

Bone Pain Palliative Therapy: The Role of Samarium (Sm)-153 in Bone Metastatic Tumor*

BAGASWOTO POEDJOMARTONO

Department of Radiology Faculty of Medicine-GMU/Dr. Sardjito GH, Jogjakarta, Indonesia

* Dipresentasikan pada Kongres Perhimpunan Kedokteran Nuklir (PKNI) ke-6 dan Perhimpunan Biologi dan Kedokteran Nuklir (PKBNI) ke-8, tanggal 4-6 Desember 2008, di Hotel Aston Tropicana, Bandung, Indonesia

ABSTRACT

Radionuclide treatment and palliative management of cancer currently becoming quite common. It has been widely accepted in the area with high prevalence of cancers, such as of the use of Radioiodine (RAI) for well differentiated thyroid cancer, Strontium (Sr)-89 and Samarium (Sm)-153 to control the pain in the affected of bone in the latest stage of cancer. Sm-153 EDTMP has a good effect in the treatment of patients with bone metastasis tumors. Almost patients have pain relieved or decreases of bone pain within 24 hours to 3 days post injection. There was a few side effect reported in patients with non-specific headache apparent in 24 hours post injection. This paper will discuss and evaluate the therapeutic and palliative effect of Sm-153 EDTMP in patients with bone metastasis.

Key words: Bone Metastasis – Bone Pain – Sm-153 EDTMP.

ABSTRAK

Pengobatan kanker dengan radioisotop, baik untuk terapi maupun paliatif, sudah sering dilakukan. Hal ini sudah banyak digunakan di daerah-daerah dengan angka prevalensi kanker tinggi, misalnya penggunaan radioiodine (I-131) untuk kanker tiroid deferensiasi baik dan Strontium(Sr)-89 serta Samarium(Sm)-153 untuk mengontrol rasa nyeri pada tulang yang terkena metastasis keganasan kanker. Sm-153 EDTMP mempunyai efek yang baik untuk mengobati pasien dengan metastasis ke tulang. Hampir semua pasien merasakan adanya penurunan rasa nyeri tulang dalam 24 jam sampai 3 hari setelah pemberian Sm-153 EDTMP. Sangat sedikit efek samping yang dilaporkan, di antaranya adanya sakit kepala ringan yang muncul dalam 24 jam setelah suntikan intravena Sm-153 EDTMP. Makalah ini akan membahas dan mengevaluasi efek terapeutik dan paliatif dari Sm-153 EDTMP pada pasien dengan keganasan yang bermetastasis ke tulang.

Kata kunci: metastasis tulang, nyeri tulang, Sm-153 EDTMP

KORESPONDENSI:

dr. Bagaswoto
Poedjomartono, Sp. Rad,
SpKN, Mkes,
Departemen Radiologi
FKUGM RS. Dr. Sardjito
Jogjakarta.
Hp. 0811269283

PENDAHULUAN

Penggunaan radionuklida untuk mengobati penyakit sudah banyak ditemui, di antaranya Iodium-131 untuk terapi kanker tiroid. Pandangan masyarakat tentang terapi menggunakan radionuklida atau radioisotop oleh dokter sekarang ini menjadi sangat penting. Ada temuan bahwa terapi dengan radionuklida mempunyai kontribusi yang signifikan dalam manajemen berbagai kondisi klinis, terutama dalam bidang onkologi, baik kuratif maupun paliatif.^{3,4} Telah digunakannya terapi radionuklida oleh dokter merupakan hal yang sangat penting, terutama di daerah-daerah tertentu yang mempunyai jenis keganasan khas. Misalnya, di daerah yang

mempunyai angka insiden kanker tiroid, pengobatan dengan Radioiodine (RAI) menjadi sangat relevan. Sedangkan di daerah yang mempunyai insidens kanker payudara, pengobatan dengan Strontium-89 (Sr-89) dan Samarium (Sm-153) menjadi lebih relevan untuk menanggulangi timbulnya rasa sakit tulang pada pasien dengan stadium lanjut yang dijumpai adanya metastasis pada sistem tulang, baik *single* maupun *multiple*. Hal ini terjadi karena terapi dengan radionuklida dapat membantu mengurangi rasa sakit akibat kerusakan pada tulang karena metastasis, misalnya pada metastasis kanker prostat. Terapi dengan radionuklida dalam bidang onkologi mempunyai peran ganda, baik paliatif maupun kuratif. Sebagai contoh, terapi dengan Sm-153 untuk rasa sakit tulang pada tumor metastasis tulang merupakan peran paliatif, sedangkan terapi dengan I-131 pada kanker tiroid merupakan peran kuratif.

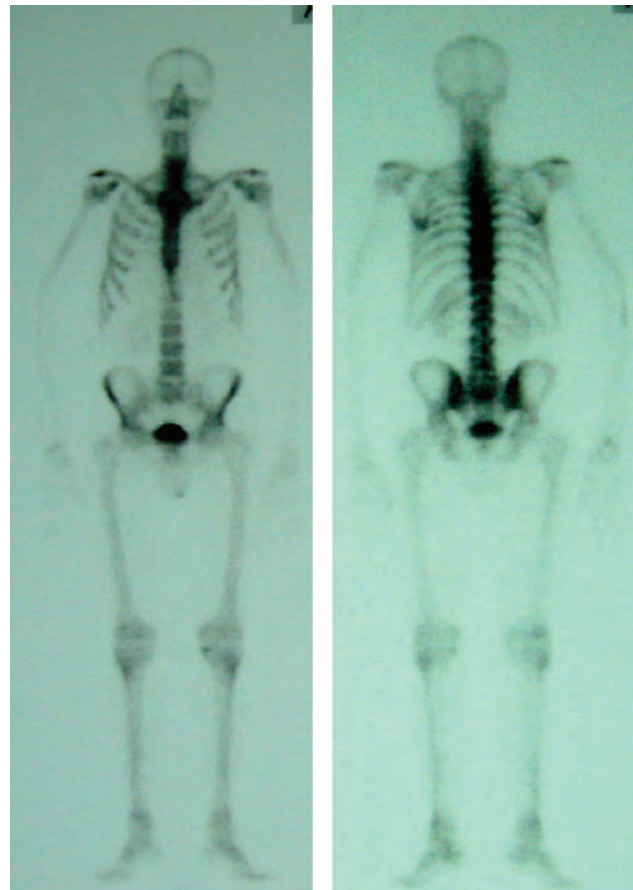
Dalam makalah ini akan dibicarakan mengenai peran paliatif dan kuratif dari Samarium-153 EDTMP (ethylenediaminetetramethylenephosphonate) dalam membantu mengurangi rasa sakit tulang dan menghambat pertumbuhan tumor yang bermetastasis ke tulang.

MATERI DAN METODE

Dilakukan pendataan dan evaluasi terhadap rekam medis pasien kanker yang telah mendapatkan terapi Sm-153 EDTMP dengan dosis 30 mCi di Pelayanan Kedokteran Nuklir RSU Dr. Sardjito, Jogyakarta, dari Januari 2005 – Januari 2007. Dari rekam medis diperoleh dan dicatat data mengenai jumlah pasien, jenis kelamin, jenis kanker, jumlah fokus metastasis dan keadaannya setelah pemberian Sm-153 EDTMP, respons obat terhadap rasa sakit, efek samping obat, serta ada tidaknya aktivitas hepar. Kemudian dilakukan analisis secara deskriptif. Sebelum pasien diterapi, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan laboratorium darah rutin, fungsi hati, dan fungsi ginjal serta skening tulang dengan Tc-99m MDP. Pasien dalam keadaan hidrasi yang baik. Terapi Sm-153 EDTMP diberikan secara intravena dan dijaga untuk tidak terjadi ekstrasvasasi dalam dosis 37 MBq/kg. Di RSUP Dr. Sardjito pada umumnya diberikan dalam dosis antara 20-30 mCi, meskipun dapat diberikan sampai 50 mCi, tergantung pada berat badan pasien. Sebaiknya dilakukan skening tulang pada 24 jam setelah terapi. Pasien dengan inkontinensia urine harus dipasang kateter sebelum dilakukan pengobatan. Tindak lanjut terhadap pasien dilakukan sekurang-kurangnya sampai 8 minggu setelah terapi. Pada umumnya pasien kontrol setiap 2 minggu.

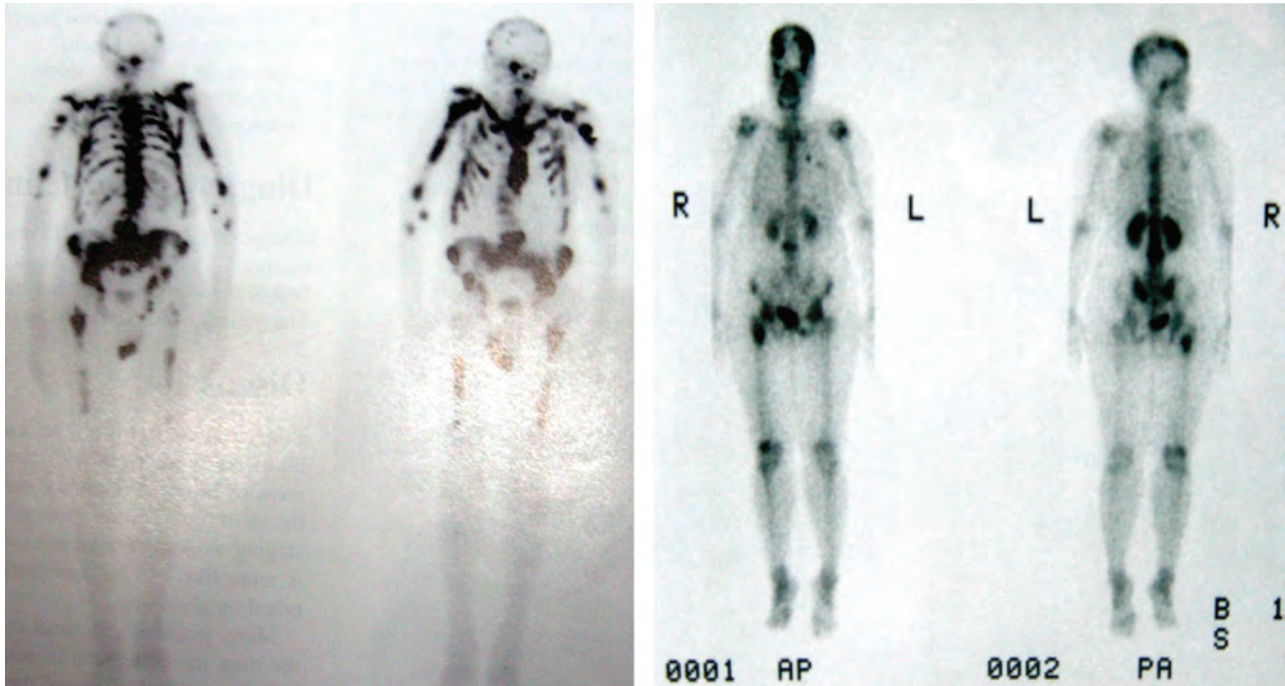
HASIL

Sejak Januari 2005 sampai Januari 2007, di RSUP Dr. Sardjito telah dilakukan terapi dengan Samarium-153

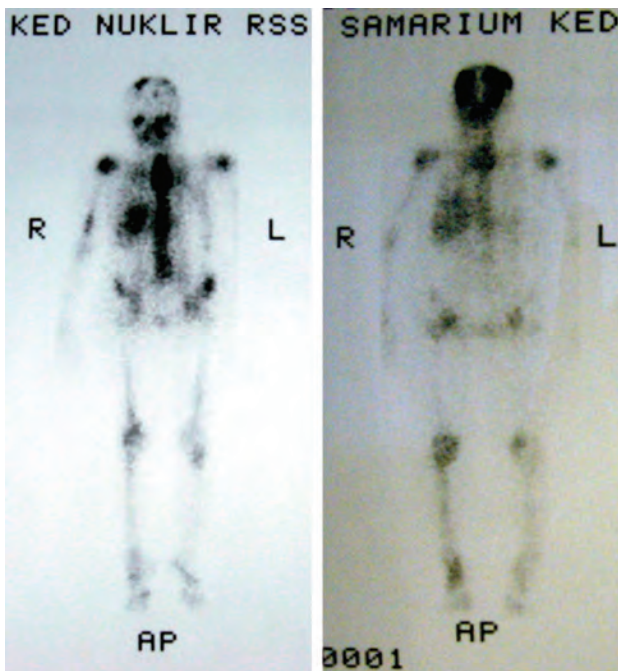


Gambar 1: Normal bone scintigraphy

EDTMP terhadap pasien dengan keganasan yang sudah bermetastasis ke tulang dan pada umumnya multipel. Setelah dilakukan terapi, pada umumnya pasien merasa lebih baik dari sebelumnya. Rasa sakitnya berkurang dalam berbagai tingkatan, dari sedikit berkurang sampai sangat berkurang. Ada yang sebelumnya tidak dapat berjalan menjadi dapat berjalan dan melakukan kegiatan harian meskipun dengan keterbatasan tertentu. Total jumlah pasien 18 orang, terdiri dari 7 laki-laki dan 11 wanita. Jenis kanker adalah karsinoma mammae 8 pasien, nasofaring 5 pasien, paru 2 pasien, karsinoma ovarii 1 pasien, dan karsinoma serviks 2 pasien. Semua pasien dengan metastasis multipel pada beberapa tulang. Pada skening tulang 24 jam setelah injeksi Sm-153 EDTMP, terdapat radioaktivitas pada bagian-bagian tulang yang terlibat proses metastasis. Aktivitas pada hepar terlihat pada 6 pasien dan tidak terlihat pada 12 pasien. Seluruh pasien yang mendapatkan terapi Sm-153 EDTMP merasakan adanya penurunan rasa sakit tulang yang signifikan, yang mulai dirasakan pada 1 hari sampai 3 hari sesudah injeksi. Hampir pada seluruh pasien tidak terdapat efek samping obat. Hanya 2 pasien



Gambar 2: Bone Scintigraphy pada pasien dengan metastasis multiple pada tulang



Gambar 3: Total Body Scanning tulang 24 jam pasca-terapi Sm-153 EDTMP pada pasien dengan *breast cancer* dengan multiple metastasis pada sistema tulang. Samarium masuk pada tulang yang mengalami lesi metastasis yang tampak berupa *hot spot* yang multipel

yang mengeluh pusing yang tidak khas pada waktu skening tulang 24 jam setelah injeksi, dan membaik dengan pemberian analgesik.

PEMBAHASAN

Terapi dengan Sm-153 EDTMP ditujukan terutama untuk keganasan stadium lanjut yang sudah bermetastasis ke tulang. Tujuan utamanya adalah untuk mengurangi rasa sakit tulang akibat kerusakan tulang yang terlibat proses metastasis. Terapi Sm-153 diberikan dalam bentuk garam leixidronam pentasodium dan tidak membutuhkan persiapan yang khusus. Indikasinya adalah terapi paliatif untuk mengurangi rasa sakit tulang akibat metastasis yang mengambil label Tc-99m biphosphonate pada skening tulang. Kontra indikasi absolut adalah kehamilan dan laktasi serta hipersensitif terhadap EDTMP atau senyawa phosphonate yang serupa. Pasien yang diobati dengan kemoterapi dan hemi-body radiasi eksterna pada periode 6 minggu sebelumnya juga merupakan kontra indikasi. Apalagi pada pasien dengan tanda-tanda myelotoksik. Sedangkan pasien di bawah usia 18 tahun dan gagal ginjal akut atau gagal ginjal kronis merupakan kontra indikasi yang relatif. Perlu perhatian pada pasien dengan tanda-tanda adanya depresi sumsum tulang.¹

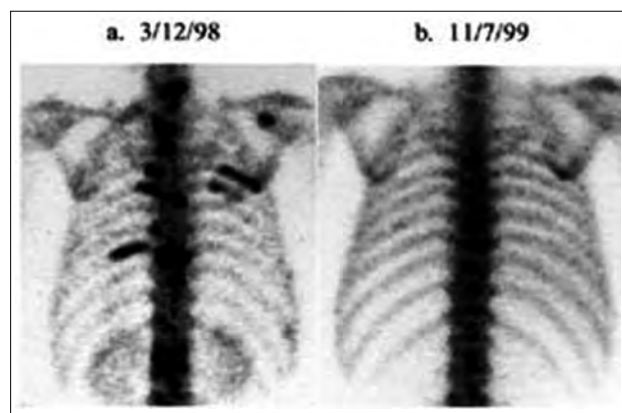
Sebuah survei terhadap 100 onkologist menunjukkan bahwa penggunaan terapi radionuklida secara sistemis untuk sakit tulang akibat metastasis oleh mereka masih rendah.⁵ Pada umumnya mereka masih menggunakan narkotika opiat. Selain itu, terdapat evidens dalam literatur bahwa penggunaan terapi radionuklida lebih awal sangat efektif mengurangi rasa sakit tulang akibat kanker dengan atau tanpa disertai lokal radioterapi eksternal. Radionuklida yang digunakan adalah Sr-89 atau Sm-153

secara sistemis.^{5,6,7} Juga terdapat evidens bahwa terapi radionuklida *cost-effective*, dengan catatan biaya tersebut dihubungkan dengan penurunan rasa sakit yang signifikan, yang diukur dengan *McGill Pain Questionnaire Evaluated Survey*.^{7,8,9,10,11} Sm-153 EDTMP telah dinyatakan baik oleh FDA di USA dan telah dipasarkan di Amerika untuk mengobati rasa sakit tulang. Relief signifikansi untuk mengurangi rasa sakit tulang berkisar antara 60-80%.^{3,11,12} Obat lain yang dapat digunakan adalah Re-186 HEDP (rhenium-186 hidroxy ethylene diphosphonate) dan Stannum-117m diethylene triamine pantolositic acid.^{12,13,14}

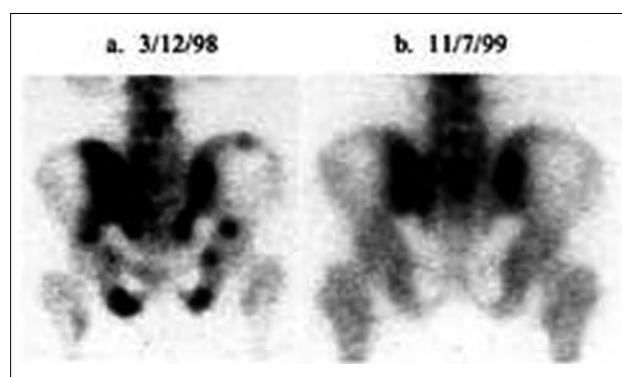
Kebanyakan radioisotop yang digunakan pada sakit tulang mengeluarkan radiasi beta, yang merupakan radiasi elektron dengan energi maksimum antara 0,01-1,4 MeV. Dengan demikian, penetrasi ke dalam jaringan sangat rendah, antara 2,7-5,7 mm. Hal ini dapat menjelaskan relatif rendahnya insidens trombositopenia dan komplikasi lainnya. Y-90 mempunyai energi beta lebih dari 2,2 MeV dan mempunyai daya penetrasi jaringan sampai 11 mm. Sedang P-32 mempunyai energi beta 1,7 MeV dan daya penetrasi berkisar pada 8,7 mm.² Beberapa radionuklida lainnya yang secara teoritis lebih mematikan sel kanker adalah Bi-212, Pb-212, dan Po-212 serta Astatine-211 (At-211), yang kesemuanya merupakan radiasi alpha.^{18,19}

Radiasi gama dan radiasi X-ray mempunyai jarak jangkauan yang lebih jauh dari beta atau alpha. Dengan kata lain, beta dan alpha mempunyai kemampuan penetrasi yang lebih rendah. Pengumpulan energi pada sisi yang dituju dalam tubuh pasien memberikan keuntungan lebih daripada radiasi gama atau X-ray.² Keuntungan lain adalah radiasi yang signifikans pada pasien yang diobati, dengan bahaya paparan radiasi terhadap publik yang sangat kecil, termasuk keamanan radiasi dari ekskretanya.^{15,16,17} Radionuklida dengan alpha atau beta radiasi dapat digunakan secara lokal, intralesi, atau sistemis.^{18,19} Radionuklida untuk terapi pada umumnya diberikan secara sistemis, baik intravena maupun oral. Tetapi, beberapa diberikan secara lokal ke dalam lesi atau intrakaviter. Apapun bentuk radionuklida yang diberikan dan apapun caranya, sistemik atau lokal, terapi radionuklida mempunyai efektivitas yang sama. Tidak hanya pada terapi paliatif untuk rasa sakit tulang, tetapi juga mencegah pertumbuhan beberapa metastasis dari beberapa kanker dan seringkali berefek kuratif pada beberapa jenisnya.

Beberapa penulis menyatakan bahwa Sm-153 EDTMP merupakan terapi definit untuk osteosarkoma daripada sekadar mengurangi rasa sakit pada tulang. Di samping itu, juga merupakan terapi definit untuk menghambat atau mengendalikan penyakit tersebut daripada sekadar paliasi untuk rasa sakit tulang. Radionuklida lain yang



Gambar 4: Laki-laki 68 tahun, dengan ca paru, dengan multiple metastasis tulang pada sken tulang dan sken tulang setelah 20 bulan pengobatan dengan Sm-153-EDTMP (total doses, 11110 MBq). a. Pretherapy scintigram dengan 99m-Tc-MDP (3-12-1998). b. 12 bulan setelah terapi (11-7-1999). Survival lebih kurang 27 bulan (*The Journal of Radiology* · www.jradiology.org · August 2002).



Gambar 5: Laki-laki 61 tahun dengan ca prostat. a. Tampak fokus metastasis multipel pada tulang pelvis pada skening tulang dengan 99m-Tc-MDP (3-12-1998). b. Skening tulang setelah 16 bulan terapi 11840 MBq Sm-153-EDTMP (11-7-1999) (*The Journal of Radiology* · www.jradiology.org · August 2002).

dapat digunakan sebagai terapi definit untuk keganasan adalah I-131 MIBG yang digunakan untuk terapi pheochromositoma dan beberapa tumor neuroendokrin (NET).^{20,21,22}

KESIMPULAN

Penggunaan radionuklida Sm-153 EDTMP untuk terapi tumor yang bermetastasis ke tulang yang berasal dari berbagai jenis keganasan pada 18 pasien, hampir seluruhnya merasakan adanya pengurangan rasa sakit, mulai 24 jam sampai 3 hari setelah suntikan. Tidak ada efek samping obat hampir pada seluruh pasien. Hanya 2 pasien yang mengeluh pusing pada skening tulang setelah 24 jam suntikan Sm-153 EDTMP, namun dengan analgesik dapat teratasi.

SARAN

Penerimaan penggunaan radionuklida untuk terapi metastasis kanker ke tulang atau primer pada tulang oleh para klinisi dan atau onklogist sangat diperlukan untuk mengembangkan penggunaan radionuklida secara luas dalam medis. Radionuklida mempunyai peran baik paliatif maupun kuratif. Perlu sosialisasi yang lebih giat lagi. <

DAFTAR PUSTAKA

1. EANM 2000. Protocol Samarium (Sm-153) EDTMP Therapy, pp:1-3.
2. Lamki LM 2000 Therapy with radionuclides: Clinical Acceptance is overdue. *SQU Journal of Scientific Research Medical Sciences*, vol 2, pp:81-86.
3. Buchanan RB, Lewington VJ. 1999. Radionuclide therapy. *Nucl Med Commun*. 20:687.
4. Chatal JF, Hoefnagel CA 1999. Radionuclide therapy. *Lancet* 1354:931-5.
5. Papatheofanis F 1999. Variation in oncologic opinion regarding management of metastatic bone pain with systemic radionuclide therapy. *J Nucl Med* 40:1420-3.
6. Rowell NP. 1999. Survey on attitudes of UK clinical oncologist towards radionuclide therapy. *Clin Oncol* 11:232-9.
7. Ben-Josef E, Porter AT 1997. Radioisotop in treatment of bone metastases. *Ann Med* 29:31-5.
8. Glammarile F, Mognetti T, Blondet C, Desuzinges C, Chuvot P. 1999. Bone pain palliation with Sr-85 therapy. *J Nucl Med* 40:485-90.
9. Franzius C, Sciuk J, Aschobe O. 1999. Radionuclide therapy of bone tumors from palliative to curative approach. *Nuklearmedizin* 38:3-4.
10. Serafini AN. 1994. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:1187-94.
11. Patel BR, Flowers Wm Jr. 1997. Systemic radionuclide therapy with strontium chloride Sr-89 for painful skeletal metastases in prostate and breast cancer. *South Med J* 90:506-8.
12. Park CH. 1997 The role of radioisotopes in radiation oncology. *Semin Oncol* 24:639-54.
13. Clarke SE. 1999. Radionuclide therapy in the United Kingdom in 1995. *Nucl Med Commun* 20:711-7.
14. Hoefnagel CA, Clarke SE, Fisgerm NM, Chatal JF, Lewington VJ, Nilsson S, et al. 1999. Radionuclide therapy practice and facilities in Europe. EANM Radionuclide Therapy Committee. *Eur J Nucl Med* 26:277-82.
15. Hoefnagel CA. 1998. Radionuclide cancer therapy. *Ann Nucl Med* 12:61-70.
16. Goldenberg DM. 1999. Introduction to 7th conference on radioimmunodetection and radioimmunotherapy of cancer. *Clin Cancer Res* 5:2991s.
17. Lamki LM. 1990 Radioimmunoscintigraphy of cancer: problems, pitfalls and prospects. *Nucl Med Annual*:113-50.
18. Rotmensch J, Atcher RW, Hines J, Toohill M, Herbst AL. 1989. Comparison of short-lived high-LET alpha-emitting radionuclides lead-212 and Bismuth-212 to low LET X-rays on ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 35:297-300.
19. McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, Humm JL, Jureic JG, Larson SM, et al. 1988. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 25:2341-51.
20. Prvutovich EM, Stein RL, Bomanji JB, Ledermann JA, Taylor I, Ell PJ. 1998. Iodine-131- MIBG therapy of a patient with carcinoid liver metastases. *J Nucl Med* 39:1743-5.
21. Bomanji J, Britton KE, Ur E, Hawkins L, Grossman AB, Besser GM. 1993. Treatment of malignant pheochromocytoma, paraganglioma and carcinoid tumours with I-131- Metaiodoguanidine. *Nucl Med Commun* 14:856-61.
22. Lamki LM, Haynie TP. 1990. Radioisotopic adrenal imaging. *Postgraduate Surg* 2:115-23.