekteydi.

Klinik semptomlar kemik metastazı ve osteoporoz kaynaklı kemik ağrısıyla karışabilir. Bu durumda ayırıcı tanı radyolojik bulgularla yapılır. Direkt grafi bulguları çoğu zaman tanımlayıcı olmamakla birlikte, kronik pelvik ağrılı ve YK klinik şüphesi olan hastaya yapılacak ilk radyolojik inceleme direkt grafidir. Sintigrafide ise kırık alanında artmış radyonüklid aktivitesi vardır.^[4,8] Ancak, metastaz ve osteoartrit de aynı tabloyu oluşturur. Bazen sakroiliyak bileşkede bilateral ve simetrik tutulum gözlenir. H şekli veya kelebek görünümü YK için karakteristiktir. Bilgisayarlı tomografide (BT) kemik pencerede kırık hattı, kortikal destrüksiyon veya kırığın yumuşak doku dansitesiyle yer değiştirdiği görülür. Bu görünüm metastazlarda da vardır.

MRG, YK tanısında altın standart görüntüleme yöntemidir. T1 kontrastlı ve T2 pencerede kırık hattı ve etrafında kemik iliği ödemi görülür.^[5] Ayırıcı tanıda metastazla karışabilir. Ancak, kitle lezyonun olmaması ve kırık hattının varlığı ile metastazdan ayrılır. YK tanısında en önemli ölçüt osteolizis ve metastaz olmaksızın görülen kırık hattıdır.^[6,7,17] Hastalarımızın hepsine tanı MRG ile konulmuştur (Şekil 1a, b, c). Blomlie ve ark.^[5] pelvik radyoterapi sonrası MRG ile YK tanısı konan 16 vakada patolojik bulguları tarif etmiştir. Bu hastaların beşinde predispozan faktör olarak kemoterapi, birinde steroid kullanım öyküsü bildirilmiştir. Abe ve ark.^[4] endometriyum kanseri tanısıyla pelvik radyoterapi alan 80 hastanın tüm vücut sintigrafisini incelemiş, 27 hastada YK saptamıştır. Tamamı postmenapozik olan hastaların 21'inde pelvik ağrı mevcutken 6 hasta asemptomatiktir. Bu hastaların hiçbirinde radyoterapi öncesi pelvik travma, cerrahi girişim veya kortikosteroid kullanma hikayesi yoktur.

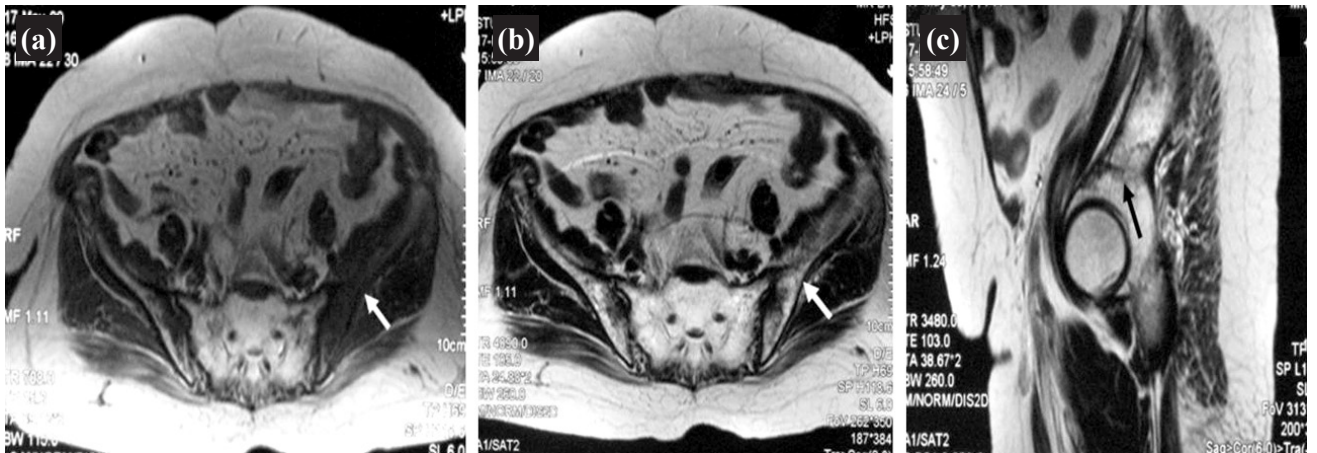
Histolojik bulgular; hemoraji ve fibrozis olup bunlar osteomyelit, osteokondrom gibi bulgularla karışabilir.^[9] Düşük tanı değeri olması, yüksek osteonekroz ve kırık riskinden dolayı biyopsi tercih edilmez. Hastalarımızın hiçbirine biopsi yapılmamıştır.

Oh ve ark.^[18] 557 hastayı incelemiş ve 83 hastada medyan 13 ay sonra YK geliştiğini bildirmiştir. En sık tutulan alan sakroiliyak bileşke olup 1 ile

32 ay arasında tedaviye cevap alınmıştır. Başlangıç semptomu 48 hastada pelvik ağrı iken geri kalanlar asemptomatiktir. Hastalar konservatif tedavi edilmiş, 11 hastada şiddetli ağrıdan dolayı narkotik analjezik ihtiyacı doğmuştur. İleri yaş, düşük vücut ağırlığı, radyoterapi dozunun 50.4 Gy'den büyük olması risk faktörü olarak belirtilirken, kemoterapi eklenmesinin herhangi bir önemi saptanmamıştır. Tüm bu çalışmalarda en sık yerleşim yeri sakroiliyak bileşke bölgesi olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da sakroiliyak bileşke bölgesi en sık yerleşim yeriydi.

Osteoporoz YK gelişiminde yaygın olarak görülen, önlenabilir bir risk faktörüdür. Bu nedenle tedavi öncesi kemik yoğunluğu ölçümü YK riskini değerlendirmek için önemlidir. Osteoporoz tedavisinde östrojen, kalsitonin, bifosfanatlar, K ve D vitaminleri kullanılır. YK riskinin azaltılmasında ikinci önemli yaklaşım ise sakrum ve pubik kemikler için radyasyon toksisitesinin azaltılmasıdır. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ve 3 boyutlu konformal radyoterapi tekniklerinin kullanılması ile ışınlanan normal doku hacmini ve normal dokunun aldığı dozu azaltmak mümkün olabilmektedir. Bu bağlamda radyasyon hasarından koruyucu amifostin (WR2721) gibi ajanların kullanımı da söz konusudur.

Tedaviyi NSAİ ilaç kullanımı, istirahat, rehabilitasyon egzersizlerinden oluşan konservatif yakla-



Şekil 1. (a) T1 ağırlıklı aksiyel MRG incelemesinde sol iliyak kanatta hipointens diffüz sinyal artışı (beyaz ok) izleniyor, (b) T2 ağırlıklı aksiyel MRG kesitinde aynı bölgede diffüz hiperintens sinyal artışı (beyaz ok) dikkati çekiyor, (c) Sagittal T2 ağırlıklı kesitte sol iliyak kanatta lineer fissür hattı (ok) görülüyor.

şimler oluşturur. Semptomlar 1 ile 32 ay arasında düzelmektedir. Çalışmamızda semptomatik olan 8 hastanın önerilen tedavilere ortalama cevap süresi 3.4 aydır.

Sonuç olarak, YK tanısının konulması önemlidir. Yanlış tanı konması durumunda uygun olmayan, hatta kontrendike olan invaziv ve pahalı tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu nedenle hastanın kliniği önemli olup önceden pelvik radyoterapi uygulanmış olan hastalar dikkatlice incelenmelidir. Gecikmiş tanı ise derin ven trombozu, pulmoner emboli, depresyon, kemik rezorbsiyonunun ve kalsiyum atılımının artması gibi immobilite kaynaklı komplikasyonlara neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, Choi SH, Jung JY, Oh D, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(4):987-94.
2. Lundin B, Björkholm E, Lundell M, Jacobsson H. Insufficiency fractures of the sacrum after radiotherapy for gynaecological malignancy. *Acta Oncol* 1990;29(2):211-5.
3. Lourie H. Spontaneous osteoporotic fracture of the sacrum. An unrecognized syndrome of the elderly. *JAMA* 1982;248(6):715-7.
4. Abe H, Nakamura M, Takahashi S, Maruoka S, Ogawa Y, Sakamoto K. Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: evaluation with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158(3):599-602.
5. Blomlie V, Lien HH, Iversen T, Winderen M, Tvera K. Radiation-induced insufficiency fractures of the sacrum: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993;188(1):241-4.
6. Yoshioka H, Nakano T, Kandatsu S, Koga M, Itai Y, Tsujii H. MR imaging of radiation osteitis in the sacroiliac joints. *Magn Reson Imaging* 2000;18(2):125-8.
7. Fu AL, Greven KM, Maruyama Y. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1994;17(3):248-54.
8. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338(11):736-46.
9. Moreno A, Clemente J, Crespo C, Martínez A, Navarro M, Fernández L, et al. Pelvic insufficiency fractures in patients with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):61-6.
10. Casey D, Mirra J, Staple TW. Parasympyseal insufficiency fractures of the os pubis. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142(3):581-6.
11. De Smet AA, Neff JR. Pubic and sacral insufficiency fractures: clinical course and radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145(3):601-6.
12. Huh SJ, Kim B, Kang MK, Lee JE, Lim DH, Park W, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic irradiation in uterine cervix cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(3):264-8.
13. McCarthy B, Dorfman HD. Pubic osteolysis. A benign lesion of the pelvis closely mimicking a malignant neoplasm. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(251):300-7.
14. Mumber MP, Greven KM, Haygood TM. Pelvic insufficiency fractures associated with radiation atrophy: clinical recognition and diagnostic evaluation. *Skeletal Radiol* 1997;26(2):94-9.
15. Howland WJ, Loeffler RK, Starchman DE, Johnson RG. Postirradiation atrophic changes of bone and related complications. *Radiology* 1975;117(3 Pt 1):677-85.
16. Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density. *Med Pediatr Oncol* 2003;41(3):208-11.
17. Jenkins PJ, Montefiore DJ, Arnott SJ. Hip complications following chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7(2):123-6.
18. Oh D, Huh SJ, Nam H, Park W, Han Y, Lim do H, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: analysis of risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1183-8.