LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Milda Rudžianskienė

JONIZUOJANČIOSIOS SPINDULIUOTĖS DOZĖS IR CITOKINUS KODUOJANČIŲ GENŲ POLIMORFIZMO REIKŠMĖ GYDANT MIELOMINĖS LIGOS SUKELTUS KAULŲ PAŽEIDIMUS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai,
medicina (06B)

Kaunas, 2016

Disertacija rengta 2010–2015 metais Lietuvos sveikatos mokslų universitete, Medicinos akademijoje, Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

Prof. dr. Arturas Inčiūra (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

Prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Nariai:

Prof. dr. Brigita Šitkauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
Prof. dr. Andrius Macas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
Dr. Ernestas Janulionis (Nacionalinis vėžio institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)
Prof. dr. Mindaugas Andrulis (Patologijos institutas, Ulmo universitetinė ligoninė, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija ginama viešame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2016 m. balandžio 15 d. 12 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Didžiojoje auditorijoje.

Adresas: Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

Milda Rudžianskienė

THE ROLE OF IONIZING RADIATION DOSE AND POLYMORPHISM OF GENES ENCODING FOR CYTOKINES IN THE TREATMENT OF BONE DISEASE CAUSED BY MULTIPLE MYELOMA

Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences,
Medicine (06B)

Kaunas, 2016

Dissertation has been prepared at the Deparment of Oncology and hematology of Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2010–2015.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Arturas Inčiūra (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Dissertation will be defended at the Medical Research Council of the Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson:

Prof. Dr. Habil. Vaiva Lesauskaitė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

Members:

Prof. Dr. Brigita Šitkauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)
Prof. Dr. Andrius Macas (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)
Dr. Ernestas Janulionis (National Cancer Institute, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)
Prof. Dr. Mindaugas Andrulis (Institute of Pathology of University Hospital Ulm, Biomedical Sciences, Medicine – 06B)

The dissertation will be defended during the open session of the Medical Research Council of Lithuanian University of Health Sciences, on the 15 April 2016, at 12:00 in Big Auditorium, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos.

Address: Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS 7

ĮVADAS 9

1. LITERATŪROS APŽVALGA 14

1.1. Mielominės ligos sukeltų kaulų pažeidimų gydymas 14

1.1.1. Bifosfonatai 14
1.1.2. Monokloniniai antikūnai 14
1.1.3. Chirurginis gydymas 14
1.1.4. Kifoplastika ir vertebroplastika 15
1.1.5. Radioterapija 15

1.2. Radiobiologinių tyrimų apžvalga 16
1.3. Radiobiologiniai metodai paliatyvinėje radioterapijoje 19
1.4. Citokinų reikšmė skausminio sindromo išsivystymeir jo gydyme 21
1.5. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė skausminiam sindromui sergant onkologinėmis ligomis 27
1.6. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė gyvenimo kokybei 30

2. METODIKA 35

2.1. Bendroji informacija 35

2.1.1. Pacientų įtraukimo kriterijai 35
2.1.2. Pacientų neįtraukimo kriterijai 36
2.1.3. Tyrimo nutraukimo kriterijai 36

2.2. Tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų spinduliniam gydymui naudojamos suminės spinduliuotės dozės pagrindimas 36
2.3. Trimatės nuotolinės spindulinės terapijos metodika taikyta kontrolinės ir tiriamosios grupės pacientams 37
2.4. Skausminio sindromo ir kaulinių destrukcijų vertinimas 38
2.5. Gyvenimo kokybės vertinimas 39
2.6. Spindulinio gydymo veiksmingumo vertinimas 39
2.7. Ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimas 40
2.8. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo tyrimo metodika 41

2.8.1. *TNFA* geno -308G>A polimorfizmo tyrimo metodika 41
2.8.2. *IL1A*geno c.889C>T polimorfizmo tyrimo metodika 43
2.8.3. *IL1B* geno c.3954C>T polimorfizmo tyrimo metodika 44
2.8.4. *IL1RN* geno c.1812G>A polimorfizmo nustatymo metodika 46
2.8.5. *IL1RN*geno c.11100T>C polimorfizmo nustatymo metodika 47
2.8.6. *IL1RN* geno (86bp)n polimorfizmo nustatymo metodika 48

2.9. Tiriamosios imties dydžio įvertinimas ... 50
2.10. Rezultatų statistinės analizės metodai ... 50

3. REZULTATAI ... 52

3.1. Tyrime dalyvavusių ligonių skaičius ir charakteristika ... 52
3.2. Skausminio sindromo gydymo veiksmingumo vertinimas ... 53

3.2.1. Skausminio sindromo vertinimas pagal VAS skalę ... 53
3.2.2. Skausminio sindromo vertinimas pagal suvartojamų analgetikų dozę ... 55
3.2.3. Analgetinio atsako po spindulinio gydymo vertinimas ... 57
3.2.4. Laiko iki analgetinio atsako pasireiškimo vertinimas ... 58
3.2.5. Veiksnių, turinčių įtakos analgetiniam atsakui į spindulinį gydymą nustatymas ... 59

3.3. Rekalcifikacijos vertinimas ... 62

3.3.1. Rekalcifikacijos po spindulinio gydymo vertinimas ... 62
3.3.2. Veiksnių, turinčių įtakos rekalcifikacijai po spindulinio gydymo, nustatymas ... 64

3.4. Gyvenimo kokybės vertinimas ... 65
3.5. Ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimas ... 72
3.6. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo įtaka skausminiam sindromui ... 73

3.6.1. Citokinus koduojančių genų polimorfizmų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse ... 74
3.6.2. Citokinus koduojančių genų polimorfizmų reikšmė skausmo vertinimui ... 77

4. REZULTATŲ APTARIMAS ... 91

IŠVADOS ... 112

REKOMENDACIJOS ... 113

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS ... 114

PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA ... 125

SUMMARY ... 161

PRIEDAI ... 189

CURRICULUM VITAE ... 196

PADĖKA ... 197

SANTRUMPOS

BED	–	biologiškai efektyvi dozė
CFU-S	–	blužnies kolonijas formuojančios ląstelės (angl. *spleen colony forming cells*)
d	–	jonizuojančios spinduliuotės frakcijos dozė
D	–	suminės radioterapijos dozė
E	–	spindulinio gydymo frakcijos efektas
EORTC	–	Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija (angl. *European Organisation for Research and Treatment of cancer*)
EORTC QLQ-C30	–	Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) gyvenimo kokybės klausimynas.
EORTC QLQ-MY20	–	Europos vėžio tyrimo ir gydymo organizacijos (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) gyvenimo kokybės klausimynas mielominės ligos modulis.
EQD_2	–	hipofrakcionuotui spinduliniui gydymui atlikti naudojama jonizuojančios spinduliuotės dozė, ekvivalentiška įprastai frakcionuoto spindulinio gydymo dozei, išreiškiama Gy
fr	–	frakcija – vienas spindulinio gydymo kartas
Gy	–	grėjus – sugertos (absorbuotos) dozės vienetas
IL-1	–	interleukinas 1
IL-10	–	interleukinas 10
IL-13	–	interleukinas 13
IL-18	–	interleukinas 18
IL1A	–	interleukino 1α genas
IL1B	–	ilterleukino 1β genas
IL1R1	–	interleukino 1 receptorius tipas 1 (angl. *Interleukin 1 Receptor, Type I*)
IL-1RA	–	interleukinas 1 receptorių antagonistas
IL1RN	–	interleukino 1 receptorių antagonisto genas
IL-1α	–	interleukinas 1α
IL-1β	–	interleukinas 1β
IL-6	–	interleukinas 6
IL-8	–	interleukinas 8
KKLT	–	kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija
KT	–	kompiuterinė tomografijaw
LQ	–	linijinis kvadratinis modelis
LSMUL	–	Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė
LTRA	–	ilgalaikės repopuliacijos ląstelės (angl. *long-term repopulating ability cells*)
ML	–	mielominė liga
NfkappaB1	–	NF-kappa-B-1 (angl. *Nuklear factor of kappa B1*)

NFKBIA	–	NF-kappa-B-inhibitoriaus α genas (angl. *Nuklear factor of kappa B inhibitor alfa*)
NMDA	–	N-metil-D-aspartatas
PSO	–	Pasaulinė sveikatos organizacija
PTGS2	–	prostaglandinų endoperoksidazės sintezė 2 (angl. *Prostaglandin-endoperoxide synthase 2*)
RFIP-PGR	–	restrikcijos fermentų ilgio polimorfizmo polimerazės grandininės reakcijos metodas
RSCL	–	Roterdamo simptomų klausimynas (angl. *Rotterdam Symptom Cheklist*)
RTOG	–	JAV nacionalinio vėžio instituto navikų spindulinio gydymo tyrimus koordinuojanti organizacija (angl. *Radiation Therapy Oncology Group*)
SF	–	išlikusių ląstelių frakcija
ST	–	nuotolinė spindulinė terapija
TMLDG	–	Tarptautinė mielominės ligos darbo grupė (angl. *International Myeloma Working Group*)
TNFα	–	naviko nekrozės faktorius α
TPRK	–	Tarptautinio paliatyvios radioterapijos konsensuso (angl. International consensus on palliative radiotherapy)
VAS	–	visualinė analoginė skalė (angl. *Visual Analog Scale*)
VNTR	–	skirtingas skaičius trumpų grupinių pasikartojimų (angl.*variable number tandem repeats*)
VNP	–	vieno nukleotido pakaita
α/β	–	radiobiologinis parametras, atspindintis audinio jautrumą sindulinio gydymo kartinės dozės ir dozės galios pokyčiams, išreiškiamas Gy

ĮVADAS

Mielominė liga (ML) yra antroji pagal dažnį piktybinė kraujo liga, sudaranti apie 13 proc. visų onkohematologinių ligų bei 1 proc. visų onkologinių susirgimų [109]. Vienas iš ML požymių yra kaulinio audinio pažeidimas dėl padidėjusio osteoklastų aktyvumo ir susilpnėjusios osteoblastų funkcijos [112]. Osteoklastinės destrukcijos didina patologinių lūžių, nugaros smegenų suspaudimo sindromo riziką, o tai blogina ligonių gyvenimo kokybę, didina gydymo kaštus, blogina ligonių išgyvenamumą [146].

ML ląstelės sąveikaudamos su kaulų čiulpų stromosląstelėmis stimuliuoja citokinų, tokių kaip IL-6, IL-10, TNFα, IL-1 ir kitų išsiskyrimą, kurie dalyvauja plazminių ląstelių proliferacijoje, kaulinių destrukcijų patogenezėje, jų koncentracija koreliuoja su ML stadija ir kaulinių destrukcijų skaičiumi [33, 71, 72, 145, 168]. Citokinų sekrecijai turi įtakos genetiniai veiksniai. Medicininėje literatūroje aprašoma, kad tam tikrų citokinų genų promotorių sekų vieno nukleotido pakaita (VNP) daro įtaką jų sekrecijai ir koncentracijai kraujo serume [7, 35, 71, 145, 167, 168]. Periferiniai skausmo receptoriai yra įjautrinami išsiskyrusių citokinų, tada neuronų presinapsėse padidėja P medžiagos bei dirginančiųjų amino rūgščių išsiskyrimas, kas sukelia padidėjusį skausmo pojūtį [158, 159]. Tai yra pagrindinis hiperalgezijos mechanizmas sergant lėtinėmis ligomis [62]. Literatūroje aprašoma keletas tyrimų, kurie paaiškina, kad skirtingas skausmo pojūtis ir atsakas į vaistus nuo skausmo sergant onkologine liga yra nulemtas skirtingų citokinų genų variantų [53, 82, 114–119, 143]. Tačiau medicininėje literatūroje nėra duomenų apie citokinus koduojančių genų polimorfizmo įtaką skaumo pojučiui kaulinių destrukcijų vietoje sergant ML ir kokią reikšmę citokinų genų polimorfizmas turi nuskausminančiam radioterapijos poveikiui.

Ilgai trunkantis arba staiga atsiradęs kaulų skausmas 70 proc. pacientų būna pirmas ML požymisir jie bent vieną kartą savo ML gydymo istorijoje yra spinduliuojami [141]. Vien chemoterapinis gydymas yra nepakankamas pacientams, besiskundžiantiems skausmu dėl osteolizinių kaulų pažeidimų ar gresiant lūžiui destrukcijos vietoje. Taikant radioterapiją skausmas gali sumažėti 75–100 proc. nuo pradinio lygio [2, 5, 11, 54, 74, 91, 94, 141]. Mielominės ligos sukeltų kaulų destrukcijų kalcifikacija po spindulinio gydymo stebima 40–60 proc. atvejų [5, 80, 94, 141].

Atlikus randomizuotus klinikinius tyrimus nustatyta, kad gydant ligonius dėl kaulų skausmų, kurie sukelti solidinių navikų metastazių, dviem skirtingais radioterapijos režimais (8 Gy × 1 fr ir 3 Gy × 10 fr), gydymo

poveikis skausmo sumažėjimo ir kaulų destrukcijų kalcifikacijos atžvilgiu yra vienodas, nors taikant vienos 8 Gy frakcijos gydymą būna daugiau pakartotinio gydymo epizodų [19, 38, 128, 15]. Tačiau šie duomenys negali būti tiesiogiai taikomi gydant ML sergančius pacientus, nes jų gyvenimo prognozė yra geresnė (vidutinis išgyvenamumas siekia 30 – 40 mėnesių), o pacientų, turinčių solidinių navikų metastazes kauluose vidutinis išgyvenamumas yra apie 9 mėnesius [141]. Medicininėje literatūroje aprašoma nedaug tyrimų, nagrinėjančių skirtingus radioterapijos režimus gydant mielomine liga sergančius pacientus bei šių režimų įtaką nuskausminimui ir kaulų destrukcijų kalcifikacijai.

Darbo aktualumas

Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO), Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros duomenimis, ML yra antra pagal dažnį kraujodaros organų piktybinė liga, sudaranti 0,8 proc. visų onkologinių susirgimų ir daugiau kaip 10 proc. kraujo sistemos navikų [105]. Per metus Europoje diagnozuojami 4,5–6,0 susirgimai 100 000 gyventojų per metus, mirtingumas siekia 4,1 atvejų 100 000 gyventojų [6, 93]. Lietuvoje 2011 metais diagnozuoti 147 nauji ML atvejai, 57 susirgimai vyrams ir 80 moterims [75]. ML pasireiškia vyresniame amžiuje dažniausiai septintame gyvenimo dešimtmetyje. 2 proc. pacientų yra jaunesni negu 40 metų amžiaus.

ML metu atsirandantis kaulų pažeidimas (nuo bendrinės oteoporozės iki patologinių lūžių osteoklastinių destrukcijų vietose) yra labiausiai ligonį traumuojanti komplikacija. Daugiau kaip 80 proc. ligonių nustatomas kaulų pažeidimas,kuris sukelia skausmą, patologinius lūžius, sutrikdo motorinę funkciją, sukelia neurologinę simptomatiką ir visa tai blogina ligonio gyvenimo kokybę ir trumpina išgyvenamumą [46, 146]. Pagrindinis ML gydymas yra chemoterapija ir kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT), radioterapija yra skiriama paliatyviai pagalbai – siekiant mažinti skausminį sindromą, išvengti patologinių lūžių, gydyti nugaros smegenų suspaudimo sindromą. Radioterapijos tikslas yra ne pailginti paciento gyvenimo trukmę, o pagerinti jo kokybę. Daugiau kaip pusę ligonių vieną ar daugiau kartų ML gydymo istorijoje yra spinduliuojami į kaulines destrukcijas [141]. Tačiau trūksta prospektyvinių tyrimų, kurie rekomenduotų, kuris radioterapijos režimas tinkamesnis ML sergantiems pacientams mažinant skausmą, sukeliant rekalcifikaciją ir gerinant gyvenimo kokybę.

Seniai yra žinoma, kad skausmo jutimo slenkstis ne visų ligonių yra vienodas, taip pat ir atsakas į nuskausminančius preparatus ir nuskausmina-

mąjį radioterapijos poveikį skiriasi. Tai gali būti nulemta skirtingos uždegimo mediatorių (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1), kurie dalyvauja lėtinės ligos sukelto skausmo patogenezėje, sekrecijos ir koncentracijos kraujo serume. Cirkuliuojantys citokinai ir uždegiminiai baltymai yra susiję su skausmu, pažintinėmis funkcijomis, depresija, nuovargiu, išsekimu, miego sutrikimais [73, 119, 120]. Citokinų sekrecijai turi įtakos genetiniai veiksniai. Polimorfizmai esantys reguliaciniuose regionuose, įskaitant promotorius ir netransliuojamas sritis daugumoje atvejų gali keisti geno ekspresija *in vitro* [119]. Tokiu būdu daroma įtaka citokinų sekrecijai ir jų koncentracijai kraujo serume, o tai nulemia skausmo jutimo slenkstį ir skirtingą ligonių atsaką į nuskausminamuosius vaistus bei radioterapiją. Medicininėje literatūroje aprašytos keletas klinikinių tyrimų, kurie parodė, kad citokinų genų polimorfizmas gali turėti įtakos skausmo vertinimui, vartojamų analgetikų dozei, nuovargiui, depresijai ir atsakui į nuskausminančiuosius preparatus sergant kasos, plaučių ar krūties vėžiu [53, 82, 114–119, 143]. Kaip uždegimo mediatorius koduojančių genų polimorfizmas daro įtaką atsakui į radioterapiją nėra žinoma, taip pat nėra klinikinių tyrimų, kurie būtų tyrę citokinus koduojančių genų polimorfizmo įtaką skausmo vertinimui ML sergantiems pacientams. Šiuo darbu norėjome įvertinti ir palyginti rekalcifikacijos dažnį ir skausminio sindromo gydymo efektyvumą skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją į skausmingas ML sukeltas kaulines destrukcijas, keliant hipotezę, kad vienos frakcijos spindulinis gydymas yra toks pat efektyvus kaip ir daugiafrakcijinė radioterapija bei įvertinti citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmę skausminio sindromo vertinimui prieš radioterapiją ir atsakui į ją.

Darbo naujumas ir praktinė reikšmė

Mūsų žiniomis iki šiol pasaulyje neatlikta nė vieno randomizuoto prospektyvinio tyrimo, kur būtų palyginti skirtingi radioterapijos režimai, gydant ligonius su mielominės ligos sukeltomis kaulinėmis destrukcijomis bei šių režimų įtaką nuskausminimui, kaulų destrukcijų kalcifikacijai bei gyvenimo kokybei. Taip pat nebuvo vertinta kaip citokinų genų polimorfizmas daro įtaką skausmo vertinimui ML sukeltų kaulinių destrukcijų vietose, analgetikų suvartojimą bei atsakui į radioterapiją.

Pirmą kartą atliktas klinikinis prospektyvus tyrimas, kuriame tirtos dvi sergančiųjų grupės, kuriems nustatytos skausmingos kaulinės destrukcijos dėl mielominės ligos, taikant įprastą dauginių frakcijų radioterapijos režimą (3 Gy × 10 fr) ir vienos frakcijos (8 Gy × 1 fr) režimą, siekiant nustatyti ir

palyginti poveikį nuskausminimui, rekalcifikacijai bei gyvenimo kokybei. Šio klinikinio tyrimo metu taip pat analizuota kaip citokinus (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) koduojančių genų polimorfizmas daro įtaką skausmo pojūčiui bei atsakui į spindulinį gydymą.

Daugybėje klinikinių tyrimų, lyginančių skirtingus radioterapijos režimus gydant kaulines metastazes dėl solidinių navikų nustatyta, kad nėra skirtumo skausmo sumažėjimui bei rekalcifikacijai taikant skirtingus režimus. Tačiau šių tyrimų rezultatų negalima tiesiogiai taikyti gydant ML sergančius pacientus, nes šių ligonių gyvenimo prognozė yra ženkliai geresnė nei ligonių, kuriems diagnozuotos solidinių navikų kaulinės metastazės. Medicininėje literatūroje aprašytakeletas retrospektyvinių tyrimų, analizuojančių skirtingų radioterapijos režimų įtaką nuskausminimui ir rekalcifikacijai, gydant mielomine liga sergančius pacientus, tačiau nepateiktos galutinės rekomendacijos dėl spindulinio režimo pasirinkimo.

Literatūroje aprašytos keletas tyrimų, nagrinėjančių citokinų genų polimorfizmo įtaką skausmo pojūčiui, vartojamų analgetikų dozei, nuovargiui, depresijai ir atsakui į nuskausminančiuosius preparatus sergant kasos, plaučių ar krūties vėžiu. Tačiau tokių tyrimų su mielomine liga sergančiais pacientais nėra atlikta, nors susidarant kaulinėms destrukcijomis citokinai yra išskiriami plazminių ląstelių beikaulų čiulpų stromos ląstelių. Pasaulyje nėra atlikto nė vieno tyrimo, kur būtų nagrinėta kaip citokinus koduojančių genų polimorfizmas daro įtaką atsakui į radioterapiją, vertinant skausmo balo kitimą bei analgetikų suvartojimą.

Atliekant Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje (LSMUL) atsitiktinės atrankos klinikinį tyrimą nuo 2010 metų, palyginti skirtingi spindulinio gydymo režimai gydant mielominės ligos sukeltas kaulines destrukcijas – kontrolinei pacientų grupei taikytas įprastasdauginių frakcijų radioterapijos režimas (3 Gy × 10 fr), tiriamajai pacientų grupei taikytas vienos frakcijos (8 Gy × 1 fr) režimas. Buvo vertinta skausmo balo sumažėjimas, analgetikų suvartojimas, rekalcifikacija, gyvenimo kokybė, citokinus koduojančių genų polimorfizmo įtaka skausminio sindromo vertinimui ir atsakui į radioterapiją. Nors pacientų stebėjimo laikas buvo 24 savaitės, atlikus duomenų analizę pateiktos konkrečios rekomendacijos dėl spindulinio gydymo režimo pasirinkimo, kuris būtų optimalus nuskausminančiu ir rekalcifikacijos atžvilgiu, gydant mielominės ligos sukeltas skausmingas kaulines destrukcijas.

Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas: įvertinti jonizuojančios spinduliuotės dozės ir citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmę gydant mielominės ligos sukeltus kaulų pažeidimus.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti irpalyginti ML sukelto skausminio sindromo gydymo veiksmingumą, skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją.
2. Išanalizuoti demografinius bei klinikinius požymius, prognozuojant analgetinį atsaką į ML sukeltų kaulinių destrukcijų radioterapiją.
3. Įvertinti ir palyginti rekalcifikacijos apimtį, skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją bei išanalizuoti požymius prognozuojant rekalcifikaciją ML sukeltų kaulinių destrukcijų vietoje.
4. Įvertinti ir palygintiML sergančių ligonių gyvenimo kokybės pokyčius, skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją į kaulines destrukcijas.
5. Įvertinti citokinus (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) koduojančių genų polimorfizmo ryšį su skausminiu sindromuir atsaku į radioterapiją gydant ML sukeltus kaulų pažeidimus.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Mielominės ligos sukeltų kaulų pažeidimų gydymas

Skausmas gali būti pirmas mielominės ligos simptomas ir tęstis per visą ligos gydymo laikotarpį. Skausmą dažniausiai sukelia osteoklastinės destrukcijos kauluose, kurios gali komplikuotis patologiniais lūžiais ir nugaros smegenų suspaudimo sindromu, kas dar labiau pasunkina ligonio būklę ir pablogina gyvenimo kokybę.Kaulų pažeidimams gydyti pasitelkiama įvairios priemonės: nuo bifosfonatų iki chirurginio gydymo [146].

1.1.1. Bifosfonatai

Tai grupė vaistų, kuriuos skiriant sistemingai slopinama osteoklastų funkcija ir sustabdoma kaulo rezorbcija.Bifosfonatai skiriami kartu su ML chemoterapiniu gydymu radiologiškai nustačius kaulų pažeidimus. Intraveniniai preparatai kaip zoledroninė rūgštis ir pamidronatas rekomenduojami tikslu sumažinti ar išvengti kaulų pažeidimų esant aktyviai ML. Bifosfonatai taip pat rekomenduojami esant asimptominei žemos ir vidutinės rizikos ML jei yra nustatyta osteoporozė ir aukštos rizikos asimptominei ML net jei nėra osteoporozės požymių [146, 151]. Bifosfonatai paprastai skiriami vieną kartą mėnesyje infuzijos būdu į veną.

1.1.2. Monokloniniai antikūnai

Denosumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, kuris sąveikaudamas su RANK-L slopina osteoklastogenezę ir greitai bei ilgam sumažina kaulo rezorbcija. Pirmiausiai jis buvo pradėtas solidinių navikų sukeltų metastazių gydyme, vėliau pradėtas naudoti ir esant kaulų pažeidimams dėl ML [151]. Didelės apimties randomizuotas klinikinis tyrimas parodė denosumabo ir zoledroninės rūgšties vienodą veiksmingumą gydant kaulines destrukcijas [151].

1.1.3. Chirurginis gydymas

Esant ML sukeltiems kaulų pažeidimams chirurginis gydymas gali būti atliekamas gręsiant patologiniams lūžiams ilguosiuose kauluose, esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui, kai navikinės masės yra rezistentiškos radioterapijai ar yra lūžusių slankstelių skeveldrų protrūzija link stuburo smegenų. Kitais atvejais chirurginis gydymas neindikuotinas, kadagi plaz-

minės ląstelės yra jautrios chemoterapijai ir radioterapijai, todėl taikant šiuos gydymo metodus chirurginio gydymo nereikia [146, 151].

1.1.4. Kifoplastika ir vertebroplastika

Balioninė kifoplastika ir vertebroplastika naudojama esant skausmingiems kompresiniams stuburo slankstelių lūžiams. Šios procedūros yra minimaliai invazinės, kurių metu į pažeistą stuburo slankstelį suleidžiama polimethylmetakrilato. Šios intervencijos gerai pacientų toleruojamos, veiksmingai mažinančios skausmą ir pagerinančios pacientų funkcinę būklę [146, 151]. Šios procedūros padeda išvengti slankstelio masės netekimo bei stuburo deformacijos. Analgetinis atsakas po procedūros vidutiniškai tęsiasi 2 metus [146]. Tiek kifoplastika, tiek vertebroplastika turėtų būti atliekamos kiek įmanoma anksčiau diagnozavus kompresinį stuburo slankstelio lūžį siekiant anksti atstatyti slankstelio vientisumą ir išvengti tolimesnio slankstetelio irimo. Šios intervencijos kontraindikuotinos esant su stuburo kanalu susisiekiančiam lūžiui ar stuburo smegenų suspaudimo sindromui [151].

1.1.5. Radioterapija

Radioterapija ML metu yra skiriama paliatyviniu tikslu siekiant sumažinti skausmą ar išvengti patologinio lūžio destrukcijos vietoje, gydant nugaros smegenų suspaudimo sindromą. Apšvitos laukas turi būti pakankamai didelis, kad kompensuotų spindulinės terapijos įrangos paklaidas, leistinus paciento paguldymus radioterapijos procedūrai atlikti netikslumus, susijusius su fiziologiniais organų bei paciento judesiais procedūros metu, bet kartu kiek įmanoma mažesnis, kad išvengti kaulų čiulpų slopinimo, kylančio ne tik dėl radioterapijos bet ir dėl chemoterapijos [151]. Tai labai yra aktualu pacientams, kuriems planuojama atlikti KKLT, kadangi esant dideliems apšvitos laukams, būna sunku surinkti pakankamą kiekį kamieninių kraujodaros ląstelių [103].

Mielominės ligos sukeltų kaulų pažeidimų gydyme radioterapija yra viena iš galimybių siekiant analgetinio atsako ir rekalcifikacijos. Kadangi nėra prospektyvinių tyrimų, nagrinėjančių skirtingus radioterapijos režimus gydant ML sukeltas kaulines destrukcijas, išlieka klausimas, kada pasirinkti vienos frakcijos radioterapijos režimą, ar jos efektas bus tolygus dauginių frakcijų radioterapijai.

1.2. Radiobiologinių tyrimų apžvalga

Klinikinėje praktikoje taikant paliatyvią spindulinę terapiją įprasta suminė 30 Gy dozė yra suskaidoma į 3 Gy frakcijos dozes. Toks gydymas įgyvendinamas švitinant kasdien po vieną frakciją penkis kartus per savaitę. Kai pakeičiama frakcijos dozė, biologinis švitinimo efektas nustoja būti proporcingas suminei dozei. Šią korekciją aprašo ir klinikinėje praktikoje plačiai taikomas linijinis-kvadratinis modelis (LQ). Šis modelis nusako apšvitinamų ląstelių frakcijos išlikimą (SF_d) po frakcijos dozės (d),kuris apibrėžiamas formule:

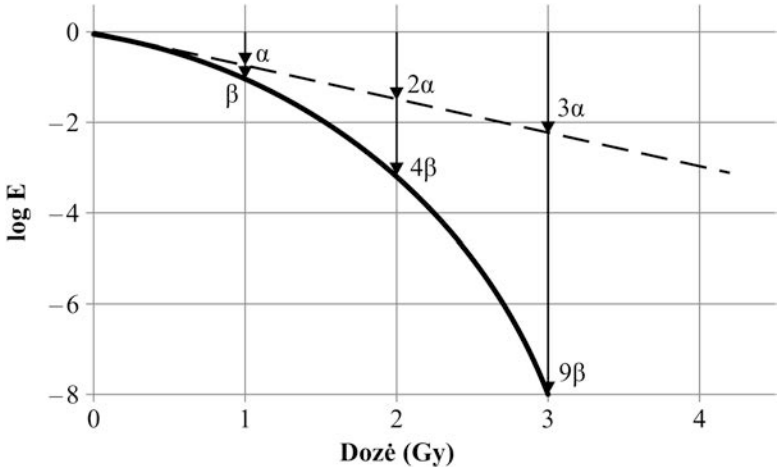
$$(SF_d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$$

arba

$$\log_e SF = -(\alpha d + \beta d^2)$$

kur SF – išlikusių ląstelių frakcija, $\log_e$– natūrinis logaritmas, d – jonizuojančios spinduliuotės dozė, α – vidinis arba būdingas audinio radiojautrumas, išreiškiamas Gy^{-1}β – radiobiologinis parametras, aprašantis audinio, veikiamo jonizuojančios spinduliuotės subletaliai pažeistų ir gebančių atsistatyti ląstelių proporcijos dydį.

Ši formulė aprašo apšvitinamų ląstelių išlikimo kreivės statumą ir formą (1.2.1 pav).



1.2.1 pav. *Apšvitinamų ląstelių išlikimo kreivė*

Jei apšvitinamų ląstelių išlikusi frakcija yra $\log_e SF = -(\alpha d + \beta d^2)$, tai žuvusių ląstelių kiekis arba spindulinio gydymo frakcijos efektas (E) po vienos frakcijos d Gy yra

$$E = \alpha d + \beta d^2$$

Realizavus n frakcijų pažeidimas bus

$$En = n(\alpha d + \beta d^2) = \alpha D + \beta dD$$

Ši formulė gali būti perrašoma tokiomis formomis:

$$1/D = \alpha/E + (\beta/E)d$$
$$1/n = (\alpha/E)d + (\beta/E)d^2$$
$$D = (E/\alpha)/[1+d/(\alpha/\beta)]$$

Išlikusių ląstelių frakcija, susijusi su biologiniu švitinimo efektu, paprastai yra nežinoma ir todėl įprastai sutampa su terminais kaip audinio pažeidimo lygis, kurį mes žymime kaip E ir kuris yra:

$$(E/\alpha) = D[1+d/(\alpha/\beta)] = BED$$

kur BED – biologiškai efektyvi dozė, D – suminė dozė, d – frakcijos dozė, α/β – parametras, atspindintis audinio jautrumą frakcijos dozės pokyčiams [61].

α reikšmė aprašo pradinės linijinės ląstelių išlikimo kreivės dalies statumą arba letaliai pažeistų ląstelių proporciją. α reikšmė dar vadinama audinio radiojautrumu. β reikšmė aprašo šios kreivės išlinkimą arba subletaliai pažeistų ir galinčių atsistatyti ląstelių proporciją, kuriai būdinga kvadratinė priklausomybė nuo dozės [61]. Greitai proliferuojantiems audiniams – daugeliui piktybinių navikų ir anksti į jonizuojančius spindulius reaguojantiems audiniams (gleivinėms, kaulų čiulpams) α/β reikšmė yra didelė, vidutiniškai 7–20 Gy, tačiau dažniausiai naudojama 10 Gy reikšmė [147]. Lėtai proliferuojantiems audiniams ir vėlai reaguojantiems į jonizuojančius spindulius (jungiamasis audinys, nervinis audinys) α/β reikšmė yra maža – apie 3 Gy. Eksperimentuose su gyvūnais ir klinikiniuose tyrimuose nustatytos daugelio sveikų audinių ir piktybinių navikų α/β reikšmės (1.2.1 lentelė).

1.2.1 lentelė. *Sveikų žmogaus audinių ir piktybinių navikų α/β reikšmės*

Audinys/organas	α/β (Gy)	Literatūros šaltinis
Oda	9–12	Fowler [40]
Plonosios žarnos	6–10	Fowler [40]
Storosios žarnos	9–11	Fowler [40]
Sėklidės	12–13	Fowler [40]
Gleivinė	9–10	Fowler [40]
Inkstai	2–2,4	Fowler [40]
Tiesioji žarna	2,5–5	Fowler [40]
Plaučiai	2,7–4	Fowler [40]
Šlapimo pūslė	3–7	Fowler [40]
CNS: galvos ir nugaros smegenys	1,8–2,2	Fowler [40]
Kaulų čiulpai	2–20	Down ir kiti [32]
Balsos stygos	9,9	Harrison ir kiti [48]
Gerklos	25–35	Maciejewski ir kiti [77]
Melanoma	0,6	Bentzen ir kiti [8]
Priešinė liauka	1,5	Brenner ir Hall [14]
Rabdomiosarkoma	2,8	Timmerman ir kiti [149]
Mielominės ląstelės	6,2–8,4	Gluck ir kiti [44]

Audinių skirstymas pagal jų proliferacijos greitį ir α/β reikšmę kaulų čiulpų atžvilgiu nėra visiškai teisingas. Paprastai kaulų čiulpai yra priskiriami prie greitai proliferuojančių audinių, turinčių didelę α/β reikšmę, tačiau kaulų čiulpai yra heterogeniškas audinys, kur egzistuoja kraujodaros ląstelių subpopuliacijos su plačiomis α/β reikšmių ribomis. Mieloidinių kamieninių ląstelių CFU-S subgrupė pasižymi greita proliferacija ir didele α/β reikšme, kuri siekia 20 Gy, o ilgalaikės repopuliacijos ląstelės (LTRA) turi mažą α/β reikšmę [32]. Todėl teisingiausia būtų kaulų čiulpus išskirti kaip mišrių ląstelių audinį. Mielominių ląstelių α/β reikšmė nedaug tyrinėta. Gluck su bendraautoriais nurodo 6,2–8,4 Gy α/β reikšmės ribas, bet pabrėžia, kad tikslesnei reikšmei nustatyti reikalingi klinikiniaityrimai [44]. Kadangi klinikinių tyrimų nėra, todėl tyrinėjant mielominę ligą, naudojama 10 Gy α/β reikšmė kaip ir daugeliui navikų ar greitos proliferacijos ląstelėms [110].

Biologiškai efektyvi dozė (BED) plačiai naudojama klinikinėje praktikoje lyginant skirtingų dozės frakcionavimo režimų biologinį efektą [58]:

$$BED = D[1+d/(\alpha/\beta)]$$

Tai pagrindinė linijinio-kvadratinio modelio formulė. Kadangi joje neįvertintas ląstelių repopuliacijos procesas, tai ji pakankamai tiksliai aprašo biologiškai efektyvią dozę lėtinėms spindulinėms reakcijoms, nes lėtai proliferuojantiems audiniams repopuliacijos procesas yra nereikšmingas [96]. Ūminių spindulinių reakcijų tolerancijos ribos grindžiamos klinikine patirtimi. Pavyzdžiui, galvos ir kaklo navikų radioterapijos klinikiniaityrimai nustatė, kad viršutinės virškinamojo trakto dalies gleivinių ūmines spindulines reakcijas sukelia BED lygi 59–63 Gy_{10} [31, 41]. Tačiau tiesiosios žarnos gleivinės ūmines reakcijas sukelia 64–69 Gy_{10} BED [153].

LQ modelio pagalba suskaičiuota BED išreiškiama Gy_{10} arba Gy_3 vienetais, kur α/β atitinkamai 10 Gy ir 3 Gy. Kada naudojamas nestandartinis dozės frakcionavimo režimas, kuris turi skirtingą bendrą dozę D_n ir frakcijos dozę d_n, patogu yra dozę D_n priskirti tokį pat biologinį efektą sukeliančiai įprastai ekvivalentinei frakcionuoto gydymo dozei $D_{2Gy}(EQD_2)$. Tam naudojama modifikuota LQ modelio ekvivalentiškos dozės formulė [56]:

$$EQD_2 = D_n \times (d_n + \alpha/\beta) / (2\ Gy + \alpha/\beta)$$

Apibendrinant galima teigti, kad šiuo metu klinikinėje praktikoje skaičiuojant izoefektines dozes skirtingiems frakcionavimo režimams plačiai taikomas linijinis-kvadratinis ląstelių išgyvenimo modelis. LQ modelis plačiai paplito, nes yra biologiškai pagrįstas tiek atliekant eksperimentus laboratorijose, tiek taikant jį klinikinėje praktikoje. LQ modelis turi pakankamai parametrų, kad būtų praktiškas, jis gali būti drąsiai naudojamas, kai frakcijos dozė svyruoja nuo 2 Gy iki 10 Gy ir su tam tikromis atsargumo priemonėmis, kai frakcijos dozė yra 15–18 Gy [13].

1.3. Radiobiologiniai metodai paliatyvinėje radioterapijoje

Radikalaus spindulinio gydymo tikslas yra sunaikinti kloniškas vėžines ląsteles ir taip pasiekti kuo didesnę lokalią naviko kontrolę ar jį sunaikinti. Paliatyvi radioterapija siekia sumažinti ar panaikinti naviko sukeltus simptomus – skausmą, kraujavimą, nervų ar kvėpavimo takų kompresiją. Paliatyvios radioterapijos metu naudojamos didelės biologinės dozės – didelė vienkartinė frakcija ar ilgas frakcionuoto gydymo režimas – siekiant sumažinti simptomus, o kartais net ir pailginti paciento išgyvenamumą. Paliaty-

vus spindulinio gydymo efektas susijęs su kloniškų vėžinių ląstelių bei cheminių skausmo mediatorių sumažėjimu. Paliatyvaus spindulinio gydymo klinikinių tyrimų analizė yra komplikuota dėl navikų ir pacientų heterogeniškumo, tačiau visi jie patvirtina dozės ir atsako ryšį – ilgalaikis atsakas proporcingas sumažėjusiam kloninių ląstelių kiekiui [60]. Naudojami įvairūs frakcionuoto gydymo režimai. Paprastai bendra dozė svyruoja 20–40 Gy, kuri realizuojama per 2–4 savaičių periodą [64]. Kai frakcijos dozė viršija 2 Gy (2,5–14 Gy) toks frakcionavimo metodas vadinamas hipofrakcionavimu. Hipofrakcionavimo metu bendras frakcijų skaičius sumažėja. Eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai parodė, kad naudojant hipofrakcionavimo režimą padidėja vėlai reaguojančių audinių ūminių komplikacijų dažnis ir sumažėja jonizuojančios spinduliuotės poveikis navikui bei anksti reaguojantiems audiniams [97]. Tokia disociacija yra dėl navikų ir audinių α/β reikšmių. Todėl gydant navikus vengiama naudoti didelių dozių frakcijas, bet taikant paliatyvią radioterapiją pastaraisiais metais vis plačiau skiriama vienkartinė didelės dozės frakcija ar hipofrakcionuotas gydymo režimas [55, 57].

Paliatyvios radioterapijos metu suminė dozė mažesnė negu radikalaus spindulinio gydymo atvejais. Dėl šios priežasties bei dėl ribotos pacientų išgyvenamumo tikimybės nelabai kreipiamas dėmesys į vėlyvąsias normalių audinių komplikacijas. Randomizuoti klinikiniai tyrimai lyginantys hipofrakcionuotą paliatyvią radioterapiją su standartinio frakcionavimo režimu parodė, kad ligos simptomų palengvinimas bei gyvenimo kokybės užtikrinimas yra panašus, o hipofrakcionuoti režimai yra patogesni ligoniui bei naudingesni ekonomiškai.

Norint palyginti skirtingus frakcionavimo gydymo režimus kaip ir radikalaus gydymo metu taip ir paliatyvioje radioterapijoje naudojama biologiškai efektyvios dozės formulė (BED). Tačiau paliatyvios radioterapijos atsako trukmė priklauso ne tik nuo BED, bet ir nuo kitų parametrų: naviko ląstelių repopuliacijos ir masės sumažėjimo, laiko nuo simptomų pasireiškimo ir gydymo pradžios [59].

Taikant paliatyvią radioterapiją dažnai susiduriama su pakartotiniu spinduliniu gydymu. Anksčiau buvo manoma, kad dėl negrįžtamo kraujagyslių pažeidimo pirmo spindulinio gydymo metu pakartotinis spindulinis gydymas negalimas, nes audiniai jo netoleruotų. Tačiau klinikiniai tyrinėjimai parodė, kad pakartotinis gydymas yra geriau toleruojamas negu tikėtasi [99]. Faktoriai ribojantys pakartotinį spindulinį gydymą yra: 1) ląstelių kiekio sumažėjimas pirmosios radioterapijos metu; 2) laikas praėjęs nuo pirmojo gydymo; 3) audinio tipo [97]. Didelės ankstesnės dozės, trumpi laiko

tarpai tarp gydymo kursų ir lėtas audinio ląstelių regeneracijos laikas gali turėti įtakos pakartotinio spindulinio gydymo tolerancijai. Analizuojant skirtingų audinių atsaką į pakartotinį spindulinį gydymą pasitelkiama BED sąvoka [111]. Anksti į jonizuojančius spindulius reaguojantys audiniai gerai toleruoja pakartotinį gydymą ir pasižymi didele tolerancija, o vėlai reaguojantys audiniai pasižymi blogesne tolerancija.

Paliatyvios radioterapijos randomizuotų klinikinių tyrimų, esant kaulų metastazėms dėl solidinių navikų, ir klinikinių tyrimų su pacientais, sergančiais mielomine liga literatūros apžvalga aprašyta publikacijoje: Rudžianskienė M ir kt. Metastazių kauluose ir mielominės ligos spindulinis gydymas, Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2012 [125].

1.4. Citokinų reikšmė skausminio sindromo išsivystyme ir jo gydyme

Mielomine liga sergantys ligoniai dažniausiai skundžiasi kaulų skausmais, kurie atsiranda dėl osteoklastų veiklos ir to pasekoje atsiradusių patologinių kaulinių destrukcijų. Skausmas jų vietose kyla dėl simpatinių nervų galūnių, kurios plačiai išsidėsčiusios antkaulyje ir kauliniame audinyje, sensorinės aktyvacijos [100, 101]. Jis dažnai tampa nuolatiniu. Besitęsiantis skausmas yra susijęs su depresine nuotaika, miego sutrikimais, blogesne gyvenimo kokybe ir neįgalumu. Yra gerai žinoma, kad tarp atskirų ligonių skausmo pojūtis ir nuskausminančių vaistų veikimas gali labai skirtis ir tai lemia individualų nuskausminamųjų parinkimą ir jų dozavimą. Amžius, lytis, rasė, patiriamas nerimas, nuotaika ar ligos turi įtakos individualiam skausmo jutimui ir nuskausminančiam vaistų poveikiui. Keletas mechanizmų dalyvauja skausmo jutime ir vienas iš jų yra uždegiminiai mediatoriai bei jų koncentracija. Periferiniai nociceptoriai yra įjautrinami citokinų, kurie išskiriami uždegiminių ląstelių, kaip organizmo atsakas į naviką ar jo sukeltas metastazes bei skiriamą citotoksinį gydymą. Išsiskyrę citokinai skatina nitrito oksido produkciją, hipokampe, keičia NMDA receptoriaus stimuliaciją, skatina P medžiagos ir dirginančiųjų amino rūgščių išsiskyrimą neuronų presinapsėse ir nulemia padidėjusį skausmo pojūtį [159]. Tai pagrindinis lėtinės ligos hiperalgezijos mechanizmas [62, 143]. Ilgalaikis nociceptorių dirginimas veda prie sensibilizacijos palaikymo centrinėjenervų sistemoje, o tai pakeičia normalų stimulo ir atsako į jį santykį irtokiu būdu sukelia besitęsiantį skausmą. Tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikė uždegiminių ir glijos ląstelių aktyvacija bei nugaros smegenų inhibitoriniai mechanizmai dalyvauja pastovaus skausmo išsivystyme [84, 165]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad uždegimo mediatorių padidėja su amžiumi, ypač jei gyvenime

patirta daug streso, taip pat citokinų produkcija priklauso nuo lyties, dėl esančių hormoninių skirtumų tarp vyrų ir moterų, tuo iš dalies galima paaiškinti skirtingą skausmo vertinimą tarp vyrų ir moterų bei jo kitimą amžiaus bėgyje [106, 142]. Taip pat egzistuoja opioidinių μ ir κreceptorių skirtumai tarp lyčių su didesne μ receptorių išraiška pas vyrus ir κ receptorių pas moteris, kas lemia skirtingą atsaką į opioidinius analgetikus tarp lyčių [88]. Opioidai taip pat skatina uždegimo mediatorių išsiskyrimą iš glijos ląstelių, kurie dirgindami neuronus, sukelia kompensatorinį analgetinį atsaką. Pastebėta, kad pastoviai vartojant opioidinius analgetikus, vyksta glijos ląstelių aktyvacija, kada išskiriami citokinai, o tai sukelia toleranciją opioidiniams analgetikams ir dozės eskalavimą [157]. Todėl citokinų veikimas skausmo metu gali būti laikomas dvikrypčiu veikimu sukeliant ir palengvinant skausmą bei didinant toleranciją opioidams [115].

Citokinai yra medžiagos, kurios sintezuojamos ląstelių kaip atsakas į tam tikrus dirgiklius organizme ir galinčios keisti kitų ar juos gaminančių ląstelių funkcijas. Citokinai veikia į ląsteles taikinius jungdamiesi per specifinius receptorius, taip pradėdami signalo perdavimą į ląstelę taikinį [51]. Citokinai būdami dalis reguliacinio komplekso sugeba keisti savo pačių, bei citokinų receptorių ekspresiją. Įvairių citokinų sekrecija kaip atsakas į antigeniškai specifinį ar ne specifinį dirgiklį yra pagrindinė uždegimo imuninė grandis. Pagal funkcijas, juos galima suklasifikuoti: uždegiminiai citokinai (IL-1, IL-6, TNF, INF-γ, IL-12, IL-18 ir kt) bei priešuždegiminiai citokinai (IL-4, IL-10, IL-13, INF-α ir kt). Pastaraisiais metais daug tyrėjų nagrinėja citokinus ir juos koduojančių genų sekų, o ypač promotorių regionų VNP ir mikrosatelitinių sekų pokyčius bei šių įtaką ligų, tame tarpe ir onkologinių patogenezėje. Dauguma iš šių polimorfizmų daro įtaką citokinų sekrecijai ir jų koncentracijai kraujo plazmoje. Padidėjusi ar sumažėjusi tam tikro citokino koncentracija serume gali nulemti ligos išsivystymą, paūmėjimą ar atsaką į gydymą. Daugelis genetinių tyrimų bandė įrodyti koreliaciją tarp VNP ir autoimuninių ligų išsivystymo, pavyzdžiui buvo atrastas ryšys tarp VNP *TNFA* promotoriuje ir reumatoidinio artrito, astmos bei širdies ir inksto transplanto atmetimo reakcijos išsivystymo, taip pat *IL10* promotoriaus VNP turi ryšį su sisteminės raudonosios vilkligės ir astmos išsivystymu [126]. Keletas tyrimų nurodo ryšį tarp VNP *TNFA* ir lėtinės limfoleukemijos, ne Hodžkino limfomos, krūties vėžio atsiradimo [29, 85, 156]. Egzistuoja ryšys ir tarp *IL1B* ir *IL1RN*polimorfizmo ir skrandžio adenokarcinomos [34]. Medicininėje literatūroje aprašytų tyrimų duomenys parodo, kad citokinus koduojančių genų polimorfizmai turi įtakos įvairių ligų sukeltam skausmui ir atsakui į nuskausminantį gydymą [45, 76, 89, 113, 132, 155].

IL-6 išskiriamas iš uždegiminių ląstelių reguliuoja kitų uždegimomediatorių, kaip TNFα, IL-1β ir kitų, sekreciją, kurie taip pat aktyviai dalyvauja uždegiminėje reakcijoje ir skausmo patogenezėje. IL-6 koncentracijos pokyčiai gali keisti skausmo pojutį ir turėti įtakos skausmo plitimui ir persistavimui [138]. Taip pat šis citokinas yra svarbus neuronų diferenciacijoje bei nervinių skaidulų regeneracijoje, jo funkcija lėtinio skausmo kaskadoje gali turėti įtakos gyvenimo kokybei. Klinikiniuose tyrimuose padidėjęs IL-6 lygis plazmoje yra susijęs su didesniu skausmu sergant reumatoidiniu artritu, fibromialgija ar pooperaciniu laikotarpiu [78, 95, 163]. Taip pat ligoniams, kuriems buvo atlikta tulžies pūslės pašalinimo operacija ir kurių plazmoje buvo mažesni IL-6 kiekiai, reikėjo mažesnių opioidinių analgetikų dozių [163]. IL-6 skatina endorfinų ir enkefalinų išsiskyrimą iš ląstelių, todėl manoma, kad IL-6 dalyvauja atsake į nocicepcinį dirginimą ir atitinkamai keičia opioidinę reakciją [28]. Miego sutrikimai taip pat gali būti susiję su kintama IL-6 koncentracija kraujo serume [37]. Kaip VNP IL-6 koduojančio geno promotoriuje keičia IL-6 koncentraciją plazmoje nesutariama: vieni tyrėjai teigia, kad *IL6* c.-174C>G polimorfizmo GG genotipas didina IL-6 koncentracija kraujo plazmoje [7, 35], kiti tai neigia [102]. Šis *IL6* genotipas siejamas su didesniu skausmu pacientams, sergantiems juveniliniu reumatoidiniu artritu [50]. Homozigotai pagal *IL6*c.-174C>G polimorfizmo C alelį nuskausminimui reikalauja 4,7 karto didesnės opioidinių analgetikų dozės nei ligoniaisu GG ir GC genotipu, kuriems diagnozuota nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma [115]. *IL6* promotoriaus polimorfizmas turi įtakos ne tik skausmui, bet ir lėtiniam nuovargiui: c.-174C>G polimorfizmo GG ar CC genotipai yra rizikos faktorius ilgalaikiam nuovargiui sergant krūties vėžiu [21]. Tai patvirtina ir eksperimentiniai tyrimai, kurie parodo, kad citokinai, kurie išskiriami naviko ar dėl skiriamo priešvėžinio gydymo per citokinų reguliaciją centrinėje nervų sistemoje sukelia su onkologine liga susijusį nuovargį [27].

Padidėjusi IL-10 sekrecija turi įtakos analgetiniam ir priešuždegiminiam organizmo atsakui [25]. IL-10 gali tiesiogiai slopinti nociceptorių jautrumą ir/arba veikti netiesiogiai – mažindamas citokinų (IL-1, IL-6, TNFα) išsiskyrimą iš aktyvuotų makrofagų, kurie yra pagrindinis uždegimo mediatorių šaltinis uždegimo ir audinių pažeidimo metu [133]. *IL10* promotoriaus polimorfizmai-1082, -819 ir -592 pozicijose yra susiję su skirtinga IL-10 kiekybine išraiška *in vitro*: c.-1082G>A polimorfizmo A alelis, c.-819C>T polimorfizmo T alelis ir c.-592C>A polimorfizmo A alelis yra susiję su sumažėjusia IL-10 sekrecija, oc.-1082G>A polimorfizmo G alelis, c.-819C>T polimorfizmo C alelis ir c.-592C>A polimorfizmo C alelis lemia padidėjusią

IL-10 sekreciją [42, 90, 121, 135]. *IL10* promotoriaus polimorfizmai ir pakitusi *IL10* geno ekspresija yra susiję su įvairių autoimuninių, infekcinių ligų išsivystymu [126], bei turi įtakos krūties vėžio [67], plaučiųvėžio [134], burnos plokščialąstelinės karcinomos [152], nosiaryklės karcinomos [161] bei hepatoceliulinės karcinomos [160] patogenezėje. Mielominės ligos atveju genotipai, susiję su padidėjusia IL-10 sekrecija, yra rizikos faktorius ligos išsivystymui ir progresui [167]. IL-10 kaip ir kiti uždegiminiai citokinai daro įtaką nocicepciniam jutimui ir skausmui [138]. Kaip *IL10* geno polimorfizmas keičia skausmo vertinimą ar atsaką į nuskausminantį gydymą žinoma nedaug. Vienas klinikinis tyrimas parodė, kad *IL10* CGCGATThaplotipas sumažina stipraus pastovaus pooperacinio skausmo išsivystymo tikimybę po mastektomijos dėl vėžio [140]. Rausch ir bendraautoriai tyrinėdami VNP citokinų genuose įtaka plaučių vėžio simptomams ir gyvenimo kokybei, nustatė, kad *IL10* c.-819T>C polimorfizmas turi įtakos skausmui [114]. Kituose tyrimuose nenustatyta *IL10* polimorfizmo įtakos skausmo vertinimui ar nuskausminimui sergant plaučių ar kasos karcinoma [116, 118].

IL-1 citokinų šeima susideda iš 11 narių, tame tarpe ir IL-1α, IL-1β bei IL-1RA, kurie išskiriami neuropatinio skausmo ir uždegimo metu [98]. IL-1RA veikia priešuždegimiškai, slopindamas IL-1α ir IL-1β aktyvumą. Yra įrodymų, kad polimorfizmas šių citokinų ar jų receptorių genuose gali daryti įtaką atsakui į nociceptinį skausmą. Nustatyta, kad citokinų *ILA* c.-889C>T ir *IL-1β* c.-3954C>T polimorfizmai [79] bei*IL-1RN* 86 bazių porų pasikartojimas (VNTR polimorfizmas) [65] yra susiję su IL-1 ir IL-1RA produkcija. *IL-1α*c.-889C>T polimorfizmo TT genotipas didina IL-1α ir IL-1β koncentraciją plazmoje [52]. *IL1B*c.-3954C>T polimorfizmo T alelis susijęs su padidėjusia IL-1 koncentracija serume ir taip pat daro įtaką reaktyvausC baltymo bei fibrinogeno padidėjimą uždegimo metu [9, 107].Suomių klinikinis tyrimas atskleidė ryšį tarp *IL1A*c.-889C>T polimorfizmo ir nugaros apatinės dalies skausmo intensyvumo [137]. Taip pat šiame tyrime buvo parodyta, kad *IL1B*c.-3954C>T polimorfizmo TT genotipas ir *IL1RN* c.-1812G>A polimorfizmo AA genotipas yra susiję su 12 mėnesių trukmės nugaros skausmu, padidėjusių skausmingų dienų skaičiumi ir didesniu skaičiumi dienų, kai dėl skausmo yra apribota kasdienė veikla [137]. Yra duomenų, kad lėtiniui nuovargiui, kurį atžymi onkologine liga sergantys ligoniai, įtakos turi ne tik *IL6* bet ir *IL1B* promotorių polimorfizmai [21]. *IL1B* c.-511C>Tpolimorfizmo CC ar CT genotipai yra rizikos faktorius ilgalaikiam nuovargiui sergant krūties vėžiu [21]. *IL1B* promotoriaus c.-511C>T polimorfizmo CT genotipas susijęs su labiau išreikštais depresijos požy-

miais Alzhaimerio liga sergantiems pacientams [83]. Remiantis šiais duomenimis galime daryti išvada, kad citokinus koduojančių promotorių polimorfizmai turi įtakos su onkologine liga ir jos gydymu susijusiais simptomais.

TNFα yra citokinas, kuris paprastai sintezuojamas odos mastocitų, o uždegimo ar sužeidimo (kaulinių destrukcijų atsiradimo) metu jis gaminamas ir išskiriamas keratinocitų, fibroblastų, makrofagų ir neutrofilų. Po sužeidimo periferiniame nerve Švano ląstelės taip pat išskiria TNFα, kuris skatina kitų uždegiminių citokinų gamybą ir sekreciją kortikaliniuose ir sensoriniuose neuronuose ir tokiu būdu sukeldamas hiperalgeziją. Egzistuoja stiprus ryšys tarp TNFα koncentracijos audiniuose ir skausmo lygio sergant įvairiomis tame tarpe ir lėtinėmis ligomis [62]. Genetinis polimorfizmas *TNFA* promotoriaus regione gali keisti baltymo sintezę. Pavyzdžiui *TNFA* c.-308G>Apolimorfizmo A alelis susijęs su padidėjusia TNFα koncentracija serume *in vitro* ir *in vivo*. [4].Keletas klinikinių tyrimų parodo, kad *TNFA* c.-308G>A polimorfizmas yra susijęs su lėtinio skausmo jutimu ir sėkmingu nuskausminimu. Trys klinikiniai tyrimaisu ligoniais, kuriems naujai diagnozuota stambių ląstelių plaučių karcinoma parodė, kad alelių įvairovė *TNFA* -308 geno pozicijoje yra susijusi su didesniu skausmu [115, 117, 118]. Kitas nedidelis tyrimas su urologinėmis ligomis sergančiais pacientais, kurie skundėsi lėtiniu skausmo sindromu mažajame dubenyje, parodė, kad priešuždegiminio fitoterapijos gydymo rezultatai geresni tiems ligoniams, kuriems nustatytas *TNFA* c.-308G>A polimorfizmo GA ir GG genotipai [136].

1.4.1 lentelėje yra pateikiama informacija, kaip uždegimo mediatorių genų polimorfizmai daro įtaką skausminiam sindromui, nuskausminimo efektyvumui bei su onkologinėmis ligomis susijusiems simptomams.

1.4.1 lentelė. *Citokinus koduojančių genų polimorfizmai ir jų poveikis ligos simptomų pasireiškimui*

Cito-kinas	Geno pokytis	Genotipai	Poveikis	Literatūros šaltinis
TNFα	c.-308G>A	GA ir AA genotipai	Didesnis skausmas	[115, 117, 118]
	c.-308G>A	GA ir GG genotipai	Geresni gydymo rezultatai, skiriant priešuždegiminę fitoterapiją.	[136]
IL-1α	c.-889C>T	TT genotipas	Didesnis skausmo intensyvumas	[137]
IL-1β	c.-3954C>T	TT genotipas	reaktyvausC baltymo ir fibrinogeno padidėjimas uždegimo metu.	[9, 111]
	c.-3954C>T	TT genotipas	Apatinės dalies nugaros skausmo atsiradimas, didesnis skausmingų dienų skaičius, didesnis skaičius dienų, kai dėl skausmo yra apribota kasdienė veikla	[137]
	c.-511C>T	CC ir CT genotipai	Yra rizikos faktorius ilgalaikiam nuovargiui	[21]
	c.-511C>T	CT genotipas	Išreikšti depresijos požymiai	[83]
IL-1RA	c.-1812G>A	AA genotipas	Apatinės dalies nugaros skausmo atsiradimas, didesnis skausmingų dienų skaičius, didesnis skaičius dienų, kai dėl skausmo yra apribota kasdienė veikla	[137]
IL-6	c.-174C>G	GG genotipas	Didesnis skausmas Yra rizikos faktorius ilgalaikiam nuovargiui	[50] [21]
	c.-174C>G	CC genotipas	Didesnės opioidinių analgetikų dozės	[115]
			Yra rizikos faktorius ilgalaikiam nuovargiui	[21]
IL-10	CGCGATT haplotipas		Sumažina stiprų pastovų pooperacinį skausmą.	[140]
	c.-819T>C		įtaką skausmo jutimui	[114]

1.5. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė skausminiam sindromui sergant onkologinėmis ligomis

Nors daugelyje klinikinių tyrimų pateikti svarūs įrodymai, kad besitęsiantis skausmas onkologiniams pacientams gali būti palaikomas pastovaus citokinų išskyrimo iš imuninių ląstelių, tik keli tyrimai nagrinėjo ryšį tarp citokinus koduojančių genų polimorfizmo ir su onkologine liga susijusio skausmo [82, 114–119, 140]. Keturi iš jų vertino skausmo intensyvumą prieš onkologinės ligos gydymą [116–119]. Kiti tyrimai vertino sąsaja tarp citokinus koduojančių genų polimorfizmų ir skausmo moterims, kurioms diagnozuotas krūties vėžys prieš krūties operaciją ir po jos [18, 113]. Buvo nustatyti reikšmingi ryšiai tarp skausmo ir citokinų *IL1B, TNFA, IL8, IL6, IL1R1, IL13* genų polimorfizmų (1.5.1 lentelė).

Reyes-Gibby ir bendraautoriai klinikiniame tyrime vertino citokinų (TNFα, IL-6 ir IL-8) genetinio polimorfizmo ir skausmo intensyvumo sąsaja ligoniams, kuriems diagnozuota nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma. Buvo nustatytas ryšys, kad skausmo intensyvumą prieš pradedant gydymą gali daryti įtaką ne tik klinikiniai veiksniai kaip amžius, lytis, ligos stadija, gretutinės ligos, nuovargis ar prasta nuotaika, bet ir genetiniai t. y. *IL8* c.-251T>A polimorfizmo TT genotipas (p=0,04). Šis klinikinis tyrimas nustatė reikšmingą koreliaciją tarp depresinės nuotaikos bei nuovargio ir skausmo, kurie pasireiškia kaip viena grupė simptomų onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, nes citokinai yra susiję ne tik su skausmu bet ir su depresine nuotaika bei nuovargiu. Taip pat šio tyrimo analizė parodė, kad *IL8* genetinis polimorfizmas yra reikšmingas faktorius skausmo vertinimui nepriklausomai nuo nuotaikos ir nuovargio [117].

Kitame Reyes-Gibby ir bendraautorių klinikiniame tyrime buvo vertinta kaip citokinus koduojančių genų polimorfizmas daro įtaką atsakui į nuskausminantį gydymą ligoniams, kuriems diagnozuota nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma. Jiems buvo taikytas operacinis, chemoterapinis ar spindulinis gydymas. Šiame tyrime dalyvavo 140 pacientų ir visiems skirti opioidiniai analgetikai. Nustatyta, kad *TNFA* c.-308G>A ir *IL6* c.-174G>C polimorfizmai gali būti reikšmingi skausmo gydymui ir kontrolei. Nustatyta, kad A alelis *TNFA* c.-308 G>A gene (GA ir AA genotipai) susijęs su didesniu skausmu bendroje imtyje, o suskirsčius ligonius pagal lytį stebėti reikšmingi skirtumai tarp skausmo intensyvumo ir *TNFA* c.-308 G>A polimorfizmo GA ir AA genotipų vyrams, bei *IL6* c.-174G>C polimorfizmo GC ir CC genotipų moterims. Skausmo sumažėjimas stebėjimo periodu labiau pasireiškė *TNFA* c.-308 G>A polimorfizmo GG ir GA genotipų pacientams.

Ligoniams, kuriems nustatytas *IL6* c.-174G>C polimorfizmo CC genotipas nuskausminimui reikėjo 4,7 karto didesnės opioidinių analgetikų dozės nei ligoniams su GG ir GC genotipais. [115].

Dar viename klinikiniame tyrime Reyes-Gibby ir bendraautoriai tyrė 59 VNP 37 citokinus koduojančiuose genuose ir jų įtaką skausmo vertinimui pacientams, kuriems diagnozuotas plaučių vėžys. Buvo nustatyta, kad homozigotams pagal *PTGS2*geno c. 837T>C polimorfizmo C alelį 64 proc. sumažėja rizika jausti stiprų skausmą, tačiaudidesnis skausmas jaučiamas turint *TNFα* c.-308G>A polimorfizmo GA genotipąar *NFKBIA*geno c.50C>T polimorfizmo CC genotipą. Taip pat buvo nustatyta, kad vėlyva ligos stadija, jaunesnis amžius (<50 metų), depresinė nuotaika, nuovargis ir ekvivalentinė morfijaus paros dozė reikšmingai koreliuoja su skausmu [118].

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo kasos adenokarcinoma sergantys ligoniai, buvo tirta *IL1B, IL6, IL8, IL10, IL18, TNFA, NfkappaB1* genų 13 polimorfizmų įtaka skausmo vertinimui. Buvo nustatyta, kad moteriška lytis, juodaodžiai, vėlyva ligos stadija, depresinė nuotaika koreliuoja su stipresniu skausmu. Nustatyta, kad ligoniai turintys *IL1B* c.-31T>C polimorfizmo TC ir CC genotipus atžymi stipresnį skausmą. Ligoniai, kuriems rastas *IL8* c.-251T>A polimorfizmo TT bei TA genotipai turi tris kartus didesnę riziką stipresniam skausmui, nei ligoniai su AA genotipu nepriklausomai nuo ligos stadijos bei kitų klinikinių ir demografinių veiksnių [116].

McCann ir bendraautorių atliktame tyrime ieškota sąsajos tarp uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų polimorfizmo ir skausmo prieš krūties vėžio operaciją. Buvo ištirta 15 citokinus koduojančių genų 103 VNP. Pastebėta, kad mažiau priešoperaciniu skausmu skundėsi tos moterys, kurioms nustatyti priešuždegiminio mediatoriaus *IL1R1*c.1063TC>T polimorfizmo CT ir TT genotipai. Moterys, kurios turėjo priešuždegiminio *IL13*c.334-24G>A polimorfizmo AG ir AA genotipus taip pat rečiau skundėsi skausmu prieš krūties vėžio operaciją. Šis tyrimas parodo, kad priešuždegiminių citokinų genetinė įvairovė gali turėti įtakos krūties skausmo prieš operaciją pasireiškimui [82].

Stephens ir bendraautorių atliktame tyrime tirta sąsaja tarp uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų polimorfizmų ir skausmo po krūties vėžio operacijos. Buvo ištirta 15 citokinus koduojančių genų 82 VNP ir 3 haplotipai. Moterys, kurios buvo homozigotės pagal *IL1R2* c.-62+2519T>C polimorfizmo C alelį, turėjo 36 kartus didesnę riziką patirti stiprų skausmą nei pacientės su TT ir TC genotipu, kurioms dėl krūties vėžio buvo atlikta operacija. Nustatyta, kad *IL10* CGCGATT haplotipas sumažina stiprų pastovų pooperacinį skausmą [140].

Dar viename Reyes-Gibby ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrime kai buvo vertinta 37 polimorfizmai citokinų genuose ir jų įtaka skausmui, depresijai bei nuovargiui plaučių vėžiu sergantiems ligoniams prieš gydymą. Tyrime dalyvavo 599 pacientai. Buvo nustatyta, kad vėlyvoje plaučių vėžio stadijoje pacientai, kuriems nustatyti *IL8* c.-251T>A polimorfizmo AT ir AA genotipai turi 2.47 karto didesnę riziką stipriam skausmui nei tie ligoniai, kuriems rastas TT genotipas. Skausmas reikšmingai koreliavo su nuovargiu ir depresija [119].

Rausch ir bendraautorių atliktas tyrimas vertino 37 polimorfizmų 6 citokinų (IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα) genuose įtaką plaučių vėžio sukeltiems simptomams ir ligonių gyvenimo kokybei. Buvo vertinta ir VNP įtaka skausmui. Nustatyta, kad *IL10* c.-819T>C polimorfizmai daro įtaką skausmo vertinimui. Koks genotipas turi didesnę įtaką nevertinta [114].

Medicininėje literatūroje neaprašoma klinikinių tyrimų, kuriuose būtų tirta mielomine liga sergančių ligonių, kuriems diagnozuotos skausmingos kaulinės destrukcijos citokinuss koduojančių genų polimorfizmų įtaka skausmo vertinimui bei analgetikų suvartojimui.

1.5.1 lentelė. *Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė skausminiam sindromui sergant onkologinėmis ligomis.*

Autoriai	**Pacientų skaičius**	**Onkologinė liga**	**Geno pokytis**	**Genotipai**	**Poveikis**
Reyes-Gibby ir kt. [117]	446	Nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma	*IL8* c.-251T>A	TT genotipas	Daro įtaką skausmo jutimui
Reyes-Gibby ir kt. [115]	140	Nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma	*IL6* c.-174G>C	CC genotipas	Reikalingos didesnės opioidinių analgetikų dozės
			TNFA c.-308G>A	GA ir AA genotipai	Didesnis skausmas
Reyes-Gibby ir kt. [118]	667	Plaučių vėžys	*TNFA* c.-308G>A	GA genotipas	Didesnis skausmas
			PTGS2 c.837T>C	CC genotipas	Mažesnė stipraus skausmo rizika
			NFKBIA c.50C>T	CC genotipas	Didesnis skausmas

1.5.1 lentelės tęsinys

Autoriai	Pacientų skaičius	Onkologinė liga	Geno pokytis	Genotipai	Poveikis
Reyes-Gibby ir kt. [116]	484	Kasos adenokarcinoma	*IL1B* c.-31T>C	TT genotipas	Didesnis skausmas
			IL8 c.-251T>A	TT bei TA genotipai	
McCann ir kt. [82]	398	Krūties vėžys	*IL1R1* c.1063TC>T	CT ir TT genotipai	Mažesnis priešoperacinis skausmas
			IL13 c.334-24G>A	AG ir AA genotipai	
Stephens ir kt. [140]	398	Krūties vėžys	*IL1R2* c.-62+2519T>C	CC genotipas	Didesnis pooperacinis skausmas
			IL10 CGCGATT haplotipas		Sumažina stiprų pastovų pooperacinį skausmą
Reyes-Gibby ir kt. [119]	599	Plaučių vėžys	*IL8* c.-251T>A	TT genotipas	Mažesnis skausmas
Rausch ir kt. [114]	1149	Plaučių vėžys	*IL10* c.-819T>C		Daro įtaką skausmo vertinimui

1.6. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė gyvenimo kokybei

Onkologiniai ligoniai bei jų šeimos nariai susiduria ne tik su skausmu bet ir su nuovargiu, miego sutrikimais bei depresija. Pastovus skausmas yra susijęs su depresine nuotaika, miego sutrikimais, blogesne gyvenimo kokybę [140]. Šie simptomai gali pasireikšti atskirai bet gali pasireikšti ir kartu blogindami ligonio funkcinę būklę bei gyvenimo kokybę,o ji labiau negu klinikiniai veiksniai daro įtaką vėžiu sergančio ligonio išgyvenamumui [114]. Paskutinių metų tyrimai parodė, kad šių simptomų pasireiškimo skirtumai gali būti nulemti kiekvieno ligonio genetiškai determinuotų savybių reaguoti į fizinius ir stresinius dirgiklius per uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų pokyčius [26, 86]. Cirkuliuojantys citokinai yra susiję ne tik su skausmu, bet ir su pažinimo funkcijų suprastėjimu, depresija, nuovargiu, kacheksija ir miego sutrikimais [46]. Onkologiniams ligoniams, kurie skundėsi

nuovargiu buvo rasti padidėję IL-6, IL-1RA bei TNFα koncentracijos lygiai serume [122, 130]. Taip pat žinoma, kad vėžiu sergančių ligonių serume esančių citokinų lygis lemia ir gyvenimo kokybę, socialinį aktyvumą, nerimą [12, 23, 81, 114, 148]. Kokie genai nulemia savęs vertinimą ar gyvenimo kokybę nenustatyti, bet identifikuoti chromosomų regionai bei genetiniai pokyčiai, lemiantys nuotaiką, pažinimą ir skausmą. O kadangi citokinus koduojančių genų polimorfizmai sukelia skirtingą citokinų sekreciją ir daro įtaką jų lygiui organizme, todėl gali turėti reikšmės su onkologine liga susijusiems simptomams ir gyvenimo kokybei. Yra nustatyta, kad VNP *IL6* ir *TNFA* promotoriaus susiję su padidėjusiu nuovargiu ir miego sutrikimais ligoniams sergantiems onkologine liga ir jų šeimos nariams [3, 87]. *IL1B* promotoriaus c.-511C>T polimorfizmas susijęs su nuolatiniu nuovargiu krūties vėžiu sergančioms moterims [21], o *IL6*c.589G>A ir c.462C>T polimorfizmaidaro įtaką gyvenimo kokybei plaučių vėžiu sergantiems ligoniams [114] (1.6.1 lentelė).

Illi ir bendraautorių klinikiniame tyrime, kurioje dalyvavo 168 pacientai sergantys onkologine liga ir 85 jų šeimos nariai, vertino uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų VNP įtaką skausmui, nuovargiui, miego sutrikimams ir depresijai. Buvo ištirti 104 VNP 15 genų, koduojančių citokinus. Rezultatai parodė, kad *IL4*c.-1099T>G polimorfizmo TG ir GG genotipai yra susiję su 6 kartus didesne rizika pasireikšti stipriam skausmui, dideliam nuovargiui, miego sutrikimams ir depresijai pacientams, kurie buvo jaunesni nei 60 metų amžiaus, baltosios rasės, turėjo daugiau gretutinių ligų ir buvo prastesnės bendrosios būklės. Tokios sąsajos nebuvo tiriant pacientų šeimos narius [53].

Vienas klinikinis tyrimas vertino, kaip 6 citokinų (IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα) 37 analizuoti genų polimorfizmai daro įtaką plaučių vėžio sukeltiems simptomams ir ligonių gyvenimo kokybei. Buvo nustatyta, kad 21 VNP yra susijusi su plaučių vėžio simptomais ir gyvenimo kokybe. Pavyzdžiui *IL1B* c.302-64G>A ir c.817T>C bei *IL-1RN* g.21672T>CVNP yra susiję su nuovargiu. *IL1RN* g.21672T>Cir *TNFα* c.1006C>A polimorfizmai susiję su išreikštais plaučių vėžio simptomais. Nustatyta, kad *IL6* c.589G>A ir c.462C>T polimorfizmai yra reikšmingai susiję su plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybe. Genotipų įtaka neanalizuota [114].

Reyes-Gibby ir bendraautorių atliktas tyrimas vertino 37 variantus uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų genuose ir jų riziką skausmui, depresijai, nuovargiui plaučių vėžiu sergantiems ligoniams prieš pradedant specifinį gydymą. Buvo nustatyta reikšminga koreliacija tarp skausmo ir depresijos bei skausmo ir nuovargio, taip pat tarp depresijos ir nuovargio. Pacientai vėlyvoje plaučių vėžio stadijoje su *IL8* c.-251T>A polimorfizmo TT genoti-

pu rečiau skundėsi stipriu skausmuir nuovargiu, bet dažniau depresine nuotaika nei pacientai su AT ir AA genotipais. Pacientai, kuriems nustatyti AT ir AA genotipai turi 2,07 kartus didesnę riziką dideliam nuovargiui nei ligoniai su TT genotipu ir 0,37 karto mažesnę riziką depresijai. Vyrai, ankstyvoje plaučių vėžio stadijoje, kuriems nustatytas *IL1A* c.-889C>T polimorfizmo CC genotipas dažniau skundėsi didesniu nuovargiu negu pacientai su CT it TT genotipais[119].

Nedideliame tyrime, kuriame dalyvavo 47 krūties vėžiu sergančios moterys buvo tirta *IL1B* c.-511C>T ir *IL6* c.-174G>C promotorių polimorfizmo įtaka nuovargiui. Pastebėta, kad moterys, kurios turėjo *IL1B* c.-511C>T polimorfizmo CC ir CT genotipus, skundėsi nuovargiu daugiau, nei tos kurioms nustatyta TT genotipas. Moterims, kurioms nustatyta *IL6*c.-174G>C polimorfizmo GG ir CC genotipai, labiau skundėsi nuovargiu, nei turinčios GC genotipą [21].

Aouizerat ir bendraautorių atliktame tyrime dalyvavo 185 pacientai, kuriems diagnozuota onkologinė liga (krūties, prostatos, plaučių, smegenų vėžys) ir 103 juos slaugantys asmenys. Buvo tirta *TNFA*c.-308G>A promotoriaus polimorfizmas ir jo sąsaja su miego sutrikimais ir nuovargiu, kuriuos atžymėjo pacientai ir jų šeimos nariai. Rezultatai parodė, kad asmenys, kuriems nustatytas *TNFA* c.-308G>A polimorfizmo GG genotipas atžymėjo didesnį rytinį nuovargį ir didesnius miego sutrikimusnei asmenys su GA ir AA genotipais, tokio skirtumo nebuvo pastebėta su jaučiančiais vakarinį nuovargį. Tokio skirtumo nebuvo tiriant pacientų šeimos narius. Daugiamatės logistinės regresijos rezultatai parodė, kad amžius ir genotipas labiausiai prognozuoja rytinį nuovargį ir miego sutrikimus [3].

Miaskowski ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrimedalyvavo 288 asmenys (185 pacientai, kuriems diagnozuotas piktybinis solidinis navikas, ir 103 juos slaugantys asmenys). Buvo tirtas *IL6* promotoriaus c.-610A>T polimorfizmas ir jo sąsaja su miego sutrikimais ir nuovargiu pacientams ir juos slaugantiems asmenims. Buvo nustatyta, kad homozigotai pagal *IL6* c.-610A>T polimorfizmo A alelį atžymi didesnį rytinį nuovargį, vakarinį nuovargį bei didenius miego sutrikimus, nei pacientai, kuriems nustatyti *IL6* c.-610A>T polimorfizmo AT ir TT genotipai. Tokio skirtumo nebuvo pastebėta tiriant pacientų šeimos narius. Daugiamatės logistinės regresijos rezultatai parodė, kad amžius, lytis ir genotipas prognozuoja vakarinį nuovargį, amžius ir genotipas kaip prognostiniai veiksniai turi reikšmės rytiniam nuovargiui bei miego sutrikimams [87].

Medicininėje literatūroje neaprašyta klinikinių tyrimų, kuriuose būtų tirta mielomine liga sergančių ligonių, kuriems diagnozuotos skausmingos

kaulinės destrukcijos,citokinus koduojančių genų polimorfizmų įtaka dėl mielominės ligos atsiradusiam nuovargiui, miego sutrikimams ir gyvenimo kokybei.

1.6.1 lentelė. *Citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmė su onkologine liga susijusiais simptomais ir gyvenimo kokybei*

Autoriai	**Pacientų skaičius**	**Onkologinė liga**	**Geno pokytis**	**Genotipai**	**Poveikis**
Illi ir kt. [53]	253*	Solidiniai navikai	*IL4*c.-1099T>G	TG ir GG genotipai	Stiprus skausmas, nuovargis, miego sutrikimai ir depresija
Rausch ir kt. [114]	1149	Plaučių vėžys	*IL6*c.589G>A ir c.462C>T		Turi įtakos gyvenimo kokybei
			*IL1B*c.302-64G>A *IL1B*c.817T>C *IL1RN*g.21672T>C		Susiję su nuovargiu
			*IL1RN*g.21672T>C *TNFA*c.1006C>A		Susiję su išreikštais plaučių vėžio simptomais
Reyes-Gibby ir kt. [119]	599	Plaučių vėžys	*IL8* c.-251T>A	TT genotipas	Mažesnis nuovargis. Labiau išreikšta depresija.
			IL1A c.-889C>T	CC genotipas	Didesnis nuovargis vyrų grupėje.
Collado-Hidalgo ir kt. [21]	47	Krūties vėžys	*IL1B* c.-511C>T	CC ir CT genotipai	Didesnis nuovargis
			IL6 c.-174G>C	GG ir CC genotipai	Didesnis nuovargis
Aouizerat ir kt. [3]	288**	Solidiniai navikai	*TNFA* c.-308G>A	GG genotipas	Didesnis rytinis nuovargis Didesni miego sutrikimai

1.6.1 lentelės tęsinys

Autoriai	Pacientų skaičius	Onkologinė liga	Geno pokytis	Genotipai	Poveikis
Miasko-wski ir kt. [87]	288***	Solidiniai navikai	*IL6* c.-610A>T	AA genotipas	Didesnis rytinis nuovargis Didesnis vakarinis nuovargis Didesni miego sutrikimai

Paaiškinimai: *dalyvavo 168 onlologine liga sergantys pacientai ir 85 juos slaugantys asmenys, ** dalyvavo 185 onkologine liga sergantys pacientai ir 103 juos slaugantys asmenys, ***dalyvavo 185 onkologine liga sergantys pacientai ir 103 juos slaugantys asmenys.

2. METODIKA

2.1. Bendroji informacija

Nuo 2010 metų rugsėjo 1 dienos iki 2015 metų birželio 30 dienos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje (LSMUL) vykdytas atsitiktinės atrankos prospektyvinis klinikinis tyrimas, kuriuo metu tirtos dvi pacientų grupės, kuriems diagnozuotos skausmingos kaulinės destrukcijos sergant mielomine liga. Vienos grupės (tiriamosios) pacientams taikyta nuotolinė spindulinė terapija – 8 Gy viena frakcija į ML sukeltą kaulinę destrukciją (43 pacientai), o kitos grupės (kontrolinės) pacientams taikyta nuotolinė spindulinė terapija – 3 Gy, 10 frakcijų per 2 savaites į ML sukeltą kaulinę destrukciją (58 pacientai), keliant hipotezę, kad vienos frakcijos spindulinis gydymas yra toks pat efektyvus kaip ir daugiafrakcinė radioterapija. Pacientai į tyrimą įtraukti nuo 2010 metų rugsėjo 1 dienos iki 2014 metų gruodžio 31 dienos, visi tiriamieji stebėti mažiausiai 6 mėnesius. Atrinkus pacientus atlikti klinikinį tyrimą, jiems pasirašius informuoto asmens sutikimo formą, buvo vykdoma atsitiktinė atranka kompiuterizuotos programos pagalba. Visiems pacientams įgyvendintas numatytas spindulinis gydymas, įvertintas veiksmingumas ir saugumas. Gauto vykdyti šį klinikinį tyrimą Kauno regioninio biomedicininių tyrimų komiteto leidimo Nr. BE-2-39.

2.1.1. Pacientų įtraukimo kriterijai

- Ligoniai, kuriems pagal visuotinai priimtus kriterijus diagnozuota mielominė liga.
- Pacientai 18 metų amžiaus ir vyresni.
- Ligoniai, kuriems rentgenologiškai nustatytos skausmingos kaulinės destrukcijos.
- Ligoniai, kuriems rentgenologiškai nustatytos kaulinės destrukcijos vietoje gresia patologinis lūžis.
- Karnofskio indeksas > 40 proc.
- Ligoniai, galintys savarankiškai užpildyti gyvenimo kokybės klausimynus.
- Pacientai, kurie sutinka dalyvauti tyrime ir prieš tai yra susipažinę su tyrimu ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą.

2.1.2. Pacientų neįtraukimo kriterijai

- Pacientai, kuriems patvirtintas kitos lokalizacijos navikas.
- Pacientai, kuriems jau buvo skirta radioterapija į tą pačią sritį.
- Pacientai, kurie negali įvertinti skausmo dėl prastos sveikatos būklės.
- Pacientai, kuriems Karnofskio indeksas < 40 proc.
- Psichikos ligomis sergantys asmenys.
- Pacientai, sergantys septicemija ar nekontroliuojama infekcija.
- Pacientai, kurie dėl įvairių aplinkybių negalės baigti gydymo ar kurių po gydymo negalima bus stebėti.
- Pacientai, dalyvaujantys kitame klinikiniame tyrime.
- Nėščios pacientės.

2.1.3. Tyrimo nutraukimo kriterijai

- Atsiradęs sunkus toksiškumas, dėl kurio negali būti baigtas protokole numatytas gydymas.
- Atsiradusios sunkios gretutinės ligos, dėl kurių negali būti baigtas protokole numatytas gydymas.
- Pradėtas skirti kitoks, nei protokole numatytas gydymas.
- Pacientas nesilaiko tyrime numatytų procedūrų ar jų grafiko.
- Pacientas pageidauja nutraukti tyrimą.

2.2. Tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų spinduliniam gydymui naudojamos suminės spinduliuotės dozės pagrindimas

LSMUL vykdytame prospektyviniame atsitiktinės atrankos klinikiniame tyrime palyginti skirtingi paliatyvaus spindulinio gydymo metodai į skausmingas mielominės ligos sukeltas kaulines destrukcijas.

Pirmasis metodas (3 Gy × 10 frakcijų) taikytas kontrolinėje pacientų grupėje – įprastai frakcionuotas spindulinis gydymas – 10 frakcijų po 3 Gy iki 30 Gy suminės dozės, įgyvendinamas per 12 dienų. Tai standartinis gydymas, kuris rutiniškai taikomas Lietuvoje ir daugelyje vakarų šalių.

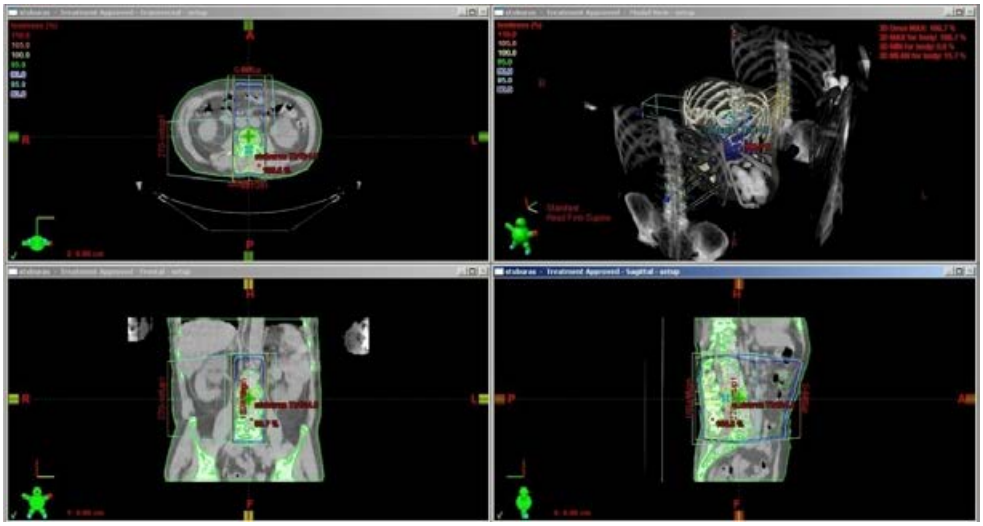
Antrasis metodas taikytas tiriamoje pacientų grupėje –buvo skirta vienos frakcijos radioterapija (8 Gy × 1 fr). Šis gydymo metodas, gydant solidinių navikų kaulines metastazes, yra toks pat efektyvus kaip ir daugiafrakcinis gydymo būdas (3 Gy × 10 fr), tačiau sutrumpėja stacionarizavimo laikas, šis gydymo būdas yra patogesnis ligoniui, nes nereikia dažnai vykti į

gydymo įstaigą, sumažėja gydymo kaštai. Atlikus randomizuotus klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems diagnozuotos skausmingos kaulinės destrukcijos dėl solidinių navikų, nustatyta, kad gydant ligonius dviem skirtingais radioterapijos režimais (8 Gy × 1 fr ir 3 Gy × 10 fr), gydymo poveikis skausmo sumažėjimo ir kaulų destrukcijų kalcifikacijos atžvilgiu yra vienodas, nors taikant vienos 8 Gy frakcijos gydymą būna daugiau pakartotinio gydymo epizodų [19, 38, 128, 153]. Medicininėje literatūroje aprašyta keletas retrospektyvinių tyrimų, analizuojančių skirtingų radioterapijos režimų įtaką nuskausminimui ir rekalcifikacijai, gydant mielomine liga sergančius pacientus [2, 5, 11, 54, 74, 91, 94, 141]. Paskelbtuose tyrimuose gydymui skirti 2–60 Gy suminės dozės radioterapijos režimai, tačiau nepateiktos galutinės rekomendacijos dėl spindulinio režimo pasirinkimo. Tarptautinė mielominės ligos darbo grupė (TMLDG, angl. *International Myeloma Working Group*) rekomenduoja skirti nedideles paliatyvios spindulinės terapijos suminės dozės (iki 30 Gy), diskutuojama apie vienkartinių 8–10 Gy frakcijų skyrimą, gydant skausmingas kaulines destrukcijas dėl mielominės ligos, atsižvelgiant į paciento būklę, ankstesnį atsaką į spindulinį gydymą, spindulinio gydymo tikslą [146]. Krause ir kt. rekomenduojama trumpus radioterapijos režimus su mažomis suminėmis dozėmis, siekiant sumažinti toksiškumą ir sutrumpinti hospitalizacijos trukmę [69]. Skiriant 8 Gy × 1 fr gydymą EQD2 navikui ir ankstyvosioms reakcijoms (α/β =10) yra 12 Gy, vėlyvosioms reakcijoms (α/β = 3) – 17,6 Gy, oskiriant 3 Gy × 10 fr gydymą EQD2 navikui ir ankstyvosioms reakcijoms (α/β =10) yra 32,5 Gy, vėlyvosioms reakcijoms (α/β = 3) – 36 Gy.

2.3. Trimatės nuotolinės spindulinės terapijos metodika taikyta kontrolinės ir tiriamosios grupės pacientams

Visiems pacientams spindulinės terapijos procedūros atliktos gulintiems ant nugaros, imobilizacijai naudojant specialias pagalvėles, spinduliojant kaulines destrukcijas stuburo kaklo slanksteliuose papildomai naudotos 5-ių fiksavimo taškų termoplastinės kaukės. Trimačiam gydymo planavimui atlikta kompiuterinė tomografija, skenuojant pažeistą sritį, pjūvius atliekant kas 5 mm. Virtualios gydymo imitacijos metu nustatytas švitinimo lauko dydis – laukas turi apimti 2 cm aplink destrukciją, o kai destrukcija yra stuburo slanksteliuose laukas turi apimti po vieną nepažeistą slankstelį aukščiau ir žemiau destrukcijos vietos. Suminė dozė skaičiuojama izocentre, laukų svoriai parinkti individualiai taip kad švitinimo lauką apimtų spindu-

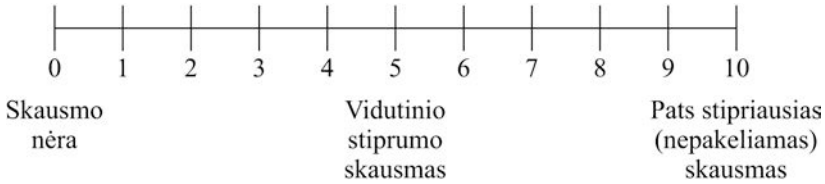
liuotės dozė ≥ 95 proc. paskirtosios dozės. Dozimetriniai parametrai vertinti pagal dozės-tūrio histogramas (2.3.1 pav).



2.3.1 pav. *Trimatės nuotolinės spindulinės terapijos gydymo planas ir dozės tūrio histograma*

2.4. Skausminio sindromo ir kaulinių destrukcijų vertinimas

Skausmo intensyvumas buvo vertinamas vizualine analogine skausmo skale (VAS), kur pavaizduota linija su skaičiais nuo 1 iki 10, išdėliotais iš kairės į dešinę. Skaičiai atitinka skausmo intensyvumą, kurie didėja į dešinę per visą skalę. Todėl skaičius 0 reiškia, kad visiškai neskauda, o 10 – nepakeliamą, patį intensyviausią skausmą (2.4.1 pav.). Skausmas vertintas kaip lengvas,kai skausmo intensyvumo balas VAS buvo ≤ 4, kaip vidutinio laipsnio, kai skausmo intensyvumo balas VAS buvo 5–7 ir kaip stiprus, kai skausmo intensyvumo balas VAS buvo ≥ 8 [18]. Nuskausminantys preparatai buvo suskirstyti į dvi grupes: opioidinius ir ne opioidinius. Opioidinių analgetikų dozė buvo konvertuota į ekvivalentinę morfijaus paros dozę (mg/p) [131]. Skausmo intensyvumas ir skiriamų analgetikų dozė buvo vertinta prieš spindulinį gydymą ir praėjus 4, 12 ir 24 savaitėms po radioterapijos. Kaulinių destrukcijų skaičius, vieta, dydis bei rekalcifikacija po gydymo buvo vertinta gydytojų radiologų atliekant kaulų rentgeno nuotraukas ar kompiuterinę tomografiją prieš spindulinį gydymą ir praėjus 4 bei 12 savaičių po radioterapijos.



2.4.1 pav. *Vizualinė analoginė skausmo skalė (VAS)*

2.5. Gyvenimo kokybės vertinimas

Gyvenimo kokybė vertinta naudojant EORTC QLQ-C30 3 versiją ir EORTC QLQ-MY20 gyvenimo kokybės klausimynus [1, 139] (1 ir 2 priedai). Klausimynai yra išversti ir pritaikyti įdaugelį kalbų taip pat ir į lietuvių kalbą pagal visus keliamus reikalavimusir yra tinkami pacientų, sergančių onkologine liga ir mielomine liga, populiacijai tirti.Gautas EORTC organizacijos leidimas, leidžiantis naudoti klausimynus šiam tyrimui. Pacientų atsakymai klausimynų skalėse yra vertinami nuo 0 iki 100 pagal EORTC skaičiavimo taisykles [36]. Aukšti funkcinių skalių balai parodo gerą ligonio funkcinę būklę taip pat ir aukštas bendros sveikatos būklės skalės balas parodo gerą gyvenimo kokybę, o aukšti simptominių skalių balai parodo blogą sveikatos būklę. Klausimynų skalės vidiniam nuoseklumui įvertinti skaičiuota Cronbacho alfa koeficientas. Gyvenimo kokybė buvo vertinta prieš spindulinį gydymą ir praėjo 4 savaitėms po radioterapijos.

2.6. Spindulinio gydymo veiksmingumo vertinimas

Pagrindiniai gydymo vertinimo kriterijai yra pilnas ir dalinis analgetinis atsakas, analgetinio atsako trukmė, patologinių lūžių destrukcijos vietoje dažnis, pilnas ir dalinis rekalcifikacijos atsakas, gyvenimo kokybė. Pilnas ir dalinis analgetinis atsakas, skausminio sindromo progresavimasbei analgetinio atsako trukmė vertinta pagal Tarptautinio paliatyvios radioterapijos konsensuso (TPRK, angl. *International consensus on palliative radiotherapy*) kriterijus [20].

- Pilnas analgetinis atsakas – kai apšvitintoje vietoje skausmo balas dešimtbalėje skalėje yra lygus nuliui nedidinant analgetinių preparatų dozės (išlieka stabili ar sumažinta ekvivalentinė morfijaus paros dozė).
- Dalinis analgetinis atsakas – kai apšvitintoje vietoje dešimtbalėje skalėje skausmas sumažėja 2 ar daugiau balų, be analgetikų dozės

didinimo arba analgetikų dozė sumažinama 25 proc. ar daugiau, nedidėjant skausmui.

- Skausminio sindromo progresavimas – kai apšvitintoje vietoje dešimtbalėje skalėje skausmas padidėja 2 ar daugiau balų nuo pradinio lygio, nekintant analgetikų paros dozei arba kai apšvitintoje vietoje dešimtbalėje skalėje skausmas išlieka stabilus ar padidėja vienu balu kai analgetikų paros dozė padidinama 25 proc. ar daugiau.
- Analgetinio atsako trukmė – tai laikas nuo pasiekto analgetinio atsako iki skausminio sindromo progresavimo nustatymo datos.

Kadangi klinikinėje praktikoje nėra priimto bendro konsensuso dėl rekalcifikacijos po spindulinio gydymo vertinimo, todėl rekalcifikacija šiame tyrime buvo vertinta remiantis savitais atsako kriterijais lyginant radiologinius duomenis (rentgeno nuotraukomis ir KT vaizdais) prieš radioterapiją ir kaulų struktūros pakitimus po radioterapijos dinamikoje. Tokie patys kriterijai išskirti ir kituose klinikiniuose tyrimuose [5, 47]. Rekalcifikacija po radioterapijos vertinta remiantis šiais atsako kriterijais:

- Rekalcifikacijos pilnas atsakas – kai pirminės osteolizės vietoje po radioterapijos rentgenologiškai destrukcija pilnai užsipildo kauliniu audiniu.
- Rekalcifikacijos dalinis atsakas – kai pirminės osteolizės vietoje po radioterapijos rentgenologiškai nustatoma marginalinė sklerozė ir dalinis destrukcijosužsipildymas kauliniu audiniu.
- Stabili destrukcija – kai pirminės osteolizės vietoje po radioterapijos rentgenologiškai nenustatoma jokių pakitimų.
- Progresuojanti destrukcija – kai pirminės osteolizės vietoje po radioterapijos rentgenologiškai nustatomas destrukcijos dydžio padidėjimas.
- Patologinis lūžis – tai lūžis, įvykęs apšvitintos kaulinės destrukcijos vietoje per stebėjimo periodą.

2.7. Ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimas

LSMUL atliekant atsitiktinės atrankos prospektyvinį klinikinį tyrimą, kurio metu tirtos dvi pacientų grupės, kuriems diagnozuotos skausmingos kaulinės destrukcijos dėl mielominės ligos, ankstyvos spindulinės reakcijos vertintos 12 savaičių nuo gydymo pradžios kas savaitę, naudojant RTOG (JAV nacionalinio vėžio instituto navikų spindulinio gydymo tyrimus koor-

dinuojanti organizacija – angl. *Radiation Therapy Oncology Group*)/EORTC (Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija – angl. *European Organisation for Research and Treatment of cancer*) toksiškumo kriterijus [24] (3 priedas). Vertintos 7 organų/audinių ankstyvosios spindulinės reakcijos: odos, gleivinių, ryklės ir stemplės, viršutinio aukšto virškinamojo trakto, apatinio aukšto virškinamojo trakto, urogenitalinės sistemosbei kraujodaros sistemos [24].

2.8. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo tyrimo metodika

Kraujo mėginiai paimti 81 pacientui, kuris sutiko dalyvauti tyrime. Dvidešimčiai pacientų kraujo mėginiai neatlikti, nes pacientai nesutiko arba mirė. Mėginiai rinkti 2010–2014 metais. Surinkti kraujo mėginiai buvo saugomi –20°C temperatūroje.

Genominė DNR buvo išskirta iš periferinio kraujo leukocitų naudojant DNR išgryninimo rinkinį „GeneJet Genomic DNA purification Kit“ (UAB „Thermo Fisher Scientific Baltics“, Lietuva) pagal standartinį gamintojo protokolą. Sekančiuose skyriuose polimorfizmų nomenklatūra pateikta vadovaujantis Žmogaus genomo pakitimų organizacijos (angl. *Human Genome Variation Society*) rekomendacijomis. Šio darbo molekuliniams genetiniams tyrimams atlikti pradmenys buvo įsigyti iš firmos „Invitrogen, Life technologies“, o visi kiti reagentai iš firmos „Thermo Fisher Scientific Baltics“. Visų tirtų genų – *IL6, IL10, TNFA, IL1A, IL1B, IL1RN* – polimorfizmų analizė buvo atlikta du kartus dviejų skirtingų tyrėjų.

2.8.1. TNFA geno -308G>A polimorfizmo tyrimo metodika

TNFA geno polimorfizmo -308G>A analizė atlikta RFIP-PGR metodu [66]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.1.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.1.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.1.3 lentelėje.

2.8.1.1 lentelė. *TNFA geno polimorfizmo -308G>A nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis – 308F	5‘-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3‘
Atvirkštinis – 308R	5‘-TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3‘

2.8.1.2 lentelė. *PGR mišinio sudėtis TNFA geno polimorfizmo -308G>A nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	16,15
10 × Taq polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
dNTP (0,2 mM)	0,5
308F pradmuo (20 pmol)	0,3
308R pradmuo (20 pmol)	0,3
Taq polimerazė (5u/µl)	0,25

2.8.1.3 lentelė. *PGR reakcijos programa TNFA geno polimorfizmo -308G>A nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
94	5 min.	–
95	40 s	35 ciklai
63	1 min.	
72	40 s	
72	10 min.	–

Polimorfizmo -308G>A nustatymui naudota *Nco*I restrikcijos endonukleazė, kuri kerpa G alelį į 87 ir 20 bp fragmentus; esant A aleliui stebimas 107 bp fragmentas (PGR produkto ilgis). RFIP mišinio sudėtis nurodoma 2.8.1.4 lentelėje. Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 3 proc agarozės gelis.

2.8.1.4 lentelė.*PGR fragmentų karpymas NcoI fermentu TNFA geno polimorfizmo -308G>A nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	3,75
10 × Buferis	1,0
Fermentas *Nco*I	0,75

*2.8.2. IL1A*geno c.889C>T polimorfizmo tyrimo metodika

IL1A geno polimorfizmo c.889C>T analizė atlikta RFIP-PGR metodu [127]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.2.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.2.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.2.3 lentelėje.

2.8.2.1 lentelė*. IL1A geno polimorfizmo c.889C>T nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis – 889F	5‘-ATCACACCTAGTTCATTTCCTCTATTTA-3‘
Atvirkštinis – 889R	5‘-GATTTTTACATATGAGCCTTCCATG-3‘

2.8.2.2 lentelė. *PGR mišinio sudėtis IL1A geno polimorfizmo c.889C>T nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	16,15
10 × *Taq* polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
dNTP (0,2 mM)	0,5
889F pradmuo (20 pmol)	0,3
889R pradmuo (20 pmol)	0,3
Taq polimerazė (5 u/µl)	0,25

2.8.2.3 lentelė. *PGR reakcijos programa IL1A geno polimorfizmo c.889C>T nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
94	5 min.	–
95	40 s	35 ciklai
60	1 min.	
72	40 s	
72	10 min.	–

Polimorfizmo c.889C>T nustatymui naudota *Nco*I restrikcijos endonuklеazė, kuri kerpa C alelį į 166 ir 29 bp fragmentus; esant T aleliui stebimas 195 bp fragmentas. RFIP mišinio sudėtis nurodoma 2.8.2.4 lentelėje. Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 3 proc agarozės gelis.

2.8.2.4 lentelė. *PGR fragmentų karpymas NcoI fermentu IL1A geno polimorfizmo c.889C>T nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	3,75
10 × Buferis	1,00
Fermentas *Nco*I	0,75

2.8.3. *IL1B* geno c.3954C>T polimorfizmo tyrimo metodika

IL1B geno polimorfizmo c.3954C>T analizė atlikta RFIP-PGR metodu [127]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.3.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.3.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.3.3 lentelėje.

2.8.3.1 lentelė. *IL1B geno polimorfizmo c.3954C>T nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis – 3954F	5‘-CTCAGGTGTCCTCCAAGAAATCAAA-3‘
Atvirkštinis – 3954R	5‘-GCTTTTTTGCTGTGAGTCCCG-3‘

2.8.3.2 lentelė. *PGR mišinio sudėtis IL1B geno polimorfizmo c.3954C>T nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	16,15
10 × *Taq* polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
dNTP (0,2 mM)	0,5
3954F pradmuo (20 pmol)	0,3
3954R pradmuo (20 pmol)	0,3
Taq polimerazė (5u/µl)	0,25

2.8.3.3 lentelė. *PGR reakcijos programa IL1B geno polimorfizmo c.3954C>T nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
94	5 min.	–
95	40 s	35 ciklai
63	1 min.	
72	40 s	
72	10 min.	–

Polimorfizmo c.3954C>T nustatymui naudota *Taq*I restrikcijos endonukleazė, kuri kerpa C alelį į 110 ir 80 bp fragmentus; esant T aleliui stebimas 190 bp fragmentas. RFIP mišinio sudėtis nurodoma 2.8.3.4 lentelėje. Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 3 proc agarozės gelis.

2.8.3.4 lentelė. *PGR fragmentų karpymas TaqI fermentu IL1B geno polimorfizmo c.3954C>T nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	3,75
10 × Buferis	1,00
Fermentas *Taq*I	0,75

2.8.4. *IL1RN* geno c.1812G>A polimorfizmo nustatymo metodika

IL1RN geno polimorfizmo c.1812G>A analizė atlikta RFIP-PGR metodu [137]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.4.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.4.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.4.3 lentelėje.

2.8.4.1 lentelė. *IL1RN geno polimorfizmo c.1812G>A nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis – 1812F	5'-GCATCAAGTCAGCCATCAGC -3'
Atvirkštinis –1812R	5'-CCAGAGCCTGAAAGCATTTG-3'

2.8.4.2 lentelė. *PGR mišinio sudėtis IL1RN geno polimorfizmo c.1812G>A nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	15,87
10 × *Taq* polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
1812F pradmuo (20 pmol)	0,5
1812R pradmuo (20 pmol)	0,5
dNTP (0,2 mM)	0,5
Taq DNR polimerazė (5u/µl)	0,13

2.8.4.3 lentelė. *PGR reakcijos programa IL1RN geno polimorfizmo c.1812G>A nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
95	5 min.	–
95	30 s	35 ciklai
59	30 s	
72	1 min.	
72	10 min.	–

Gauname 339bp produktą. Polimorfizmo c.1812G>A nustatymui naudota *AlwN*I restrikcijos endonuklеazė, kuri kerpa G alelį į 185, 150 ir 4 bp

ilgio fragmentus; esant A aleliui kerpama į 335 ir 4 bp fragmentais. RFIP mišinio sudėtis nurodoma 2.8.4.4 lentelėje. Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 2 proc agarozės gelis.

2.8.4.4 lentelė.*PGR fragmentų karpymas AlwNI fermentu IL1RN geno polimorfizmo c.1812G>A nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	4,25
10× Buferis	1,00
Fermentas *AlwN*I	0,75

*2.8.5. IL1RN*geno c.11100T>C polimorfizmo nustatymo metodika

*IL1RN*geno polimorfizmo c.11100T>C analizė atlikta RFIP-PGR metodu [150]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.5.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.5.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.5.3 lentelėje.

2.8.5.1 lentelė.*IL1RNgeno polimorfizmo c.11100T>C nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis -11100F	5’-AGGGAGGCAGCACAGGACTT -3’
Atvirkštinis -11100R	5’-AGTCCCTGCAGTCCTTGCCA -3’

2.8.5.2 lentelė.*PGR mišinio sudėtis IL1RN geno polimorfizmo c.11100T>C nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	15,87
10 × *Taq* polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
11100F pradmuo (20 pmol)	0,5
11100R pradmuo (20 pmol)	0,5
dNTP (0,2 mM)	0,5
Taq DNR polimerazė (5 u/µl)	0,13

2.8.5.3 lentelė.*PGR reakcijos programa IL1RN geno polimorfizmo c.11100T > C nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
95	5 min.	–
95	30 s	35 ciklai
66	30 s	
72	1 min.	
72	10 min.	–

Polimorfizmo c.11100T>C nustatymui naudota *Msp*AI restrikcijos endonukleazė, kuri kerpa C alelį į 198 ir 132 bp fragmentus; esant T aleliui stebimas 330 bp fragmentas. RFIP mišinio sudėtis nurodoma 2.8.5.4 lentelėje. Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 2 proc. agarozės gelis.

2.8.5.4 lentelė.*PGR fragmentų karpymas MspAI restrikcijos endonukleaze IL1RN geno polimorfizmo c.11100T>C nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	0,8
10× Buferis	1,00
Fermentas *Msp*AI	0,2

2.8.6. *IL1RN* geno (86bp)n polimorfizmo nustatymo metodika

IL1RN geno polimorfizmo (86 bp)n analizė atlikta PGR metodu [127]. Šio polimorfizmo nustatymui naudoti pradmenys, kurių sekos nurodytos 2.8.6.1 lentelėje. Fragmento pagausinimas buvo atliekamas 25 µl reakcijos mišinyje, kurį sudarė 23 µl reakcijos mišinio ir 2 µl genominės DNR. Detali PGR mišinio sudėtis yra nurodyta 2.8.6.2 lentelėje, o PGR reakcijos sąlygos – 2.8.6.3 lentelėje.

2.8.6.1 lentelė. *IL1RNgeno polimorfizmo (86 bp)n nustatymui naudoti pradmenys*

Pradmuo	Pradmens seka
Tiesioginis -86nF	5’-CTCAGCAACACTCCTAT-3’
Atvirkštinis -86nR	5’-TCCTGGTCTGCAGGTAA-3’

***2.8.6.2 lentelė**. PGR mišinio sudėtis IL1RN geno polimorfizmo (86 bp)n nustatymui*

Medžiaga	Medžiagos kiekis 1 mėginiui (µl)
H_2O	15,87
10× *Taq* polimerazės buferis	2,5
$MgCl_2$	2,0
DMSO	1,0
86nF pradmuo (20 pmol)	0,5
86nR pradmuo (20 pmol)	0,5
dNTP (0,2 mM)	0,5
Taq DNR polimerazė (5u/µl)	0,13

***2.8.6.3 lentelė.** PGR reakcijos programa IL1RN geno polimorfizmo (86 bp)n nustatymui*

Temperatūra (°C)	Laikas	Ciklų skaičius
95	5 min.	–
95	1 min.	35 ciklai
58	1 min.	
72	2 min.	
72	7 min.	–

Reakcijos produktų vizualizacijai buvo naudojamas 3 proc agarozės gelis. Aleliai buvo diferencijuoti atliekant agarozės gelio elektroforezę pagal atitinkamų fragmentų migraciją atsižvelgiant į žinomo markerio fragmentų ilgius: 240 bp (2 pasikartojimai – alelis *2), 325 bp (3 pasikartojimai – alelis *4), 410 bp (4 pasikartojimai – alelis *1), 500 bp (5 pasikartojimai – alelis *3), 595 bp (6 pasikartojimai – alelis *5). PGR fragmentų ilgiai bei juos atitinkantys 86 bp pasikartojimai ir aleliai yra pateikiami 2.8.6.4 lentelėje.

2.8.6.4 lentelė. PGR fragmentų ilgiai, 86 bp pasikartojimai ir aleliai

Fragmento ilgis (bp)	86 bp pasikartojimų skaičius (x)	Aleliai
410	4x	*1
240	2x	*2
500	5x	*3
325	3x	*4
595	6x	*5

IL6 ir *IL10* genų polimorfizmų tyrimo metodika aprašyta publikacijoje Rudzianskiene M ir kt. The role of single nucleotide polymorphism of IL-6 and IL-10 cytokine on pain severity and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions. Genetika, 2014 [124].

2.9. Tiriamosios imties dydžio įvertinimas

Tiriamosios imties dydžiui nustatyti remtasi Stolting ir bendraautorių atliktu klinikiniu tyrimu, kadangi tai buvo vienintelis klinikinis tyrimas, kuriame nagrinėtas spindulinės terapijos suminės dozės ir nuskausminimo bei rekalcifikacijos santykis, gydant paliatyvia radioterapija ligonius, sergančius mielomine liga su skausmingomis kaulinėmis destrukcijomis [141]. Šiame klinikiniame tyrime ligoniams skiriant mažesnę nei 30 Gy suminę dozę nuskausminamasis poveikis siekė 65 proc., o rekalcifikacijos dažnis buvo 27 proc., o skiriant 30 Gy ar didesnes sumines dozes analgetinis atsakas siekė 86 proc. o rekalcifikacija – 39 proc. [141].

Siekiant nustatyti statistiškai reikšmingą skirtumą tarp kontrolinės (3 Gy × 10fr) ir tiriamosios (8 Gy × 1fr) grupės pacientų vertinant spindulinio gydymo analgetinį atsaką ir rekalcifikaciją, esant statistiniam reikšmingumui 0,95, ostatistiniam galingumui 0,8, reikalingas minimalus 41 paciento skaičius kiekvienoje grupėje.

2.10. Rezultatų statistinės analizės metodai

Duomenų statistinė analizė atlikta IBM SPSS Statistics programiniu paketu (angl. *Statistical Package for Social Sciences 22 for Windows*). Kiekybinių požymių, netenkinusių normalumo sąlygų, reikšmių tiriamosiose nepriklausomosiose grupėse palyginimui taikytas neparametrinis Manno-Vitnio kriterijus (dviems grupėms) ir Kruskalo-Voliso ranginis kriterijus (trims ir daugiau grupių). Jei kiekybinis požymis, netenkinantis normalumo sąlygų, buvo matuotas du kartus, tuomet jo reikšmių palyginimui taikytas Vilkoksono kriterijus, jei daugiau nei du kartus, tuomet taikytas Frydmano kriterijus. Visų neparametrinių kriterijų taikymo rezultatai aprašyti, pateikiant kiekybinio požymio medianą (minimalią – maksimalią reikšmes; kaip papildoma informacija pateikiamas ir reikšmių vidurkis). Stjudento t kriterijus nepriklausomoms populiacijoms taikytas norint patikrinti statistinę hipotezę apie kiekybinio požymio, tenkinančio normalumo sąlygas, vidurkių

lygybę tiriamosiose dviejose nepriklausomose grupėse, o rezultatai aprašyti, pateikiant kiekybinio požymio reikšmių vidurkį ir standartinį nuokrypį.

Dviejų kokybinių požymių tarpusavio priklausomumui (arba homogeniškumui) vertinti naudotas chi kvadrato (χ^2) požymių nepriklausomumo (homogeniškumo) kriterijus, mažų imčių atveju – tikslusis χ^2 kriterijus. Kai kokybinis dvireikšmis požymis matuotas du kartus, tuomet jo reikšmių pokyčių analizei taikytas McNemaro kriterijus. Rezultatai aprašyti pateikiant kokybinių požymių reikšmių dažnius ir santykinius dažnius (proc.) tiriamosiose grupėse.

Tiriamųjų demografinių, klinikinių ir simptomų charakteristikų įtaka analgetiniam atsakui, rekalcifikacijai, gyvenimo kokybei bei genotipams vertinta taikant logistinės regresijos metodą. Rezultatai aprašyti pateikiant SR – galimybių santykį ir 95 proc. PI – galimybių santykio pasikliautinąjį intervalą.

Stebėti skirtumai ar ryšiai tarp požymių laikyti statistiškai reikšmingais, kai statistinių hipotezių tikrinimo metu apskaičiuotasis reikšmingumo lygmuo (p – reikšmė) buvo mažesnis už pasirinktąjį reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$ (p – reikšmė $< 0,05$).

3. REZULTATAI

3.1. Tyrime dalyvavusių ligonių skaičius ir charakteristika

Į LSMUL vykdytą atsitiktinės atrankos prospektyvinį klinikinį tyrimą, kurį atliekant palyginti skirtingi spindulinio gydymo režimai gydant mielominės ligos sukeltas kaulines destrukcijas – kontrolinei pacientų grupei taikytas įprastas dauginių frakcijų radioterapijos režimas (3 Gy × 10 fr), tiriamajai pacientų grupei taikytas vienos frakcijos (8 Gy × 1 fr) režimas, buvo įtrauktas 101 pacientas. 43 pacientai pateko į tiriamąją grupę (8 Gy × 1 fr) ir 58 – į kontrolinę (3 Gy × 10 fr). Pacientų dalyvavusių tyrime duomenys tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse pateikti 3.1.1 lentelėje.

3.1.1 lentelė.*Kontrolinės (3 Gy × 10 fr) ir tiriamosios (8 Gy × 1 fr) grupių pacientų charakteristikų palyginimas*

Parametras	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
Lytis			
Vyras	20 (34,5)	16 (37,2)	0,777*
Moteris	38 (65,5)	27 (62,8)	
Amžius (metai)			
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	66,60 (10,42)	68,72 (7,99)	0,251^
1) ≤ 65 metai	25 (43,1)	10 (23,3)	
2) > 65 metai	33 (56,9)	33 (76,7)	0,038*
Bendra paciento funkcinė būklė (Karnovskio indeksas) (proc.)			
Mediana (min.–maks.; vidurkis)	60 (50–80; 59,14)	60 (50–80; 61,63)	0,152^^
Klinikinė stadija (Durie-Salmon)			
II	11 (19)	5 (11,6)	0,318*
III	47 (81)	38 (88,4)	
Mielominės ligos tipas			
IgG	38 (65,5)	31 (72,1)	
IgA	9 (15,5)	2 (4,7)	0,217**
Lengvų grandinių	10 (17,2)	9 (20,9)	
IgM	0	1 (2,3)	
Nesekretuojanti	1 (1,8)	0	
Spindulinio gydymo vieta			
Stuburo slanksteliai	41 (70,7)	18 (41,9)	
Dubens kaulai	12 (20,7)	16 (37,2)	0,013*
Galūnės	5 (8,6)	9 (20,9)	

3.1.1 lentelės tęsinys

Parametras	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
Ortopedinė operacija			
Atlikta	10 (17,2)	11 (25,6)	0,307*
Neatlikta	48 (82,8)	32 (74,4)	
Bifosfonatai			
Skirti	11 (19)	8 (18,6)	0,963*
Neskirti	47 (81)	35 (81,4)	
Sutaptinė chemoterapija			
Didelės deksametazono dozės	35 (60,3)	27 (62,8)	0,792*
Kita chemoterapija	12 (20,7)	10 (23,3)	
Neskirta	11 (19)	6 (13,9)	
Pradinis skausmo vertinimas			
Lengvas 0–4 balai	11 (18,9)	4 (9,3)	0,328*
Vidutinis 5–7 balai	15 (25,9)	15 (34,9)	
Stiprus 8–10 balų	32 (55,2)	24 (55,8)	
Analgetikai			
Opioidiniai	45 (77,6)	34 (79,1)	0,382*
Ne opioidiniai	11 (18,9)	5 (11,6)	
Ekvivalentinė morfijaus paros dozė (mg/p) Mediana (min.–maks.; n; vidurkis)	60 (10–260; 45; 73,44)	60 (10–210; 34; 68,12)	0,627^^

Paaiškinimai: *χ^2 požymių homogeniškumo kriterijus; ** tikslusis χ2 požymių homogeniškumo kriterijus; ^ Stjudento t kriterijus nepriklausomoms populiacijoms, ^^ Manno-Vitnio kriterijus

3.2. Skausminio sindromo gydymo veiksmingumo vertinimas

3.2.1. Skausminio sindromo vertinimas pagal VAS skalę

Prieš pradedant spindulinį gydymą visi pacientai skundėsi skausmu: 15(14,9 proc.) pacientų skausmą įvertinokaip lengvą (pagal VAS 0–4 balai), 30 (29,7 proc.) – kaip vidutinį (pagal VAS 5–7 balai) ir 56 (55,4 proc.) – kaip stiprų (pagal VAS 8–10 balų) skausmą. Trisdešimt šešiems iš 56 (64,3 proc.) pacientų prieš gydymą jautusiems stiprų skausmą (pagal VAS 8–10 balų) praėjus jau 4 savaitėms po spindulinio gydymo skausmas reikšmingai sumažėjo (tapo ≤ 7 balai) (McNemaro kriterijus, p<0,001). 3.2.1.1 lentelėje pateikiama skausmo balų pagal VAS skalę medianos (ribų ir vidurkio) vertės prieš gydymą ir jų mažėjimas stebėjimo laikotarpiu kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Stebimi skausmo intensyvumo vertinimai reikšmingai sky-

rėsi. Atlikus porinius palyginimus nustatyta, kad reikšmingai skyrėsi skausmo intensyvumo vertinimai gydymo pradžioje lyginant su skausmo vertinimu praėjus 4 savaitėms (p<0,001), praėjus 12 savaičių (p<0,001) ir praėjus 24 savaitėms (p<0,001) nuo gydymo pradžios. Skausmo balo mediana prieš gydymą ir jos mažėjimas stebėjimo laikotarpiu po spindulinės terapijos tarp kontrolinės ir tiriamosios grupėsnesiskyrė (3.2.1.2 lentelė). Skausmo balo vertinimas prieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse pavaizduotas 3.2.1.1 paveiksle.

3.2.1.1 lentelė. *Skausmo balo pagal VAS mažėjimas po spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Reikšmingi parametrai paryškinti*

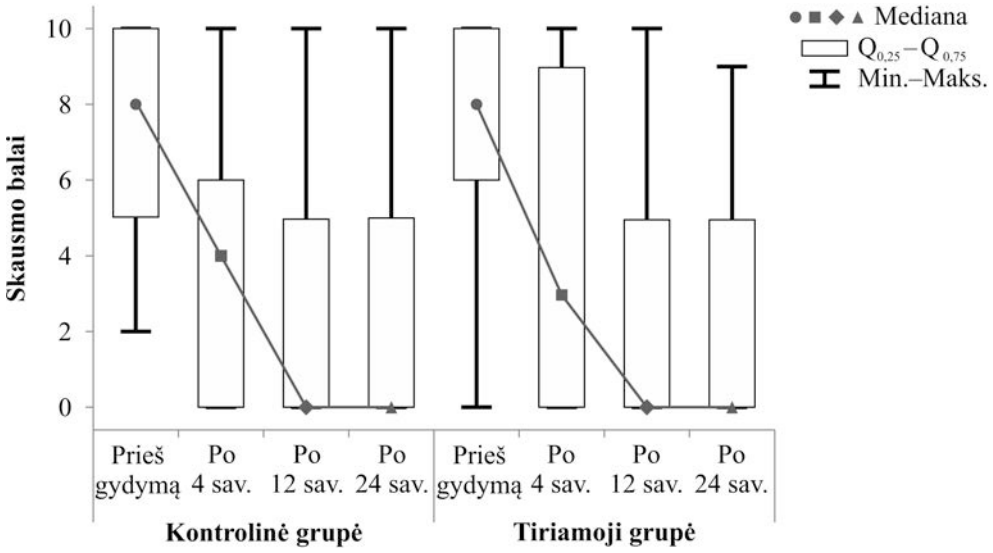
	Prieš gydymą, mediana (min.– maks.; vidurkis)	**Po 4 sav., mediana (min.– maks.; vidurkis)**	**Po 12 sav., mediana (min.– maks.; vidurkis)**	**Po 24 sav., mediana (min.– maks.; vidurkis)**	**p reikšmė***
Kontrolinė grupė	8 (2–10; 7,4)	4 (0–10; 3,6)	0 (0–10; 2,7)	0 (0–10; 2,5)	**<0,001**
Tiriamoji grupė	8 (2–10; 7,5)	3 (0–10; 4,2)	0 (0–10; 2,7)	0 (0–9; 2,4)	**<0,001**

Paaiškinimai: * Frydmano kriterijus.

3.2.1.2 lentelė.*Skausmo balo pagal VAS vertinimas, kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse prieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu.*

	Kontrolinė grupė	**Tiriamoji grupė**	**p reikšmė***
Prieš gydymą, mediana (min.–maks.; vidurkis)	8 (7,4; 2–10)	8 (7,5; 2–10)	0,791
Po 4 savaičių mediana (min.–maks.; vidurkis)	4 (3,6; 0–10)	3 (4,2; 0–10)	0,499
Po 12 savaičių mediana (min.–maks.; vidurkis)	0 (2,7; 0–10)	0 (2,7; 0–10)	0,923
Po 24 savaičių mediana (min.–maks.; vidurkis)	0 (2,5; 0–10)	0 (2,4; 0–9)	0,920

Paaiškinimai: *χ^2 kriterijus, požymio skirstiniai skirtingose grupėse reikšmingai nesiskiria, kai p > 0,05.



3.2.1.1 pav. *Skausmo balo vertinimas prieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

3.2.2. Skausminio sindromo vertinimas pagal suvartojamų analgetikų dozę

Šešiolikai pacientų (15,8 proc.) prieš radioterapiją buvo skirti ne narkotiniai analgetikai: kontrolinėje grupėje – 11 pacientų (18,9 proc.), o tiriamojoje grupėje – 5 pacientams (11,6 proc.) ir visi jie nutraukė analgetikų vartojimą per šešis mėnesius po spindulinio gydymo. 79 pacientams (78,2 proc.) buvo skirti narkotiniai analgetikai, kontrolinėje grupėje – 45 pacientams (77,6 proc.), tiriamojoje grupėje 34 pacientams (79,1 proc.). Narkotinių analgetikų suvartojimas reikšmingai sumažėjo jau po 4 savaičių po spindulinio gydymo (neparametrinis Frydmano kriterijus, p=0,001). 3.2.2.1 lentelėje pateikiama skirtos ekvivalentinės morfijaus paros dozės (mg/p) medianos (ribų ir vidurkio) vertės prieš gydymą ir jų mažėjimas stebėjimo laikotarpiu kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Stebimi narkotinių analgetikų dozių skirtumai reikšmingi. Atlikus porinius palyginimus, nustatyta, kad skiriamos analgetikų dozės praėjus 4, 12 ir 24 savaitėms reikšmingai skyrėsi nuo dozės, skirtos prieš spindulinį gydymą (visiems palyginimams p<0,001). Ekvivalentinės morfijaus paros dozės mediana prieš gydymą ir jos mažėjimas stebėjimo laikotarpiu po spindulinės terapijos tarp kontrolinės ir tiriamosios grupės nesiskyrė (3.2.2.2 lentelė). Narkotinių analgetikų suvartojimo mažė-

jimas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse prieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu pavaizduotas 3.2.2.1 paveiksle.

3.2.2.1 lentelė. *Ekvivalentinės morfijaus paros dozės (mg/p) mažėjimas po spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Reikšmingi parametrai paryškinti*

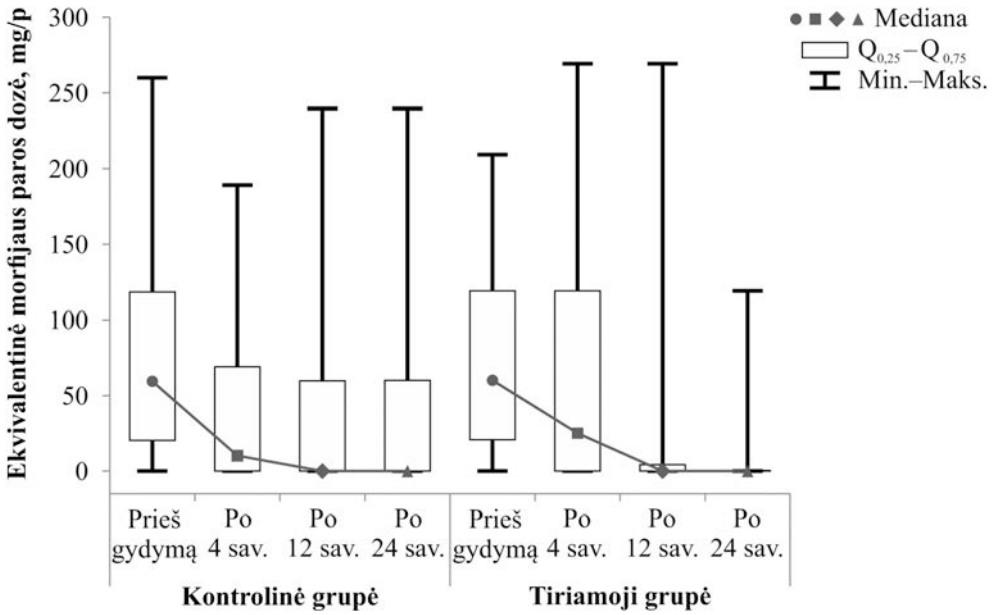
	Prieš gydymą, mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**p reikšmė***
Kontrolinė grupė	60 (73,4; 10–260)	10 (44,2; 0–190)	0 (35,1; 0–240)	0 (37,1; 0–240)	**<0,001**
Tiriamoji grupė	60 (68,1; 10–210)	25 (58,7; 0–270)	0 (21,2; 0–270)	0 (11,2; 0–120)	**<0,001**

Paaiškinimai: *taikytas neparametrinis Frydmano kriterijus.

3.2.2.2 lentelė. *Ekvivalentinės morfijaus paros dozės (mg/p) vertinimas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse prieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu*

	Kontrolinė grupė	**Tiriamoji grupė**	**p reikšmė***
Prieš gydymą, mediana (vidurkis; min.–maks.)	60 (73,4; 10–260)	60 (68,1; 10–210)	0,627
Po 4 savaičių mediana (vidurkis; min.–maks.)	10 (44,2; 0–190)	25 (58,7; 0–270)	0,667
Po 12 savaičių mediana (vidurkis; min.–maks.)	0 (35,1; 0–240)	0 (21,2; 0–270)	0,081
Po 24 savaičių mediana (vidurkis; min.–maks.)	0 (37,1; 0–240)	0 (11,2; 0–120)	0,063

Paaišinimai: *taikytas χ^2 kriterijus, požymio skirstiniai skirtingose grupėse reikšmingai nesiskiria, kai $p > 0,05$.



3.2.2.1 pav. *Narkotinių analgetikų suvartojimo mažėjimas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėseprieš gydymą ir stebėjimo laikotarpiu*

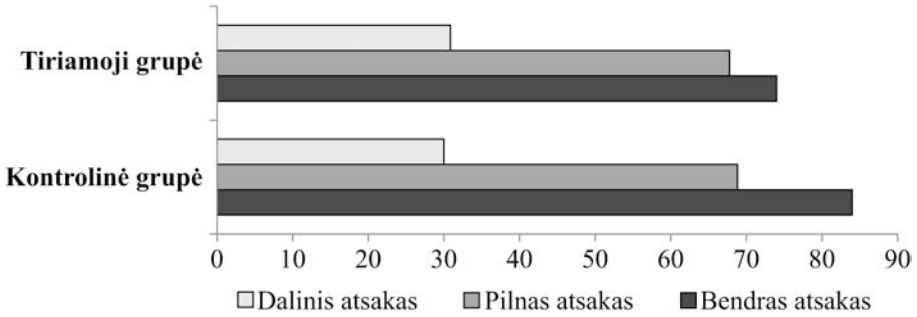
3.2.3. Analgetinio atsako po spindulinio gydymo vertinimas

Bendras analgetinis atsakas stebėtas 81 (80,2 proc.) pacientui: 56 (69,1 proc.) stebėtas pilnas atsakas ir 25 (30,9 proc.) dalinis atsakas. 3.2.3.1 lentelėje ir 3.2.3.1 paveiksle pavaizduotas analgetinio atsako pasireiškimas po radioterapijos kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Analgetinis atsakas (pilnas ir dalinis) po skirtos radioterapijos tarp kontrolinės ir tiriamosios grupės nesiskyrė.

3.2.3.1 lentelė. *Analgetinio atsako (pilno ir dalinio) pasireiškimas po skirto spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse.*

	Kontrolinė grupė, n (proc.)	**Tiriamoji grupė, n (proc.)**	**p reikšmė**
Bendras atsakas	49 (84,5)	32 (74,4)	0,209
Pilnas atsakas	34 (69,4)	22 (68,8)	0,952
Dalinis atsakas	15 (30,6)	10 (31,2)	

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, požymio skirstiniai skirtingose grupėse reikšmingai nesiskiria, kai $p > 0,05$.



3.2.3.1 pav. *Analgetinio atsako (pilno ir dalinio) pasireiškimas po skirto spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

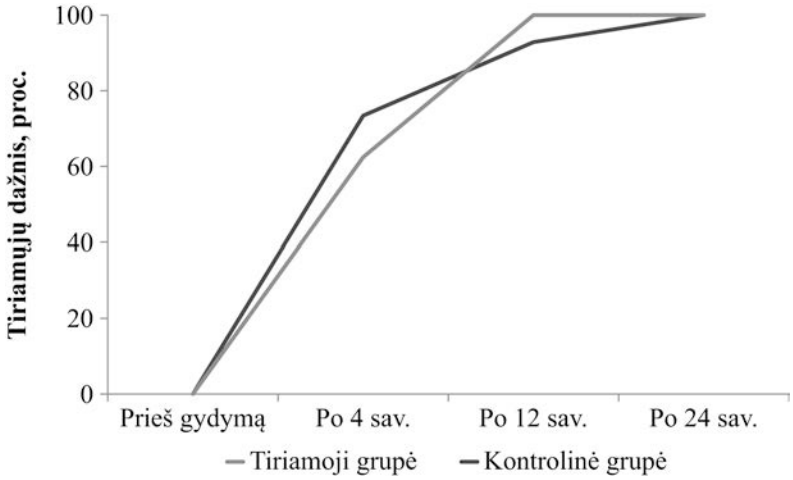
3.2.4. Laiko iki analgetinio atsako pasireiškimo vertinimas

Iš 81 paciento, kuriam pasireiškė nuskausminantis radioterapijos poveikis, 56 (69,1 proc.) pacientams jis pasireiškė per pirmas 4 savaites po spindulinio gydymo į ML sukeltas skausmingas kaulines destrukcijas skyrimo, 22 (27,2 proc.) pacientams jis pasireiškė per 12 savaičių, 3 (3,7 proc.) pacientams – per 24 savaites. 3.2.4.1 lentelėje ir 3.2.4.1 paveiksle pavaizduotas laiko iki nuskausminančio radioterapijos poveikio pasireiškimas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Daugiau kaip pusei visų tiriamųjų laikas iki atsako buvo 4 savaitės, laiko mediana 4 (4–24; vidurkis 6,91). Kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse daugiau kaip 50 proc. tiriamųjų laikas iki atsako buvo 4 savaitės (kontrolinėje: mediana 4 savaitės (4–24), vidurkis 6,86, tiriamojoje: mediana 4 savaitės (4–12), vidurkis 7). Laikas iki nuskausminančio radioterapijos poveikio pasiekimo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse nesiskyrė.

3.2.4.1 lentelė. *Laikas iki nuskausminančio radioterapijos poveikio pasiekimo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse.*

	Kontrolinė grupė, n (proc.)	**Tiriamoji grupė, n (proc.)**	**p reikšmė**
Per 4 savaites	36 (73,5)	20 (62,5)	0,130
Per 12 savaičių	10 (20,4)	12 (37,5)	
Per 24 savaites	3 (6,1)	0	

Paaiškinimai: taikytas tikslusis χ^2 kriterijus, požymio skirstiniai skirtingose grupėse reikšmingai nesiskiria, kai $p > 0,05$.



3.2.4.1 pav. *Laikas iki nuskausminančio radioterapijos poveikio pasiekimo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

3.2.5. Veiksnių, turinčių įtakos analgetiniam atsakui į spindulinį gydymą, nustatymas

Pasinaudodami vienmate statistine analize, įvertinome, ryšį tarp stipraus skausmo (VAS 8–10 balai) prieš radioterapiją ir demografinių (lytis, Karnovskio indeksas) bei klinikinių (ligos stadija, ML tipas, atlikta ortopedinė operacija, anemijos laipsnis (hemoglobino kiekis kraujyje) veiksnių kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse (3.2.5.1 lentelė). Prieš radioterapiją stipraus skausmo (VAS 8–10 balai) jutimui reikšmingų veiksnių kontrolinėje grupėje nenustatyta, o tiriamojoje grupėje reikšmingi veiksniai buvo Karnovskio indeksas < 60 proc. ir IgG tipo ML.

3.2.5.1 lentelė. *Vienmatėje statistinėje analizėje stipraus skausmo (VAS 8–10 balų) jutimui prieš radioterapiją tirti parametrai kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Reikšmingą įtaką turintys parametrai, kai p <0,05 paryškinti.*

Parametras	**Kontrolinė gr.**		**SR (95 proc. PI); p reikšmė***	**Tiriamoji gr.**		**SR (95 proc. PI), p reikšmė***
	Stiprus / ne stiprus N (proc.)			**Stiprus / ne stiprus N (proc.)**		
Lytis:						
Vyrai	11 (19)	9 (15,5)	0,989 (0,33–2,939); 0,985	7 (16,3)	9 (20,9)	0,458 (0,13–1,612); 0,224
Moterys*	21 (36,2)	17 (29,3)		17(39,5)	10(23,3)	
Stadija						
II	5 (8,6)	6 (10,3)	0,617 (0,165–2,311); 0,474	2 (4,6)	3 (7)	0,485 (0,72–3,47); 0,456
III*	27 (46,6)	20 (34,5)		22(51,2)	16(37,2)	
Karnovskio indeksas (proc.):						
< 60	14 (24,1)	7 (12,1)	2,11 (0,694–6,425); 0,188	9 (20,9)	1 (2,3)	**10,8 (1,225–95,22); 0,032**
≥ 60*	18 (31)	19 (32,8)		15(34,9)	18(41,9)	
ML tipas:						
IgG*	21 (36,2)	17 (29,3)	0,989 (0,33–2,939); 0,985	14(32,6)	17(39,5)	**6,071 (1,137–32,41); 0,035**
Kita	11 (19)	9 (15,5)		10(23,3)	2 (4,6)	
Hemoglobino kiekis (g/l):						
≤ 80	3 (5,2)	3 (5,2)	0,793 (0,146–4,304); 0,788	2 (4,6)	2 (4,6)	0,773 (0,99–6,06); 0,806
> 80*	29 (50)	23 (39,6)		22(51,2)	17(39,6)	
Operacija:						
Atlikta*	5 (8,6)	5 (8,6)	1,286 (0,329–5,032); 0,718	6 (13,9)	5 (11,6)	1,071 (0,27–4,246); 0,922
Neatlikta	27 (46,6)	21 (36,2)		18(41,9)	14(32,6)	

Paaiškinimai: *taikytas χ^2 kriterijus, p<0,05.

Pasinaudodami vienmate statistine analize, įvertinome, ryšį tarp analgetinio atsako ir demografinių (amžius, lytis, Karnovskio indeksas) bei klinikinių (ligos stadija, ML tipas, atlikta ortopedinė operacija,anemijos laipsnis, skausmo balas prieš gydymą, bifosfonatų skyrimas, sutaptinės chemoterapijos skyrimas, įvykusi rekalcifikacija ir skirta suminė RT dozė) veiksnių visiems tiriamiesiems. Analizė parodė, kad analgetiniam atsakui po radioterapijos reikšmingi parametrai buvo amžius < 65 metai, II ligos stadija (pagal Durie-Salmon klasifikaciją, apšvitintoje vietoje įvykusi rekalcifikacija, kiti tirti parametrai tame tarpe ir suminė spindulinė dozė nebuvo reikšmingi (3.2.5.2 lentelė).

3.2.5.2 lentelė. *Vienmatėje statistinėje analizėje analgetiniam atsakui po radioterapijos tirti veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras		**Skausmo sumažėjimas (proc.)**	**p reikšmė**
Lytis	Vyrai vs moterys	39,5 vs 60,5	0,103
Amžius (metai)	**< 65 vs ≥ 65**	**38,3 vs 61,7**	**0,016**
Stadija (Durie-Salmon)	**II vs III**	**19,8 vs 80,2**	**0,03**
Karnovskio indeksas (proc.)	< 60 vs ≥ 60	28,4 vs 71,6	0,314
ML tipas	IgG vs kita	71,6 vs 28,4	0,153
Hemoglobino kiekis (g/l)	≤ 80 vs > 80	9,9 vs 90,1	0,987
Operacija	Atlikta vs neatlikta	22,2 vs 77,8	0,476
Skausmo balas prieš gydymą (VAS)	0–4 vs 5–7 vs 8–9	17,3 vs 30,9 vs 51,9	0,251
Suminė spindulinė doze (Gy)	8 vs 30	39,5 vs 60,5	0,209
Bifosfonatų skyrimas	Skirta vs neskirta	18,5 vs 81,5	0,879
Sutaptinės chemoterapijos skyrimas	Skita vs neskirta	81,5 vs 18,5	0,362
Rekalcifikacija po spindulinio gydymo	**Įvyko vs neįvyko**	**39,2 vs 60,8**	**0,011**

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, p<0,05. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Į daugiamatę logistinę analizę buvo įtraukti visi aukščiau minėti kriterijai, analizė atlikta visiems tiriamiesiems. Pasirinkta šalinamoji žingsninė regresija, kurios pagalba modelyje palikti tik tie kintamieji, kuriais remiantis modelis tiksliausiai prognozavo skausmo sumažėjimo tikimybę. Teisingai klasifikuota 92,4 proc. respondentų, kuriems sumažėjo skausmas ir 62,5 proc. repondentų, kuriems skausmas nesumažėjo. Bendrai teisingai klasifi-

kuota 87,4 proc. respondentų. Remiantis sudarytu daugiamatės logistinės regresijos modeliu galima teigti, kad reikšmingi požymiai, darantys įtaką analgetiniam atsakui po spindulinio gydymo yra: moteriška lytis jaunesnis nei 65 metų amžius, IgG ML ir įvykusi rekalcifikacija apšvitintoje vietoje. Kiti analizuoti veiksniai tame tarpe ir suminė spindulinė dozė analgetiniam atsakuinebuvo reikšmingi. Duomenys pateikti 3.2.5.3 lentelėje.

3.2.5.3 lentelė.*Daugiamatėje logistinėje analizėje analgetiniam atsakui po radioterapijos reikšmingi veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti.*

Parametras		**SR (95 proc. PI)**	**p reikšmė**
Lytis	Moterys vs vyrai*	9,0 (1,01–80,53)	**0,049**
Amžius (metai)	< 65 vs ≥ 65*	10,99 (1,15–105,03)	**0,037**
ML tipas	IgG vs kitas tipas *	16,41 (1,85–145,85)	**0,012**
Rekalcifikacija po spindulinio gydymo	Įvyko vs neįvyko*	15,99 (1,27–200,76)	**0,032**

Paaiškinimai: * referentinė grupė. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

3.3. Rekalcifikacijos vertinimas

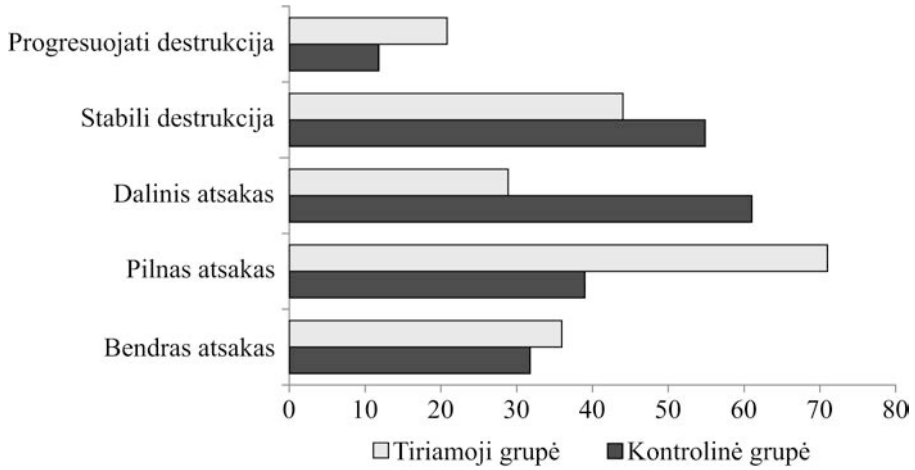
3.3.1. Rekalcifikacijos po spindulinio gydymo vertinimas

Rekalcifikacijos požiūriu buvo vertinamos 95 (94,1 proc.) pacientų kaulų rentgenogramos, 6 pacientų (2 iš kontrolinės grupės ir 4 iš tiriamosios grupės) kaulų rentgenogramos dėl ankstyvos pacientų mirties nebuvo įtrauktos į analizę. Rekalcifikacija stebėta 32 (33,7 proc.) pacientams: 17 (53,2 proc.) stebėtas pilnas atsakas, 15 (46,2 proc.) pasireiškė dalinis atsakas, 48 (50,5 proc.) pacientams stebėta stabili destrukcija ir 15 (15,8 proc.) tiriamųjų progresuojanti destrukcija ar įvyko patologinis lūžis. 3.3.1.1 lentelėje ir 3.3.1.1 paveiksle pavaizduotas rekalcifikacijos atsako pasireiškimas po radioterapijos kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Rekalcifikacijos atsakas tarp kontrolinės ir tiriamosios grupės reikšmingai nesiskyrė.

3.3.1.1 lentelė. *Rekalcifikacijos atsako pasireiškimas po skirto spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

	Kontrolinė grupė, n (proc.)	**Tiriamoji grupė, n (proc.)**	**p reikšmė**
Bendras atsakas	18 (32,1)	14 (35,9)	0,703
Pilnas atsakas	7 (38,9)	10 (71,4)	0,067
Dalinis atsakas	11 (61,1)	4 (28,6)	
Stabili destrukcija	31 (55,4)	17 (43,6)	0,259
Progresuojanti destrukcija	7 (12,5)	8 (20,5)	0,292

Paaiškinimai: χ^2 kriterijus, požymio skirstiniai skirtingose grupėse reikšmingai nesiskiria, kai p > 0,05.



3.3.1.1 pav. *Rekalcifikacijos atsako pasireiškimas po skirto spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Patologiniai lūžiai po skirto spindulinio gydymo pasireiškė 15 (15,8 proc.) pacientų: 7 (46,7 proc.) kontrolinėje grupėje ir 8 (53,3 proc.) tiriamojoje grupėje.

Prieš skiriant spindulinį gydymą ortopedinė traumatologinė operacija buvo atlikta 21 (20,8 proc.) ligoniui: kontrolinėje grupėje operuoti 10 (47,6 proc.) pacientų, tiriamojoje grupėje operacija atlikta 11 (52,4 proc.) pacientų. Bifosfonatai skirti 19 (18,8 proc.) ligonių: kontrolinėje grupėje juos vartojo 11 (57,9 proc.) ligonių, tiriamojoje – 8 (42,1 proc.) ligoniai.

3.3.2. Veiksnių, turinčių įtakos rekalcifikacijai po spindulinio gydymo, nustatymas

Pasinaudodami vienmate statistine analize, įvertinome, ryšį tarp rekalcifikacijos ir demografinių (lytis, Karnovskio indeksas) bei klinikinių (ligos stadija, ML tipas, atlikta ortopedinė operacija, anemijos laipsnis (hemoglobino kiekis kraujyje), skausmo balas prieš gydymą, bifosfonatų skyrimas, sutaptinės chemoterapijos skyrimas, analgetinio atsako pasireiškimas ir skirta suminė RT dozė) veiksnių visiems tiriamiesiems. Analizė parodė, kad rekalcifikacijai reikšmingi parametrai buvo Karnovskio indeksas ≥ 60 proc. ir skausmo sumažėjimas apšvitintoje vietoje, kiti tirti parametrai tame tarpe ir suminė spindulinė dozė rekalcifikacijai apšvitintoje vietoje įvykti reikšmingi nebuvo (3.3.2.1 lentelė). Bifosfonatų skyrimas taip pat buvo nereikšmingas rekalcifikacijai pasireikšti. Manoma kad tokie rezultatai gauti dėl to, kad tyrime dalyvavo labai mažai pacientų, kurie buvo gydyti bifosfonatais.

3.3.2.1 lentelė. *Vienmatėje statistinėje analizėje rekalcifikacijai tirti veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras		Rekalcifikacija (proc.)	p reikšmė
Lytis	Vyrai vs moterys	43,8 vs 28,6	0,139
Stadija (Durie-Salmon)	II vs III	50,0 vs 30,4	0,130
Karnovskio indeksas (proc.)	**< 60 vs ≥ 60**	**13,3 vs 43,1**	**0,004**
ML tipas	IgG vs IgA vs kita	34,4 vs 36,4 vs 30,0	0,918
Hemoglobino kiekis (g/l)	≤ 80 vs > 80	55,6 vs 31,4	0,145
Operacija	Atlikta vs neatlikta		0,476
Skausmo balas prieš gydymą (VAS)	0–4 vs 5–7 vs 8–10	35,7 vs 36,7 vs 31,4	0,875
Suminė spindulinė doze (Gy)	8 vs 30	35,9 vs 32,1	0,703
Bifosfonatų skyrimas	Skirta vs neskirta	38,9 vs 32,5	0,604
Sutaptinės chemoterapijos skyrimas	Skita vs neskirta	32,5 vs 40,0	0,573
Skausmas po spindulinio gydymo	**Sumažėjo vs nesumažėjo**	**39,2 vs 6,3**	**0,011**

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, p<0,05. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Į daugiamatę logistinę analizę buvo įtraukti visi aukščiau minėti kriterijai ir analizė atlikta visiems tiriamiesiems. Pasirinkta šalinamoji žingsninė regresija, kurios pagalba modelyje palikti tik tie kintamieji, kuriais remiantis

modelis tiksliausiai prognozavo rekalcifikacijos tikimybę. Teisingai klasifikuota 62,4 proc. respondentų, kuriems rekalcifikacija įvyko ir 87,5 proc. repondentų, kuriems rekalcifikacija neįvyko. Bendrai teisingai klasifikuota 77,4 proc. respondentų. Remiantis sudarytu daugiamatės logistinės regresijos modeliu galima teigti, kad rekalcifikacijai įtaką darantys reikšmingi požymiai yra: Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., hemoglobino kiekis ≤ 80 g/l kraujyje prieš spindulinį gydymą, II ligos stadija (pagal Durie-Salmon sistemą), pasireiškęs analgetinis atsakasapšvitintoje vietoje. Duomenys pateikti 3.3.2.2 lentelėje. Kiti analizuoti veiksniai tame tarpe ir suminė spindulinė dozė rekalcifikacijai po spindulinio gydymo įvyktinebuvo reikšmingi.

3.3.2.2 lentelė. *Daugiamatėje logistinėje analizėje rekalcifikacijai reikšmingi veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras		**SR (95 proc. PI)**	**p reikšmė**
Karnovskio indeksas	≥ 60 proc vs < 60 proc*.	3,93 (1,22–12,65)	**0,022**
Hemoglobino kiekis (g/l)	≤ 80 vs>80*	2,72 (1,57–13,02)	**0,01**
Stadija	II vs III*	2,73 (1,81–9,23)	**0,023**
Skausmo jutimas po spindulinio gydymo	sumažėjo vs nesumažėjo*	5,54 (1,15–26,55)	**0,032**

Paaiškinimai: * Referentinė grupė. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

3.4. Gyvenimo kokybės vertinimas

Gyvenimo kokybės klausimynai buvo vertinami prieš ir praėjus 4 savaitėms po spindulinio gydymo. Visi tyrime dalyvavę pacientai užpildė QLQ-C30 ir QLQ-MY20 prieš ir po spindulinio gydymo, visi klausimai klausimynuose buvo atsakyti, pacientai klausimynus pildė patys, be kito žmogaus pagalbos. Lentelėje 3.4.1 parodyta QLQ-C30 ir QLQ-MY20 klausimynų skalių vertinimai tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių. Požymių homogeniškumas pacientų grupėse tikrintas taikant Manno-Vitnio kriterijų. Cronbacho alpha skaičiuota tiriamajai ir kontrolinei grupei bendrai, kurios reikšmė, gerai sudarytam klausimynui turėtų būti didesnė už 0,6.

3.4.1 lentelė. *QLQ-C30 ir QLQ-MY20 klausimynų skalių vertinimai tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių*

Klausimyno skalė	Klausimų skaičius, k	Cronbacho alpha	Kontrolinė gr. mediana (min.–maks.; vidurkis)	Tiriamoji gr. mediana (min.–maks.; vidurkis)	p reikšmė
EORTC QLQ-C30 Funkcinės skalės:					
Bendra sveikatos būklė	2	0,882	16,7 (0–83,3; 23,3)	16,7 (0–75; 26,9)	0,474
Fizinė būklė	5	0,819	63,3 (0–133,3; 75,5)	33,3 (0–133,3; 51,8)	**0,038**
Kasdienės veiklos vykdymas	2	0,927	91,7 (0–133; 73,8)	33,3 (0–133; 51,2)	0,07
Emocinė būklė	4	0,917	91,7 (0–133,3; 85,9)	58,3 (0–133,3; 62,0)	**0,023**
Kognityvinė būklė	2	0,62	100 (0–133,3; 97,7)	66,7(0–133,3; 68,9)	**0,001**
Socialinė būklė	2	0,810	100 (0–133,3; 86,8)	66,7 (0–133,3; 67,4)	0,05
EORTC QLQ-C30 Simptomų skalės:					
Pykinimas ir vėmimas	2	0,845	33 (0–100; 23,4)	16,7 (0–100; 24,7)	0,991
Nuovargis	3	0,754	77,8 (22–100; 76,2)	77,8 (22–100; 72,4)	0,411
Skausmas	2	0,66	33,3(33,3–100; 58,9)	83,3(33,3–100; 75,6)	**0,008**
Dusulys	1	–	33,3 (0–100; 35,1)	33,3 (0–100; 36,4)	0,784
Nemiga	1	–	33,3 (0–100; 46,6)	66,7 (0–100; 58,1)	**0,026**
Prarastas apetitas	1	–	33,3 (0–100; 40,8)	33,3 (0–100; 47,3)	0,129
Viduriavimas	1	–	33 (0–67; 19,4)	0 (0–100; 22,4)	0,876
Vidurių užkietėjimas	1	–	33,3 (0–100; 40,8)	33,3 (0–100; 48,8)	0,079
Finansiniai sunkumai	1	–	33 (0–100; 46,9)	66,7 (0–100; 59,6)	**0,007**
EORTC QLQ-MY20 Funkcinės skalės					
Ateities perspektyvos	3	0,685	55,6 (0 – 133,3; 77,4)	44,4 (0 – 133,3; 57,4)	0,125
Savęs vertinimas	1	0,615	100 (0–133,3; 92,5)	66,7 (0–133,3; 68,2)	**0,012**
EORTC QLQ-MY20 Simptomų skalės					
Ligos simptomai	6	0,674	33,3(16,7–100; 44,9)	55,6 (16,7–100; 59,2)	**0,002**
Gydymo sukelti šalutiniai reiškiniai	10	0,658	33,3 (13,3–60; 33,6)	33,3 (6,7–90; 42,1)	0,061

Paaiškinimai: *χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, $p < 0,05$. Cronbacho alpha skaičiuota visiems pacientams.

Pasinaudodami vienmate statistine analize, įvertinome, ryšį tarp QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skalės, QLQ-C30 simptomų skalių, QLQ-C30 funkcinių skalių, QLQ-MY20 simptomų skalių, QLQ-MY20 funkcinių skalių balų skaitinės vertės ir demografinių (amžius, lytis, Karnovskio indeksas) bei klinikinių (ligos stadija, ML tipas, atlikta ortopedinė operacija, skausmo balas prieš gydymą, bifosfonatų skyrimas, spindulinio gydymo vietos) veiksnių visiems tiriamiesiems. Analizė parodė kad QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skalei prieš spindulinį gydymą reikšmingi parametrai buvo Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., švitinimo vieta – dubens kaulai bei pradinis skausmo vertinimas pagal VAS 0–4 balai. QLQ-C30 simptomų skalėms ir QLQ-C30 funkcinėms skalėms reikšmingas parametras buvo bifosfonatų vartojimas prieš spindulinį. QLQ-MY20 simptomų skalėmsprieš spindulinį gydymą reikšmingi parametrai buvo amžius≤ 65 metai bei pradinis skausmo vertinimas pagal VAS 0–4 balai. QLQ-MY20 funkcinėms skalėms prieš spindulinį gydymą reikšmingų parametrų nenustatyta (3.4.2 lentelė).

3.4.2 lentelė. *QLQ-C30 ir QLQ-MY20 bendros sveikatos, funkcinės ir simptomų skalių skaitinės charakteristikos skirstant ligonius pagal demografinius ir klinikinius kriterijus. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras	**N**	**QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skalė mediana (min.–maks.; vidurkis)**	**QLQ-C30 simptomų skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)**	**QLQ-C30 funkcinių skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)**	**QLQ-MY20 simptomų skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)**	**QLQ-MY20 funkcinių skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)**
1	***2***	***3***	***4***	***5***	***6***	***7***
Lytis						
Vyrai	36	16,7 (0–83,3; 29,2)	26,9 (14,2–72,8; 4,7)	72,7 (17–133; 83,6)	33,3 (15–87,2; 38,5)	66,7 (0–133,3; 81,3)
Moterys	65	16,7 (0–66,7; 22,4)	41,9 (18,5–92,6; 2,5)	59,3 (0–133; 72,4)	34,4 (15–95; 46,7)	66,7 (0–133,3; 72,3)
p reikšmė		0,2	0,226	0,061	0,152	0,326
Amžius						
≤ 65 metai	35	16,7 (0–66,7; 21,4)	29,6 (18,5–70,4; 38)	59,3 (3–133; 77,9)	**33,3 (15–86,7; 38,4)**	66,7 (0–133,3; 80,5)
> 65 metai	66	16,7 (0–83,3; 26,6)	34,3 (14,2–92,6; 40,6)	58,2 (0–133; 71,7)	**36,1 (23,3–95; 46,6)**	66,7 (0–133,3; 72,9)
p reikšmė		0,283	0,705	0,756	**0,007**	0,479
Karnovskio indeksas						
≥ 60 proc.		**16,7 (0–83,3; 28,7)**	35,8 (14,2–81,5; 39,5)	58,7 (0–133; 72,5)	33,3 (7,2–98,3; 41,9)	66,7 (0–133,3; 72,1)
<60 proc.		**16,7 (0–75; 16,1)**	23,5 (18,5–92,6; 40,1)	59,3 (2–133; 76,9)	33,3 (20,5–95; 44,4)	66,7 (0–133,3; 83,3)
p reikšmė		**0,004**	0,32	0,877	0,677	0,279

3.4.2 lentelės tęsinys

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Klinikinė stadija						
II	16	16,7 (0–58,3; 22,9)	26,5 (18,5–64,2; 34,1)	60,8 (14–133; 81,6)	33,3 (25,6–61,7; 37,8)	61,1 (5,6–133,3; 81,3)
III	85	16,7 (0–83,3; 25,2)	33,9 (14,2–92,6; 40,8)	57 (0–133; 72,4)	33,9 (15–95; 44,9)	66,7 (0–133,3; 74,4)
p reikšmė		0,943	0,165	0,469	0,311	0,731
Mielominės ligos tipas						
IgG	69	16,7 (0–75; 25,6)	33,3 (14,8–79,6; 39,2)	59,3 (5–133; 74,6)	33,3 (15–87,2; 41,8)	66,7 (0–133,3; 74,9)
Kita	32	16,7 (0–83,3; 23,2)	36,7 (14,2–92,6; 40,8)	58,8 (0–133; 72,2)	34,7 (29,4–95; 48)	69,4 (0–133,3; 76,7)
p reikšmė		0,375	0,511	0,598	0,19	0,75
Spindulinio gydymo vieta						
Stuburo slanksteliai	59	**16,7** **(0–75;20,6)**	34,6 (18,5–92,6; 40,7)	59,3 (0–133; 75,9)	33,3 (15–95; 44,5)	66,7 (0–133,3; 79,4)
Dubens kaulai	28	**29,2** **(0–83,3; 31,8)**	33,0 (14,2–77,8; 38,2)	59,5 (5–133; 69,1)	34,7 (15–87,2; 42,2)	58,3 (0–133,3; 64,1)
Galūnės	14	**16,7** **(0–75;28,6)**	30,9 (18,5–64,2; 38,4)	63,8 (14–133; 75,1)	33,3 (23,3–80; 43,7)	77,8 (5,6–133,3; 82,1)
p reikšmė		**0,038**	0,992	0,975	0,901	0,335

3.4.2 lentelės tęsinys

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Ortopedinė operacija						
Atlikta	21	16,7 (0–83,3; 30,6)	40,7 (14,2–64,2; 40,9)	44 (14–133; 59,7)	42,2 (15–77,8; 41,2)	61,1 (0–133,3; 60,6)
Neatlikta	80	16,7 (0–75; 23,3)	28,4 (14,8–92,6; 39,4)	62,2 (0–133; 77,6)	33,3 (23,3–95; 44,4)	66,7 (0–133,3; 79,4)
p reikšmė		0,738	0,592	0,138	0,647	0,151
Bifosfonatai						
Skirti	19	16,7 (16,7–83,3; 31,6)	**22,2** **(14,2–53,1; 27,2)**	**133,3** **(15–133; 100,4)**	33,3 (33,3–67,8; 41,1)	133,3 (5,6–133,3; 96,2)
Neskirti	82	16,7 (0–75; 23,3)	**41,2** **(18,5–92,6; 42,6)**	**54,5** **(0–133; 67,7)**	34,7 (15–95; 45)	66,7 (0–133,3; 70,7)
p reikšmė		0,116	**0,001**	**0,008**	0,119	0,06
Pradinis skausmo vertinimas						
Lengvas (0–4 balai)	15	**25** **(16,7–66,7; 32,2)**	16,7 (16,7–83,3; 32,8)	89 (15–133; 89,3)	**33,3** **(23,3–80; 37)**	66,7 (0–133,3; 8,1)
Vidutinis (5–7 balai)	30	**16,7** **(0–83,3; 31,1)**	28,4 (14,2–77,8; 37,8)	68,3 (0–133; 79,8)	**33,3** **(15–81,7; 38,7)**	66,7 (5,6–133,3; 79,1)
Stiprus (8–10 balų)	56	**16,7** **(0–75; 19,5)**	42,6 (14,8–92,6; 42,8)	51,2 (2–133; 66,6)	**40,6** **(31,7–95; 48,3)**	66,7 (0–133,3; 70,2)
p reikšmė		**0,004**	0,664	0,118	**0,015**	0,387

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, $p<0,05$. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Kontrolinėje grupėje palyginus QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skales, QLQ-C30 simptomų skales, QLQ-C30 funkcines skales, QLQ-MY20 simptomų skales nustatyta reikšmingi skirtumai tarp skalių skaitinių verčių prieš ir po spindulinio gydymo, tokio skirtumo lyginantQLQ-MY20 funkcines skales nebuvo nustatyta. Tiriamojoje grupėje reikšmingo skirtumo lyginant QLQ-C30 ir QLQ-MY20 bendros sveikatos būklės, funkcinės ir simptomų skales prieš ir po spindulinio gydymonenustatyta (3.4.3 lentelė).

3.4.3 lentelė. *QLQ-C30 ir QLQ-MY20 bendros sveikatos, funkcinės ir simptomų skalių vertinimas prieš ir po spindulinio gydymo kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse.Reikšmingi parametrai paryškinti*

	Kontrolinė gr.		**p reikšmė**	**Tiriamoji gr.**		**p reikšmė**
	Prieš ST	**Po ST**		**Prieš ST**	**Po ST**	
QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skalė mediana (min.–maks.; vidurkis)	**16,7 (0–83,3; 23,3)**	**16,7 (0–83,3; 32,3)**	**0,004**	16,7 (0–75; 26,9)	16,7 (0–75; 28,3)	0,606
QLQ-C30 simptomų skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)	**33,3 (6,8–87,7; 39,4)**	**24,4 (14,2–81,5; 35,1)**	**0,003**	50 (18,5–92,6; 45,9)	39,5 (23,5–92,6; 48,1)	0,181
QLQ-C30 funkcinių skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)	**75,5 (10–133; 83,9)**	**87,3 (9–133; 88,4)**	**0,017**	49,3 (0–133; 60,2)	50,3 (0–133; 62,2)	0,854
QLQ-MY20 simptomų skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)	**33,3 (15–80; 39,3)**	**33,3 (7,2–76,7; 36,8)**	**0,034**	41,7 (15–95; 49,9)	47,2 (24,4–98,3; 50,7)	0,94
QLQ-MY20 funkcinių skalių mediana (min.–maks.; vidurkis)	66,7 (0–133,3; 84,9)	77,8 (0–133; 87,4)	0,3	61,1 (0–133,3; 62,8)	61,1 (0–133; 63,1)	0,987

Paaiškinimai: Taikytas neparametrinis Vilkoksono kriterijus, $p < 0,05$.

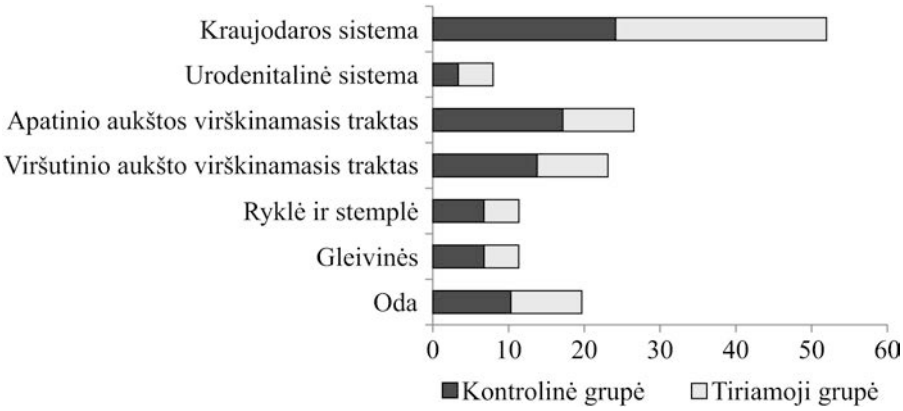
3.5. Ankstyvųjų spindulinių reakcijų vertinimas

LSMUL atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu tirtos dvi pacientų grupės, kuriems diagnozuotos ML sukeltos skausmingos kaulinės destrukcijos, ankstyvos spindulinės reakcijos vertintos 5 laipsnių skalėje 12 savaičių nuo gydymo pradžios kas savaitę. Vertintos 7 organų/audinių ankstyvosios spindulinės reakcijos: odos, gleivinių, ryklės ir stemplės, viršutinio aukšto virškinamojo trakto, apatinio aukšto virškinamojo trakto, urogenitalinės sistemos bei kraujodaros sistemos kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse. Sunkių (3 ir 4 laipsnio) spindulinių reakcijų nė vienoje grupėje nepastebėta. Visų lengvų (1 ir 2 laipsnio) ankstyvųjų spindulinių reakcijų dažnumas kontūrolinėje ir tiriamojoje pacientų grupėse pavaizduotas 3.5.1 lentelėje ir 3.5.1 paveiksle. Kiek kraujodaros sistemos ankstyvąsias spindulines reakcijas nulėmė kartu skirta sutaptinė chemoterapija nebuvo analizuota. Reikšmingo skirtumo tarp grupių nestebėta.

3.5.1 lentelė. *Lengvos ankstyvosios spindulinės reakcijos kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Ankstyvosios spindulinės reakcijos	**Kontrolinė gr., N (proc.)**	**Tiriamoji gr., N (proc.)**	**p reikšmė***
Oda	3 (5,2)	2 (4,7)	1
Gleivinės	2 (3,4)	1 (2,3)	1
Ryklė ir stemplė	2 (3,4)	1 (2,3)	1
Viršutinio aukšto virškinamasis traktas	4 (6,9)	2 (4,7)	1
Apatinio aukšto virškinamasis traktas	5 (8,6)	2 (4,7)	0,696
Urogenitalinė sistema	1 (1,7)	1 (2,3)	1
Kraujodaros sistema	7 (12,1)	6 (13,9)	0,78**

Paaiškinimai: * taikytas tikslusis Fišerio kriterijus **χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, $p<0,05$.



3.5.1 pav. *Lengvos ankstyvosios spindulinės reakcijos kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

3.6. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo įtaka skausminiam sindromui

Šiame tyrime buvo ištirta 6 citokinų (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA), kurie dalyvauja skausminio sindromo patogenezėje kaulinių destrukcijų vietose, sergant mielomine liga, 12 genų polimorfizmų (3.6.1 lentelė). Vertinta jų reikšmė skausmo vertinimui ir analgetikų suvartojimui prieš spindulinį gydymą ir po jo, taip pat jų reikšmė analgetiniam atsakui.

3.6.1 lentelė. *Tirticitokinus koduojančių genų polimorfizmai*

Citokinas	Geno VNP
IL-6	c.-174G>C
	c.-572G>C
	c.-597G>A
IL-10	c.-1082G>A
	c.-819C>T
	c.-592C>A
TNFα	c.-308G>A
IL-1α	c.889C>T
IL-1β	c.3954C>T
IL-1RA	c.1812G>A
	c.11100T>C
	(86bp)n

3.6.1. Citokinus koduojančių genų polimorfizmų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse

IL-6 koduojančio geno *IL6* c.-174G>Cdaugiausiai buvo nustatyta GC genotipas (49,4 proc.), GG genotipas – 25,9 proc., CC genotipas – 24,7 proc. IL-6 koduojančio geno *IL6* c.-572G>Cdaugiausiai rasta GG genotipas (92,6 proc.), GC genotipas – 7,4 proc., CC genotipo nenustatyta nė vienam pacientui. IL-6 koduojančio geno*IL6* c.-597G>A daugiausiai aptikta GA genotipas (49,4 proc.), GG genotipas – 27,2 proc., AA genotipas – 23,4 proc. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.1 lentelėje.

3.6.1.1 lentelė. *IL-6 koduojančių genų polimorfizmų genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.-174G>C	GC	20 (43,5)	19 (54,2)	0,56
	GG	15 (32,6)	8 (22,9)	
	CC	11(23,9)	8 (22,9)	
c.-572G>C	GG	43 (93,5)	32 (91,4)	0,727*
	GC	3 (6,5)	3 (8,6)	
c.-597G>A	GA	20 (43,5)	19 (54,2)	0,56
	GG	15 (32,6)	8 (22,9)	
	AA	11(23,9)	8 (22,9)	

Paaiškinimai: χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, $p<0,05$, *tikslusis χ^2.

IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-1082A>G daugiausiai buvo nustatyta GA genotipas (51,9proc.), GG genotipas – 20,9 proc., AA genotipas – 27,2 proc. IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-819C>Tdaugiausiai rasta CC genotipas (50,6 proc.), CT genotipas – 46,9 proc., TT genotipas nustatytastik 2,5proc. visų pacientų. IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-592C>A daugiausiai rastas CC genotipas (56,8proc.), CA genotipas – 40,7proc., AA genotipas – tik 2,5 proc. visų tiriamųjų. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.2 lentelėje.

3.6.1.2 lentelė.*IL-10 koduojančių genų polimorfizmų genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.-1082A>G	GA	26 (56,5)	16 (45,7)	0,208
	GG	11 (23,9)	6 (17,2)	
	AA	9 (19,6)	13 (37,1)	
c.-819C>T	CC	27 (58,7)	14 (40)	0,067*
	CT	19 (41,3)	19 (54,3)	
	TT	0	2 (5,7)	
c.-592C>A	CC	29 (63,1)	17 (48,6)	0,153*
	CA	17 (36,9)	16 (45,7)	
	AA	0	2 (5,7)	

Paaiškinimai: χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, p<0,05, *tikslusis χ^2.

TNFα koduojančio geno *TNFA* c.-308G>A daugiausiai buvo nustatyta GG genotipas (70,4 proc.), GA genotipas – 29,6 proc., AA genotipas nenustatytas nė vienam tiriamajam. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.3 lentelėje.

3.6.1.3 lentelė. *TNFα koduojančio geno TNFA c.-308G>A polimorfizmo genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse.*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.-308G>A	GG	36 (78,3)	21 (60)	0,075
	GA	10 (21,7)	14 (40)	

Paaikinimai: χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, p <0,05.

IL-1α koduojančio geno *IL1A*c.889C>Tdaugiausiai buvo nustatyta CT genotipas (56,8 proc.), CC genotipas – 34,6 proc., TT genotipas nustatytas tik 8,6 proc. tiriamųjų. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.4 lentelėje.

3.6.1.4 lentelė. *IL-1α koduojančio geno IL1A c.889C>T polimorfizmo genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.889C>T	CT	24 (52,2)	22 (62,9)	0,59
	CC	18 (39,1)	10 (28,5)	
	TT	4 (8,7)	3 (8,6)	

Paaiškinimai: tikslusis χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, p <0,05.

IL-1β koduojančio geno *IL1*B c.3953C>T daugiausiai buvo nustatyta CT genotipas (54,3 proc.), CC genotipas – 37,1 proc., TT genotipas nustatytas tik 8,6 proc. tiriamųjų. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.5 lentelėje.

3.6.1.5 lentelė. *IL-1β koduojančio geno IL1B c.3953C>T polimorfizmo genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.3953C>T	CT	22 (47,8)	22 (62,9)	0,412
	CC	20 (43,5)	10 (28,5)	
	TT	4 (8,7)	3 (8,6)	

Paaiškinimai: tikslusis χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, p <0,05.

IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.1812G>A daugiausiai buvo nustatyta GG genotipas (55,6 proc.), GA genotipas – 41,9 proc., AA genotipas – tik2,5 proc. visų tiriamųjų. IL-1RA koduojančio geno *IL1RN*c.11100T>C daugiausiai rasta CT genotipas (51,8 proc.), CC genotipas – 24,7 proc., TT genotipas nustatytas 23,5 proc. visų pacientų. IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* (86bp)n daugiausiai nustatytagenotipas *1/*1(93,8 proc.), genotipas *1/*2 – 2,5 proc., genotipas *2/*2 – 2,5 proc., genotipas *1/*3 tik 1,2 proc. visų tiriamųjų. Genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse parodytas 3.6.1.6 lentelėje.

3.6.1.6 lentelė. *IL-1RA koduojančių genų polimorfizmų genotipų pasiskirstymas kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse*

Geno VNP	Genotipas	Kontrolinė gr., N (proc.)	Tiriamoji gr., N (proc.)	p reikšmė
c.1812G>A	GG	22 (47,8)	23 (65,7)	0,156*
	GA	22 (47,8)	12 (34,3)	
	AA	2 (4,4)	0	
c.11100T>C	CT	26 (56,5)	16 (45,7)	0,56
	CC	11 (23,9)	9 (25,7)	
	TT	9 (19,6)	10 (28,6)	
(86bp)n	*1/*1	43 (93,5)	33 (94,3)	0,155*
	*1/*2	0	2 (5,7)	
	*2/*2	2 (4,3)	0	
	*1/*3	1 (2,2)	0	

Paaiškinimai: χ^2 kriterijaus poriniai palyginimai, p <0,05, *tikslusis χ^2.

3.6.2. Citokinus koduojančių genų polimorfizmų reikšmė skausmo vertinimui

Citokinus koduojančių genų įtaka tirta bendrai visiems tiriamiesiems, neskirstant ligonių į tiriamąją ir kontrolinę grupes, nes citokinus koduojančių genų genotipai pasiskirstę tarp grupių homogeniškai ir stratifikuojant pacientus į tiriamąją ir kontrolinę grupes gaunamos mažos skaitinės vertės, tokiu būdu analizė nebūtų pakankamai tiksli.

Pasinaudodami vienmate statistine analize, įvertinome, ryšį tarp pradinio stipraus skausmo vertinimo (VAS 8–10 balai) prieš radioterapiją ir demografinių (amžius, lytis, Karnovskio indeksas) bei klinikinių (ligos stadija, ML tipas, anemijos laipsnis (hemoglobino kiekis kraujyje),atlikta ortopedinė operacija) veiksnių (3.6.2.1 lentelė). Prieš radioterapiją stipraus skausmo (VAS 8–10 balų) jutimui reikšmingas parametras buvo tik Karnovskio indeksas < 60 proc., kiti tirti parametrai nebuvo reikšmingi.

3.6.2.1 lentelė. *Vienmatėje statistinėje analizėje stipraus skausmo (VAS 8–10 balų) jutimui prieš radioterapiją tirti veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras	Stiprus, N (proc.)	Ne stiprus, N (proc.)	SR (95 proc. PI), p reikšmė
Lytis:			
Vyrai	18 (17,8)	18 (17,8)	0,71 (0,31–1,61),
Moterys*	38 (37,7)	27(26,7)	0,413
Amžius (metai):			
< 65	20 (19,8)	13 (12,9)	1,37 (0,59–3,18),
≥ 65*	36 (35,6)	32 (31,7)	0,468
Stadija			
II	7 (6,9)	9 (8,9)	0,57 (0,19–1,68),
III*	49 (48,6)	36(35,6)	0,309
Karnovskio indeksas (proc.):			
< 60	**23 (22,8)**	**8 (7,9)**	**3,22 (0,27–8,18),**
≥ 60*	**33 (32,7)**	**37(36,6)**	**0,014**
ML tipas:			
IgG*	35 (34,7)	34(33,6)	1,86 (0,79–4,42),
Kita	21 (20,8)	11 (10,9)	0,164
Hemoglobino kiekis (g/l):			
≤ 80	5 (5,0)	5 (5,0)	0,78 (0,21–2,89),
> 80*	51 (50,4)	40(39,6)	0,716
Operacija:			
Atlikta*	11 (10,9)	10 (9,9)	1,69 (0,45–3,06),
Neatlikta	45 (44,6)	35(34,6)	0,751

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, p <0,05; * referentinė grupė. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Taip pat pasinaudodami vienmate statistine analize analizavome ryšį tarp stipraus skausmo (VAS 8–10 balai) vertinimo spindulinio gydymo pradžioje ir kiekvieno tirto citokino geno genotipų grupių (3.6.2.2 lentelė). Nenustatyta kad nors vienas iš tirtų genotipų būtų reikšmingas jausti stiprų skausmą prieš gydymą, stebėtas ribinis ryšys, kad pacientai, kuriems nustatytas *IL1RN* c.1812G>A polimorfizmo GG genotipas dažniau atžymėjo stiprų skausmą prieš radioterapiją negu pacientai su GA ir AA genotipais.

3.6.2.2 lentelė. *Vienmatėje statistinėje analizėje stipraus skausmo (VAS 8–10 balų) jutimui prieš radioterapiją tirtoscitokinų genų genotipų grupės*

Citokino geno VNP	**Genotipas**	**Skausmo vertinimas**		**SR (95 proc. PI)**	**p reikšmė**
		Stiprus, N (proc.)	**Silpnas ir vidutinio stiprumo, N (proc.)**		
IL6 c.-174G>C	Dominantinis GG CC + GC	 14 (17,3) 31 (38,3)	 9 (11,1) 27 (33,3)	 1,04 (0,38–2,81)	0,904
	Recesyvinis CC GG + GC	 8 (9,9) 35 (43,2)	 11 (13,6) 27 (33,3)	 1,54 (0,58–4,25)	0,405
IL6 c.-572G>C	GG GC	40 (49,4) 3 (3,7)	35 (43,2) 3 (3,7)	0,875 (0,166–4,617)	0,875
IL6 c.-597G>A	Dominantinis GG GA + AA	 15 (18,5) 31 (38,3)	 8 (9,9) 27 (33,3)	 0,92 (0,35–2,47)	0,872
	Recesyvinis AA GG + GA	 8 (9,9) 35 (43,2)	 11 (13,6) 27 (33,3)	 1,78 (0,63–5,04)	0,276
IL10 c.-1082A>G	Dominantinis AA GA + GG	 11 (13,6) 27 (33,3)	 11 (13,6) 32 (39,5)	 1,85 (0,45–3,16)	0,734
	Recesyvinis GG GA + AA	 20 (24,7) 18 (22,2)	 10 (12,3) 33 (40,8)	 0,75 (0,25–2,20)	0,595
IL10 c.-819C>T	Dominantinis CC CT + TT	 17 (21) 21 (26)	 24 (29,5) 19 (23,5)	 0,64 (0,27–1,54)	0,321
IL10 c.-592C>A	Dominantinis CC CA + AA	 19 (23,5) 19 (23,5)	 27 (33,3) 16 (19,7)	 0,59 (0,24–1,44)	0,248
TNFA c.-308G>A	GG GA	28 (34,6) 10 (12,3)	29 (35,8) 14 (17,3)	1,352 (0,516–3,542)	0,54
IL1A c.889C>T	Dominantinis CC CT + TT	 11 (13,6) 27 (33,3)	 17 (21) 26 (32,1)	 0,62 (0,25–1,58)	0,319
	Recesyvinis TT CC + CT	 2 (2,5) 36 (44,4)	 5 (6,2) 38 (46,9)	 0,42 (0,08–2,32)	0,321

3.6.2.2 lentels tęsinys

Citokino geno VNP	Genotipas	Skausmo vertinimas		SR (95 proc. PI)	p reikšmė
		Stiprus, N (proc.)	Silpnas ir vidutinio stiprumo, N (proc.)		
IL1B c.3953C>T	Dominantinis CC CT + TT	 12 (14,8) 26 (32,1)	 18 (22,2) 25 (30,9)	 1,64 (0,26–1,59)	0,34
	Recesyvinis TT CC + CT	 2 (2,5) 36 (44,4)	 5 (6,2) 38 (46,9)	 0,42 (0,08–2,32)	0,321
IL1RN c.1812G>A	Dominantinis GG GA + AA	 17 (21) 21 (26)	 28 (34,5) 15 (18,5)	 0,43 (0,18–1,06)	0,068
IL1RN c.11100T>C	Dominantinis TT CT + CC	 10 (12,3) 21 (26)	 9 (11,1) 18 (22,2)	 1,35 (0,48–3,78)	0,569
	Recesyvinis CC CT + TT*	 11 (13,6) 27 (33,3)	 9 (11,1) 34 (42)	 1,54 (0,56–4,25)	0,405
IL1RN (86bp)n	*1/*1 Kiti	36 (44,4) 2 (2,5)	40 (49,4) 3 (3,7)	1,35 (0,213–8,543)	0,75

Paaiškinimai: taikytas χ^2 kriterijus, $p < 0,05$. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Į daugiamatę logistinę analizę buvo įtraukti visi aukščiau minėti klinikiniai, demografiniai veiksniai ir kiekvieno tirto citokino geno genotipų grupės. Pasirinkta šalinamoji žingsninė regresija, kurios pagalba modelyje palikti tik tie kintamieji, kuriais remiantis modelis tiksliausiai prognozavo stipraus skausmo jutimo tikimybę. Teisingai klasifikuota 76,7 proc. respondentų, kurie jautė stiprų skausmą spindulinio gydymo pradžioje ir 76,3 proc. repondentų, kuriestipraus skausmo gydymo pradžioje neatžymėjo. Bendrai teisingai klasifikuota 76,5 proc. respondentų. Remiantis sudarytu daugiamatės logistinės regresijos modeliu galima teigti, kad stiprų skausmą prieš spindulinį gydymą reikšmingai darantys įtaką veiksniai yra: Karnovskio indeksas ≥ 60 proc. ir *IL1RN* c.1812G>A polimorfizmo GG genotipas (3.6.2.3 lentelė). Kiti analizuoti veiksniai jausti stiprų skausmą prieš spindulinį gydymą nebuvo reikšmingi.

3.6.2.3 lentelė. *Daugiamatėje logistinėje analizėje stipraus skausmo (VAS 8–10 balų) vertinimui prieš radioterapiją reikšmingi veiksniai. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Parametras		**SR (95 proc. PI)**	**p reikšmė**
Karnovskio indeksas	≥ 60 proc. vs < 60 proc.*	**5,84 (1,49–22,87)**	**0,011**
IL1RN c.1812G>A	GG genotipas vs GA ir AA genotipai *	**2,79 (1,05–7,46)**	**0,004**

Paaiškinimai: *referentinė grupė. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.

Taikydami Kruskalo-Voliso kriterijų palyginome skausmo vertinimo balų mažėjimą prieš radioterapiją ir stebėjimo laikotarpiu: po 4, 12 ir 24 savaičių tarp pacientų su skirtingais genotipais (3.6.2.4 lentelė ir 3.6.2.1 paveikslas). Kadangi IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-819C>T homozigotai pagal recesyvinį alelį ir geno *IL10* c.-592C>A pagal recesyvinį alelį buvo tik po du pacientus, palyginimui šie pacientai prijungti prie heterozigotų grupės ir lyginti su homozigotais pagal dominantinį alelį. IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* (86bp)n daugiausiai nustatytas *1/*1 genotipas, kitų genotipų nustatyta labai mažai daliai pacientų todėl analizėje jie buvo apjungti į vieną grupę. Analizuojant pastebėta, kad pacientai turintys IL-1α koduojančio geno *IL1A*c.889C>T CC genotipą reikšmingai geriau atsako į gydymą spinduline terapija ir skausmą po 12 ir 24 savaičių atžymi mažesnį nei pacientai turintys TT ir CT genotipus. Taip pat pacientai, kuriems nustatytas IL-1β koduojančio geno *IL1B*c.3953C>T CC genotipas reikšmingai atžymi mažesnį skausmą po radioterapijos 12 ir 24 stebėjimo savaitę nei pacientai su TT ir CT genotipais. Pacientai, kuriems nustatytas IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.11100T>C CC genotipas greičiau atsako į spindulinę terapiją, po 4 savaičių reikšmingai sumažėjo skausmo balas, nei pacientams kuriems nustatyti TT ir CT genotipai. Stebėtas ribinis ryšys, kad pacientai, kurie buvo homozigotai pagal G alelį IL-10 koduojančio geno *IL10*c.-1082A>G po radioterapijos praėjus 4, 12 ir 24 savaitėms atžymėjo didesnį skausmą nei pacientai turintys AA ir GA genotipus.

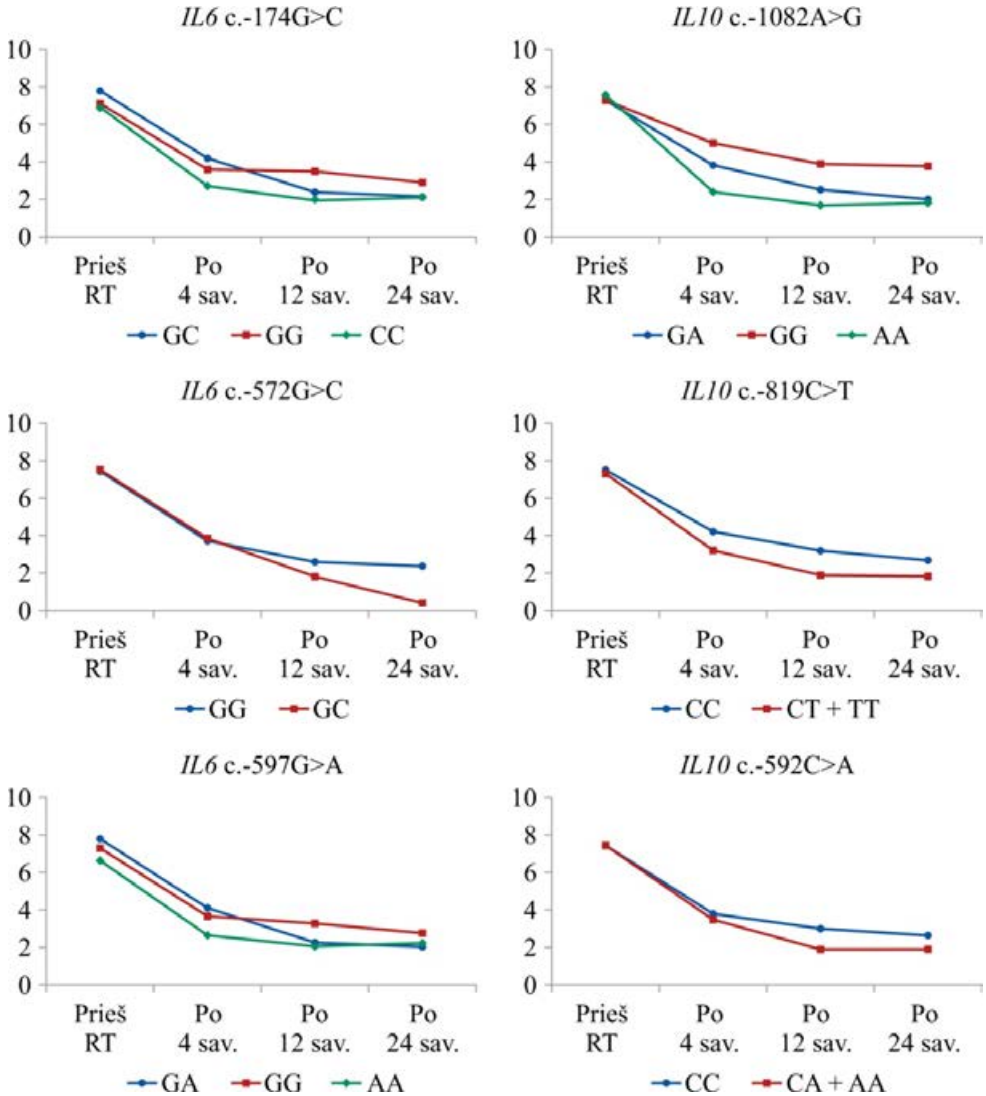
3.6.2.4 lentelė. *Skausmo balas (pagal VAS skalę) prieš radioterapiją ir jo kitimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais. Reikšmingi parametrai paryškinti*

Citokino geno VNP	**Geno-tipas**	**Skausmo vertinimas (pagal VAS skalę)**			
		Prieš RT mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**
IL6 c.-174G>C	GC	8 (7,8; 3–10)	4 (4,2; 0–10)	0 (2,3; 0–10)	0 (2,1; 0–10)
	GG	8 (7,1; 2–10)	4 (3,6; 0–10)	2 (3,5; 0–10)	0 (3,6; 0–10)
	CC	7 (6,9; 2–10)	1 (2,7; 0–9)	0 (2,0; 0–10)	0 (2,1; 0–10)
p reikšmė		0,428	0,324	0,382	0,721
IL6 c.-572G>C	GG	8 (7,4; 2–10)	3 (3,7; 0–10)	0 (2,6; 0–10)	0 (2,6; 0–10)
	GC	8 (7,5; 4–10)	3 (3,8; 0–10)	0 (1,8; 0–5)	0 (0,4; 0–2)
p reikšmė		0,918	0,845	0,731	0,319
IL6 c.-597G>A	GA	8 (7,8; 3–10)	3 (4,1; 0–10)	0 (2,3; 0–10)	0 (2,1; 0–10)
	GG	8 (7,3; 2–10)	4 (3,7; 0–10)	1 (3,3; 0–10)	0 (3,4; 0–10)
	AA	7 (6,7; 2–10)	0 (2,7; 0–9)	0 (2,1; 0–10)	0 (2,2; 0–10)
p reikšmė		0,336	0,385	0,532	0,848
IL10 c.-1082A>G	GA	8 (7,3; 2–10)	3 (3,8; 0–10)	0 (2,5; 0–10)	0 (2,2; 0–10)
	GG	9 (7,4; 2–10)	5 (5; 0–10)	4 (3,9; 0–9)	3 (3,8; 0–9)
	AA	7 (7,6; 3–10)	0 (2,4; 0–10)	0 (1,7; 0–10)	0 (1,8; 0–10)
p reikšmė		0,870	0,061	0,09	0,062
IL10 c.-819C>T	CC	8 (7,5; 2–10)	5 (4,2; 0–10)	3 (3,2; 0–10)	0 (2,9; 0–10)
	CT + TT	7 (7,3; 3–10)	2 (3,2; 0–10)	0 (1,9; 0–10)	0 (1,8; 0–10)
p reikšmė		0,526	0,139	0,076	0,227
IL10 c.-592C>A	CC	8 (7,4; 2–10)	4 (3,8; 0–10)	2 (3,0; 0–10)	0 (2,8; 0–10)
	CA + AA	7 (7,4; 4–10)	2 (3,5; 0–10)	0 (1,9; 0–10)	0 (1,9; 0–10)
p reikšmė		0,802	0,619	0,140	0,245
TNFA c.-308G>A	GG	8 (7,1; 2–10)	3 (3,3; 0–10)	0 (2,8; 0–10)	0 (2,7; 0–10)
	GA	9 (8; 3–10)	5 (4,6; 0–10)	0 (1,7; 0–8)	0 (1,6; 0–8)
p reikšmė		0,173	0,142	0,245	0,469

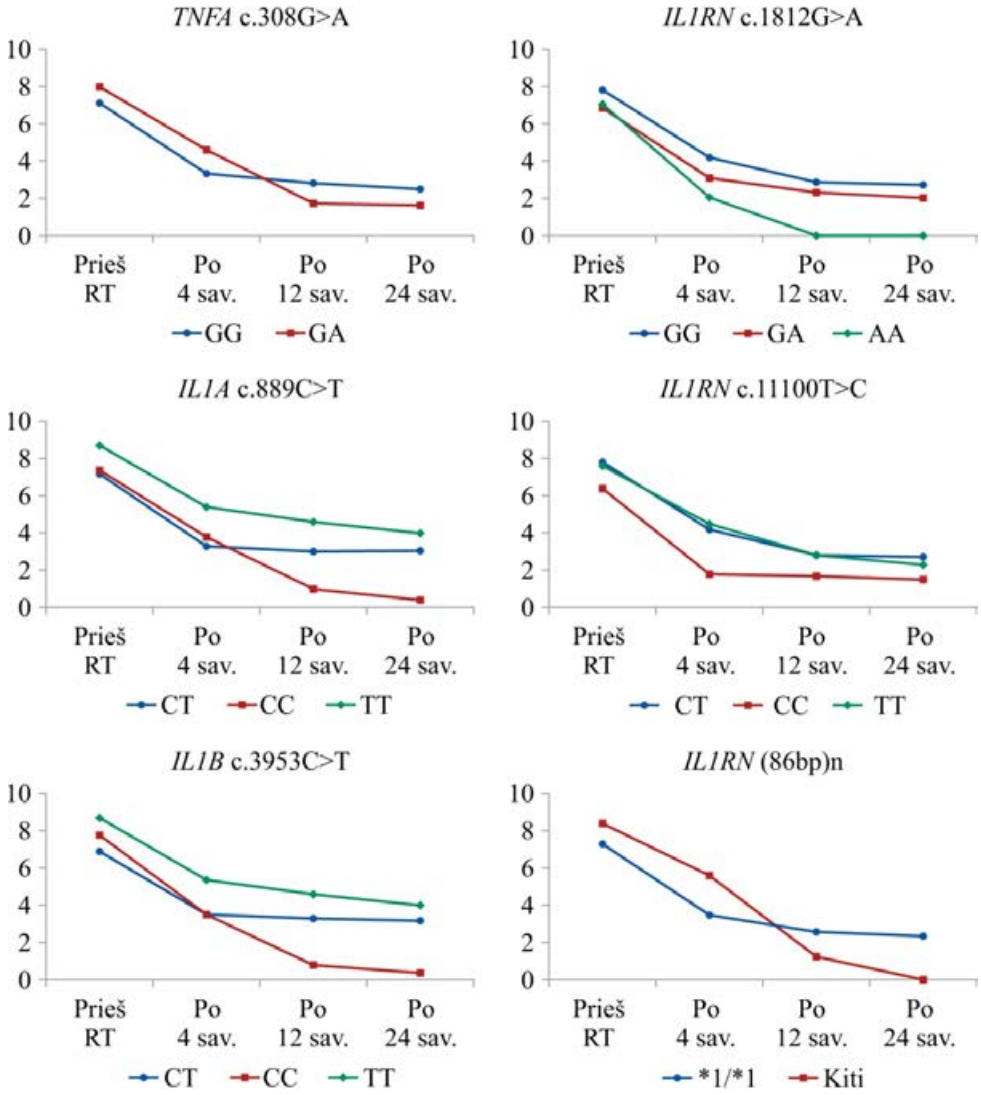
3.6.2.4 lentelės tęsinys

Citokino geno VNP	Geno-tipas	Skausmo vertinimas (pagal VAS skalę)			
		Prieš RT mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**
IL1A c.889C>T	CT	7 (7,2; 2–10)	2 (3,3; 0–10)	**0 (3,0; 0–10)**	**0 (3,4; 0–10)**
	CC	8 (7,4; 2–10)	4 (3,8; 0–10)	**0 (1,0; 0–5)**	**0 (0,4; 0–3)**
	TT	10 (8,7; 5–10)	6 (5,4; 0–9)	**5 (4,6; 0–7)**	**5 (4,0; 0–7)**
p reikšmė		0,259	0,282	**0,013**	**0,006**
IL1B c.3953C>T	CT	7 (6,9; 2–10)	2 (3,5; 0–10)	**2 (3,3; 0–10)**	**2 (3,5; 0–10)**
	CC	9 (7,8; 3–10)	3 (3,5; 0–10)	**0 (0,8; 0 -5)**	**0 (0,4; 0–5)**
	TT	10 (8,7; 5–10)	6 (5,4; 0–9)	**5 (4,6; 0–7)**	**5 (4,0; 0–7)**
p reikšmė		0,096	0,323	**0,002**	**0,002**
IL1RN c.1812G>A	GG	8 (7,8; 2–10)	4 (4,2; 0–10)	1 (2,9; 0–10)	0 (2,7; 0–10)
	GA	7 (6,9; 2–10)	2 (3,1; 0–10)	0 (2,3; 0–10)	0 (2,3; 0–10)
	AA	7 (7,0; 7–7)	2 (2,0; 2–2)	0 (0; 0–0)	0 (0; 0–0)
p reikšmė		0,249	0,515	0,350	0,369
IL1RN c.11100T>C	CT	8 (7,8; 2–10)	**4 (4,2; 0–10)**	0 (2,8; 0–10)	0 (2,7; 0–10)
	CC	6 (6,4; 2–10)	**0 (1,8; 0–9)**	0 (1,7; 0–9)	0 (1,5; 0–8)
	TT	7 (7,6; 3–10)	**4 (4,5; 0–10)**	0 (2,8; 0–10)	0 (2,8; 0–10)
p reikšmė		0,156	**0,023**	0,505	0,591
IL1RN (86bp)n	*1/*1	8 (7,3; 2–10)	3 (3,5; 0–10)	0 (2,6; 0–10)	0 (2,5; 0–10)
	Kiti	8 (8,4; 7–10)	4 (5,6; 2–10)	0 (1,3; 0–4)	0 (0; 0–0
p reikšmė		0,461	0,235	0,611	0,243

Paaiškinimai: Taikytas Kruskalo-Voliso kriterijus. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.



3.6.2.1 pav. (A) *Skausmo balas (pagal VAS skalę) prieš radioterapiją ir jo kitimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais*



3.6.2.1 pav. (B) *Skausmo balas (pagal VAS skalę) prieš radioterapiją ir jo kitimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais*

3.6.2.5 lentelėje ir 3.6.2.2 paveiksle pavaizduota kaip mažėja analgetikų suvartojimas prieš radioterapiją ir stebėjimo laikotarpiu: po 4, 12 ir 24 savaičių tarp pacientų su skirtingais genotipais (taikytas Kruskalo-Voliso kriterijus). Kadangi IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-819C>T homozigotai pagal recesyvinį alelį T ir geno *IL10* c.-592C>A pagal recesyvinį alelį A buvo tik po du pacientus, palyginimui šie pacientai prijungti prie hetero-

zigotų grupės ir lyginti su homozigotais pagal dominantinį alelį. IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* (86bp)n daugiausiai nustatytas *1/*1 genotipas, kitų genotipų nustatyta labai mažai daliai pacientų todėl analizėje jie buvo apjungti į vieną grupę.Analizuojant pastebėta, kad pacientai turintys IL-1α koduojančio geno *IL1A* c.889C>T CC genotipą reikšmingai geriau atsako į gydymą spinduline terapija ir jų vartojamų narkotinių analgetikų dozė reikšmingai sumažėja po 12 ir 24 savaičių nei pacientai turintys TT ir CT genotipus. Taip pat pacientų, kuriems nustatytas IL-1β koduojančio geno *IL1B* c.3953C>T CC genotipas, vartojamųnarkotinių analgetikų dozė reikšmingai sumažėja 12 ir 24 stebėjimo savaitę nei pacientų su TT ir CT genotipais. Pacientai, kuriems nustatytas IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.11100T>C CC genotipas greičiau atsako į spindulinę terapiją, po 4 savaičių reikšmingai sumažėja narkotinių analgetikų dozė, nei pacientams kuriems nustatytas TT ir CT genotipai. Stebėtas ribinis ryšys, kad pacientams, kurie buvo homozigotai pagal G alelį IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-1082A>G po radioterapijos praėjus 4, 12 ir 24 savaitėms, buvo skirta didesnė narkotinių analgetikų dozė nei pacientams turintiems AA ir GA genotipus.Taip pat stebėtas ribinis ryšys, kad pacientams, kuriems nustatytas IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.11100T>C CC genotipas ir IL-1RN koduojančio geno *IL1RN* (86bp)n *1/*1 genotipas reikėjo mažesnių analgetikų dozių nei kitiems pacientams.

3.6.2.5 lentelė. *Ekvivalentinė morfijaus paros dozė (mg/p) prieš radioterapiją ir jos mažėjimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais. Reikšmingi parametrai paryškinti.*

Citokino geno VNP	**Genotipas**	**Ekvivalentinė morfijaus paros dozė (mg/p)**			
		Prieš RT mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**
IL6 c.-174G>C	GC	50 (56,4; 10–180)	2 (45; 0–180)	0 (17,9; 0–140)	0 (20,3; 0–150)
	GG	60 (66,7; 10–260)	0 (40; 0–270)	0 (50; 0–270)	0 (52; 0–240)
	CC	20 (47,1; 10–150)	0 (17,8; 0–135)	0 (18,5; 0–130)	0 (18,9; 0–120)
p reikšmė		0,934	0,548	0,480	0,908

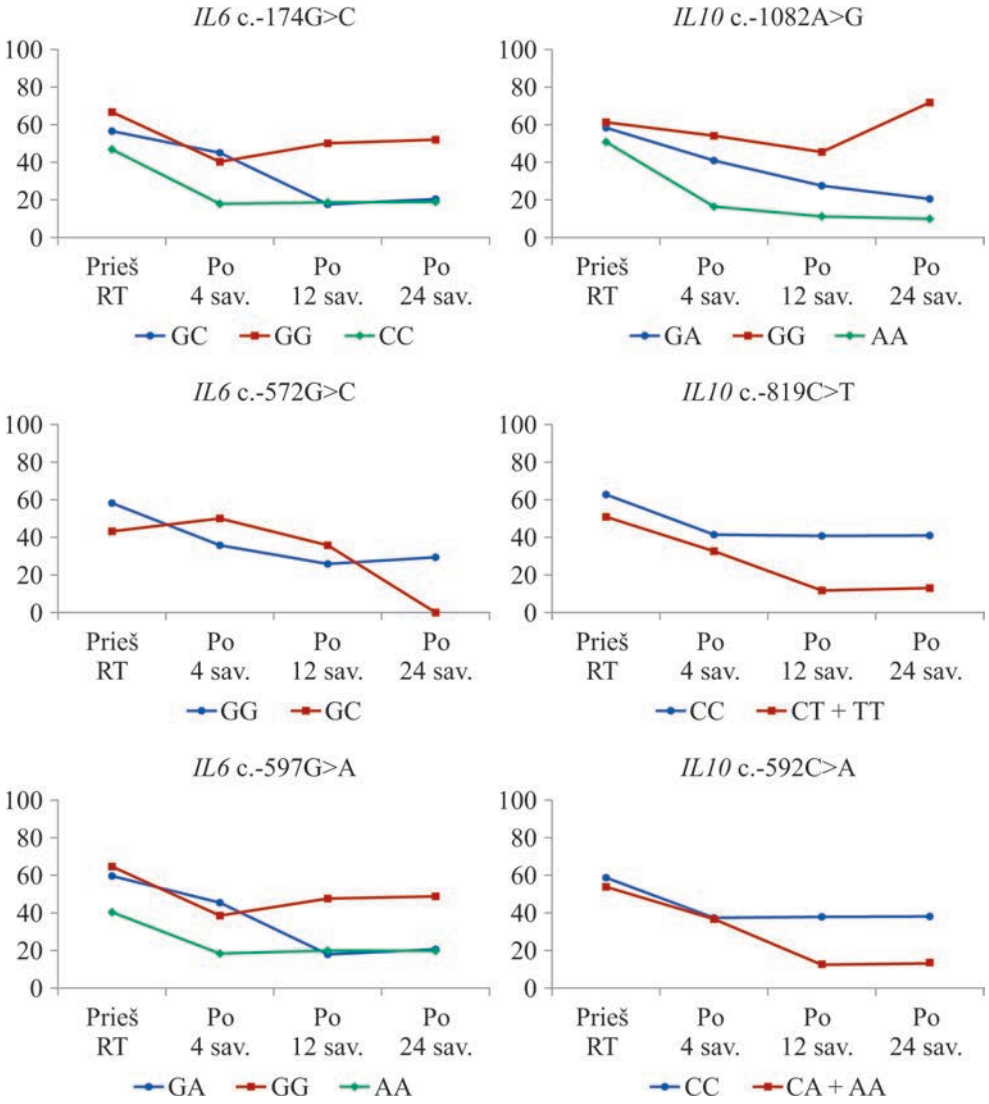
3.6.2.5 lentelės tęsinys

Citokino geno VNP	Geno-tipas	Ekvivalentinė morfijaus paros dozė (mg/p)			
		Prieš RT mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**
IL6 c.-572G>C	GG	33 (58,1; 10–260)	0 (35,9; 0–270)	0 (25,8; 0–270)	0 (29,3; 0–240)
	GC	40 (43,3; 10–120)	30 (50; 0–120)	0 (36; 0–120)	0 (0; 0–0)
p reikšmė		0,551	0,681	0,731	0,264
IL6 c.-597G>A	GA	60 (59,4; 10–180)	5 (45,3; 0–180)	0 (17,9; 0–140)	0 (20,3; 0–150)
	GG	45 (64,5; 10–260)	0 (38,2; 0–270)	0 (47,5; 0–270)	0 (48,8; 0–240)
	AA	20 (40,3; 10–150)	0 (18,2; 0–135)	0 (19,5; 0–130)	0 (20; 0–120)
p reikšmė		0,736	0,405	0,586	0,925
IL10 c.-1082A>G	GA	60 (58,6; 10–260)	0 (40,8; 0–270)	0 (27,2; 0–270)	0 (20,3; 0–180)
	GG	60 (60,9; 10–140)	20 (54,1; 0–180)	10 (45,7; 0–240)	10 (71,7; 0–240)
	AA	20 (50,9; 10–140)	0 (16,4; 0–120)	0 (11,1; 0–140)	0 (10; 0–150)
p reikšmė		0,690	0,057	0,085	0,071
IL10 c.-819C>T	CC	60 (62,6; 10–260)	10 (41,6; 0–270)	0 (40,8; 0–270)	0 (40,6; 0–240)
	CT + TT	30 (50,7; 10–180)	0 (32,3; 0–180)	0 (11,4; 0–140)	0 (12,8; 0–150)
p reikšmė		0,452	0,303	0,062	0,125
IL10 c.-592C>A	CC	20 (59,0; 10–260)	0 (37,1; 0–270)	0 (37,8; 0–270)	0 (38,3; 0–240)
	CA + AA	38 (53,9; 10–180)	0 (36,9; 0–180)	0 (12,5; 0–140)	0 (13,7; 0–150)
p - reikšmė		0,951	0,955	0,083	0,218
TNFA c.-308G>A	GG	20 (52,1; 10–260)	0 (30,3; 0–270)	0 (28,9; 0–270)	0 (32,4; 0–240)
	GA	60 (67,8; 10–180)	25 (52,9; 0–180)	0 (20; 0–120)	0 (11,8; 0–65)
p reikšmė		0,122	0,147	0,873	0,457

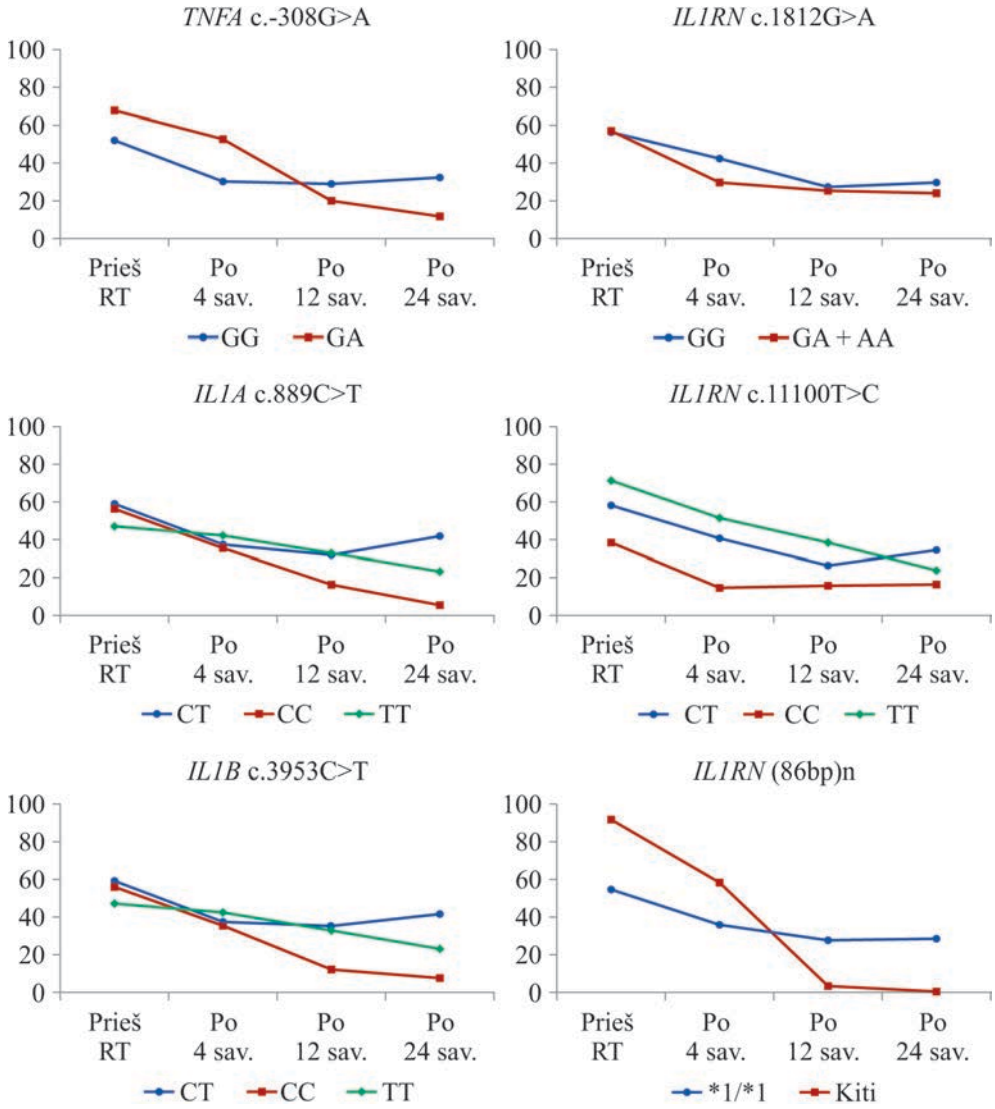
3.6.2.5 lentelės tęsinys

Citokino geno VNP	Geno-tipas	Ekvivalentinė morfijaus paros dozė (mg/p)			
		Prieš RT mediana (vidurkis; min.–maks.)	**Po 4 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 12 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**	**Po 24 sav. mediana (vidurkis; min.–maks.)**
IL1A c.889C>T	CT	50 (58,8; 10–260)	0 (37,2; 0–270)	**0 (31,2; 0–270)**	**0 (41,9; 0–240)**
	CC	20 (56,5; 10–140)	0 (35,4; 0–180)	**0 (16,1; 0–120)**	**0 (5,2; 0–120)**
	TT	20 (47,1; 10–150)	30 (42,1; 0–135)	**5 (32,9; 0–130)**	**5 (22,9; 0–120)**
p reikšmė		0,998	0,401	**0,007**	**0,008**
IL1B c.3953C>T	CT	50 (59,1; 10–260)	0 (37,1; 0–270)	**0 (35,1; 0–270)**	**0 (41,4; 0–240)**
	CC	20 (56,2; 10–140)	0 (35,7; 0–180)	**0 (11,9; 0–120)**	**0 (7,5; 0–120)**
	TT	20 (47,1; 10–150)	30 (42,1; 0–135)	**5 (32,9; 0–130)**	**5 (22,9; 0–120)**
p reikšmė		0,969	0,401	**0,039**	**0,022**
IL1RN c.1812G>A	GG	36 (56,9; 10–180)	5 (42,6; 0–180)	0 (27,5; 0–240)	0 (29,7; 0–240)
	GA + AA	30 (57,0; 10–260)	0 (30,0; 0–270)	0 (25,6; 0–270)	0 (24,2; 0–180)
p reikšmė		0,594	0,297	0,707	0,399
IL1RN c.11100T>C	CT	60 (58; 10–140)	**7 (40,9; 0–180)**	0 (26,5; 0–240)	0 (34,5; 0–240)
	CC	10 (38,2; 10–150)	**0 (14,8; 0–135)**	0 (15,6; 0–130)	0 (15,9; 0–120)
	TT	60 (71,4; 10–260)	**10 (51,6; 0–270)**	0 (38,2; 0–270)	0 (23,8; 0–180)
p reikšmė		0,068	**0,032**	0,304	0,505
IL1RN (86bp)n	*1/*1	20 (54,5; 10–260)	0 (35,6; 0–270)	0 (27,5; 0–270)	0 (28,4; 0–240)
	Kiti	60 (92,0; 60–140)	10 (58,0; 0–140)	0 (3,3; 0–10)	0 (0; 0–0)
p reikšmė		0,062	0,438	0,832	0,407

Paaiškinimai: Taikytas Kruskalo-Voliso kriterijus. Analizė atlikta visiems tiriamiesiems.



3.6.2.2 pav. (A) *Ekvivalentinės morfijaus paros dozė (mg/p) prieš radioterapiją ir jos mažėjimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais*



3.6.2.2 pav. (B) *Ekvivalentinės morfijaus paros dozė (mg/p) prieš radioterapiją ir jos mažėjimas stebėjimo laikotarpiu tarp pacientų su skirtingais genotipais*

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Dažniausiai pirmas ML požymis būna ilgai trunkantis arba staiga atsiradęs kaulų skausmas ir 70 proc. pacientų sergančių ML bent vieną kartą savo gydymo istorijoje yra spinduliuojami [141]. Taikant radioterapiją skausmas gali sumažėti 75–100 proc. nuo pradinio lygio [2, 5, 11, 54, 74, 91, 94, 123, 141]. Mielominės ligos sukeltų kaulų destrukcijų rekalcifikacija po spindulinio gydymo stebima 40–60 proc. atvejų [5, 80, 94, 141]. Atlikus randomizuotus klinikinius tyrimus nustatyta, kad skirtingų radioterapijos režimų (8 Gy × 1 fr ir 3 Gy × 10 fr) gydymo poveikis solidinių navikų sukeltoms metastazėms skausmo sumažėjimo ir kaulų destrukcijų kalcifikacijos atžvilgiu yra vienodas, nors taikant vienos 8 Gy frakcijos gydymą būna daugiau pakartotinio gydymo epizodų [10, 19, 38, 39, 49, 63, 68, 104, 108, 128, 153]. Tačiau šie duomenys negali būti tiesiogiai taikomi gydant ML sergančius pacientus, nes jų gyvenimo prognozė yra geresnė [141]. Medicininėje literatūroje yra nedaug tyrimų, tyrinėjančių skirtingus radioterapijos režimus gydant mielomine liga sergančius pacientus, todėl šiuo tyrimu siekta išsiaiškinti ar vienos frakcijos spindulinis gydymas yra toks pat efektyvus kaip ir dauginių frakcijų radioterapija analgetinio atsako ir rekalcifikacijos požiūriu bei įvertinti citokinus koduojančių genų polimorfizmo reikšmę skausminio sindromo vertinimui prieš radioterapiją ir atsakui į ją.

Nuo 1982 metų atliktuose randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose lyginta vienos frakcijos ir dauginių frakcijų spindulinis gydymas į solidinių navikų metastazes kauluose, nebuvo pastebėta reikšmingo skirtumo mažinant skausmą, siekiant išvengti patologinių lūžių ar gydant nugaros smegenų suspaudimo sindromą [10, 19, 38, 39, 49, 63, 68, 104, 108]. Sze ir kt. [144] bei Wu ir kt. [164] atliktos klinikinių tyrimų meta-analizės, vertinant pilną ir bendrą analgetinį atsaką į spindulinį gydymą bei rekalcifikaciją neparodė reikšmingo skirtumo tarp vienos frakcijos ir dauginių frakcijų paliatyvios radioterapijos, nors pakartotinis gydymas dažniau buvo skirtas pacientams gydytiems vienos frakcijos radioterapija. Chow ir bendraautoriai išanalizavę 16 randomizuotų klinikinių tyrimų, nustatė kad bendras nuskausminamasis atsakas vienos frakcijos grupėje buvo 58 proc., o dauginių frakcijų gydymo grupėje 59 proc., pilnas atsakas atitinkamai 23 proc. ir 24 proc., statistiškai patikimo skirtumo nebuvo gauta. Vienos frakcijos grupėje buvo daugiau patologinių lūžių ir nugaros smegenų suspaudimo atvejų, bet jie nebuvo reikšmingi. Pakartotinio spindulinio gydymo epizodų 2,5 karto daugiau stebėta vienos frakcijos grupėje [19].

Medicininėje literatūroje daugiausiai pateikta retrospektyviniųtyrimų rezultatai, kuriuose analizuoti ne tik ML bet ir solitarine plazmocitoma sergantys pacientai, taikyti skirtingi RT režimai, jie nelyginti tarpusavyje. Šis tyrimas tai pirmas randomizuotas prospektyvinis klinikinis tyrimas, kuriame tirtos dvi sergančiųjų ligonių grupės, kuriems nustatytos ML sukeltos skausmingos kaulinės destrukcijos, taikant įprastą dauginių frakcijų radioterapijos režimą (3 Gy × 10 fr) ir vienos frakcijos (8 Gy × 1 fr) režimą, siekiant nustatyti ir palyginti šių skirtingų spindulinio gydymo režimų poveikį nuskausminimui, rekalcifikacijai bei gyvenimo kokybei. Paliatyvios spindulinės terapijos analgetinio atsako rezultatų palyginimas gydant ML sukeltas skausmingas kaulines destrukcijas pateiktas 4.1 lentelėje, o rekalcifikacijos rezultatų palyginimas – 4.2 lentelėje.

Adamietz ir kt. publikavo retrospektyvinį klinikinį tyrimą su 70 ML sergančių pacientų, kuriems buvo skirta radioterapija į skausmingas ML sukeltas kaulines destrukcijas (4.1 lentelė) [2]. Šiame tyrime buvo nustatyta, kad kartu skiriama chemoterapija (melfelanas su prednizolonu) pagerina atsaką į spindulinį gydymą: bendras analgetinis atsakas ligoniams kartu skiriant sutaptinę chemoterapiją siekė 80 proc., o pacientams, kurie buvo gydyti tik radioterapija bendras atsakas stebėtas tik 39,6 proc. [2]. Mūsų atliktame klinikiniame tyrime bendras atsakas į spindulinį gydymą kontūrolinėje grupėje siekė 84,5 proc, tiriamojoje – 74,4 proc., pilnas atsakas atitinkamai 69,4 proc. ir 68,8 proc. Vienmatėje ir daugiamatėje statistinėje analizėje sutaptinė chemoterapija reikšmės neturėjo, galbūt dėl to, kad ji buvo skirta didžiajai daliai pacientų: kontrolinėje grupėje ji buvo skirta 81 proc., o tiriamojoje grupėje – 86,1 proc. pacientų. Daugiamatė logistinė analizė parodė, kad reikšmingi veiksniai, darantys įtaką atsakui po spindulinio gydymo yra moteriška lytis, jaunesnis nei 65 metų amžius, mielominės ligos IgG tipas, įvykusi rekalcifikacija gydymo vietoje. Taip pat mūsų atliktame klinikiniame tyrime nebuvo nustatyta ryšio tarp suminės radioterapijos dozės ir analgetinio atsako trukmės: kontrolinėje ir tiriamojoje grupėje laikas iki atsako reikšmingai nesiskyrė. Abiejose grupėse daugiau kaip 50 proc. tiriamųjų laikas iki atsako buvo 4 savaitės. Tačiau Adamietz ir bendraautorių atliktame tyrime teigiama, kad ilgai trunkantis nuskausminamasis poveikis 31,8 ± 3,6 mėnesio galimas skiriant didelę radioterapijos dozę kartu su sisteminiu gydymu [2].

Korėjiečių atliktame retrospektyviniame tyrime paliatyvia radioterapija gydyti 35 ML sergantys pacientai, buvo švitintos 84 skausmingos kaulinės destrukcijos, suminė dozė svyravo 4–35 Gy (4.1 lentelė) [123]. Analgetinis atsakas į radioterapiją vertintas pagal skausmo balą ir analgetikų suvartojimą,

nors ir vertinimo kriterijai tokie patys kaip ir mūsų tyrime, tačiau jie skiriasi nuo TPRK priimtų kriterijų, priimtais 2002 metais, kuriais vadovavomės atlikdami tyrimą. Buvo gautas 95 proc. bendras atsakas, tačiau nenustatytas ryšys tarp suminės dozės ir analgetinio radioterapijos poveikio [123]. Šiame tyrime ir mūsų atliktame tyrime nebuvo nustatyta, kad klinikiniai veiksniai, tokie kaip spindulinio gydymo vieta, sutaptinė chemoterapija, hemoglobino kiekis, kalcio kiekis, pradinis skausmo vertinimas nulemtų analgetinį atsaką [123]. LSMUL atliktame klinikiniame tyrime vienmatė statistinė analizė parodė, kad analgetiniam atsakui po radioterapijos reikšmingi parametrai buvo < 65 metai, II ligos stadija (pagal Durie-Salmon klasifikaciją), apšvitintoje vietoje įvykusi rekalcifikacija, kiti tirti parametrai lytis, Karnovski indeksas, ML tipas, hemoglobino kiekis, atlikta ortopedinė operacija, pradinis skausmo vertinimas, bifosfonatų skyrimas, sutaptinė chemoterapija taip pat ir suminė spindulinė dozė analgetiniam atsakui nebuvo reikšmingi. Ryu ir bendraautorių atliktame tyrime vidutiniškai po 22 mėnesių (2–75 mėnesiai) skausmas atsikartojo 11,8 proc. apšvitintų vietų, taikyta pakartotinė radioterapija buvo efektyvi visais atvejais [123]. Mūsų tyrime per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį nebuvo nė vieno paciento, kuriam atsinaujintų skausmas radioterapijos vietoje ir reikėtų pakartotinio spindulinio gydymo.

Leigh ir kitų publikuotame retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 101 ML sergantis ligonis, radioterapija gydytos 306 skausmingos kaulinės destrukcijos, suminė spindulinė dozė svyravo nuo 3 iki 60 Gy (4.1 lentelė) [74]. Bendras nuskausminimo atsakas buvo 97 proc, o pilnas atsakas – 26 proc. Bendras analgetinis atsakas siekė 92 proc. tose vietose kur suminė spindulinė dozė buvo 10 Gy ir mažesnė, o kur suminė radioterapijos dozė viršijo 10 Gy analgetinis atsakas siekė 98 proc. Šiame klinikiniame tyrime kaip ir mūsų nebuvo pastebėta ryšio tarp geresnio analgetinio atsako ir didesnės radioterapijos dozės, taip pat analgetiniui atsakui neturėjo įtakos sutaptinė chemoterapija ir spindulinio gydymo vieta. Šiotyrimo autoriai išskiria 10 Gy dozę, kuri paprastai suteikia optimalų paliatyvų efektą su minimaliu toksiškumu. LSMUL atliktas tyrimas parodė, kad tiek 8 Gy vienos frakcijos radioterapijos režimas, tiek dauginių frakcijų (3 Gy 10 fr) režimas vienodai gerai malšina skausmą: bendras atsakas tiriamojoje grupėje siekė 74,4 proc., kontrolinėje – 84,5 proc. Leigh ir kitų publikuotame tyrime rekalcifikacijos dažnis nebuvo tirtas, tačiau radioterapija buvo skirta į 8 destrukcijas, su gresiančiais lūžiais. Suminė radioterapijos dozė svyravo nuo 24 iki 39 Gy. Dviejose iš šių destrukcijų įvyko patologiniai lūžiai per pirmas tris savaites nuo radioterapijos pabaigos [74]. Mūsų atliktame klinikiniame tyrime patologiniai lūžiai po skirto spindulinio gydymo pasireiškė 15 (15,8

proc.) pacientų: 7 (46,7 proc.) kontrolinėje grupėje ir 8 (53,3 proc.) tiriamojoje grupėje, reikšmingo skirtumo nebuvo. Leigh ir kt. atliktame tyrime po radioterapijos skausmas atsikartojo 6 proc. pacientų vidutiniškai per 16 mėnesių nuo gydymo pabaigos, nebuvo pastebėta, kad suminė radioterapijos dozė turėtų įtakos atkryčio atsiradimui ar atkryčio atsiradimo laikui [74]. Mūsų tyrime per 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį nebuvo nė vieno paciento, kuriam atsinaujintų skausmas radioterapijos vietoje ir reikėtų pakartotinio spindulinio gydymo.

Mose ir kt. atliko retrospektyvinę analizę, kurioje tirti 42 ML sergantys pacientai. Radioterapija skirta į 71 vietą (4.1 lentelė) [94]. Pacientai buvo gydyti įvairiais radioterapijos režimais, kai suminė spindulinė dozė svyravo 18–45 Gy. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti analgetinį atsaką (pagal ligonio skausmo vertinimą balais ir analgetikų suvartojimą), rekalcifikaciją (pagal rentgeno nuotraukas prieš ir po radioterapijos) bei neurologinį pagerėjimą esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui (pagal Findlay klasifikaciją). Taip pat ir mūsų atliktame tyrime analgetinis atsakas buvo vertintas pagal TPRK kriterijus, kurie apima analgetinio atsako vertinimą pagal skausmo balą ir analgetikų suvartojimą, rekalcifikacija vertinta pagal rentgeno ar kaulų KT nuotraukas prieš ir po spindulinio gydymo, neurologinis pagerėjimas nevertintas. Vokiečių atliktame tyrime bendras analgetinis atsakas buvo 85 proc., pilnas – 34,3 proc., kuris buvo pasiektas baigiant radiaterapiją ar po 6 savaičių [94]. Mose ir kt. [94] bei Adamietz ir kt. [2] atliktuose retrospektyviniuose tyrimuose nustatyta kad analgetinis atsakas yra geresnis kartu skiriant sisteminį gydymą, nors kituose tyrimuose [74, 141, 123] taip pat ir mūsų tyrimas tokio ryšio nenustatė. Mose ir kt. nustatė, kad ne tik sutaptinė chemoterapija bet ir bendra funkcinė būklė pagal Karnovskio indeksą > 70 proc. reikšmingai nulemia teigiamą atsaką į spindulinį gydymą, o įtakos nuskausminančiam atsakui neturi suminė radioterapijos dozė, lytis, amžius, spindulinio gydymo vieta, kartu skirti bifosfonatai [94]. Mūsų atliktame tyrime bendras analgetinis atsakas labai panašus, jis siekė 80,2 proc., pilnas – 69,1 proc., dauguma pacientų 69,1 proc. jį pasiekė per 4 savaites po spindulinio gydymo. Skirtingai nuo Mose ir kt. atliktotyrimo mes neradome statistiškai patikimo ryšio tarp sutaptinės chemoterapijos ir Karnovskio indekso. Skirtingai nuo Mose ir kt. tyrimo įtakos analgetiniam atsakui turėjo moteriška lytis, jaunesnis nei 65 metų amžius bei mielominės ligos IgG tipas, įvykusi rekalcifikacija gydymo vietoje. Mūsų atliktame tyrime kaip ir vokiečių [94] bei kituose tyrimuose [74, 141, 123] nebuvo nustatytas ryšys tarp analgetinio atsako ir radioterapijos dozės.

Mose ir bendraautorių atliktame tyrime rekalcifikacija po spindulinio

gydymo siekė 46,4 proc., teigiamos įtakos rekalcifikacijai įvykti turėjo bendra funkcinė būklė pagal Karnovskio indeksą > 70 proc., sutaptinės chemoterapijos ir bifosfonatų skyrimas, įtakos neturėjo paciento amžius, lytis, suminė spindulinė dozė (4.2 lentelė) [94]. LSMUL atliktame tyrime rekalcifikacija stebėta 33,7 proc.: kontrolinėje gupėje 32,1 proc., tiriamojoje – 35,9 proc., todėl kaip ir Mose ir kt tyrime įtakos suminė dozė rekalcifikacijai neturėjo, taip pat įtakos neturėjo ligonio amžius bei lytis; skirtingai nuo vokiečių tyrimo įtakos neturėjo ir sutaptinė chemoterapija bei bifosfonatų skyrimas, tačiau mūsų tyrime bifosfonatais buvo gydoma tik maža dalis 19 (18,8 proc.) pacientų, todėl teigti kad bifosfonatai nedaro įtakos rekalcifikacijai negalime. Daugiamatė logistinė analizė parodė, kad reikšmingai įtakojantys rekalcifikaciją po spindulinio gydymo yra Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., hemoglobino kiekis ≤ 80 g/l, II ligos stadija pagal Durie-Salmon sistemą, gautas analgetinis atsakas gydymo vietoje. Mūsų tyrime daugiaveiksmė logistinė analizė parodė, kad anemija daro teigiamą įtaką rekalcifikacijai po spindulinio gydymo, tai būtų galima paaiškinti tuo, kad apie penktadalis ML sergančių pacientų turi inkstų funkcijos nepakankamumą, kas anemiją pagilina, o kalcio kiekį kraujyje sutrikusi glomerulų filtracija dažnai padidina, todėl skiriant ML gydymą chemoterapija, bifosfonatais bei radioterapija kalcis sugrąžinamas į kaulus, o tai gali nulemti didesnį rekalcifikacijos dažnį gilesnės anemijos (Hb ≤ 80 g/l) grupėje [43].

Bulgarų retrospektyviniame tyrime tirti 87 ML sergantys pacientai, kurie gydyti dviem radioterapijos režimais: 8,5 Gy × 2 fr ir 4 Gy × 5 fr (4.1 lentelė) [54]. Šiame tyrime analizuotas analgetinis atsakas, tačiau nevertintas jo ir suminės radioterapijos dozės ryšys, analizuota kaip radioterapija nulemia bendrą išgyvenamumą, vertintos ankstyvosios spindulinės reakcijos bei motorinės funkcijos pagerėjimas esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui. Bendras nuskausminimo atsakas buvo 89,6 proc., pilnas atsakas – 26,9 proc., labai panašus atsakas stebėtas ir mūsų tyrime (bendras atsakas buvo 80,2 proc., pilnas atsakas didesnis – 69,1 proc.). Yaneva ir kt. tyrime skausmas gydytose vietose atsinaujino 11,5 proc. ligonių per pirmus 2–8 mėnesius po radioterapijos, mūsų tyrime stebėjimo laikotarpis buvo 6 mėnesiai, per šį laikotarpį skausmas neatsinaujino nė vienam pacientui. Mūsų atliktame klinikiniame tyrime ankstyvosios spindulinės reakcijos kaip ir Yaneva ir kt tyrime buvo retos, 1 ir 2 laipsnio bei lengvai koreguojamos. Savo klinikiniame tyrime mes nekėlėme uždavinio vertinti ligonių išgyvenamumo gydant skirtingais radioterapijos režimais, bulgarų atliktame tyrime nebuvo stebėta, kad skirta radioterapija ar skirtingi spindulinio gydymo režimai prailgintų ligonių išgyvenamumą [54].

Dar vienas retrospektyvinis tyrimas, kuriame buvo vertinamas radioterapijos analgetinis atsakas ir rekalcifikacija, publikuota Stolting ir bendraautorių (4.1 lentelė) [141]. Analizuota 138 ligoniai (112 ligonių sirgo ML, 26 solitarine plazmocitoma), kurie gydyti radioterapija į 272 vietas, suminė dozė svyravo nuo 4 Gy iki 60 Gy. Šiame tyrime kaip ir Balducci ir kt. [5] bei mūsų atliktame analgetinis atsakas vertintas pagal TPRK kriterijus. Stolting ir kt atliktame tyrime bendras analgetinis atsakas siekė 85,3 proc., pilnas – 22,2 proc. Vienmatėje logistinėje analizėje analgetiniam atsakui reikšmingi parametrai buvo amžius < 60 metų, suminė spindulinė dozė > 30 Gy, vienos frakcijos dozės < 4–10 Gy, frakcijų skaičius >10 frakcijų, gydymo skyrimas be pertraukos ir kraujo kamieninių ląstelių transplantacija. Daugiamatėje logistinėje analizėje analgetiniam atsakui reikšmingi parametrai išliko: gydymo skyrimas be pertraukos, amžius < 60 metų. Taip pat ir LSMUL atliktame tyrime analgetiniam atsakui daugiamatėje logistinėje analizėje įtakos turėjo jaunesnis pacientų amžius < 65 metai ir skirtingai nuo vokiečių tyrimo IgG tipo mielominė liga, moteriška lytis bei įvykusi rekalcifikacija gydymo vietoje. Tiek mūsų tyrime tiek ir Stolting ir kt. [141] atliktame tyrime Karnovskio indeksas, bifosfonatų skyrimas, sutaptinė chemoterapija, suminė radioterapijos dozė analgetiniam atsakui įtakos neturėjo, nors Mose ir kt. atliktame tyrime [94] teigiama, kad nors ir atsakas nepriklauso nuo suminės radioterapijos dozės, bet sutaptinė chemoterapija ir bendra paciento būklė kai Karnovskio indeksas >70 proc. padidina analgetinį atsaką. Stolting ir bendraautoriai publikuotame tyrime nurodo, kad ilgesnis analgetinis atsakas buvo gautas skyrus didesnes sumines dozes [141]. Panaši išvada padaryta ir Minowa ir bendraautorių atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame analizuoti 29 ML sergantys ligoniai, jiems buvo gydytos 53 kaulinės destrukcijos skiriant nuo 4 Gy iki 60 Gy suminę radioterapijos dozę (4.1 lentelė) [91]. Šiame tyrime bendras analgetinis atsakas siekė 92 proc. Ilgesnis analgetinis atsakas gautas skyrus didesnes sumines dozes: 40–42 Gy, kai vienos frakcijos dozė buvo 2 Gy [91].

Stolting ir kt. [141] publikuotame tyrime rekalcifikacija buvo vertinama atliekant kaulų rentgenogramas prieš ir po spindulinį gydymą (taip vertinome ir mes, bei toks vertinimas buvo atliktas kituose tyrimuose [5, 94]). Rekalcifikacija stebėta 44,7 proc. ligonių (4.2 lentelė) [141]. Vienmatė logistinė analizė parodė statistiškai patikimą ryšį tarp rekalcifikacijos ir amžiaus < 60 metų, suminės dozės ≥ 50 Gy, pirmos ligos stadijos pagal Durie Salmon klasifikaciją, sutaptinės chemoterapijos. Daugiamatėje logistinėje analizėje rekalcifikacijai reikšmingi parametrai išliko: sutaptinė chemoterapija, didesnė suminė dozė > 30 Gy [141]. Skirtingai nuo vokiečių atlikto

tyrimo mes vienmatėje logistinėje analizėje neradome statistiškai patikimo ryšio tarp amžiaus, suminės dozės, ligos stadijos bei sutaptinės chemoterapijos, mūsų tyrime nustatytas patikimas ryšys tarp Karnovskio indekso ≥ 60 proc. ir skausmo sumažėjimo apšvitintoje vietoje. Mūsų tyrime daugiamatėje logistinėje analizėje rekalcifikacijai reikšmingi parametrai buvo: Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., hemoglobino kiekis ≤ 80 g/l, II ligos stadija pagal Durie-Salmon sistemą, gautas analgetinis atsakas gydymo vietoje. Tiek mūsų, tiek ir Mose ir kt. [94] paskelbtas tyrimas parodė, kad rekalcifikacijai reikšmingi parametrai yra bendra funkcinė būklė pagal Karnovskio indeksą, įtakos neturi paciento amžius, lytis ir suminė spindulinė dozė. Mose ir kt. [94] klinikiniame tyrime kaip ir Stolting ir kt. [141] tyrime rekalcifikacijai įtakos turi sutaptinė chemoterapija, nors mūsų tyrimas tokio ryšio nenustatė.

Balducci ir kt. atliko panašų retrospektyvįtyirmą, kuriame analizuoti 42 ML ir 10 plazmocitoma sergančių ligonių, kurie gydyti įvairiais radioterapijos režimais, kai suminė spindulinė dozė svyravo 16–50 Gy (4.1 lentelė) [5]. Šiame tyrime kaip ir Stolting ir kt. [141] bei mūsų atliktame analgetinis atsakas vertintas pagal TPRK kriterijus, o rekalcifikacija lyginant kaulų radiologinius vaizdus prieš ir po radioterapijos. Ankstyvosios spindulinės reakcijos vertintos remiantis RTOG kriterijais kaip ir mūsų atliktame tyrime. Balducci ir kt. publikuotoje analizėje bendras analgetinis atsakas buvo 91 proc., pilnas – 51,2 proc. [5]. Šiame tyrime priešingai nuo mūsų atlikto ar aukščiau aptartų tyrimų [2, 5, 54, 74, 91, 94, 123, 141] nebuvo vertinta demografinių, klinikinių veiksnių įtaka skausmo vertinimui prieš gydymą ir analgetinio atsakui pasireiškimui, taip pat nevertintas ryšys tarp suminės spindulinės dozės ir analgetinio atsako. Balducci ir kt. tyrime skausmas neatsinaujino nė vienam pacientui per du mėnesius, per 5 metus skausmas neatsinaujino 81 proc. pacientų, mūsų atliktame tyrime stebėjimo laikotarpis buvo 6 mėnesiai, per kurį skausmo atsinaujinimo nestebėta nė vienam pacientui ir pakartotinės radioterapijos neprireikė nė vienam pacientui tiek tiriamojoje tiek kontrolinėje grupėse.

Balducci ir bendraautorių [5] paskelbtame tyrime rekalcifikacija po spindulinio gydymo stebėta 50 proc. atvejų, vidutinis laikas pasiekti rekalcifikacijai buvo 6 mėnesiai, mūsų atliktame tyrime rekalcifikacija kontrolinėje grupėje siekė 32,1 proc., o tiriamojoje – 35,9 proc., laiko per kiek pasiekiama rekalcifikacija skiriant skirtingus radioterapijos režimus nevertinome (4.2 lentelė). Italų publikuotame tyrime priešingai nuo mūsų ar kitų tyrėjų atliktų tyrimų [94, 141] nebuvo vertinta demografinių, klinikinių veiksnių ar suminės spindulinės dozės įtaka rekalcifikacijos pasireiškimui.

4.1 lentelė. *Paliatyvios spindulinės terapijos analgetinio atsako rezultatų palyginimas gydant ML sukeltas skausmingas kaulines destrukcijas*

Tyrimas	N	Apšvitintų vietų skaičius	Suminė ST dozė (Gy)	Bendras atsakas (proc.)	Pilnas atsakas (proc.)	Išvados
Adamietz ir kt. [2]	70	70	2–30 Gy	39,6*–80	n.d.	Ilgai trunkantis nuskausminamasis poveikis galimas skiriant didelę ST dozę kartu su sisteminiu gydymu.
Ryu ir kt. [123]	35	84	4–35	95	n.d.	Nenustatytas ryšys tarp suminės dozės ir analgetinio atsako. Sutaptinė chemoterapija nedaro įtakos analgetiniam atsakui.
Leigh ir kt. [74]	101	306	3–60	91	26	Nepastebėta ryšio tarp geresnio analgetinio atsako ir didesnės ST dozės, analgetiniam atsakuiįtakos neturėjo sutaptinė chemoterapija.
Mose ir kt. [94]	42	71	18–45	85	34,3	Nerasta ryšio tarp suminės dozės ir analgetinio atsako, tačiau jis geresnis kartu skiriant sisteminį gydymą.
Yaneva ir kt. [54]	87	87	17–20	89,6	26,9	Suminės ST dozės ir sutaptinės chemoterapijos ryšys su analgetiniu atsaku nevertintas. ST neturi įtakos išgyvenamumui.
Stolting ir kt. [141]	138	272	2–60	85,3,	22,2	Nepastebėta ryšio tarp geresnio analgetinio atsako ir didesnės ST dozės, analgetiniam atsakuiįtakos neturėjo sutaptinė chemoterapija.
Minowa ir kt. [91]	29	53	4–60	92	n.d.	Ilgesnis analgetinis atsakas gautas skyrus didesnes sumines ST dozes.
Balducci ir kt. [5]	52	52	16–50	91	51,2	ST tinkamas būdas analgetiniam atsakui pasiekti. Suminės ST dozės ir sutaptinės chemoterapijos ryšys su analgetiniu atsaku nevertintas.
Šis tyrimas	101	101	8 Gy vs 30 Gy	74,4 vs 84,5 (visoje imtyje 80,2)	68,8 vs 69,4 (visoje imtyje 69,1)	Nepastebėta ryšio tarp geresnio analgetinio atsako ir didesnės ST dozės, analgetiniam atsakuiįtakos neturėjo sutaptinė chemoterapija.

Paaiškinimai: *Nebuvo skirta sutaptinė chemoterapija.

4.2 lentelė. *Paliatyvios spindulinės terapijos rekalcifikacijos rezultatų palyginimas gydant ML sukeltas skausmingas kaulines destrukcijas*

Tyrimas	**N**	**Apšvitintų vietų skaičius**	**Suminė ST dozė (Gy)**	**Rekalcifikacijos bendras atsakas (proc.)**	**Išvados**
Mose ir kt. [94]	42	71	18–45	46,4	Nerasta ryšio tarp suminės dozės ir rekalcifikacijos, sutaptinė chemoterapija ir bifosfonatų skyrimas didina rekalcifikacijos dažnį.
Stolting ir kt. [141]	138	272	2–60	44,7	Nerasta ryšio tarp suminės dozės ar bifosfonatų skyrimo ir rekalcifikacijos, sutaptinė chemoterapija didina rekalcifikacijos dažnį.
Balducci ir kt. [5]	52	52	16– 50	50	Suminės ST dozės, bifosfonatų skyrimas ir sutaptinės chemoterapijos ryšys rekalcifikacijai nevertintas.
Šis tyrimas	101	101	8 Gy vs 30 Gy	35,9 vs 32,1 (bendroje imtyje 33,7)	Nepastebėta ryšio tarp suminės ST dozės, bifosfonatų skyrimo, sutaptinės chemoterapijos ir rekalcifikacijos dažnio.

ML yra lėtinė neišgydoma liga, kurios metu gyvenimo kokybė blogėja dėl ligos eigoje atsiradusių kaulinių destrukcijų, spontaninių lūžių, nugaros smegenų suspaudimo sindromo, infekcijų, inkstų funkcijos nepakankamumo, anemijos bei kitų gretutinių ligų, Pastaraisiais metais reikšmingas ML gydymo progresas su naujos kartos vaistais ne tik prailgino pacientų išgyvenamumą, bet taip pat ir pagausino dėl gydymo atsiradusių šalutinių reiškinių, kurie neigiamai atsiliepia gyvenimo kokybei [22]. Pacientai sergantys ML žymiai blogiau vertina gyvenimo kokybę lyginant su bendra populiacija [92]. Mols ir kt. Atliktas tyrimas parodė, kad pacientai sergantys ML 74 proc. atveju prasčiau įvertino bendrą gyvenimo kokybę, 50 proc. – nuovargį, 59 proc. – skausmą, dažniau nei kiti atžymėjo rankų ir kojų tirpimą (32 proc.), nugaros skausmą (28 proc.), kaulų skausmą (26 proc.), nerimą dėl sveikatos būklės ateityje (37 proc.), nerimą dėl mirties (21 proc) [92]. Pagrindinis ML gydymo iššūkis yra surasti pusiausvyrą tarp geros ligos kontrolės ir gyvenimo kokybės bei simptominio gydymo nuo diagnozės nustatymo iki gyvenimo pabaigos.Medicininėje literatūroje aprašoma keletas

klinikinių tyrimų, kurie nagrinėja radioterapijos įtaką gyvenimo kokybei skiriant spindulinį gydymą į skausmingas kaulines metastazes dėl solidinių navikų, bet nėra nė vieno klinikinio tyrimo, kuris analizuotų radioterapijos reikšmę ML sergančių ligonių gyvenimo kokybei. LSMUL atliktas klinikinis tyrimas tai pirmas tyrimas, kuris analizavo radioterapijos reikšmę gyvenimo kokybei ligoniams, kuriems diagnozuotos ML sukeltos skausmingos kaulinės destrukcijos. Paliatyvios spindulinės terapijos reikšmės gyvenimo kokybei rezultatų palyginimas gydant skausmingas kaulines metastazes dėl solidinių navikų pateiktas 4.3 lentelėje.

2006 metais atliktame prospektyviniame tyrime vertintas radioterapijos poveikis gyvenimo kokybei, skiriant spindulinį gydymą dėl skausmingų kaulinių metastazių esant solidiniams navikams, suminė radioterapijos dozė svyravo 8–40 Gy [129] (4.3 lentelė). Šiame tyrime dalyvavo 263 pacientai, kurie vertino savo gyvenimo kokybę naudodami EORTC-QLQ-C30 klausimyną prieš ir po radioterapijos. Mes savo atliktame klinikiniame tyrime naudojome du klausimynus: EORTC-QLQ-C30 ir EORTC-QLQ-MY20, kuriuos pacientai taip pat pildė prieš ir po spindulinio gydymo. Vokiečių atliktame tyrime gyvenimo kokybės vertinimas nepagerėjo, išliko toks kaip ir prieš gydymą, sumažėjo skausmo pojūtis tiek vertinant pagal VAS skalę, tiek ir pagal EORTC-QLQ-C30 klausimyną. Teigiamo gyvenimo kokybės vertinimo nebuvimas ir Karnovskio indekso sumažėjimas buvo siejamas su progresuojančia liga ir šalutiniais spindulinio gydymo reiškiniais [129]. Mes savo tyrime vertinome kaip keičiasi gyvenimo kokybės vertinimas priklausomai nuo radioterapijos suminės dozės, ir nors skausmo sumažėjimas tarp grupių nesiskyrė, tiek kontrolinėje tiek tiriamojoje analgetinis atsakas buvo panašus, tačiau kontrolinėje grupėje reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė po spindulinio gydymo, o tiriamojoje grupėje tokio pokyčio nestebėta. Tokį gyvenimo kokybės pagerėjimą kontrolinėje grupėje būtų galima sieti su tuo kad joje buvo daugiau jaunesnių (amžius < 65 metai) pacientų taip pat gyvenimo kokybė galėjo pagerėti dėl to kad skirta didesnė ekvivalentinė suminė dozė, kuri galėjo nulemti geresnę ligos kontrolę ir gyvenimo kokybės pagerėjimą.

Lam ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrime, kur radioterapija gydyti 397 pacientai, sergantys išplitusiu krūties, prostatos, plaučių ir kitų lokalizacijų vėžiu, pasitelkdami EORTC-QLQ-C30 klausimyną, analizavo, kokie klinikiniai ir demografiniai veiksniai daro įtaką gyvenimo kokybei prieš gydymą [70] (4.3 lentelė). Jų atliktame tyrime kaip ir mūsų tyrime aukštas Karnovskio indeksas (> 80 proc.) koreliuoja su geresne fizine, emocine ir socialine būklėmis, kasdienės veiklos vykdymubei bendra sveikatos būkle taip pat su žemesnėmis skaitinėmis reikšmėmis simptomų skalių vertinime.

Vyresnis amžius turėjo įtakos geresnei socialinei būklei ir nemigos nebuvimui [70]. Lam ir kt. analizavo išsilavinimo, šeimos pajamų, šeimyninės padėties, naviko lokalizacijos reikšmę gyvenimo kokybei, kas mūsų tyrime nebuvo tirta. LSMUL atliktame tyrime buvo vertinta demografinių ir klinikinių kriterijų (lytis, amžius, Karnovskio indeksas, ML klinikinė stadija ir tipas, ortopedinės operacijos atlikimas, bifosfonatų vartojimas, pradinis skausmo vertinimas pagal VAS skalę) reikšmė gyvenimo kokybei prieš spindulinį gydymą. Buvo pastebėta kad Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., radioterapijos vieta į dubens kaulus ir pradinis skausmo vertinimas 0–4 balais pagal VAS skalę lemia didesnę skaitinę vertę QLQ-C30 bendros sveikatos būklės skalėje ir tokiu būdu geresnę gyvenimo kokybę prieš gydymą, o jaunesnis pacientų amžius (≤ 65 metai) ir pradinis skausmo vertinimas 0–4 balais pagal VAS mažesnę skaitinę vertę QLQ-MY20 simptomų skalėje, kas irgi nurodo geresnę gyvenimo kokybę, bifosfonatų vartojimas koreliuoja su žemesnėmis skaitinėmis reikšmėmis QLQ-C30 simptomų skalėje ir didesnėmis skaitinėmis vertėmis QLQ-MY20 funkcinėje skalėje, kas nurodo geresnę gyvenimo kokybę.

2012 metais atliktas kanadiečių klinikinistyrimas, kai spindulinis gydymas skirtas 369 onkologiniams ligoniams, kuriems diagnozuotos kaulų, galvos smegenų metastazės ar esant išplitusiam plaučių vėžiui, analizavo amžiaus, bendros sveikatos būklės, lyties, pirminio naviko, metastazių įtaką gyvenimo kokybės vertinimui prieš spindulinį gydymą pasitelkdami EORTC-QLQ-C15-PAL klausimyną [15] (4.3 lentelė). Šiame klinikiniame tyrime skirtingai nuo mūsų atlikto tyrimo nebuvo vertinta gyvenimo kokybės pokytis po spindulinio gydymo, ar radioterapijos režimo įtaka gyvenimo kokybei, bei naudotas sutrumpintas klausimyno QLQ-C30 variantas. Caissie ir kt. atliktastyrimas parodė, kad aukštesnis Karnovskio indeksas lemia geresnę bendrą sveikatos būklę ir aukštesnius fizinės ir emocinės skalių vertinimus, o žemas Karnovskio indeksas lemia didesnį nuovargį, pykinimą/vėmimą, skausmą, apetito praradimą ir vidurių užkietėjimą [15]. Taip pat ir mūsų atliktame tyrime vienavieksmė logistinė analizė parodė, kad Karnovskio indeksas ≥ 60 proc. reikšmingai susijęs su geresniu bendros sveikatos būklės QLQ-C30 klausimyne vertinimu. Toks pats ryšys rastas ir aukščiau aprašytame Lam irkt. atliktame tyrime [70]. Caissie ir kt. atliktoje analizėje taip pat nustatytas ryšys tarp spindulinės terapijos vietos ir gyvenimo kokybės vertinimo – jei radioterapija skirta ne į dubens kaulus ar klubą, fizinės skalės vertinimas buvo geresnis [15]. Mūsų atliktame tyrime priešingai, skausmas dubens kaulų srityje ir ten skirta spindulinė terapija lėmė geresnį vertinimą QLQ-C30 klausimyno bendros sveikatos būklės skalėje.

Donato ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrime, dalyvavo 142 pacientai, kuriems nustatytos metastazės kauluose dėl solidinių navikų (4.3 lentelė) [30]. Pacientams buvo skirtas vienos 8 Gy frakcijos spindulinis gydymas ir vertintas skausmo lygis bei gyvenimo kokybė prieš gydymą bei po 4 ir 12 savaičių. Skirtingai nuo mūsų bei kitų autorių atliktų tyrimų šioje studijoje skiriant spindulinį gydymą sumažėjo ne tik skausmas, bet ir pagerėjo gyvenimo kokybės vertinimas, tačiau šį pagerėjimą autoriai vertina tik iš vieno (Nr. 30) EORTC-QLQ-C30 klausimyno klausimo atsakymų [30]. Mūsų atliktame tyrime tiriamojoje grupėje gyvenimo kokybės pokyčio nebuvo nustatyta, kontrolinėje grupėje gyvenimo kokybė pagerėjo, nes reikšmingai padidėjo skaitinės vertės EORTC-QLQ-C30 klausimyno bendros sveikatos būklės bei funkcinėse skalėse, oEORTC-QLQ-C30 bei EORTC-QLQ-MY20 klausimynų simptomų skalėse sumažėjo.

Cheon ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 399 pacientai, buvo skirtas spindulinis gydymas į solidinių navikų sukeltas kaulines metastazes ir analizuotas nuovargis bei jo įtaka gyvenimo kokybei (4.3 lentelė) [17]. Šiame tyrime buvo pastebėtas tiesioginis ryšys tarp nuovargio ir gyvenimo kokybės: kuo didesnis nuovargis, tuo prastesnė gyvenimo kokybė. Nuovargis vertinamas prieš spindulinį gydymą ir stebėjimo laikotarpiu padidėjo tuo pačiu suprastėjo ir gyvenimo kokybė. Taip pat pastebėta, kad ligoniai, kurie turėjo aukštesnį Karnovskio indeksą mažiau skundėsi nuovargiu [17]. LSMUL atliktame klinikiniame tyrime nuovargio pasireiškimas neanalizuotas, tačiau buvo pastebėta, kad ligoniai su Karnovskio indeksu ≥ 60 proc. geriau vertina bendrą sveikatos būklę QLQ-C30 klausimyne, ryšys tarp didesnio Karnovskio indekso ir geresnio gyvenimo kokybės vertinimo taip pat nustatytas ir kituose klinikiniuose tyrimuose [15, 70].

Zeng ir kt. atliktame klinikiniame tyrime vertintas gyvenimo kokybės pokytis gydant solidinių navikų sukeltas kaulų metastazes spinduliniu gydymu [166] (4.3 lentelė). Jame dalyvavo 79 pacientai, kurie gyvenimo kokybės pokytį vertino pasitelkiant EORTC QLQ-C30 IR QLQ-BM22 klausimynus.Šio tyrimo metu buvo pastebėta kad sumažėjus skausmui metastazių vietoje pagerėja ir gyvenimo kokybės fizinės bei kasdienės veiklos skalių vertinimas, o psichosocialinių aspektų bei bendros sveikatos būklės vertinimas lieka nepakitęs [166]. Mūsų atliktame klinikiniame tyrime kontrolinėje grupėje pagerėjo tiek bendros sveikatos būklės, tiek funkcinių skalių vertinimas, o simptomų skalių vertinimo skaitinės vertės sumažėjo. Tačiau tiriamojoje grupėje tokio pokyčio nebuvo stebėta, nors skausmo sumažėjimo reikšmingo skirtumo nebuvo nustatyta.

Panašaus pobūdžio klinikinis tyrimas buvo atliktas Caissie ir kt., kuriame dalyvavo 178 onkologiniai ligoniai, iš jų 102 (57 proc.) gydyti vienos frakcijos radioterapijos režimu, o 76 (43 proc.) dauginių frakcijų spinduliniu gydymu ir vertintas gyvenimo kokybės pokytis po radioterapijos pirmą, antrą savaitę bei pirmą ir antrą mėnesį (4.3 lentelė) [16]. Šiame tyrime gyvenimo kokybė vertinta EORTC QLQ-C15-PAL klausimynu. Kaip ir Sauer ir kt. [129] atliktame tyrime taip ir šiame per stebėjimo laikotarpį nenustatyta bendros sveikatos būklės ar funkcinių skalių pagerėjimo, tačiau stebėtas statistiškai reikšmingai skausmo simptomo, nemigos ir vidurių užkietėjimo sumažėjimas [16]. Caissie ir kt. atliktame tyrime nenustatyta reikšmingo ryšio tarp geresnės gyvenimo kokybės vertinimo ir skirtos suminės spindulių dozės, o mūsų klinikiniame tyrime kontrolinėje grupėje po spindulinio gydymo gyvenimo kokybės vertinimas pagerėjo: sumažėjo simptomų skalių vertinimo skaitinės reikšmės, o bendros sveikatos būklės ir funkcinės skalių skaitinės reikšmės padidėjo, tačiau tiriamojoje grupė tokių gyvenimo kokybės vertinimo pokyčių nenustatyta. Tai, kaip jau buvo aukščiau minėta, sietina su jaunesniais pacientais kontrolinėje grupėje ir didesne ekvivalentine sumine doze. Caissie ir bendraautorių atliktame tyrime Karnovskio indeksas buvo susijęs su geresniufunkcinių skalių vertinimu, o mūsų tyrime su geresniu bendros sveikatos būklės vertinimu.

Dar viename klinikiniame tyrime atliktame Westhoff ir kt. vertinta amžiaus įtaka gyvenimo kokybei prieš ir po radioterapijos (4.3 lentelė) [162]. Šiame tyrime spinduline terapija gydyti 1157 ligoniai, kuriems buvo diagnozuotos skausmingos kaulinės metastazės, jiems buvo skirta 8 Gy × 1 fr arba 4 Gy × 6 fr radioterapijos režimai ir gyvenimo kokybė vertinta RSCL (angl. *Rotterdam Symptom Cheklist*) klausimynu. Šiame tyrime prieš radioterapija reikšmingai aukštesnis aktyvumo lygmuo stebėtas jaunesniems nei 65 metų amžiaus pacientams, o kiti gyvenimo kokybės rodikliai tarp grupių nesiskyrė ir stebėjimo periodu išliko panašūs [162]. Mūsų atliktame tyrime jaunesnis nei 65 metų amžius turėjo įtakos tik geresniam QLQ-MY20 simptomų skalės vertinimui, kitos skalės vertintos panašiai tiek jaunų tiek vyresnių pacientų, kaip gyvenimo kokybė kito amžiaus grupėse netyrėme. Westhoff ir kt., skirtingai nuo mūsų, nustatė, kad gyvenimo kokybė po spindulinio gydymo pagerėja nepriklausomai nuo suminės spindulinės dozės, mūsų atliktame tyrime gyvenimo kokybės vertinimas pagerėjo tik kontrolinėje grupėje. Westhoff ir bendraautorių atlikto tyrimo daugiaveiksmė analizė parodė, kad gyvenimo kokybės pagerėjimui amžius įtakos neturi, įtakos turi Karnovskio indeksas ir skausmo sumažėjimas [162].

4.3 lentelė. *Paliatyvios spindulinės terapijos įtakos gyvenimo kokybei rezultatų palyginimas gydant skausmingas kaulines metastazes dėl solidinių navikų*

Tyrimas	**N**	**Suminė ST doze (Gy)**	**Naudotas klausimynas**	**Gyvenimo kokybės pokytis**	**Pastabos**
Sauer ir kt. [129]	263	8–40	EORTC QLQ-C30	Nepakito	Teigiamo gyvenimo kokybės vertinimo nebuvimas siejamas su progresuojančia liga ir šalutiniais spindulinio gydymo reiškiniais.
Lam ir kt. [70]	397	n.d.	EORTC QLQ-C30	Nevertintas	Aukštas Karnovskio indeksas koreliuoja su geresne fizine, emocine ir socialine būklėmis, kasdienės veiklos vykdymu bei bendra sveikatos būkle taip pat su žemesnėmis skaitinėmis reikšmėmis simptomų skalių vertinime.
Cassie ir kt. [15]	369	n. d.	EORTC QLQ-C15-PAL	Nevertintas	Aukštas Karnovskio indeksas lemia geresnę bendrą sveikatos būklę ir aukštesnius fizinės ir emocinės skalių vertinimus. Nustatytas ryšys tarp ST vietos – jei ST skirta ne į dubens kaulus ar klubą, fizinės skalės vertinimas geresnis.
Donato ir kt. [30]	142	8 Gy	EORTC QLQ-C30	Pagerėjo	Gyvenimo kokybės pagerėjimas vertintas tik iš vieno (Nr. 30) EORTC-QLQ-C30 klausimyno klausimo atsakymų.
Cheon ir kt. [17]	399	n. d.	Nuovargio	Pablogėjo	Nuovargis po ST padidėjo tuo pačiu suprastėjo ir gyvenimo kokybė. Ligoniai, kurie turėjo aukštesnį Karnovskio indeksą mažiau skundėsi nuovargiu.
Zeng ir kt. [166]	79	n. d.	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-BM22	Nevertintas	Sumažėjus skausmui pagerėja gyvenimo kokybės fizinės bei kasdienės veiklos skalių vertinimas, o psichosocialinių aspektų bei bendros sveikatos būklės vertinimas lieka nepakitęs.

4.3 lentelės tęsinys

Tyrimas	N	Suminė ST doze (Gy)	Naudotas klausimynas	Gyvenimo kokybės pokytis	Pastabos
Cassie ir kt. [16]	178	8– 30	EORTC QLQ-C15-PAL	Nepakito	Nenustatyta reikšmingo ryšio tarp geresnės gyvenimo kokybės vertinimo ir skirtos suminės spindulių dozės.
Westhoff ir kt. [162]	1157	8 Gy ir 24 Gy	RSCL	Pagerėjo	Aukštesnis aktyvumo lygmuo stebėtas jauniems pacientams, gyvenimo kokybės pagerėjimui amžius įtakos neturėjo, įtakos turėjo Karnovskio indeksas ir skausmo sumažėjimas.
Šis tyrimas	101	8 Gy ir 30 Gy	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20	Pagerėjo kontrolinėje grupėje	AukštasKarnovskio indeksas, ST į dubens kaulus, žemas pradinis skausmo vertinimas lemia geresnį bendros sveikatos būklės vertinimą prieš ST, jaunas pacientų amžius ir žemas pradinis skausmo vertinimas lemia mažesnę skaitinę vertę QLQ-MY20 simptomų skalėje.

Medicininėje literatūroje aprašytaskeletas klinikinių tyrimų, nagrinėjančių citokinus koduojančių genų VNP įtaką skausmo intensyvumui ir atsakui į nuskausminantį gydymą, kai ligoniai serga onkologinėmis ligomis [82, 114–119, 140]. Šiuose tyrimuose buvo nustatyti reikšmingi ryšiai tarp skausmo vertinimo, vartojamų analgetikų dozės, nuovargio, depresijos bei atsako į nuskausminančiuosius preparatus ir citokinų IL1B, TNFA, IL8, IL6, IL1R1, IL13 genų polimorfizmųsergant kasos, plaučių ar krūties vėžiu.Tačiau tokių tyrimų su mielomine liga sergančiais pacientais nėra atlikta, todėl šio klinikinio tyrimo metu pirmą kartą analizuota kaip citokinų (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) genų polimorfizmas daro įtaką skausmo jutimui bei atsakui į spindulinį gydymą vertinant skausmo balo sumažėjimą bei analgetikų suvartojimą.Citokinus koduojančių genų polimorfizmo ryšio su skausmo intensyvumu ir atsaku į nuskausminantį gydymą rezultatų palyginimas gydant onkologinėmis ligomis sergančius ligonius pateiktas 4.4 lentelėje.

Reyes-Gibby ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrime buvo nustatytas ryšys, kad skausmo intensyvumui prieš pradedant gydymą gali daryti įtaką ne tik klinikiniai veiksniai kaip amžius, lytis, ligos stadija, gretutinės ligos, nuovargis ar prasta nuotaika, bet ir *IL8* c.-251T>A polimorfizmas (4.4 lentelė) [117]. Taip pat šio tyrimo analizė parodė, kad šis IL-8 genetinis polimorfizmas yra reikšmingas faktorius skausmo vertinimui nepriklausomai nuo nuotaikos ir nuovargio [117]. Vėlesniame to paties autoriaus paskelbtame tyrime šie rezultatai patvirtinami: nustatyta, kad vėlyvoje plaučių vėžio stadijoje pacientai, kuriems nustatyti *IL8* c.-251T>A polimorfizmo AT ir AA genotipai turi 2,47 karto didesnę riziką stipriam skausmui nei tie ligoniai, kuriems rastas TT genotipas. Skausmas reikšmingai koreliavo su nuovargiu ir depresija [119]. Mūsų atliktame tyrime daugiamatėje logistinėje analizėje nustatyta, kad stipriam skausmui prieš spindulinį gydymą reikšmingai darantys įtaką veiksniai yra aukštas Karnovskio indeksas ≥ 60 proc. ir *ILRN* c.1812G>A polimorfizmas (GG genotipas). IL-8 koduojančio geno neanalizavome. Citokinus koduojančių genų VNP įtakos nuotaikai ir nuovargiui netyrėme.

Kitame Reyes-Gibby ir bendraautorių atliktame klinikiniame tyrime buvo vertinta kaip citokinų genų polimorfizmas daro įtaką atsakui į nuskausminantį gydymą ligoniams, kuriems diagnozuota nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma po taikyto operacinio gydymo, radioterapijos ar chemoterapijos. Nustatyta, kad A alelis *TNFA* c.-308 G>A gene (GA ir AA genotipai) susijęs su didesniu skausmu bendroje imtyje, o suskirsčius ligonius pagal lytį stebėti reikšmingi skirtumai tarp skausmo intensyvumo ir *TNFA* c.-308 G>A polimorfizmo GA ir AA genotipų vyrams, bei *IL6* c.-174G>C polimorfizmo GC ir CC genotipų moterims. Skausmo sumažėjimas stebėji-

mo periodu labiau pasireiškė *TNFA* c.-308 G>A polimorfizmo GG ir GA genotipų pacientams (4.4 lentelė) [115]. Priešingai nei Reyes-Gibby ir kt. mūsų atliktame klinikiniame tyrime *TNFA* c.-308 G>A ir *IL6* c.-174G>C polimorfizmas skausmo vertinimui prieš gydymą ir analgetiniam atsakui į radioterapiją reikšmėsneturėjo. Mūsų tyrime pacientai, kuriems nustatytas *IL1A* c. 889C>T CC genotipas ir *IL1B* c. 3953C>T CC genotipas reikšmingai atžymėjo mažesnį skausmą ir reikėjo mažesnių analgetikų dozių po spindulinio gydymo praėjus 12 ir 24 savaitėms, o pacientai, kuriems rastas *IL1RN* c.11100T>C CC genotipas greičiau atsakė į spindulinę terapiją – po 4 savaičių jie atžymėjo mažesnį skausmą ir reikėjo mažesnių opioidinių analgetikų dozių. Stebėtas ribinis ryšys, kad pacientai, kurie buvo homozi gotai pagal G alelį *IL10* c.-1082A>G blogiau atsakė į radioterapiją, nes po 4, 12 ir 24 savaičių po spindulinio gydymo jautė didesnį skausmą ir reikėjo didesnių opioidinių analgetikų dozių. Reyes-Gibby ir kt. atliktame tyrime ligoniams, kuriems nustatytas *IL6* c.-174G>C polimorfizmo CC genotipas nuskausminimui reikėjo 4,7 karto didesnės opioidinių analgetikų dozės nei ligoniams su GG ir GC genotipais [115]. Mūsų klinikiniame tyrime tokio ryšio tarp *IL6* c.-174G>C polimorfizmo ir analgetikų nenustatėme, tačiau stebėtas ribinis ryšys, kad pacientams, kuriems nustatytas IL1RN c.11100T>C CC genotipas ir IL1RN (86bp)n *1/*1 genotipas reikėjo mažesnių analgetikų dozių nei kitiems pacientams.

Dar viename klinikiniame tyrime Reyes-Gibby ir kt. vertino 59 VNP 37 uždegiminius mediatorius koduojančiuose genuose ir jų reikšmę skausmo vertinimui pacientams, kuriems diagnozuotas plaučių vėžys (4.4 lentelė) [118]. Buvo nustatyta, kad homozigotams pagal *PTGS2* geno c. 837T>C polimorfizmo C alelį 64 proc. sumažėja rizika jausti stiprų skausmą, tačiau didesnis skausmas jaučiamas turint *TNFA* c.-308G>A polimorfizmo GA genotipą ar *NFKBIA* geno c.50C>T polimorfizmo CC genotipą. Taip pat buvo nustatyta, kad vėlyva ligos stadija, jaunesnis amžius (<50 metų), depresinė nuotaika, nuovargis ir ekvivalentinė morfijaus paros dozė reikšmingai koreliuoja su skausmu [118].Mūsų atliktame tyrime lytis, amžius, ligos stadija, ML tipas, *TNFA* c.-308 G>A polimorfizmas skausmo jutimui prieš gydymą įtakos neturėjo, o daugiamatėje logistinėje analizėje jausti stiprų skausmą prieš gydymą daugiausiai įtakos turėjo aukštas ≥ 60 proc. Karnovskio indeksas ir *ILRN* c. 1812G>A polimorfizmo GG genotipas.

Kitame Reyes-Gibby ir kt. paskelbtame klinikiniame tyrimetirta *IL1B, IL6, IL8, IL10, IL18, TNFA, NfkappaB1* genų 13 polimorfizmų reikšmė skausmo jutimui pacientams, sergantiems kasos adenokarcinoma (4.4 lentelė) [116]. Buvo nustatyta, kad moteriška lytis, juodaodžiai, vėlyva ligos stadija,

depresinė nuotaika koreliuoja su stipresniu skausmu. Taip pat nustatyta, kad ligoniams, kuriems nustatyta *IL1B* c.-31T>C polimorfizmo TC ir CC genotipai bei *IL8* c.-251T>A polimorfizmo TT bei TA genotipai turi didesnę riziką stipriam skausmui nepriklausomai nuo ligos stadijos bei kitų klinikinių ir demografinių veiksnių [116]. Mūsų klinikiniame tyrime šie polimorfizmai netirti, o stipraus skausmo jutimas prieš radioterapiją koreliavo su aukštu Karnovskio indeksu bei *ILRN* c. 1812G>A polimorfizmu (GG genotipu).

McCann ir kt. atliktame tyrime buvo analizuota 15 citokinus koduojančių genų 103 VNP reikšmė skausminiam sindromui moterims, kurioms diagnozuotas krūties vėžys. Pastebėta, kad mažiau priešoperaciniu skausmu skundėsi tos moterys, kurioms nustatyti priešuždegiminio mediatoriaus *IL1R1* c.1063TC>T polimorfizmo CT ir TT genotipai. Moterys, kurios turėjo priešuždegiminio citokino *IL13* c.334-24G>A polimorfizmo AG ir AA genotipus taip pat rečiau skundėsi skausmu prieš krūties vėžio operaciją (4.4 lentelė) [82]. Panašus tyrimas atliktasStephens ir kt., kuriame tirta sąsaja tarp uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų polimorfizmų ir skausmo po krūties vėžio operacijos. Moterys, kurios buvo homozigotės pagal *IL1R2* c.-62+2519T>C polimorfizmo C alelį, turėjo 36 kartus didesnę riziką patirti stiprų skausmą nei pacientės su TT ir TC genotipu, kurioms dėl krūties vėžio buvo atlikta operacija. Nustatyta, kad *IL10* CGCGATT haplotipas sumažina stiprų pastovų pooperacinį skausmą [140]. LSMUL atliktame klinikiniame tyrime ortopedinės operacijos atlikimas prieš spindulinį gydymą įtakos skausmo vertinimui neturėjo, McCann ir kt. tyrime minimų reikšmingų polimorfizmų mes savo darbe netyrėme, mūsų tyrime stiprus skausmas koreliavo su aukštu Karnovskio indeksu ir *ILRN* c. 1812G>A polimorfizmu.

Rausch ir bendraautorių atliktas tyrimas vertino 37 polimorfizmų 6 citokinų (IL-1β, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, TNFα) genuose reikšmę plaučių vėžio sukeltiems simptomams, tame tarpe ir skausmui bei ligonių gyvenimo kokybei. Nustatyta, kad *IL10* c.-819T>C polimorfizmas daro įtaką skausmo vertinimui, o *IL6* c.589G>A ir c.462C>T polimorfizmai yra reikšmingai susiję su plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo kokybe. Koks genotipas turi didesnę reikšmę nevertinta (4.4 lentelė) [114]. Mes savo klinikiniame tyrime nenustatėme *IL10* c.-819T>C polimorfizmo įtakos skausmo jutimui ar analgetikų suvartojimui, stebėtas ribinis ryšys, kad homozigotai pagal G alelį IL-10 koduojančio geno *IL10* c.-1082A>G blogiau atsako į radioterapiją, nes po 4, 12 ir 24 savaičių po spindulinio gydymo jautė didesnį skausmą ir reikėjo didesnių opioidinių analgetikų dozių. Kaip citokinus koduojančių genų polimorfizmas daro įtaką gyvenimo kokybei ir su mielomine liga susijusiais simptomais neanalizavome.

4.4 lentelė. *Citokinus koduojančių genų polimorfizmo ryšio su skausmo intensyvumu ir atsaku į nuskausminantį gydymą rezultatų palyginimas*

Tyrimas	**N**	**Onkologinė liga**	**Geno pokytis**	**Genotipai**	**Poveikis**
Reyes-Gibby ir kt. [117]	446	Nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma	*IL8* c.-251T>A	TT genotipas	Didesnis skausmas
Reyes-Gibby ir kt. [115]	140	Nesmulkialąstelinė plaučių karcinoma	*IL6* c.-174G>C	CC genotipas	Reikalingos didesnės opioidinių analgetikų dozės
			TNFA c.-308G>A	GA ir AA genotipai	Didesnis skausmas
Reyes-Gibby ir kt. [118]	667	Plaučių vėžys	*TNFA* c.-308G>A	GA genotipas	Didesnis skausmas
			PTGS2 c.837T>C	CC genotipas	Mažesnė stipraus skausmo rizika
			NFKBIA c.50C>T	CC genotipas	Didesnis skausmas
Reyes-Gibby ir kt. [116]	484	Kasos adenokarcinoma	*IL1B* c.-31T>C	TT genotipas	Didesnis skausmas
			IL8 c.-251T>A	TT bei TA genotipai	
McCann ir kt. [82]	398	Krūties vėžys	*IL1R1* c.1063TC>T	CT ir TT genotipai	Mažesnis priešoperacinis skausmas
			IL13 c.334-24G>A	AG ir AA genotipai	
Stephens ir kt. [140]	398	Krūties vėžys	*IL1R2* c.-62+2519T>C	CC genotipas	Didesnis pooperacinis skausmas
			IL10 CGCGATT haplotipas		Sumažina stiprų pastovų pooperacinį skausmą

4.4 lentelės tęsinys

Tyrimas	**N**	**Onkologinė liga**	**Geno pokytis**	**Genotipai**	**Poveikis**
Reyes-Gibby ir kt. [119]	599	Plaučių vėžys	*IL8* c.-251T>A	TT genotipas	Mažesnis skausmas
Rausch ir kt. [114]	1149	Plaučių vėžys	*IL10* c.-819T>C	Genotipai neanalizuoti	Didesnis skausmas
			IL6 c.589G>A ir c.462C>T		Blogesnė gyvenimo kokybė
Šis tyrimas	101	Mielominė liga	*IL1RN* c.1812G>A	GG genotipas	Stipresnis skausmas prieš gydymą
			IL1A c.889C>T	CC genotipas	Geresnis atsakas į ST.
			IL1B c.3953C>T	CC genotipas	Geresnis atsakas į ST.
			IL1RN c.11100T>C	CC genotipas	Greitesnis atsakas į ST.

Šiuo klinikiniu tyrimu siekėme įrodyti, kad vienos frakcijos radioterapija į ML sukeltus kaulų pažeidimus yra tokia pat veiksminga kaip ir dauginių frakcijų spindulinis gydymas: vienodai gerai malšina skausmą ir sukelia rekalcifikaciją, tačiau gyvenimo kokybę labiau pagerina dauginių frakcijų radioterapija. Stipraus skausmo jutimas ir analgetinio atsako pasireiškimas po radioterapijos į ML sukeltas kaulines destrukcijas gali priklausyti nuo citokinus koduojančių genų polimorfizmo.

IŠVADOS

1. Mielominės ligos sukelto skausminio sindromo gydymo veiksmingumas yra vienodas skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją, vertinant skausmo balą pagal VAS skalę, suvartojamų analgetikų dozę, laiką iki nuskausminančio poveikio.

2. Nustatyta, kad analgetiniam atsakui po radioterapijos į ML sukeltas kaulines destrukcijas reikšmingi veiksniai yra moteriška lytis, amžius < 65 metai, ML IgG tipas, įvykusi rekalcifikacija apšvitintoje vietoje.

3. Rekalcifikacijos atsakas yra vienodas skiriant skirtingų frakcijų radioterapiją į ML sukeltas kaulines destrukcijas ir jam įtakos turi Karnovskio indeksas ≥ 60 proc., hemoglobio kiekis kraujyje ≤ 80 g/l, II ligos stadija pagal Durie-Salmon sistemą, analgetinis atsakas apšvitintoje vietoje.

4. Skiriant dauginių frakcijų radioterapijąį ML sukeltas kaulines destrukcijas pacientų gyvenimo kokybė reikšmingiau pagerėjo lyginant su pacientais, kuriems buvo skirta vienos frakcijos radioterapija.

5. Nustatyta citokinus (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) koduojančių genų polimorfizmo reikšmė ML sukelto skausminio sindromo vertinimui prieš radioterapiją ir analgetiniam atsakui po jos vertinant skausmobalą pagal VAS skalę ir analgetikų suvartojimą:
   - 5.1. Pacientai, kuriems nustatytas IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.1812G>A GG genotipas, turi didesnę riziką stipriam skausmui (VAS 8–10 balų) prieš spindulinį gydymą;
   - 5.2. Pacientai turintys IL-1α koduojančio geno *IL1A* c.889C>T CC genotipą geriau atsako į spindulinį gydymą;
   - 5.3. Pacientai turintys IL-1β koduojančio geno *IL1B* c.3953C>T CC genotipą geriau atsako į spindulinį gydymą;
   - 5.4. Pacientai, kuriems nustatytas IL-1RA koduojančio geno *IL1RN* c.11100T>C CC genotipas, greičiau atsako į spindulinį gydymą.

REKOMENDACIJOS

1. Vienos frakcijos radioterapiją (8 Gy × 1 fr) yra veiksmingas gydymo būdas pacientams, sergantiems mielomine liga su skausmingomis kaulinėmis destrukcijomis, mažinant skausmą, sukeliant rekalcifikaciją irsiekiant išvengti patologinių lūžių.
2. Dauginių frakcijų radioterapiją (3 Gy × 10 fr) rekomenduojama skirti geros funkcinės būklės pacientams siekiant pagerinti jų gyvenimo kokybę.
3. Tiriant uždegiminius citokinus koduojančių genų polimorfizmą, galima anksti nustatyti pacientus su didesne rizika stipriam skausmui išsivystyti.
4. Citokinus koduojančių genų polimorfizmo tyrimas galėtų būti sudedamoji dalis individualaus onkologinio ligonio gydymo, kadangi šiuo tyrimu galima identifikuoti tuos pacientus, kuriems radioterapija sukels analgetinį atsaką gydant skausmingas kaulines destrukcijas.

BIBLIOGRAFIJOS SĄRAŠAS

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ - C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76.
2. Adamietz IA, Schober C, Schulte RW,Peest D, Renner K. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. Radiother Oncol 1991;20:111-6.
3. Aouizerat BE, Dodd M, Lee K, West C, Paul SM, Cooper BA et al. Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. Biol Res Nurs. 2009;11:27-41.
4. Azmy IA, Balasubramanian SP, Wilson AG, Stephenson TJ, Cox A, Brown NJ et al. Role of tumour necrosis factor gene polymorphisms (-308 and -238) in breast cancer susceptibility and severity. Breast Cancer Res. 2004;6:395-400.
5. Balducci M, Chiesa S, Manfrida S, Rossi E, Za T, Frascino V et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. Strahlenther Onkol. 2011;187:114-9.
6. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res. 2011; 183:25-35.
7. Bennermo M, Held C, Stemme S, Ericsson CG, Silveira A, Green F et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? Clin Chem. 2004;50:2136-40.
8. Bentzen et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. Radiother Oncol. 1989; 16: 169-82.
9. Berger P, McConnell JP, Nunn M, Kornman KS, Sorrell J, Stephenson K et al. C reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations. Citokine. 2002; 17:171-174.
10. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol 1999; 52:111-21.
11. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of the multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1363-9.
12. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL.Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. Psychosom Med. 2002;64:604-11.
13. Brenner D. J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. Semin Radiat Oncol. 2008; 18:234-9.
14. Brenner D. J, Hall E. J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43: 1095-101.
15. Caissie A, Culleton S, Nguyen J, Zhang L, Zeng L, Holden L et al. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life scores in patients with advanced cancer referred for palliative radiotherapy. Support Care Cancer. 2012;20:841-8.
16. Caissie A, Zeng L, Nguyen J, Zhang L, Jon F, Dennis K et al.Assessment of health-related quality of life with the European Organization for Research and Treatment of

Cancer QLQ-C15-PAL after palliative radiotherapy of bone metastases.Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:125-33.
17. Cheon PM, Pulenzas N, Zhang L, Mauti E, Wong E, Thavarajah N et al. Fatigue scores in patients receiving palliative radiotherapy for painful bone metastases. Support Care Cancer. 2015;23:2097-103.
18. Chow E, Doyle M, Li K, Bradley N, Harris K, Hruby G et al. Mild, moderate or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. J of Pall Medicine 2006;9: 850-4.
19. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25:1423-36.
20. Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. Radiother Oncol 2002;64: 275-80.
21. Collado-Hidalgo A1, Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Cole SW. Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: early findings. Brain Behav Immun. 2008;22:1197-200.
22. Cömert M, Güneş AE, Sahin F, Saydam G. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. Turk J Haematol. 2013;30:234-46.
23. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, Sorosky J, Lubaroff DM. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. Cancer. 2005;104:305-13.
24. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 30; 31:1341-6.
25. da Silva MD, Bobinski F, Sato KL, Kolker SJ, Sluka KA, Santos AR. IL-10 Cytokine Released from M2 Macrophages Is Crucial for Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Acupuncture in a Model of Inflammatory Muscle Pain. Mol Neurobiol. 2015; 51:19-31.
26. Dantzer R, Kelley KW.Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun. 2007; 21:153-60.
27. Dantzer R, O‘Connor JC, Freund GC, Johnson RW, Kelley K. From inflamation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9:46-57.
28. De Jongh RF1, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of Interleukin-6 in nociception and pain. Anesth Analg. 2003;96:1096-103.
29. Demeter J, Porzsolt F, Ramisch S, Schmidt D, Schmid M, Messer G. Polymorphism of the tumour necrosis factor -alpha and lymphotoxin-alpha genes in chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol. 1997; 97:107-112.
30. Donato V, Cianciulli M, Crescenzi M, Monaco A, Caruso C, Morrone A. Rapid palliative radiotherapy unit: multidisciplinary management of bone metastases. Radiol Med. 2012; 117:1071-8.
31. Dorr W. Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52:911-7.
32. Down J.D., Boudewijn A., van Os R., Thames H.D., Ploemacher R.E. Variations in radiation sensitivity and repair among different hematopoietic stem cell subsets following fractionated irradiation. Blood. 1995;86:122-27.

33. DuVillard L, Guiguet M, Casasnovas RO, Caillot D, Monnier-Zeller V, Bernard A et al. Diagnostic value of serum IL-6 level in monoclonal gammopathies. Br J Haematol. 1995;89:243-9.
34. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HAet al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000;404:398-402.
35. Endler G, Marsik C, Joukhadar C, Marculescu R, Mayr F, Mannhalter C et al. The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism does not determine plasma interleukin-6 concentrations in experimental endotoxemia in humans. Clin Chem. 2004;50:195-200.
36. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Bottomley A, editors. EORTC QLQ - C30 Scoring Manual, 3rd Edn. Brussels: EORTC; 2001.
37. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S et al.The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest. 1998;102:1369-76.
38. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gyin 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008;89:150-5.
39. Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz A, Valls A. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy: preliminary results. Oncologia 1998;21:55-60.
40. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta oncol, 2005;44: 265-76.
41. Fowler JF, Harari PM, Leborgne F, Leborgne JH. Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules. Radiother Oncol. 2003;69: 161-8.
42. Fragoso JM, Vallejo M, Alvarez-León E, Delgadillo H, Peña-Duque MA, Cardoso-Saldaña G et al. Alleles and haplotypes of the interleukin 10 gene polymorphisms are associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients. Cytokine. 2011; 55:29-33.
43. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:301-4.
44. Gluck S., Van Dyk J., Messner H. A. Radiosensitivity of human clonogenic myeloma cells and normal bone marrow precursors: Effect of different dose rates and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28: 877-82.
45. Guzman-Ornelas MO, Chavarria-Avila E, Munoz-Valle JF, Armas-Ramos LE, Castro-Albarran J, Aguilar Aldrete ME et al. Association of ADIPOQ +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population. Diabetes Metab Syndr Obes. 2012; 5:369-78.
46. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. Cancer Growth Metastasis. 2014;7:33-42.

47. Harada H1, Katagiri H, Kamata M, Yoshioka Y, Asakura H, Hashimoto T et al. Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. J Radiat Res. 2010;5:131-6.
48. Harrison D,Crennan E, Cruickshank D, Hughes P, Ball D. Hypofractionation reduces the therapeutic ratio in early glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988;15: 365-72.
49. 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;97:798-804.
50. Heffner KL, France CR, Trost Z, Ng HM, Pigeon WR. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. Clin J Pain. 2011;27:35-41.
51. Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis. J. Nutr. 2007;137:194S-199S.
52. Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. Eur Cytokine Netw. 2000;11:251-255.
53. Illi J, Miaskowski C, Cooper B, Levine JD, Dunn L, West C et al. Associationbetween pro- and anti- inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. Cytokine. 2012;58:437-47.
54. Yaneva MP, Goranova-Marinova V, Goranov St. Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. J BUON 2006;11: 43-48.
55. Janjan PNA, Selch MT, editors. Radiation Oncology for Cure and Palliation. Berlin: Springer-Verlag; 2003.
56. Joiner MC, Van der Kogel AJ. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG, editor. Basic clinical radiobiology. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1997. p. 106-112.
57. Jones B, Cominos M Dale RG. Application of biological effective dose (BED) to estimate the duration of symptomatic relief and repopulation dose equivalent in palliative radiotherapy and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:736-42.
58. Jones B, Dale RG, Finst P, Khaksar SJ. Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;4:1379-84.
59. Jones B, Dale RG. Further radiobiologic modeling of palliative radiotherapy: use of virtual trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:221-9.
60. Jones B., Hopewell JW., Dale RG. Radiobiological compensation for unintended treatment interruptions during palliative radiotherapy. Br J Radiol. 2007;80:1006-10.
61. Jones L, Hoban P, Metcalfe P. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. Australas Phys Eng Sci Med. 2001;24:132-46.
62. Junger H, Sorkin LS. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF alpha. Pain. 2000;85:145-51.
63. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M et al. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy × 1) versus multiple fractions (3 Gy × 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 2006; 79:278-84.
64. Kal HB. Single-dose radiotherapy for painful bone metastases. Strahlenther Onkol. 1999;175:495-9.

65. Kamenarska Z, Dzhebir G,Hristova M, Savov A, Vinkov A, Kaneva R et al. IL-1RN VNTR Polymorphism in adult dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. Dermatol Res Pract. 2014; 2014: 953597.
66. Kaur A, Kaur A. Recurrent pregnancy loss: TNF-α and IL-10 polymorphisms. J Hum Reprod Sci. 2011;4:91-4.
67. Kong F, Liu J, LiuY, Song B, Wang H, Liu W. Association of interleukin-10 gene polimorphisms with breast cancer in a Chinese population. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29:72.
68. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol. 1999;175:500-8.
69. Krause S, Dubus J, Neuhof D. Radiotherapy. Multiple Myeloma. Resent Results Cancer Res. 2011;183:285-91.
70. Lam K, Chow E, Zhang L, Wong E, Bedard G, Fairchild A et al. Determinants of quality of life in advanced cancer patients with bone metastases undergoing palliative radiation treatment. Support Care Cancer. 2013;21:3021-30.
71. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer. 2003;97:2440-52.
72. Lauta VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiplemyeloma: an over view of clinical and experimental data. Cytokine. 2001;16:79-86.
73. Lee BN, Dantzer R, Langley KE,Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ et al. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. Neuroimmunomodulation 2004;11:279-292.
74. Leigh BR, Kurtts TA, Curtis FM, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:801-4. (25)
75. Lietuvos vėžio registras. Prieiga per internetą: http://www.vuoi.lt/index.php?941340395 (39)
76. Loo WT, Bai LJ, Fan CB, Yue Y, Dou YD, Wang M et al. Clinical application of human β-defensin and CD14 gene polymorphism in evaluating the status of chronic inflammation. J Transl Med. 2012; Suppl 1.
77. Maciejewski B, Skołyszewski J, Majewski S, Lobodziec W, Jedynak T, Slosarek K. Use of biological isodoses “isobioGy-2” in evaluating the response of tumor and normal tissues to fractionated irradiation. Nowotwory. 1988;38: 241-50.
78. Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, Lin AH, De Clerck L, Stevens W et al. The immune inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. Psychoneuroendocrinology. 1999;24:371–83.
79. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A et al. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. World J Orthop. 2014;5:516–536.
80. Manfrida S, Chiesa S, Rossi E, Frascino V, Mantini G, D‘Agostino R et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in patients affected by plasma cell neoplasms: a long term experience. J. Clin Oncol 28; 2010 (suppl; abstr e18558).
81. Marucha PT, Crespin TR, Shelby RA, Andersen BL.TNF-alpha levels in cancer patients relate to social variables. Brain Behav Immun. 2005;19:521-5.

82. McCann B, Miaskowski C, Koetters T, Baggott C, West C, Levine JD et al. Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. J Pain. 2012;13:425-37.
83. McCulley MC, Day IN, Holmes C. Association between interleukin 1-beta promoter (-511) polymorphism and depressive symptoms in Alzheimer‘s disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004;124:50-53.
84. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. Exp Neurol. 2005;192:444-462.
85. Mestiri S, Bouaouina N, Ahmed SB, Khedhaier A, Jrad AA, Remadi S et al. Genetic variation in the tumour necrosis factor-α promoter region and in the stress protein hsp70-2. Cancer. 2001;91:672-678.
86. Miaskowski C, Aouizerat BE. Is there a biological basis for the clustering of symptoms? Semin Oncol Nurs. 2007;23:99-105.
87. Miaskowski C, Dodd M, Lee K, West C, Paul SM, Cooper BA et al. Preliminary evidence of an association between a functional interleukin-6 polymorphism and fatigue and sleep disturbance in oncology patients and their family caregivers. J Pain Symptom Manage. 2010;40:531-44.
88. Miaskowski C. Gender differences in pain, fatigue, and depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;32:139-43.
89. Miyashita M, Ito T, Sakaki M, Kajiwara A, Nozawa H, Hiroishi K et al. Genetic polymorphism in cyclooxygenase-2 promoter affects hepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2012;19:608–614.
90. Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. Am J Gastroenterol. 2002; 97:2086-2092.
91. Minowa Y, Sasai K, Ishigaki T,Nagata Y, Hiraoka M.. Palliative radiation therapy for multiple myeloma. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1996;56:1056-60.
92. Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P et al. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. Eur J Haematol. 2012;89:311-9.
93. Moreau P1, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. ESMO Clinical Practice Guide lines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol. 2013;24 Suppl 6.
94. Mose S, Pfitzner D, Rahn A,Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Role of radio-therapy in the treatment of multiple myeloma. Strahlenther Oncol 2000;176:506-12.
95. Mukai E, Nagashima M, Hirano D, Yoshino S. Comparative study of symptoms and neuroendocrine-immune network mediator levels between rheumatoid arthritis patients andhealthy subjects. Clin Exp Rheumatol. 2000;18:585–90.
96. Muriel VP. Hypofractionation in radiotherapy. Clin Transl Oncol, 2007;9: 21-7.
97. Muriel VP. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. Clin Transl Oncol 2006;8: 83-93.
98. Neeb L, Hellen P, Boehnke C, Hoffmann J, Schuh-Hofer S, Dirnagl U, Reuter U. IL-1β Stimulates COX-2 Dependent PGE2 Synthesis and CGRP Release in Rat Trigeminal Ganglia Cells. PLoS One. 2011;6: e17360.
99. Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. Semin Radiat Oncol. 2000;10: 200-9.

100. Niscola P, Scaramucci L, Romani C, Giovannini M, Tendas A, Brunetti G et al. Pain management in multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10:415-425.
101. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, Giovannini M, De Sanctis V. Pain in blood cancers. Indian J Palliat Care. 2011;17:175-183.
102. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Nickerson P et al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005; 44:1115-21.
103. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant. 2012;47:342-51.
104. Ozsaran Z, Yalman D, Anacek Y. Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. Journal BUON 2001; 6:43–48.
105. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002.CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
106. Pietschmann P, Gollob E, Brosch S, Hahn P, Kudlacek S, Willheim M et al. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. Exp Gerontol. 2003;38:1119-27.
107. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL- beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. Eur J Clin Invest. 1992;22:396-402.
108. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol. 1986;6:247-55.
109. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet. 2009; 374: 324–39.
110. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64: 1452-7.
111. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T,Stalpers LJ, Hoskin PJ, Schild SE. Spinal re-irradiation after short course RT for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:872-5.
112. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in mutiple myeloma. Clin Cancer Res. 2011;17:1278-86.
113. Ramonda R1, Lorenzin M, Modesti V, Campana C, Ortolan A, Frallonardo P et al. Serological markers of erosive hand osteoarthritis. Eur J Inter Med 2013;24:11–15.
114. Rausch SM, Clark MM, PattenCh, Liu H, Felten S, Li Y et al. Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphism and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. Cancer 2010;116:4103-13.
115. Reyes-Gibby CC, ElOsta B, Spitz MR, Parsons H, Kurzrock R, Wu X et al. The influence of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:3262-7.
116. Reyes-Gibby CC, Shete S, Yennurajalingam S, Frazier M, Bruera E, Kurzrock R et al. Genetic and non genetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma

of the pancreas: assessing the influence of cytokinegenes. J Pain Symptom Manage. 2009;38:894-902.
117. Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X, Merriman K, Etzel C, Bruera E et al. Cytokinegenes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:2745-51.
118. Reyes-Gibby CC, Spitz MR, Yennurajalingam S, Swartz M, Gu J, Wu X et al. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:2636-42.
119. Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, Wu X, Yennurajalingam S, Shete S. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2013;46:161-72.
120. Reyes-Gibby CC, Wu X, Spitz M, Kurzrock R, Fisch M, Bruera E et al. Molecular epidemiology, cancer-related symptoms, and cytokines pathway. Lancet Oncol 2008;9:777-785.
121. Reuss E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Ritter C, Hohler T. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors: a twin study. Genes and Immun. 2002;3:407-413.
122. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B et al.Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2005;11:1757-64.
123. Ryu MR, Kang KM, Jang HS, Yoon SC, Kim HK, Lee KS et al. The role of radiation therapy in multiple myeloma. J Korean Cancer Assoc 1995;27: 630-36.
124. Rudzianskiene M, Inciura A, Juozaityte E, Gerbutavicius R, Simoliuniene R, Ugenskiene R et al. The role of single nucleotide polymorphism of IL-6 and IL-10 cytokine on pain severity and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions. Genetika (Serbia). 2014;46: 455-469.
125. Rudžianskienė M, Inčiūra A, Juozaitytė E, Rudžianskas V. Metastazių kauluose ir mielominės ligos spindulinė terapija. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2012; 8:535-540.
126. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K et al. Biology of interleukin-10. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21:331-44.
127. Saiz PA, García-Portilla P, Paredes B, Arango C, Morales B, Alvarez V et al. Association study of the interleukin-1 gene complex and tumor necrosis factor alpha gene with suicide attempts. Psychiatr Genet. 2008;18:147-50.
128. Sande TA, Ruenes R, Lund JA, Bruland OS, Hornslien K, Bremnes R et al. Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial. Radiother Oncol 2009;91:261-6.
129. Sauer N, Leising D, Wild B, Treiber M, Henningsen P, Jakobsen T. Pain and quality of life following palliative radiotherapy of bone metastases. Strahlenther Onkol. 2006; 182:550-6.
130. Schubert C, Hong S, Natarajan L, Mills PJ, Dimsdale JE.The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. Brain Behav Immun. 2007;21:413-27.

131. Selby & York Palliative Care Team & Pharmacy Group. Palliative care analgesic dose conversion chart. 03/2006 Review date 01/2011. Available at: http://www.drjcope.com/uploads/1/3/1/4/13140168/palliative_care_drug_converter_1.pdf.
132. Sen A, Paine SK, Chowdhury IH, Mukherjee A, Choudhuri S, Saha A et al. Impact of interleukin-6 promoter polymorphism and serum interleukin-6 level on the acute inflammation and neovascularization stages of patients with Eales' disease. Mol Vis. 2011;17:2552-63.
133. Shen KF, Zhu HQ, Wei XH, Wang J, Li YY, Pang RP et al. Interleukin-10 down-regulates voltage gated sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. Exp Neurol. 2013;247:466-75.
134. Shih CM, Lee YL, Chiou HL, Hsu WF, Chen WE, Chou MC et al. The involvement of genetic polymorphism of IL-10 promoter in non small cell lung cancer. Lung Cancer. 2005;50:291-297.
135. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH et al. Interleukin-10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. Hum Mol Genet 2003;12:901-906.
136. Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. J Urol. 2002;168:331-335.
137. Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Raininko R, Riihimaki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. Pain. 2004;109:8–19.
138. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett. 2004;361:184–7.
139. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisløff F, Child JA et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health- related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. British Journal of Haematology. 1999; 104:605–611.
140. Stephens K, Cooper BA, West C, Paul SM, Baggott CR, Merriman JD et al. Associations between cytokine gene variations and severe persistent breast pain in women following breast cancer surgery. J Pain. 2014;15:169-80.
141. Stolting T, Knauerhase H, Klautke G,Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmocytoma. Strahlenther Oncol 2008;184:465-72.
142. Sturgeon JA, Darnall BD, Zwickey HL, Wood LJ, Hanes DA, Zava DT et al. Proinflammatory cytokines and DHEA-S in women with fibromyalgia: impact of psychological distress and menopausal status. J Pain Res. 2014;7:707-16.
143. Světlík S, Hronová K, Bakhouche H, Matoušková O, Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. Mediators Inflamm. 2013; 2013:864319.
144. Sze WM, Shelley M, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy: A systematic review of randomized trials. Clin Oncol 2003;15:345-352.
145. Tamošiūnas V, Dubakienė R, Žvirblienė A. Aiškinamasis imunologijos ir alergologijos terminų žodynas. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos centras; 2012.

146. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma – related bone disease. J Clin Oncol 2013;31:2347-57.
147. Thames HD, Hendry JH, editors. Fractionation in radiotherapy. London: Taylor and Francis;1987.
148. Thornton LM, Andersen BL, Crespin TR, Carson WE. Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. Brain Behav Immun. 2007;21:185-94.
149. Timmerman RD., Mendonca M. In regard to Donaldson et al: results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma report from IRSG. IJROBP 2001; 51: 718-728. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54(5): 1579-80; author reply 1580.
150. Timms AE, Crane AM, Sims AM, Cordell HJ, Bradbury LA, Abbott A et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. Am J Hum Genet. 2004;75:587-95.
151. Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. Scientifica (Cairo). 2013;2013:104546.
152. Vairaktaris E, Yapijakis C, Serefoglou Z, Derka S, Vassiliou S, Nkenke E et al. The interleukin-10 (-1082A/G) polyorphism is strongly associated with increase risk for oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2008;28:309-314.
153. VanderLinden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:528-537.
154. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:1297-308.
155. Vikram NK, Bhatt SP, Bhushan B, Luthra K, Misra A, Poddar PK et al. Associations of -308G/A polymorphism of tumor necrosis factor (TNF)-α gene and serum TNF-α levels with measures of obesity, intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat, subclinical inflammation and insulin resistance in Asian Indians in north India. Dis Markers. 2011;31:39-46.
156. Warzocha K, Ribeiro P, Bienvenu J, Roy P, Charlot C, Rigal D et al. Genetic polymorphisms in the tumour necrosis factor locus influence non-Hodgkin‘s lymphoma outcome. Blood. 1998;91:3574-81.
157. Watkins LR, Hutchinson MR, Ledeboer A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the "bad guys": implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. Brain Behav Immun. 2007;21:131-46.
158. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain. 1995;63:289-302.
159. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. J Intern Med. 2005;257:139-55.
160. Wei YG, Liu F, Li B, Chen X, Ma Y, Yan LN et al. Interleukin-10 gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma susceptibility: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2011;17:3941-7.

161. Wei YS, Kuang XH, Zhu YH, Liang WB, Yang ZH, Tai SH et al.Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and the risk of nasopharyngeal carcinoma. Tissue Antigens. 2007;70:12-7.
162. Westhoff PG, de Graeff A, Reyners AK, Monninkhof EM, Rodenhuis CC, van Vulpen M et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. Radiother Oncol. 2014;111:264-9.
163. Wordliczek J1, Szczepanik AM, Banach M, Turchan J, Zembala M, Siedlar M et al. The effect of pentoxifiline on post-injury hyperalgesia in rats and postoperative pain in patients. Life Sci. 2000;66:1155-64.
164. Wu JSY, 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;55:594-605.
165. Zeilhofer HU. The glycinergic control of spinal pain processing. Cell Mol Life Sci. 2005;62:2027-2035.
166. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V et al.Quality of life after palliative radiation therapy for patients with painful bone metastases: results of an international study validating the EORTC QLQ-BM22. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:e337-4284.
167. Zheng C, Huang D, Liu L, Wu R, BergenbrantGlas S, Osterborg A et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms in multiple myeloma. Int J Cancer. 2001;95:184-8.
168. Zheng C, Huang DR, Bergenbrant S, Sundblad A, Osterborg A, Björkholm M et al. Interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor antagonist promoter or coding gene polymorphisms in multiple myeloma. Br J Haematol 2008;109:39-45.

PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

Leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto (*Thomson Reuters*) duomenų bazėje „*ISI Web of Science*“ ir turinčiuose citavimo rodiklį:

1. Rudzianskiene Milda, Inciura Arturas, Juozaityte Elona, Gerbutavicius Rolandas, Simoliuniene Renata, Ugenskienė Rasa, Raulinaityte Danguole, Rudzianskas Viktoras, Kiavialaitis Greta Emilia. The role of single nucleotide polymorphism of IL-6 and IL-10 cytokine on pain severitty and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions. Genetica (Serbia). 2014; 46(2):455-69.
2. Rudzianskiene Milda, Inciura Arturas, Juozaityte Elona, Gerbutavicius Rolandas, Simoliuniene Renata, Rudzianskas Viktoras, Kiavialaitis Greta Emilia.The impact of one fraction of 8 Gy radiotherapy in palliative treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions.Turkish Journal of Medical Sciences. 2015;45(2):364-71.

Kituose recenzuojamuose mokslo leidiniuose:

1. Rudžianskienė Milda, Inčiūra Arturas, Juozaitytė Elona, Rudžianskas Viktoras. Metastazių kauluose ir mielominės ligos spindulinis gydymas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2012;16(8):535-40.
2. Rudzianskiene Milda, Inciura Arturas, Juozaityte Elona, Rudzianskas Viktoras. Single (8 Gy) fraction irradiation for painful bone destructions of multiple myeloma. Medical Physics in the Baltic States 11. 2013; 147-51.

Kitos su disertacija susiję publikacijos:

1. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Elona Juozaityte, Rolandas Gerbutavicius, Viktoras Rudzianskas. The impact of 8 Gy one fraction radiotherapy on pain relief and recalcification in multiple myeloma patients with painful bone destructions. Abstract. 18th congress of European Hematology Association 2013, June 13-16, Stockholm. poster no. P800.
2. Milda Rudžianskiene, Arturas Inčiūra, Elona Juozaitytė, Rolandas Gerbutavičius, Viktoras Rudžianskas. Vienos 8 Gy frakcijos įtaka nuskausminimui ir rekalcifikacijai gydant mielominės ligos sukeltas skausmin-

gas kaulines destrukcijas. Tezės. VI nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“. 2013, balandžio 5.

3. Milda Rudžianskiene, Arturas Inčiūra, Elona Juozaitytė, Viktoras Rudžianskas. Interleukinų genų polimorfizmo įtaka skausminiam sindromui radioterapija gydant mielominės ligos sukeltas kaulines destrukcijas. Tezės. VII nacionalinė doktorantų mokslinė konferencija „Mokslas – sveikatai“. 2014, balandžio 9.
4. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Rolandas Gerbutavicius, Elona Juozaityte, Rasa Ugenskiene, Danguole Raulinaityte, Viktoras Rudzianskas. The impact of single nucleotide polymorphism of interleukins to pain. Abstract. 9th Baltic conference of Hematology. 2014, balandžio 24-26.
5. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Rolandas Gerbutavicius, Viktoras Rudzianskas, Malvina Jonkaityte. Impact of radioherapy on quality of life in multiple myeloma patients. Abstract. 9th Baltic conference of Hematology. 2014, balandžio 24-26. Poster no. PP12
6. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Rolandas Gerbutavicius, Elona Juozaityte, Rasa Ugenskiene, Danguole Raulinaityte, Viktoras Rudzianskas, Greta Emilia Kiavialaitis. The impact of single nucleotide polymorphisms of interleukins on pain relief and analgesic consumption in the treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions by radiotherapy. Abstract. 19th congress of European Hematology Association 2014, June 12-15, Milan. Abstract Code: PB1639.
7. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Elona Juozaityte, Rasa Ugenskiene, Danguole Raulinaityte,Viktoras Rudzianskas. The impact of single nucleatide polymorphisms of interleukins on pain relief in the radiotherapy treatment of painful bone destructions due to multiple myeloma. Abstract. 6th Baltic conference of Oncology. 2014, spalio 3-4.
8. Milda Rudzianskiene, Arturas Inciura, Rolandas Gerbutavicius, Ruta Dambrauskiene, Elona Juozaityte, Viktoras Rudzianskas, Malvina Jonkaityte. The impact of palliative radiotherapy on quality of life in multiple myeloma patients with painful bone destructions. Abstract. 20th congress of European Hematology Association 2015, June 11-14, Vienna. Abstract Code: E1444.

Metastazių kauluose ir mielominės ligos spindulinis gydymas

RADIOTHERAPY OF BONE METASTASES AND MULTIPLE MYELOMA

Milda Rudžianskienė, Arturas Inčiūra, Elona Juozaitytė, Viktoras Rudžianskas
LSMU MA Onkologijos institutas

Santrauka

Radioterapija, gydant metastazes kauluose arba mielominės ligos sukeltas kaulų destrukcijas, skiriama paliatyviai siekiant sumažinti skausmą, išvengti patologinių lūžių, gydyti nugaros smegenų suspaudimo sindromą ir pagerinti ligonio gyvenimo kokybę. Klinikiniais tyrimais, esant solidinių navikų sąlygotoms kaulų metastazėms, įrodytas vienodas analgetinis ir rekalcifikacijos veiksmingumas vienos frakcijos ir frakcionuoto gydymo. Vienos frakcijos radioterapijos grupėje buvo daugiau pakartotinio spindulinio gydymo atvejų. Tačiau šie duomenys negali būti tiesiogiai taikomi gydant mielomine liga sergančius pacientus, nes jų gyvenimo prognozė yra geresnė. Atlikta nedaug studijų su sergančiaisiais mielomine liga, todėl lieka neaišku, kokį spindulinio gydymo režimą pasirinkti.

Reikšminiai žodžiai: paliatyvi radioterapija, mielominė liga, metastazės kauluose.

Summary

In the treatment of bone metastases and bone destructions due to multiple myeloma radiotherapy is prescribed for palliative purpose, for pain relief, to avoid pathological fracture, to treat spinal cord compression and to improve the quality of life. In the clinical trials for bone metastases of solid tumours was demonstrated the equal efficiency of single and multiple fractions radiotherapy in pain relief and recalcification. A significantly higher retrearment rate with single fraction radiotherapy was evident. As the prognosis of patients with multiple myeloma is better these results cannot be transferred directly into the treatment of multiple myeloma. There are only few studies on multiple myeloma radiotherapy and is not clear which regimen is better for multiple myeloma patients.

Key words: Palliative radiotherapy, multiple myeloma, bone metastases.

ĮVADAS

Metastazės kauluose yra dažnos esant išplitusiai onkologinei ligai. Vidutiniškai 50–70 proc. ligonių, kuriems randama metastazių skelete, skundžiasi skausmu, kuriam mažinti skiriama radioterapija. Nuo 1982 m. atliekami randomizuoti klinikiniai tyrimai parodė vienodą vienos frakcijos ir frakcionuoto spindulinio gydymo veiksmingumą, mažinant metastazių sukeltą skausmą.

Vidutiniškai 70 proc. pacientų, sergančių mielomine liga, gydomi spinduline terapija. Taikant radioterapiją, skausmas gali sumažėti 75–100 proc. nuo pradinio lygio [1–4]. Mielominės ligos sukeltų kaulų destrukcijų kalcifikacija po spindulinio gydymo randama 40–60 proc. atvejų [4].

Atlikus randomizuotas klinikines studijas, nustatyta, kad, gydant kaulų skausmus, sukeltus solidinių navikų metastazių, dviem skirtingais radioterapijos režimais (1 × 8 Gy ir 10 × 3 Gy), gydymo poveikis skausmo sumažėjimo ir kaulų destrukcijų kalcifikacijos atžvilgiu yra vienodas, nors, taikant vienos 8 Gy frakcijos gydymą, būna daugiau pakartotinio gydymo atvejų [5, 6]. Medicinos literatūroje aptinkama nedaug studijų, tyrinėjusių skirtingus radioterapijos režimus gydant mielominę ligą bei šių režimų įtaką skausmui malšinti ir kaulų destrukcijų kalcifikacijai.

PALIATYVIOS RADIOTERAPIJOS RANDOMIZUOTI KLINIKINIAI TYRIMAI

Įrodytas radioterapijos veiksmingumas malšinant kaulų metastazių skausmą. Nuo 1982 m. randomizuoti klinikiniai tyrimai įrodė vienos frakcijos (SF) ir dauginių frakcijų (MF) radio-

Milda Rudžianskienė 2003 m. baigė KMU Medicinos fakultetą, 2004 m. – medicinos gydytojo internatūrą, 2008 m. – hematologijos rezidentūrą. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritis: mielominė liga, limfoproliferacinės ligos. Dirba LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikoje gydytoja hematologe, Eivenių g. 2, LT-50009, Kaunas. Šiuo metu yra LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikos doktorantė. El. paštas: mildalietuva@yahoo.com.

Prof. Arturas Inčiūra, onkologas radioterapeutas. 1990 m. baigė Vilniaus universiteto Medicinos fakultetą. 1999 m. apgynė daktaro disertaciją „Endometriumo vėžio kombinuota ir suderinta spindulinė terapija". Spaudoje paskelbė 70 mokslinių straipsnių. Mokslinių tyrimų sritys: dubens organų navikų spindulinė terapija, piktybinių navikų kompleksinis gydymas, brachiterapija. Dirba LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Prof. Elona Juozaitytė, gydytoja onkologė radioterapeutė, LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikos vadovė, 1984 m. baigė Kauno medicinos instituto Gydomąjį fakultetą. 1992 m. apgynė daktaro disertaciją „Metastazių galvos smegenyse spindulinis ir kombinuotas gydymas". Spaudoje paskelbė 185 publikacijas. Mokslinių tyrimų sritys: onkologinių ligų spindulinis gydymas, kompleksinis gydymas, krūties vėžys, priešinės liaukos vėžys.

Viktoras Rudžianskas, 2002 m. baigė KMU Medicinos fakultetą, 2003 m. – medicinos gydytojo internatūrą, 2007 m. – onkologijos radioterapijos rezidentūrą. Mokslinių tyrinėjimų ir domėjimosi sritis: galvos ir kaklo navikinės ligos, brachiterapija. Dirba LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikoje gydytoju onkologu radioterapeutu, Eivenių g. 2, LT-50009, Kaunas. Šiuo metu yra LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinikos doktorantas. El. paštas: wictoras@hotmail.com.

1 lentelė.

Paliatyvios radioterapijos randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatai, esant kaulų metastazėms, sąlygotoms solidinių navikų

Autoriai	Metai	Gydymo režimas	Ligonių skaičius	Bendrasis atsakas (OR) (proc.)		Pilnas atsakas (CR) (proc.)	
				SF	MF	SF	MF
Foro ir kiti [10]	1998	8 Gy vs 15 Gy/3 fr arba 30 Gy/10 fr	75	76	84	n. d.	n. d.
Koswig ir kiti [11]	1999	8 Gy vs 30 Gy/10 fr	107	79	82	31	33
Bone Pain Trial Working Party [12]	1999	8 Gy vs 20 Gy/5 fr arba 30 Gy/10 fr	761	78	78	57	58
Hartsell ir kiti [13]	2005	8 Gy vs 30 Gy/10 fr	898	66	66	15	18
Kaasa ir kiti [14]	2006	8 Gy vs 30 Gy/10 fr	376	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Arnalot ir kiti [15]	2008	8 Gy vs 30 Gy/10 fr	160	75	86	15	13

Santrumpos: SF – vienos frakcijos radioterapija, MF – dauginių frakcijų radioterapija (frakcionuotas spindulinis gydymas), n.d. – nenustatyta.

terapijos vienodą veiksmingumą mažinant skausmą. Dvi, Wu ir bendraautorių [8] ir Sze ir bendraautorių [9] atliktos klinikinių tyrimų metaanalizės, vertinant pilną ir bendrąjį atsaką į spindulinį gydymą, nenustatė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp SF ir MF paliatyvios radioterapijos, nors pakartotinis gydymas dažniau buvo skiriamas pacientams, gydytiems vienos frakcijos radioterapija.

Apžvelgsime randomizuotus klinikinius tyrimus, kuriuose lyginama 8 Gy vienos frakcijos režimas su frakcionuotu 30 Gy/10 frakcijų spinduliniu gydymu. Pagrindinis tikslas buvo įvertinti pilną ir bendrąjį atsaką į radioterapiją, pakartotinio spindulinio gydymo dažnį, patologinių lūžių dažnį, nugaros smegenų suspaudimo dažnį, ūmines šalutines reakcijas.

Foro ir bendraautorių publikuotoje randomizuotoje prospektyviojoje klinikinėje studijoje buvo lyginami trys gydymo režimai: 8 Gy vienos frakcijos gydymas su frakcionuotu gydymo režimu – 15 Gy/3 frakcijas arba 30 Gy/10 frakcijų (1 lentelė). Tyrime dalyvavo 75 ligoniai. Bendrasis atsakas buvo 76 proc. (SF grupėje) ir 84 proc. (MF grupėje); pilnas atsakas šioje studijoje nebuvo vertinamas. Skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas [10].

Koswig ir kiti prospektyviojo randomizuoto klinikinio tyrimo metu lygina 8 Gy vienos frakcijos ir 30 Gy/10 frakcijų veiksmingumą malšinant skausmą ir rekalcifikaciją esant kaulų metastazėms (1 lentelė). Į tyrimą įtraukti 107 ligoniai. Bendrasis analgetinis atsakas buvo 79 proc. SF grupėje, 82 proc. – MF grupėje, pilnas atsakas atitinkamai – 31 ir 33 proc., statistinio skirtumo nenustatyta. Rekalcifikacija statistiškai reikšmingai daugiau nustatyta MF grupėje ($p<0,0001$) [11].

Kitas randomizuotas prospektyvusis III fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 761 ligonis. Buvo lyginamos dvi grupės: vienos frakcijos 8 Gy ir frakcionuotas gydymas (20 Gy/5 frakcijos bei 30 Gy/10 frakcijų) (1 lentelė). Bendrasis atsakas į radioterapiją abiejose grupėse – 78 proc., pilnas atsakas – 58 proc. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, vertinant skausmo sumažėjimą, analgetikų suvartojimą, šalutinių reakcijų pasireiškimą ir išgyvenamumą, nenustatyta [12].

Atliktas dar vienas III fazės prospektyvusis randomizuotas klinikinis tyrimas, kurio metu lygintas 8 Gy vienos frakcijos su 30 Gy/10 frakcijų veiksmingumas gydant skausmingas kaulų metastazes ligoniams, sergantiems krūties arba priešinės liaukos vėžiu (1 lentelė). Tyrime dalyvavo 898 ligoniai. Bendrasis atsakas, vertinant skausmo mažėjimą ir analgetikų suvartojimą, abiejose grupėse buvo 66 proc., pilnas atsakas 8 Gy gydymo grupėje buvo 15 proc, o 30 Gy gydymo grupėje 18 proc. Ūminės šalutinės reakcijos dažnesnės buvo frakcionuoto spindulinio gydymo grupėje – 17 proc., vienos frakcijos grupėje – 10 proc, ($p=0,002$), vėlyvosios šalutinės reakcijos abiejose grupėse buvo retos (4 proc.). Pakartotinis gydymas statistiškai reikšmingai buvo dažnesnis 8 Gy grupėje (18 proc.), 30 Gy grupėje – 9 proc. ($p<0,001$). Išvadose teigiama, kad abu gydymo režimai vienodai veiksmingai mažina skausmą

ir analgetikų suvartojimą, abu gerai toleruojami, tačiau pakartotinis spindulinis gydymas dažnesnis 8 Gy vienos frakcijos grupėje [13].

Skandinavai atliko prospektyvųjį randomizuotą multicentrinį klinikinį tyrimą, kurio metu buvo lyginami 8 Gy vienos frakcijos radioterapija su frakcionuotu 30 Gy/10 frakcijų gydymu (1 lentelė). Tyrėjai pateikia skausmo balo sumažėjimą bei analgetikų suvartojimą ir neišskiria pilno bei bendrojo atsako. Išvadose teigiama, kad vienos frakcijos gydymas gali būti standartiniu paliatyviu gydymu, nes vienodai mažina skausmą ir nėra skirtumo lyginant gyvenimo kokybę, tačiau vienos frakcijos grupėje buvo daugiau pakartotinio gydymo atvejų, patologinių lūžių bei nugaros smegenų suspaudimo atvejų [14].

Arnalot ir bendraautoriai atliko randomizuotą klinikinį tyrimą, kurio metu taip pat lygino 8 Gy vienos frakcijos radioterapiją su frakcionuotu spinduliniu gydymu (30 Gy/10 frakcijų) (1 lentelė). Šiame tyrime dalyvavo 160 ligonių, kuriems pasiektas bendrasis ir pilnas atsakas SF grupėje buvo 75 ir 15 proc.; MF grupėje atitinkamai – 86 ir 13 proc. Ūminės šalutinės reakcijos 8 Gy grupėje nustatytos 12 proc ligonių, 30 Gy grupėje – 18 proc. Statistiškai reikšmingo duomenų skirtumo nenustatyta. Pakartotinio gydymo atvejai 8 Gy grupėje 28 proc. ligonių, 30 Gy grupėje – 2 proc. ($p<0,001$) [15].

Chow ir kiti atliko sisteminę paliatyvios radioterapijos klinikinių tyrimų apžvalgą ir lygino įvairius vienos frakcijos radioterapijos režimus su frakcionuotu gydymu. Iš viso išanalizuota 16 randomizuotų klinikinių tyrimų nuo 1986 m., atliktas jų palyginimas. Skausmo sumažėjimas SF grupėje buvo 58 proc., MF gupėje – 59 proc., pilnas atsakas atitinkamai – 23 ir 24 proc., statistiškai patikimo skirtumo nenustatyta. Vienos frakcijos grupėje buvo daugiau patologinių lūžių ir nugaros smegenų suspaudimo atvejų, bet jie nebuvo statistiškai reikšmingi. Pakartotinio spindulinio gydymo atvejų 2,5 karto daugiau konstatuota vienos frakcijos grupėje ($p<0,00001$). Statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant ūmines šalutines reakcijas grupėse, nenustatyta. Padarytos išvados, kad vienos frakcijos spindulinis gydymas yra toks pat veiksmingas kaip frakcionuota radioterapija mažinant skausmą, sukeliamą kaulų metastazių. Kadangi yra didesnė pakartotinio spindulinio gydymo tikimybė, vienos frakcijos gydymo režimą reikėtų skirti ligoniams, kuriems tikėtinas trumpas išgyvenamumas [16].

Yra įrodymų, kad tam tikroms pacientų grupėms geriau skirti frakcionuotą gydymą. Roos ir bendraautoriai palygino 8 Gy režimą su 20 Gy/5 frakcijas spinduliniu gydymu pacientams, kuriems diagnozuotos metastazės kauluose, skausmas turėjo neuropatinį komponentą. Jie teigia, kad, gydant šiuos pacientus, vienos frakcijos gydymas yra ne toks veiksmingas kaip frakcionuotas (nors statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta) ir rekomenduoja skirti 20 Gy/5 frakcijas, o vienos frakcijos režimą skirti pacientams, kurių tikėtinas išgyvenamumas trumpas, bloga bendroji būklė arba kai gydymo centre yra didelė radioterapijos laukiančių pacientų eilė [17].

PALIATYVIOS RADIOTERAPIJOS TYRIMAI, ATLIKTI SU SERGANČIAISIAIS MIELOMINE LIGA

Mielomine liga sergantiems pacientams paliatyvi radioterapija yra veiksminga gydant skausminį sindromą kaulų destrukcijų vietose, taip pat siekiant išvengti patologinių lūžių arba esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui, navikinėms masėms minkštuosiuose audiniuose bei masėms, besiformuojančioms iš kaulinės destrukcijos. Skausmui mažinti, patologiniams lūžiams išvengti, gydyti nugaros smegenų suspaudimo sindromą taikoma lokali išorinė spindulinė terapija. Jos gydomasis poveikis susijęs su kloniškų vėžinių ląstelių bei cheminių skausmo mediatorių sumažėjimu. Radioterapija sukelia žūtį jautrių uždegiminių ląstelių, kurios aptinkamos kaulų destrukcijų aplinkoje ir slopina cheminių skausmo mediatorių išsiskyrimą, kartu slopindama uždegiminių citokinų kaskadą, vėliau kai sunaikinamos vėžinės ląstelės, jų vieta užsipildo osteoblastais ir prasideda rekalcifikacijos procesas [18]. Taip analgetinis veikimas pasireiškia iškart po radioterapijos, o rekalcifikacija atsiranda vėliau. Mielomine liga sergantiems pacientams bendrasis analgetinis atsakas į radioterapiją – 75–100 proc. [1–4], o rekalcifikacija po spindulinio gydymo atsiranda 40–60 proc. atvejų [4].

Remiantis aukščiau aprašytų randomizuotų klinikinių tyrimų duomenimis, paliatyvi radioterapija yra veiksminga mažinant skausmą arba išvengiant patologinių lūžių, ligoniams, kuriems diagnozuotos solidinių navikų metastazės. Tačiau tokie tyrimai su sergančiaisiais mielomine liga neatlikti. Medicinos literatūroje galima rasti keletą retrospektyviųjų studijų, nagrinėjusių radioterapijos įtaką skausmo mažinimui, rekalcifikacijai bei motorinės funkcijos pagerėjimui, gydant nugaros smegenų suspaudimo sindromą.

1980 m. publikuotoje retrospektyviojoje studijoje Mill ir bendraautoriai įrodė gerą analgetinį poveikį 116 sergančiųjų mielomine liga, kurie buvo gydyti 15–20 Gy sumine doze. Bendrasis atsakas – 91 proc., pilnas atsakas – 21 proc. (2 lentelė). Tačiau autoriai neanalizavo analgetinio atsako, taikant skirtingus spindulinio gydymo režimus bei analgetikų suvartojimo [19].

2 lentelė.

Paliatyvios radioterapijos retrospektyviųjų studijų rezultatai mielomine liga sergantiems pacientams

Autoriai	Metai	Skirta suminė dozė	Apšvitintų vietų skaičius	Bendrasis atsakas (OR) (proc.)	Pilnas atsakas (CR) (proc.)
Mill ir kiti [19]	1980	15–20 Gy	116	91	21
Adamietz ir kiti [2]	1991	30 Gy	70	39,6–80	n.d.
Leigh ir kiti [1]	1993	3–60 Gy	306	91	26
Minowa ir kiti [3]	1996	4–60 Gy	53	92	n.d.
Mose ir kiti [4]	2000	18–45 Gy	71	85	34,3
Yaneva ir kiti [20]	2006	17–20 Gy	87	89,6	26,9
Stolting ir kiti [7]	2008	2–60 Gy	272	85,3,	22,2.
Balducci ir kiti [21]	2010	16–50 Gy	52	91	51,2

Kita retrospektyvioji studija, kurios metu buvo gydyta 70 sergančiųjų mielomine liga, analizavo analgetinį radioterapijos, skiriamos kartu su chemoterapija (melfelanu ir prednizolonu) poveikį. Autoriai pilną atsaką į spindulinį gydymą apibrėžė kaip skausmo sumažėjimą apšvitintoje vietoje, kurioje pilnas atsakas – 80 proc. ligonių, kartu gydytų ir chemoterapija. Ligoniams, kuriems chemoterapija neskirta, pilnas atsakas tesiekė 39,6 proc. (2 lentelė). Išvadose autoriai teigia, kad analgetinis atsakas yra geresnis kartu skiriant sisteminį gydymą, kad atsako trukmė yra ilga tik skiriant atitinkamai didelę spindulių dozę [2].

Leigh ir kitų publikuotoje retrospektyviojoje studijoje, kurioje dalyvavo 101 sergantysis mielomine liga. Sergantiesiems buvo skiriama nuo 3 iki 60 Gy suminė dozė (2 lentelė). Didinant dozę, atsako didėjimo neužfiksuota, tačiau autoriai išskiria 10 Gy dozę, kuri paprastai suteikia optimalų paliatyvų poveikį su minimaliu toksiškumu. Bendrasis nuskausminimo atsakas buvo 91 proc, o pilnas atsakas – 26 proc. Šios studijos metu buvo gydytos aštuonios destrukcijos su gresiančiais lūžiais, dviejose iš šių vietų per pirmąsias tris savaites nuo radioterapijos pabaigos įvyko patologiniai lūžiai [1].

Minowa ir bendraautorių atliktoje retrospektyviojoje studijoje dalyvavo 29 sergantieji mielomine liga, jiems buvo gydytos 53 kaulų destrukcijos (2 lentelė). Skirta nuo 4 Gy iki 60 Gy suminė dozė. Bendrasis atsakas siekė 92 proc., neurologinis pagerėjimas konstatuotas 75 proc. ligonių. Ilgesnis analgetinis atsakas užfiksuotas skyrus didesnes sumines dozes – 40–42 Gy, kai frakcijos dozė buvo 2 Gy [3].

Mose ir kiti retrospektyviojoje studijoje tyrė 42 sergančiuosius mielomine liga, kuriems buvo skirta radioterapija į 71 vietą (2 lentelė). Vidutinė spindulių dozė buvo 36 Gy (18–45 Gy). Jie tyrė analgetinį atsaką (pagal ligonio skausmo vertinimą balais ir analgetikų suvartojimą), rekalcifikaciją (pagal rentgenonuotraukas prieš ir po radioterapijos) bei neurologinį pagerėjimą esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui (pagal Findlay klasifikaciją). Bendrasis analgetinis atsakas – 85 proc., pilnas – 34,3 proc., skausmas atsinaujino 8,8 proc. ligonių. Rekalcifikacija po spindulinio gydymo siekė 46,4 proc., nugaros smegenų suspaudimo simptomai regresavo 53,8 proc. ligonių. Kartu skiriama chemoterapija (melfelanas ir prednizolonas) ir ligonio funkcinė būklė pagal Karnofskio indeksą > 70 proc. turėjo reikšmingą įtaką teigiamam atsakui į gydymą. Kartu skiriamas sisteminis gydymas sustiprina skausmo malšinamąjį poveikį ir rekalcifikaciją [4].

Kitoje retrospektyviojoje studijoje ligoniai gydyti dviem radioterapijos režimais: 8,5 Gy × 2 frakcijos ir 4 Gy × 5 frakcijos (2 lentelė). Bendrasis skausmo malšinamasis atsakas buvo 89,6 proc., pilnas atsakas – 26,9 proc. Ligoniams, kuriems buvo nugaros smegenų suspaudimo sindromas, motorinė funkcija pagerėjo 78,4 proc. Skausmas gydytose vietose atsinaujino 11,5 proc. ligonių per pirmuosius 2–8 mėn. po radioterapijos. Statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant išgyvenamumo kreives ligonių, gydytų radioterapija, ir tų, kuriems radioterapija nebuvo skirta, nerasta. Taip pat ligonių, gydytų skirtingais radioterapijos režimais, išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė [20].

Dar viena retrospektyvioji studija, kurioje buvo vertinamas radioterapijos analgetinis poveikis ir rekalcifikacija, publikuota Stolting ir bendraautorių (2 lentelė). Studijoje dalyvavo 138 ligoniai, iš jų mielomine liga sirgo 112 ligonių, kiti 26 sirgo solitarine plazmocitoma. Radioterapija skirta į 272 vietas, suminė dozė varijavo nuo 4 Gy iki 60 Gy. 122 ligoniai (88,4 proc.) buvo gydyti radioterapija ir chemoterapija. Bendrasis analgetinis atsakas siekė 85,3 proc., pilnas – 22,2 proc. Analgetiniam poveikiui reikšmingi parametrai buvo amžius < 60 metų, bendra dozė > 30 Gy, vienetinės dozės < 4–10 Gy, frakcijų skaičius > 10 frakcijų, nepertraukiamas gydymas ir kraujo kamieninių ląstelių transplantacija. Rekalcifikacija po spindulinio gydymo konstatuota 44,7 proc. ligonių. Tam įtakos turėjo amžius < 60 metų, bendra dozė ≥ 50 Gy, pirma ligos stadija pagal Durie Salmon klasifikaciją, viena kauline destrukcija,

frakcijų skaičius > 25 frakcijos, kartu skiriama ir chemoterapija, radioterapija skiriama vieną kartą per dieną penkis kartus per savaitę. Išvadose teigiama, kad ligonius, kuriems nustatyta bloga prognozė, kurių bloga funkcinė būklė, turi dauginių kaulų destrukcijų, galima gydyti trumpais spindulinio gydymo kursais, o ligonius, kurių funkcinė būklė gera, išgyvenamumo tikimybė > 1 metų, yra gresiantis lūžis destrukcijos vietoje reikėtų gydyti didesnėmis dozėmis (40–50 Gy) dėl geresnio skausmo malšinamojo poveikio bei rekalcifikacijos [7].

Balducci ir kiti publikavo retrospektyviąją analizę, kurioje 42 mielomine liga ir 10 plazmocitoma sergančių ligonių gydyti spinduliniu gydymu. Skirta vidutinė 38 Gy radioterapijos dozė (16–50 Gy) (2 lentelė). Bendrasis analgetinis poveikis buvo 91 proc., pilnas – 51,2 proc., be to, ir mažiau suvartota analgetikų. Rekalcifikacija po spindulinio gydymo konstatuota 50 proc. atvejų ir nė vienam ligoniui po radioterapijos nereikėjo stabilizuojančios ortopedinės operacijos. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadą, kad anksti skiriama radioterapija padeda išvengti patologinių lūžių [21].

Rades ir bendraautoriai publikavo retrospektyviąją studiją, kurioje analizuoti 172 sergančiųjų mielomine liga duomenys, ligoniams radioterapija skirta nugaros smegenų suspaudimo sindromui gydyti. Buvo lyginamos motorinės funkcijos, skiriant trumpą spindulinio gydymo kursą (8 Gy × 1 frakcija arba 4 Gy × 5 frakcijos, n=61) ir ilgą spindulinio gydymo kursą (3 Gy × 10 frakcijų, 2,5 Gy × 15 frakcijų arba 2 Gy × 20 frakcijų, n=111). Motorinė funkcija pagerėjo 52 proc. ligonių, be pokyčių – 45 proc., pablogėjo – 2 proc. Iš 70 ligonių, kurie prieš radioterapiją negalėjo vaikščioti, 33 ligoniai (47 proc.) per 4 mėn. pradėjo vaikščioti, iš jų 35 proc. buvo po trumpo spindulinio gydymo kurso, 52 proc. po ilgo spindulinio gydymo kurso (p=0,47). Gydymas 3 Gy × 10 frakcijų vertintas kaip veiksmingiausias [22].

Radioterapija neturi įtakos mielomine liga sergančių ligonių išgyvenamumui, bet yra veiksmingas paliatyvios pagalbos būdas siekiant numalšinti skausmą, išvengti gresiančio patologinio lūžio kaulų destrukcijos vietoje, gydant nugaros smegenų suspaudimo sindromą. Kokį spindulinio gydymo režimą pasirinkti lieka neaišku. Reikalingos klinikinės studijos, kurios palygintų skirtingus radioterapijos frakcionavimo režimus gydant mielomine liga sergančius pacientus ir vertintų jų gyvenimo kokybę, analgetinį poveikį, motorinę funkciją, kalcifikaciją destrukcijų vietose.

APIBENDRINIMAS

Nuo 1986 m. atliktuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose lygintas vienos frakcijos ir dauginių frakcijų spindulinis gydymas, skiriamas esant į solidinių navikų metastazių kauluose, nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo mažinant skausmą, išvengiant patologinių lūžių arba gydant nugaros smegenų suspaudimo sindromą [11–16]. Vienos frakcijos gydymo grupėje konstatuota didesnė pakartotinio spindulinio gydymo tikimybė [11–16]. Atlikta nedaug studijų, tyrinėjančių skirtingų radioterapijos režimų poveikį mielominės ligos sukeltoms kaulų destrukcijoms, spindulinio gydymo įtaką skausmo malšinimui ir kaulų destrukcijų kalcifikacijai.

Radioterapija, gydant kaulų metastazes arba mielominės ligos sukeltas kaulų destrukcijas, skiriama paliatyviam gydymui, siekiant pagerinti ligonio gyvenimo kokybę. Chemoterapinis gydymas ligoniui turi būti skiriamas norint kontroliuoti navikinę ligą. Siekiant geresnio paliatyvaus gydymo poveikio, kartu gali būti skiriami analgetiniai vaistai, bifosfonatai, ortopedinės priemonės ir chirurginis gydymas.

Pagrindinis radioterapijos tikslas – sukelti skausmo malšinamąjį poveikį, kuris klinikinėse studijose apibrėžiamas kaip pilnas arba dalinis atsakas. Iki 2002 m. atliktuose klinikiniuose tyrimuose vartoti skirtingi pilno ir dalinio atsako apibrėžimai, todėl tada atliktas studijas sunku lyginti ne tik dėl heterogeniškų ligonių grupių bet ir dėl skirtingų atsako apibrėžimų. 2002 m. Tarptautinė metastazių kauluose konsensuso Darbo grupė (angl. *International Bone Metastases Consensus Working Party*) suformulavo pilno ir dalinio atsako apibrėžimus, kurie būtų vartojami radioterapijos klinikiniuose tyrimuose. Pilno ir dalinio atsako apibrėžimai:

- Pilnas atsakas (CR) yra tada, kai apšvitintoje vietoje skausmo balas dešimtbalėje skalėje lygus nuliui, o ligonis nevartoja analgetinių preparatų.
- Dalinis atsakas (PR) yra tada, kai apšvitintoje vietoje dešimtbalėje skalėje skausmas sumažėja dviem ar daugiau balų, o analgetikų sumažinama 25 proc. arba daugiau nestiprėjant skausmui [16].

Hartsell ir kiti, taikydami CR ir PR kriterijus, vertino spindulinio gydymo veiksmingumą [13]. Jų duomenimis, bendrasis atsakas (OR) siekė 49 proc., o pilnas atsakas – 17 proc. [13]. van der Linden ir bendraautoriai, atlikę olandų kaulų metastazių klinikinio tyrimo pakartotinę analizę, nustatė, kad OR buvo 72 proc., PR – 14 proc. [5]. Šiose studijose, kai vartojami konsensuso pateikti CR ir PR apibrėžimai, gaunamas mažesnis atsako procentas nei kituose klinikiniuose tyrimuose, kai atsakas į spindulinį gydymą vertinamas pagal ligonio skausmo vertinimą balais.

Šiuose bei kituose klinikiniuose tyrimuose, kur buvo lygintas SF ir MF veiksmingumas

gydant skausmingas kaulų metastazes, pilnas ir bendras analgetinis atsakas į radioterapiją, patologinių lūžių dažnis, nugaros smegenų suspaudimo dažnis, ūminės šalutinės reakcijos tarp grupių nesiskyrė. Vienos frakcijos radioterapijos grupėje buvo daugiau pakartotinio spindulinio gydymo epizodų. Todėl galima teigti, kad SF spindulinis gydymas yra toks pat veiksmingas kaip MF gydymas.

Gydant ligonius, kuriems yra skausmingos kaulų destrukcijos, atsiradusios dėl mielominės ligos, spindulių dozė, sukelianti analgetinį poveikį, yra diskutuotina. Skausmas sumažėja vidutiniškai nuo 10–20 Gy dozės [1, 19]. Keletas atliktų studijų nerodo jokio reikšmingo skirtumo tarp vienos 6–10 Gy frakcijos dozės ir frakcionuoto spindulinio gydymo režimų, kur bendros dozės yra didesnės [1, 11, 19]. Tačiau Minowa ir bendraautorių atlikta studija parodė, kad pasiekti pilną analgetinį atsaką reikalingos didesnės dozės (40–42 Gy) [3]. Vokiečių atlikto retrospektyviojo tyrimo duomenimis, mielominės ligos metu analgetinis atsakas pasiekiamas vidutiniškai skiriant 40 Gy dozę, o pilnas atsakas ir analgetinių vaistų vartojimo nutraukimas pasiekiamas skiriant 50–60 Gy dozę [7]. Anksti analgetinis poveikis pasireiškia skiriant ir dideles vienkartines dozes [7]. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadas, kad, esant pažengusiai ligai, blogai funkcinei ligonio būklei, blogai ligos prognozei, galima gydyti viena didele frakcija arba trumpais spindulinio gydymo kursais, o ligonius, kurių funkcinė būklė gera, išgyvenamumo tikimybė > 1 metų, yra gresiantis lūžis destrukcijos vietoje reikėtų gydyti didesnėmis dozėmis (40–50 Gy) siekiant geresnio skausmą malšinamojo poveikio bei rekalcifikacijos [7].

Medicinos literatūros duomenimis, sergant mielomine liga, kaulo reminalizacijos procesas po spindulinio gydymo galimas iki 40–60 proc. ir iki 80 proc. apšvitintos vietos stabilumo padidėjimas [4]. Balducci ir bendraautoriai pabrėžia radioterapijos svarbą rekalcifikacijai, nes, jų tyrimo duomenimis, rekalcifikacija konstatuota 50 proc. ligonių ir nė vienam po spindulinio gydymo nereikėjo chirurginės intervencijos [21]. Todėl norint išvengti patologinių lūžių ir chirurginio gydymo radioterapija reikalinga skirti kuo anksčiau.

Apibendrinus galima teigti, kad radioterapija yra labai veiksmingas paliatyvus gydymas, skiriamas solitarinių navikų sukeltoms metastazėms ir mielominės ligos sąlygotoms kaulų destrukcijoms gydyti. Spindulinis gydymas mažina skausmą, apsaugo nuo kaulinės destrukcijos vietoje gresiančio patologinio lūžio, gerina motorinę funkciją, esant nugaros smegenų suspaudimo sindromui, o kartu pagerina gyvenimo kokybę. Deja, kol kas neaišku, koks spindulinio gydymo režimas tinkamiausias mielomine liga sergantiems pacientams. Tam reikalingos klinikinės studijos.

Gauta: 2012 09 21
Priimta spausdinti: 2012 09 24

LITERATŪRA

1. *Leigh BR, Kurtts TA, Curtis FM, Matzner MB, Shimm DS.* Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:801–4.
2. *Adamietz IA, Schober C, Schulte RW, Peest D, Renner K.* Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. Radiother Oncol 1991; 20:111–6.
3. *Minowa Y, Sasai K, Ishigaki T, Nagata Y, Hiraoka M.* Palliative radiation therapy for multiple myeloma. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1996;56:1056–60.
4. *Mose S, Pfitzner D Rohn A, Nierhoff C, Schiemann M, Bottcher HD.* Wertigkeit der Radiologie in der Behandlung des multiplen Myeloms. Strahlenther Oncol 2000;176:506–12.
5. *van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA et al.* Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:528–537.
6. *Foro AP, Fontanals AV, Galceran JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR et al.* Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008 Nov 89(2):150–5.
7. *Stolting T, Knauerhase H, Klaustke G, Kundt G, Fietkau R.* Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmocytoma. Strahlenther Oncol 2008;184:465–72.
8. *Wu JSY, 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: 594–605
9. *Sze WM, Shelley M, Held I, Wilt TJ, Mason MD.* Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy : A systematic review of randomized trials. Clin Oncol 2003; 15:345–352;
10. *Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz A, Valls A.* Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy: preliminary results. Oncologia 1998; 21: 55–60.
11. *Kaswig S, Budach V.* Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol. 1999 Oct;175(10):500–8.
12. *Bone Pain Trial Working Party.* 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow–up. Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol 1999; 52:111–21.
13. *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 Jun 1;97(11):798–804.
14. *Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M et al.* Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 2006; 79:278–84.
15. *Arnalot PF, Fontanals AV, Galceran JC, Lynd F, Latiesas XS, Dios NR et al.* Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89:150–5.
16. *Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM.* Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol. 2007; 25(11):1423–36.
17. *Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH et al.* Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans–Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiother Oncol 2005; 75:54–63.
18. *Vokaer LA, Boteberg T.* Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. Int J Dev Biol Phys 2004; 48:599–606.
19. *Mill WB, Griffith R.* The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumours. Cancer 1980; 45: 647–52.
20. *Yoneva MP, Goranova–Marinova V, Goranov St.* Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. J BUON 2006; 11 (1): 43–48.
21. *Balducci M, Chiesa S, Manfrida S, Rossi E, Za T, Frascino V et al.* Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long–term experience. Strahlenther Onkol. 2011 Feb;187(2):114–9. Epub 2011 Jan 24.
22. *Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T et al.* Short–course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64(5): 1452–7.

UDC 575
DOI: 10.2298/GENSR1402455R
Original scientific paper

THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF IL-6 AND IL-10 CYTOKINE ON PAIN SEVERITY AND PAIN RELIEF AFTER RADIOTHERAPY IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH PAINFUL BONE DESTRUCTIONS

Milda RUDZIANSKIENE[1], Arturas INCIURA[1], Elona JUOZAITYTE[1], Rolandas GERBUTAVICIUS[1], Renata SIMOLIUNIENE[2], Rasa UGENSKIENE[1], Danguole RAULINAITYTE[1], Viktoras RUDZIANSKAS[1], Greta Emilia KIAVIALAITIS[3]

[1]Oncology Institute of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
[2]Department of Physics, Mathematics and Biophysics of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
[3]Department of Anesthesiology, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Rudzianskiene M., A. Inciura, E. Juozaityte, R. Gerbutavicius, R. Simoliuniene, R. Ugenskiene, D. Raulinaityte, V. Rudzianskas, G. E-Kiavialaitis (2014): *The role of single nucleotide polymorphism of Il-6 and Il-10 cytokine on pain severity and pain relief after radiotherapy in multiple myeloma patients with painful bone destructions-*. Genetika, Vol 46, No. 2, 455-469.

Multiple myeloma (MM) cells interact with bone marrow stromal cells stimulating transcription and secretion of cytokines like IL-6 and IL-10, which are implicated in the progression and dissemination of MM. Regulation of cytokines secretion is under genetic control through genetic polymorphisms in their coding and promoter sequences. It seems that single nucleotide polymorphism (SNP) in the promoter region of various genes may regulate the plasma concentrations of cytokines. Cytokines could be also hypothesized to function as pain modulators as peripheral nociceptors are sensitized by cytokines. The aim was to determine if the SNP of IL-6 and IL-10 cytokines could influence the analgesic response of radiotherapy in the treatment of painful bone destructions in MM patients. 30 patients (19 women and 11 men, median age: 67 years) with MM and painful bone destructions were treated with palliative radiotherapy. Pain was evaluated according to the visual analogue scale and analgesics intake. Pain scores and analgesics use were measured prior to radiotherapy as well as 4, 12 and 24 weeks afterward. Opioid

Corresponding author: Milda Rudzianskiene, Oncology Institute of Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, Kaunas, 50009, Lithuania, Tel. 00370 37 326954, Fax. 00370 37 326413, E-mail: mildalietuva@yahoo.com

analgesics were converted to the morphine-equivalent daily dose (MEDD). Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and IL-6 and IL-10 gene promoter polymorphisms were analysed with polymerase chain reaction. 60% of patients reported severe pain prior to radiotherapy, which decreased to 13% at the first follow-up visit ($p < 0.001$). The MEDD on admission to the hospital was 75 mg/day which decreased to 46 mg/day at the first follow-up visit ($p = 0.033$). A significant parameter in pain relief was: age < 65 years ($p=0.029$). We analysed 6 SNPs in the gene promoter region of IL-6 (-597 G/A, -572 G/C, -174 G/C) and IL-10 (-592 A/C, -819 C/T, -1082 A/G) as well as their relation with pain severity and analgesic consumption. Patients who are IL-10 -1082 A/G carriers are prone to respond better to radiotherapy than other patients ($p<0.05$). A borderline association was noted for patients who are IL-6 -597 A/A and G/G carriers - assumed to be at higher risk for severe pain prior to radiotherapy ($p=0.07$) while for patients who are IL-10 -1082 A/A carries: the median pain score decreased faster ($p=0.08$). Patients with genotypes IL-6 -597 A/A and IL-6 -174 C/C required a smaller dose of opioids ($p=0.06$). SNP of IL-6 and IL-10 cytokines can influence the analgesic response of radiotherapy. Patients with genotype IL-10 -1082 A/G respond better to radiotherapy.

Key words: Multiple myeloma, single gene polymorphism, pain relief.

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell neoplasm derived from an early precursor of B cell lineage characterized by anaemia, renal impairment, painful bone destructions and hypercalcaemia. The growth of MM cells is dependent on a complex interaction between growth factors, adhesion molecules, plasma cells and bone marrow stromal cells. MM cells interact with bone marrow stromal cells stimulating transcription and secretion of cytokines, which are implicated in the progression and dissemination of MM. The role of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) is well established in MM pathogenesis (LAUTA 2001, ZHENG *et al*, 2008, KLEIN *et al,* 1999, LAUTA 2003, URBANSKA-RYS *et al*, 2000).

IL-6 is a cytokine produced by different cells: leukocytes, adipocytes, endothelial cells, fibroblasts, and myocytes. It plays a role in the pathogenesis of inflammation, autoimmune and lymphoproliferative diseases. IL-6, which is produced via an autocrine mechanism by MM cells itself, is one of the most important cytokines that contributes to MM cells survival and proliferation, whereas the paracrine mechanism is believed to be involved in the production of IL-6 in a microenvironment in the bone marrow (LAUTA 2001, LAUTA 2003). Production control of IL-6 may be exerted by other interleukins such as Interleukin-1beta (IL-1β) and IL-10 as well (ZHENG *et al,* 2008).

IL-10 is a cytokine produced by macrophages, T cells, B cells, natural killer cells and mast cells (ZHENG *et al.* 2001). IL-10 is described as the most potent factor of B-cell differentiation and an important growth factor of MM cells (LU *et al.* 1995) associated by the induction of an oncostatin M autocrine loop (Gu *et al.* 1996).

Increased serums levels of IL-6 and IL-10 are observed in MM patients. High serum level of IL-6 correlate with the stage of MM and degree of bone destruction (DUVILLARD *et al.* 1995). Thus, IL-6 is considered to be an important prognostic factor in MM patients and as

increased serum levels of IL-6 levels have been associated with a poor prognosis (LAUTA. 2003). High serum levels of IL-10 correlate with progressive MM disease (WIERZBOWSKA *et al.* 1999). Furthermore, higher serum IL-10 levels correlates with higher IL-6 levels in MM patients (URBANSKA-RYS *et al.* 2000).

Regulation of cytokine secretion is under genetic control through genetic polymorphisms in their promoter sequences. It seems that single nucleotide polymorphism (SNP) in the promoter region of the IL-6 gene at position -174 may regulate the plasma concentrations of IL-6 (BENNERMO *et al.* 2004, ENDLER *et al.* 2004). The CC genotype is considered to be a low producer and GG genotype a high producer of IL-6 (ZHENG *et al*, 2008, OLOMOLAIYE *et al.* 1998). The IL-10.G genotype 136/136 is associated with most increased secretion of IL-10 among patients with MM (ZHENG *et al*, 2001). But there was no relation between SNP at the position -1082, -819 or -592 and the disease expression (ZHENG *et al*, 2001, MAZUR *et al.* 2005).

Peripheral nociceptors are sensitized by cytokines that are produced in response to cancer or its cytostatic treatment. Cytokines released by activated glial cells, cause hyper excitability in pain transmitting neurons, increase the release of substance P and excitatory amino acids from presynaptic terminals triggering a high pain response (WATKINS *et al.* 2005, WATKINS *et al.* 1995, WATKINS *et al.* 1994). Cytokines could be also hypothesized to function as pain modulators. This is one of the main direct mechanisms leading to hyperalgesia in chronic disease (JUNGER *et al.* 2000). An analytic literature review revealed some studies that suggest variants in cytokines genes, which could explain the individual variations in reported pain severity and analgesic response among cancer patients (REYES-GIBBY *et al.* 2013, REYES-GIBBY *et al.* 2009, REYES-GIBBY *et al.* 2008, REYES-GIBBY *et al.* 2007, MCCANN *et al.* 2012, ILLI *et al.* 2012, SVETLIK *et al.* 2013, REYES-GIBBY *et al.* 2009, RAUSCH *et al.* 2010). The aim of this study was to determine if the SNP of IL-6 and IL-10 cytokines could influence the analgesic response of radiotherapy in the treatment of painful bone destructions in MM patients.

MATERIALS AND METHODS

Patient's characteristics

30 patients (19 women and 11 men, median age: 67 years, 51 – 83 years) with multiple myeloma and painful bone destructions were enrolled into the study, which was conducted at the Department of Oncology and Haematology at the Hospital of Lithuanian University of Health Science from September 2012 until September 2013. According to the Durie and Salmon staging system (DURIE *et al.* 1975) three patients (10%) with stage II and 27 (90%) patients with stage III MM (disease) were classified. Fifteen (50%) patients were identified with IgG type M protein, 7 (23%) patients for IgA type and 8 (27%) patients with light chains type MM. Inclusion criteria: patients diagnosed with symptomatic multiple myeloma, proved by histological data, electrophoresis and immunofixation of serum and urine as well as patients, with bone destructions verified by bone X-ray, computed tomography (CT) resulting in subjective pain perception or an impending fracture accompanied by a Karnofsky Index above 40 were included. Exclusion criteria: patients with bone metastases from solid tumors, patients with solitary plasmacytoma, patients who had previously received irradiation to the same site of destruction site, and patients of poor health state were excluded from the study. Patients with painful bone destructions were treated with palliative radiotherapy. They were randomized into two arms: 12 (40%) patients received 8 Gy in a single fraction regimen and 18 (60%) patients were treated

with 30 Gy in a 10 fractions regimen. Twenty two (73%) irradiated sites included the spinal column, 5 (17%) the pelvic bone and 3 (10%) the extremities. 28 patients (93%) were treated with concurrent chemotherapy. Surgery was performed prior to radiotherapy for 9 (30%) patients. Patient's characteristics are shown in Table 1a,b and c.

Table 1a.Patients characteristics.

Characteristics	N = 30	%
Sex		
Male	11	37
Female	19	63
Age (years)		
Range	51 - 83	
Median	67	
Clinical stage (Durie and Salmon)		
II	3	10
III	27	90
Karnofsky Index (%)	50 - 80	
Median	60	
Paraprotein		
IgG	15	50
IgA	7	23
Light chain	8	27

SE: standard error of mean

Table 1b.Patients characteristics.

Characteristics	N = 30	%
Irradiated sites		
Spinal vertebrae	22	73
Pelvic bone	5	17
Extremites	3	10
Surgery		
Yes	9	30
No	21	70
Concurrent chemotherapy		
Yes	28	93
No	2	7
Pain score at admission		
2-4	5	17
5-7	7	23
8-10	18	60
Pain medication	%	
Non-opioids	4	13
Opioids	26	87

SE: standard error of mean

Table 1c.Patients characteristics.

Characteristics	N = 30	%
Opioids dose (mg/day)		
Mean	71	
Range	10 - 260	
Radiotherapy regimen		
8 Gy one fraction	12	40
30 Gy in 10 fractions	18	60

SE: standard error of mean

Pain was evaluated according to the visual analogue scale (VAS) with scale endpoints ranging from 0 (no pain at all) to 10 (worst imaginable pain) (JENSEN *et al*. 1986). Pain scores ≤ 4 were classified as mild, 5 – 7 as moderate and ≥ 8 as severe (CHOW *et al*. 2006). Pain scores and analgesics use were measured prior to initiation of treatment and at 4, 12 and 24 weeks after radiotherapy. Medication was classified into two groups: non-opioids and opioids. Opioid analgesics were converted to the morphine-equivalent daily dose (mg/day) (SELBY and YORK PALLIATIVE CARE TEAM and PHARMACY GROUP, 2011).

Genotyping of IL-6 and IL-10 Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes with the help of an commercially available DNA extraction kit (GeneJet Genomic DNA Purification kit, Thermo Fisher Scientific), following the manufacturer's instructions. IL-6 and Il-10 gene promoter polymorphisms were analysed with polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay (PCR-RFLP).

IL-6 gene region including -597 G/A and -572 G/C polymorphic sites were amplified by using primers reported by K. Snoussi et al. (SNOUSSI *et al*. 2005). Earlier described PCR conditions were slightly modified. Briefly, PCR reaction was carried out in a total volume of 25 µl containing 1x DreamTaq standard buffer, template DNA, 1.2 µM of each primer, 4.0 mM MgCl2, 200 µM of each dNTP and 0.65 U of DreamTaq DNA polymerase (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) with annealing at 58 °C. The amplicon was then digested either by FokI or MbiI restriction endonucleases (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) for the detection of -597 G/A and -572 G/C polymorphisms, respectively. The length of the fragments was as indicated by K. Snoussi et al. (SNOUSSI *et al.* 2005). The primer sequences for IL-6 gene -174 G/C polymorphism was as described by C.R. Duch et al. (DUCH *et al*. 2007). The PCR conditions were set according to the protocol presented above with different annealing temperature of 59 °C. NlaIII restriction endonuclease was used for Il-6 -174 G/C genotyping. The fragments were separated electrophoretically using 2% agarose gel containing ethidium bromide.

Il-10 gene promoter polymorphisms were analyzed as reported by J. Liu *et al* (LIU *et al*. 2011). For -819 C/T and -592 C/A polymorphisms the same reaction mixture composition was used. Briefly, PCR reaction was carried out in a total volume of 25 µl containing 1x DreamTaq standard buffer, template DNA, 0.24 µM of each primer, 200 µM of each dNTP and 1.25 U of DreamTaq DNA polymerase (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) with annealing at 58 °C and 63 °C for -819 C/T and -592 C/A polymorphisms, respectively. The PCR reaction conditions for Il-10 gene -1082 G/Apolymorphism were slightly modified by adding 4.0 mMMgCl2, 4% DMSO and changing anealing temperature to 54°C. Il-10 gene -1082 G/A, -819

C/T and -592 C/A polymorphisms were analyzed using MnlI, MaeIII and RsaI restriction endonuclease, respectively. The results were visualized on 3% agarose gel containing ethidium bromide.

Statistical analysis

Statistical data analysis was performed by using the IBM SSPS Statistics 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were indicated to summarize patients' characteristics (Table 1). Chi squared test and Fisher's Exact test were used for identification of small expected frequencies permitting comparison regarding proportions of pain reduction among groups created by socio-demographic and clinical characteristics. The logistic regression was used to evaluate associations between severe pain status or pain relief, demographic and clinical variables and different genotypes (Table 2 and Table 3). The Chi squared test (Fisher's Exact test (or Chi square exact test) for small expected frequencies was used to compare pain severity proportions among different genotype groups. McNemar test was used to compare paired proportions of pain severity. The Mann-Whitney U test was used for evaluation of pain score differences and analgesic consumption between two independent genotype groups and the Kruskal-Wallis test was used for the three independent genotype groups.). Differences between compared characteristics were taken as statistically significant if p-value <0.05.

The study protocol was prepared in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Lithuanian Regional Research Ethics Committee and State Data Protection Inspectorate.

RESULTS

Sixty percent (18/30) of the patients reported severe pain (>7/10) on admission to the hospital which decreased to 13% (4/30) after one month at the first follow up visit (McNemar p <0.001). The Mean Morphine Equivalent Daily Dose (MEDD) on admission to the hospital was 75 mg/day (range 10 – 260 mg/day, median 60) which decreased to 46 mg/day (range 0 – 140 mg/day, median 15) at the first follow up visit after radiotherapy (Wilcoxon p = 0.033). A significant parameter in pain relief was: age < 65 years (p=0.029). Other investigated parameters (sex, paraprotein, stage of disease, concurrent chemotherapy, Karnofski Index, hemoglobin level, radiotherapy dose) were insignificant.

Higher pain scores were more prevalent among younger patients (<65 years), in men than in women, among those with third stage of myeloma and with lower Karnofsky Index (<60%) as well as among those patients with IgA and light chains multiple myeloma (Table 2). Unfortunately results were statistically not significant due to low sample size. Greater pain relief was observed in patients with IgG type multiple myeloma, in men than in women, in patients treated with 30 Gy radiotherapy regimen, among patients with poor health status (Karnofski Index <60%) and as well as in those with a higher hemoglobin level (>10 g/dL). Due to low sample size results are not statistically significant (Table 3).

Table 2. Pain severity in patients with multiple myeloma.

Variable	Pain severity Severe/non severe	OR (95% CI)	p
Sex			
Male*	6/5	1.40 (0.24-8.16)	0.7
Female	12/7		
Age (years)			
<65	6/5	1.69 (0.21-13.75)	0.6
≥ 65*	12/7		
Clinical stage (Durie and Salmon)			
II*	1/2	3.87 (0.24-63.15)	0.3
III	17/10		
Karnofsky Index (%)			
<60%	9/3	3.8 (0.55-26.43)	0.2
≥60%*	9/9		
Paraprotein			
IgG*	9/6	1.55(0.24-10.11)	0.6
IgA and light chain	9/6		

*Reference group

Table 3.Pain relief in patients with multiple myeloma

Variable	OR (95% CI)	p
Sex		
Male	1.09 (0.08-14.16)	0.9
Female*		
Radiotherapy regimen		
30 Gy	5.28 (0.57-48.74)	0.14
8 Gy*		
Hemoglobin level (g/dL)		
≤10*	1.83 (0.16-20.81)	0.6
>10		
Karnofsky Index (%)		
<60%	1.0 (0.12-8.13)	0.9
≥60%*		
Paraprotein		
IgG	1.55(0.16-14.99)	0.7
IgA and light chain*		

*Reference group

We analysed 3 SNPs (-597 G/A, -572 G/C, -174 G/C) in IL-6 gene promoter region and 3 SNPs (-592 A/C, -819 C/T, -1082 A/G) in IL-10 gene promoter and their association with pain severity and analgesic consumption. Most patients were GG carriers in IL6 all genotyped

promoter positions. The majority of patients were CC carriers at position -592 and -879 and AG carriers at position -1082 in IL-10. No significant association between pain severity and different genotypes could be found due to a small sample size. An borderline association was evident for patients who are IL6 -597 A/A and G/G carries as these are at higher risk of severe pain before radiotherapy (p=0.07). All patients with IL6 -572 G/C genotype were at higher risk of severe pain, unfortunately no link between this particular genotype and pain could be established as it was determined only in two patients.

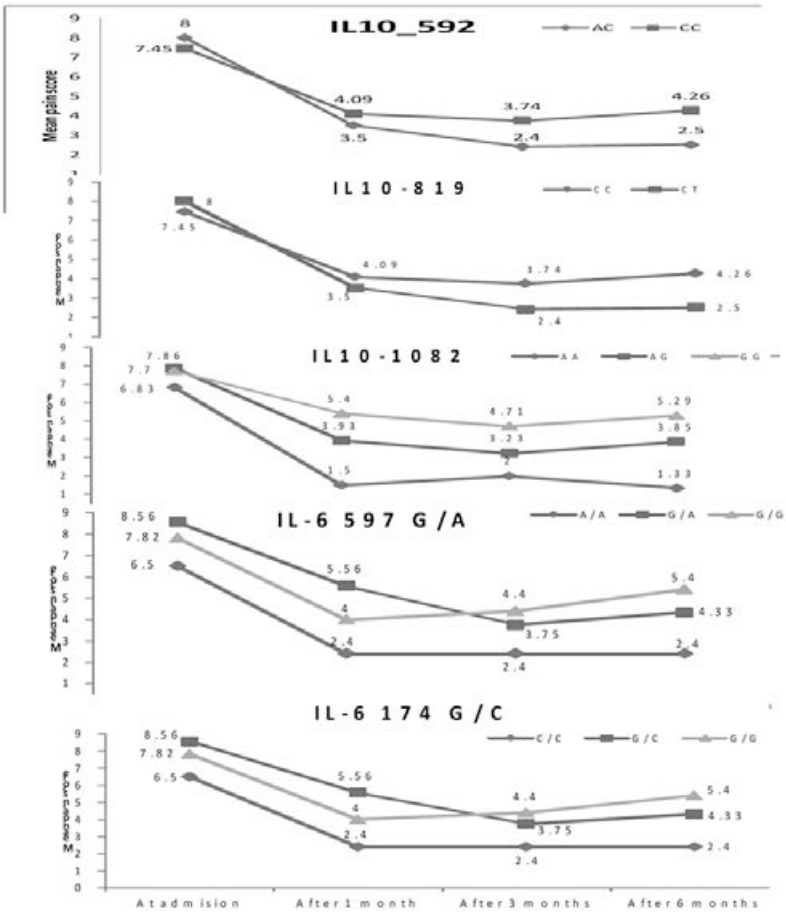


Figure1A. Pain severity in the patients with different genotypes at admission and in follow up

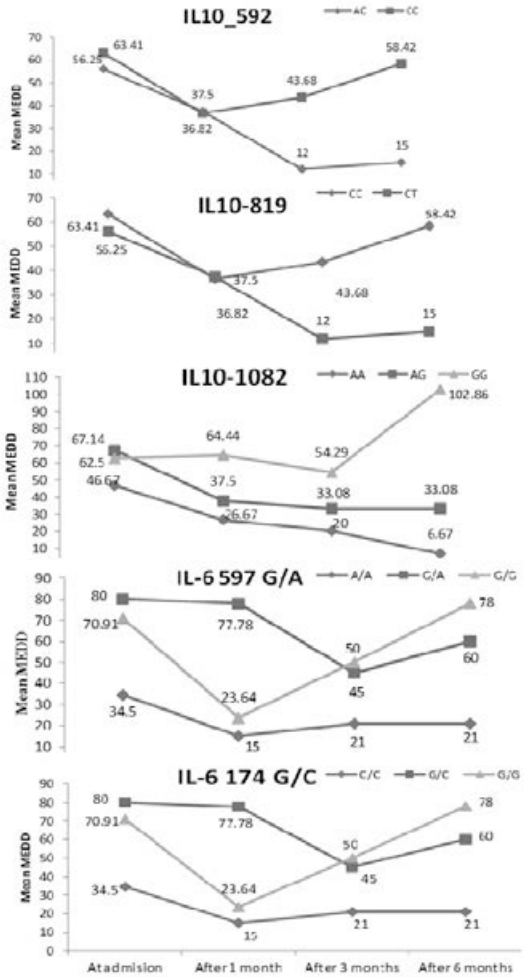


Figure 1B. Analgesic consumption at admission and after radiotherapy in the patients with different genotypes.

In Figure 1A you can see how pain severity decreased in the patients with different genotypes. The Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for evaluation of different pain severity scores between different genotype groups on admission to the hospital and one, three and six months after radiotherapy. We did not find a statistical significant difference regarding pain scores on admission and during follow up. Nevertheless a borderline association

of improvement of pain score for patients who are IL10 -1082 A/A carries was found: the median pain score decreased faster in those than in other patients at first month after radiotherapy (p=0.08). The patients with SNP of IL6 -572 G/C are not shown in the plot as there were only two patients with genotype IL6 -572 G/C and they died three weeks after the follow up.

The plots in Figure 1B shows analgesic consumption at admission and their decrease at one, three and six months after radiotherapy in patients with different genotypes. Unfortunately no statistical significant difference was found due to a small sample size but a tendency with borderline significance was noted as patients with genotype IL-6 -597 A/A and IL-6 -174 C/C required a smaller opioid dose for pain relief (p=0.06 and p=0.06).

Assessment between radiotherapy response and different patient genotype revealed that patients who are IL-10 -1082 A/G carries are prone to respond better to radiotherapy than other patients (p<0.05). However, no improvement in the response to radiotherapy was exhibited by other genotypes.

DISCUSSION

It is well know that pain perception, pain relief and analgesic consumption are highly individual. Sociodemographic characteristics (age, gender, race) and clinical variables (stage of disease, performance status, depressed mood, comorbid conditions) may modify individual pain sensation and the response to analgesic treatment. Several mechanisms can be involved in pain perception and relief: drug metabolized enzymes, transporters, receptors, proinflamatory cytokines and their impact on genetic variability. Peripheral nociceptors are sensitized by cytokines that are produced by inflammatory cells (CD4+ and CD8+ T cells) in response to diseases as cancer or its treatment with cytostatics (SVETLIK *et al.* 2013). This is one of the main mechanisms leading to pain hypersensitivity in chronic diseases (JUNGER *et al.* 2000). Some studies demonstrate the impact of SNPs in genes encoding for these cytokines on pain severity and pain control in the treatment of various diseases (REYES-GIBBY *et al.* 2013, REYES-GIBBY *et al.* 2009, REYES-GIBBY *et al.* 2008, REYES-GIBBY *et al.* 2007, MCCANN *et al.* 2012, ILLI *et al.* 2012, SVETLIK *et al.* 2013, REYES-GIBBY *et al.* 2009, RAUSCH *et al.* 2010, RAMONDA *et al.* 2013, MIYASHITA *et al.* 2012, LOO *et al.* 2012). The current study assessed the impact of selected SNPs of IL-6 and IL-10 promoter gene on pain severity in patients with painful bone destructions due to multiple myeloma and pain treatment with palliative radiotherapy. We found out that patients who were IL-10 -1082 A/G carries responded better to radiotherapy than patients with other different genotypes (p<0.05) and that there was a borderline association for patients with genotype -1082 A/A in the IL-10 promoter gene, who are prone for faster pain relief (in the first four weeks) after performed radiotherapy (p=0.08). According to literature our study is the first one to give preliminary evidence that SNPs in cytokine genes associated with pain syndrome in multiple myeloma patients play a significant role in respect to radiotherapy response.

Studies show that about 40% of patients who are treated with active cancer treatment report pain which increases up to 80% for patients with advanced stages of cancer (REYES-GIBBY *et al*, 2009, BRUERA *et al.* 2000, ELSAYEM *et al.* 2004). REYES-GIBBY *et al.* observed that patients with lung and pancreas cancer with advanced stage of disease and patients at younger age were more likely to report severe pain related to their counterparts (REYES-GIBBY *et al* 2009, REYES-GIBBY *et al* 2007, REYES-GIBBY *et al* 2009). Depressed mood and fatigue significantly correlated with pain with different cancers (REYES-GIBBY *et al* 2009, REYES-GIBBY *et al* 2007, REYES-GIBBY

et al 2009, STEPANSKI *et al* 2009). Consisted with other studies we found that sociodemographic, clinical characteristics and genetic factors may be relevant in the severity of pain and pain relief. Due to a small sample size our study results were not statistically significant, but we observed that severe pain was more prevalent among patients younger than 65 years old, in men than in women, in those with third stage of MM, with a Karnofsky Index lower 60% and among patients with IgA and light chains MM. We also noted a tendency of higher pain relief in patients with IgG type MM, more in men than in women, in patients treated with 30 Gy radiotherapy regimen, among patients with poor health status (Karnofski Index <60%) and in those with a higher hemoglobin level (>10 g/dL).

Studies suggested that proinflammatory cytokines released by activated glial cells, during inflammation or tissue damage modify the activity of nociceptors leading to pain hypersensitivity (WATKINS *et al*. 2005, WATKINS *et al*. 1995, WATKINS *et al*. 1994). A marginal significance was noted in our study that multiple myeloma patients who were IL-6 -597 A/A and G/G carries had a higher risk of severe pain prior to radiotherapy (p=0.07). In our study there were two patients with IL-6 -572 G/C genotype and both of them perceived high pain scores. Meanwhile REYES-GIBBY *et al*. did not find the relationship between IL-6 genotypes and pain severity for patients with lung and pancreas cancers (REYES-GIBBY *et al*. 2008, REYES-GIBBY *et al*. 2009). Variant alleles in TNF-α -308 G/A were significant associated with severe pain in a study with lung cancer patients (REYES-GIBBY *et al*. 2009, REYES-GIBBY *et al*. 2008), but not in adenocarcinoma of the pancreas (REYES-GIBBY *et al*. 2009). Illi et al. did not find the relation between SNPs of TNF-α and IL-6 cytokines in their study and the following symptoms including cluster of pain, fatigue, sleep disturbance and depression in oncology patients (ILLI *et al*, 2012). Others studies found that IL-8 -251 T/A were significantly associated with severe pain in patients with lung and pancreas cancers (REYES-GIBBY *et al*. 2013, REYES-GIBBY *et al*. 2007, REYES-GIBBY *et al*. 2009]. A study about lung cancer patients of Rausch et al. found significant associations with rs10800871 of IL-10 and the severe pain (RAUSCH *et al* 2010). However in others studies the relationship between IL-10 genotypes and pain severity for patients with adenocarcinoma of the pancreas and lung cancer was not found (REYES-GIBBY *et al*. 2013, REYES-GIBBY *et al*. 2009)

Proinflammatory cytokines released by activated glial cells, but also opioids increase glial production of proinflammatory cytokines, which excite pain responsive neurons and counterbalance analgesia by creating compensatory pain relief (REYES-GIBBY *et al*. 2008). Thus effects of cytokines on pain can be bidirectional: increase and facilitation of pain syndrome as well as increased opioid tolerance. One study have found out that carriers of the IL-6 -174 C/C genotypes required a 4.7 times higher dose of opioids for pain relief related to GG and GC genotypes (p=0.004) and no statistically significant tendency for higher MEDD by polymorphisms in IL-8 (REYES-GIBBY *et al*. 2008). Controversy our findings suggest a marginal significance that patients with IL-6-174 C/C and IL-6-597 A/A genotypes required lower doses of opioids (p=0.06). The IL-6 -174 G/C polymorphism affects transcription, altering serum levels of IL-6 with the C allele associated with significantly lower levels of plasma IL-6 (FISHMAN *et al* 1998, TERRY *et al*. 2000). Our preliminary findings provide that patients who are homozygous for the allele associated with lower levels of IL-6 and require lower doses of opioids. Some studies showed that IL-6 enters the systemic circulation, where its concentration correlates with the severity of injury and subsides days after (DE JONGH *et al*. 2003).

There are limitations in our study: we have analysed SNPs contribute to pain severity and pain relief, but did not valuated symptoms like depression mood and fatigue, which are very common in patients with MM and which may have an impact on pain syndrome. We assessed only several SNPs of two cytokines genes, there is more genetic variation for each gene, without including multiple SNPs we also did not analysed haplotypes, which may give different outcomes. We do acknowledge and agree that there is an interaction between different cytokines and other genes with functional significance, which requires more precise evaluation.

In conclusion, despite the great progress in pain treatment and management of multiple myeloma patients, there are a lot of patients suffering from severe pain. Sociodemographics characteristics, clinical and psychological factors influence pain and its treatment. Our study gives the preliminary evidence that the SNPs in cytokine genes correlate with pain syndrome in multiple myeloma patients and analgesic response to radiotherapy, thus it may be useful to develop risk models for better understanding of pain, which permits a better and more individualized therapy for MM patients. Future prospective studies with large sample of patients incorporating additional genetic markers are needed to validate our findings.

Received March24th, 2014
Accepted May 28th, 2014

REFERENCES

BENNERMO, M., C. ,HELD, S.,STEMME, CG ERICSSON, A. SILVEIRA, F. GREEN, P.TORNVALL (2004) Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? Clin Chem. *50*(11):2136-40.

BRUERA, E., C. NEUMANN, C .BRENNEIS, H.QUAN (2000) Frequency of symptom distress and poor prognostic indicators in palliative cancer patients admitted to a tertiary palliative care unit, hospices, and acute care hospitals. J Palliat Care *16*:16-21.

CHOW, E., M. DOYLE, K. LI, N .BRADLEY, K. HARRIS, G. HRUBY, E. SINCLAIR, EA BARNES, C.DANJOUX (2006): Mild, moderate or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. J of Pall Medicine *9*:850-4.

DE JONGH, RF; KC VISSERS; TF MEERT, LH BOOIJ, CS DE DEYNE, RJ HEYLEN (2003) :The role of interleukin-6 in nociception and pain. Anesth Analg. *96*:1096-103.

DUCH, CR, MS FIGUEIREDO, C RIBAS, MS ALMEIDA, GW COLLEONI, JO BORDIN (2007): Analysis of polymorphism at site -174 G/C of interleukin-6 promoter region in multiple myeloma. Braz J Med Biol Res. *40*(2):265-7.

DURIE ,BG, S.SALMON (1975): A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cells mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. *36*:842-54.

DUVILLARD, L, M. GUIGUET, RO CASASNOVAS, D. CAILLOT, V. MONNIER-ZELLER, A. BERNARD, H. GUY, E. SOLARY (1995): Diagnostic value of serum IL-6 level in monoclonal gammopathies.Br J Haematol. *89*(2):243-9.

ELSAYEM ,A, K SWINT, MJ FISCH, JL PALMER, S REDDY, P WALKER, D HUKOVSKY, P KNIGHT, E.BRUERA (2004): Palliative care inpatient service in a comprehensive cancer center: clinical and financial outcomes. J Clin Oncol. *22*:2008-14.

ENDLER, G, C MARSIK, C JOUKHADAR, R MARCULESCU, F MAYR, C MANNHALTER, OF WAGNER, B.JILMA (2004): The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism does not determine plasma interleukin-6 concentrations in experimental endotoxemia in humans. Clin Chem. *50*(1):195-200.

FISHMAN, D, G,FAULDS R JEFFERY, ALI MOHAMED, JS YUDKIN, S HUMPHRIES, P.WOO (1998): The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest. *102*:1369-76.

GU, ZJ, V COSTES, ZY LU, XG ZHANG, V PITARD, JF MOREAU, R BATAILLE, J WIJDENES, JF ROSSI, B. KLEIN (1996) :Interleukin-10 is a growth factor for human myeloma cells by induction of an oncostatin M autocrine loop. Blood. *88*(10):3972-86.

ILL,I J, C MIASKOWSKI, B COOPER, JD LEVINE, L DUNN, C WEST, M DODD, A DHRUVA, SM PAUL, C BAGGOTT, J CATALDO, D LANGFORD, B SCHMIDT, BE.AOUIZERAT (2012): Association between pro- and anti- inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. Cytokine. *58*(3):437-47

JENSEN, MP, P KAROLY, S.BRAVER (1986): The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. *27*(1):117-26.

JUNGER, H, LS.SORKIN (2000): Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF alpha. Pain. *85*(1-2):145-51.

KLEIN, B, ZY LU, ZJ GU, V COSTES, M JOURDAN, JF.ROSSI (1999): Interleukin-10 and Gp130 cytokines in human multiple myeloma. Leuk Lymphoma. *34*(1-2):63-70.

LAUTA, VM. (2001): Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. Cytokine. *16*(3):79-86.

LAUTA, VM. (2003): A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer. *97*(10):2440-52.

LIU, JIE, BAO SONG, JIA-LIN WANG, LI ZENG-JUN, WAN-HU LI, AND WANG.ZHE-HAI (2011): :Polymorphisms of interleukin-10 promoter are not associated with prognosis of advanced gastric cancer. World J Gastroenterol. *17*(10): 1362–1367.

LOO, W. T, L. J BAI, C. B FAN, Y YUE, YD DOU, M WANG, H LIANG, MN CHEUNG, L CHOW, JL LI, Y TIAN, L.QING (2012): Clinical application of human beta-defensin and CD14 gene polymorphism in evaluating the status of chronic inflammation. J Transl Med *19*;10 Suppl 1:S9.

LU, ZY, XG ZHANG, C RODRIGUEZ, J WIJDENES, ZJ GU, B MOREL-FOURNIER, JL HAROUSSEAU, R BATAILLE, JF ROSSI, B. KLEIN (1995): Interleukin-10 is a proliferation factor but not a differentiation factor for human myeloma cells. Blood. *85*(9):2521-7.

MAZUR, G, K BOGUNIA-KUBIK, T WRÓBEL, L KARABON, M POLAK, K KULICZKOWSKI, A.LANGE (2005): IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms do not associate with the susceptibility for multiple myeloma. Immunol Lett. *96*(2):241-6.

MCCANN, B, C MIASKOWSKI, T KOETTERS, C BAGGOTT, C WEST, JD LEVINE, C ELBOIM, G ABRAMS, D HAMOLSKY, L DUNN, H RUGO, M DODD, SM PAUL, J NEUHAUS, B COOPER, B SCHMIDT, D LANGFORD, J CATALDO, BE.AOUIZERAT (2012): Associations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and breast pain in women prior to breast cancer surgery. J Pain. *13*(5):425-37.

MIYASHITA, M, T,ITO M SAKAKI, A KAJIWARA, H NOZAWA, K HIROISHI, M KOBAYASHI, H KUMADA, M.IMAWARI (2012): Genetic polymorphism in cyclooxygenase-2 promoter affects hepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat *19*(9):608-14.

OLOMOLAIYE, O, NA WOOD, JL.BIDWELL (1998): A novel NlaIII polymorphism in the human IL-6 promoter. Eur J Immunogenet. *25*(2-3):267.

RAMONDA, R, M LORENZIN, V MODESTI, C CAMPANA, A ORTOLAN, P FRALLONARDO, L.PUNZI (2013): Serological markers of erosive hand osteoarthritis. Eur J Intern Med *24*(1):11-5.

RAUSCH, S. M, M M CLARK, CH PATTEN, H LIU, S FELTEN, Y LI, J SLOAN, P.YANG (2010): Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphism and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. Cancer *116*:4103-13.

REYES-GIBBY, CC, M SPITZ, X WU, MERRIMAN, C ETZEL, E BRUERA, R KURZROCK, S.SHETE (2007): Cytokine K genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. *16*(12):2745-51.

REYES-GIBBY, CC, B EL OSTA, MR SPITZ, H PARSONS, R KURZROCK, X WU, S SHETE, E.BRUERA (2008): The influence of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. *17*(11):3262-7.

REYES-GIBBY, CC, MR SPITZ, S YENNURAJALINGAM, M SWARTZ, J GU, X WU, E BRUERA, S. SHETE (2009a): Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. *18*(10):2636-42.

REYES-GIBBY CC, SHETE S, S YENNURAJALINGAM, M FRAZIER, E BRUERA, R KURZROCK, CH CRANE, J.ABBRUZZESE (2009b): Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. J Pain Symptom Manage. *38*:894-902.

REYES-GIBBY, CC, J,WANG M SPITZ, X WU, S YENNURAJALINGAM, S. SHETE (2013): Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. J Pain Symptom Manage. *46*(2):161-72.

SELBY AND YORK PALLIATIVE CARE TEAM AND PHARMACY GROUP. Palliative care analgesic dose conversion chart. 03/2006 Reviewdate 01/2011.

SNOUSSI, K, AD STROSBERG, N BOUAOUINA, S BEN AHMED, L. CHOUCHANE (2005): Genetic variation in pro-inflammatory cytokines (interleukin-1beta, interleukin-1alpha and interleukin-6) associated with the aggressive forms, survival, and relapse prediction of breast carcinoma. Eur Cytokine Netw *16*(4):253-60.

STEPANSKI, EJ, MS WALKER, LS SCHWARTZBERG, LJ BLAKELY, JC ONG, AC. HOUTS (2009): The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. J Clin Sleep Med. *5*(2):132-6.

SVĚTLÍK, S, K HRONOVÁ, H BAKHOUCHE, O MATOUŠKOVÁ, O.SLANAŘ (2013): Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. Mediators Inflamm. 2013:864319.

TERRY, CF, V LOUKACI, FR. GREEN (2000): Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. J Biol Chem. *257*:18138-44.

URBAŃSKA-RYŚ, H, A WIERSBOWSKA, H STEPIEŃ, T.ROBAK (2000): Relationship between circulating interleukin-10 (IL-10) with interleukin-6 (IL-6) type cytokines (IL-6, interleukin-11 (IL-11), oncostatin M (OSM)) and soluble interleukin-6 (IL-6) receptor (sIL-6R) in patients with multiple myeloma. Eu rCytokine Netw. *11*(3):443-51.

WATKINS, LR, EP WIERTELAK, LE GOEHLER, KP SMITH, D MARTIN, SF.MAIER (1994):, Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. Brain Res. *654*:15-26.

WATKINS, LR, SF MAIER, LE.GOEHLER (1995): Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain. *63*:289-302.

watkins, lr, sf.maier (2005): Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. J Intern Med. *257*:139-55.

WIERZBOWSKA, A, H URBANSKA-RYS, T. ROBAK (1999): Circulating interleukin-10, interleukin-6, constatin m and soluble IL-6 receptor in patients with multiple myeloma [Abstract]. Haematologica. *84*:28.

ZHENG, C, D HUANG, L LIU, R WU, S BERGENBRANTGLAS, A OSTERBORG, M BJÖRKHOLM, G HOLM, Q YI, A.SUNDBLAD (2001): Interleukin-10 gene promoter polymorphisms in multiple myeloma. Int J Cancer. *95*(3):184-8.

ZHENG, C, DR HUANG, S BERGENBRANT, A SUNDBLAD, A OSTERBORG, M BJÖRKHOLM, G HOLM, Q.YI (2008): Interleukin 6, tumour necrosis factor alpha, interleukin 1beta and interleukin 1 receptor antagonist promoter or coding gene polymorphisms in multiple myeloma. Br J Haematol. *109*(1): 39-45.

ULOGA POLIMORFIZMA JEDNOG NUKLEOTIDA IL-6 I IL-10 CITOKININA U OTKLANJANJU BOLOVA POSLE RADIOTERAPIJE PACIJENATA SA MULTIPLIM MIELOMOM (MM) KOJI IZAZIVA BOLNU DESTRUKCIJU KOSTI

Milda RUDZIANSKIENE[1], Arturas INCIURA[1], Elona JUOZAITYTE[1], Rolandas GERBUTAVICIUS[1], Renata SIMOLIUNIENE[2], Rasa UGENSKIENE[1], Danguole RAULINAITYTE[1], Viktoras RUDZIANSKAS[1], Greta Emilia KIAVIALAITIS[3]

[1]Onkološki Institut Litvanskog Univerziteta za nauku o zdravlju Kaunas, Litvanija
[2]Odeelenje za fiziku, matematku i biofiziku Litvanskog Univerziteta za nauku o zdravlju Kaunas, Litvanija
[3]Odeelenje za Anesteziologiju, Univerzitetska bolnica u Ahenu, Ahen, Nemačka

Izvod

Regulacija sekrecije citokinina je pod genetičkom kontrolom preko polomorfizma kodirajuće i promoterske sekvence. SNP (polimorfizam jednog nukleotida) u region promoter različitih gena može da regulše koncentraciju citokinina u plazmi. Vršena su istraživanja da li SNP u IL-6 i IL-10 citokinina može da utiče na bolnu reakciju posle radioterapije pri tretmanu bolne destrukcije kosti kod MM pacijenata. Vršena su ispitivanja 6 SNPs u region promoter gena IL-6 (-597 G/A, -572 G/C, -174 G/C) i IL-10 (-592 A/C, -819 C/T, -1082 A/G) kao i odnos sa različitim bolovima i korišćenim lekovima. Zaključeno je da SNP u IL-6 i IL-10 citokina može da utiče na odgovor bola posle radioterapije. Pacijenti sa genotipom IL-10 -1082 A/G reaguju bolje na radioterapiju.

Primljeno 24. III 2014.
Odobreno 28. V 2014.

TÜBİTAK

Turkish Journal of Medical Sciences

http://journals.tubitak.gov.tr/medical/

Research Article

Turk J Med Sci
(2015) 45: 364-371
© TÜBİTAK
doi:10.3906/sag-1403-103

The impact of one fraction of 8 Gy radiotherapy in palliative treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions

Milda RUDZIANSKIENE[1,*], Arturas INCIURA[1], Elona JUOZAITYTE[1], Rolandas GERBUTAVICIUS[1], Renata SIMOLIUNIENE[2], Viktoras RUDZIANSKAS[1], Greta Emilia KIAVIALAITIS[3]

[1]Oncology Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
[2]Department of Physics, Mathematics, and Biophysics, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
[3]Department of Anesthesiology, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Received: 20.03.2014 • **Accepted:** 23.05.2014 • **Published Online:** 01.04.2015 • **Printed:** 30.04.2015

Background/aim: Radiotherapy is required to overcome pain and to promote recalcification in multiple myeloma (MM) patients. The aim of our prospective study was to evaluate the impact of one fraction of 8 Gy regimen in palliative treatment of MM.

Materials and methods: Forty-six patients with MM and painful bone destructions were treated by 8 Gy single fraction regimen. The visual analog scale was used for evaluation of pain. Analgesic use was measured prior to and after radiotherapy (4, 12, and 24 weeks). Recalcification was evaluated with radiographs before and after radiotherapy at 1 and 3 months. Quality of life questionnaires were completed before and 4 weeks after treatment.

Results: Decrease of pain was observed in 78.3% cases: according to the international consensus on palliative radiotherapy criteria, 43.5% were found to be completely and 34.8% partially responsive. Reduction of analgesic use was present in 68.4% and complete cessation in 31.6%. Recalcification was present in 55%: a complete response was observed in 35% and a partial response in 20%. The side effects after treatment were of the first grade and reversible.

Conclusion: One fraction of 8 Gy regimen is effective in palliative treatment of MM patients with painful bone destructions.

Key words: Multiple myeloma, pain relief, radiotherapy, recalcification

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) is a malignancy of plasma cells that accounts for approximately 10% of all onco-hematological disorders (1). The most common clinical features of MM are diffuse osteopenia, osteolytic bone destructions, pathologic fractures, hypercalcemia, and bone pain (2). The skeletal-related events may progress even when patients respond to chemotherapy. In order to overcome pain and to promote recalcification, MM patients require radiotherapy, surgery, and analgesics. Approximately 70% of all MM patients receive 1 or more radiotherapies in the course of their illness (3). Pain relief is obtained in 75%–100% (3–10). Recalcification is achieved in 40%–50% of the irradiated bone destructions (3,8,11–13).

Multiple randomized trials showed the same effect of single fraction (SF) and multiple fraction (MF) regimens regarding pain relief and recalcification for patients with painful bone metastases from solid tumors (14–21). The role of different palliative radiotherapeutic regimens for MM is not well established due to a lack of clinical trials. There are only a few studies in the literature regarding dose-response relationship with analgesia and recalcification (3–12,22,23). Our prospective study analyzed the effect of a SF regimen in the treatment of MM on pain relief, analgesic consumption, and recalcification.

2. Materials and methods

2.1. Study population

From 2011 to 2013, 46 patients (27 women and 19 men; median age: 69 years, range: 51–88 years) with MM and painful bone destructions were involved in the study, which was conducted at the Department of Oncology and Hematology of the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences. Seven patients (16%) had stage II MM and 39 (84%) patients had stage III MM, as defined by the Durie and Salmon staging system (24). Thirty-two (70%) patients had IgG-type M protein, 8 (17%) patients had IgA-type, 4 (9%) patients had light chain-type, and 2 (4%) had nonsecretory MM. Inclusion criteria: patients diagnosed

* Correspondence: mildalietuva@yahoo.com

with symptomatic MM, as proven by histological data, electrophoresis, and immunofixation of serum and urine; patients with bone destruction or impending fracture as verified by bone X-ray and computed tomography and resulting in pain as judged by the patient; and a Karnofsky Index score above 40. Exclusion criteria: patients with bone metastases from solid tumors, patients with solitary plasmacytoma, patients who had received previous irradiation to the present painful destruction site, patients who were incapable of completing the quality of life questionnaires, and those with poor health status. Patients were treated with 8 Gy in a SF regimen with a 24-week follow-up. Patient's characteristics are shown in Table 1.

2.2. Study design

The indication for radiotherapy was pain for 42 patients (91%) and impending pathologic fracture in the site of the destruction for 4 patients (9%). Nineteen (41%) irradiated sites were in the spine, 12 (26%) in the pelvic bone, and 15 (33%) in the extremities. Thirty-nine patients (85%) were treated with concurrent chemotherapy.

Pain was evaluated according to a visual analog scale (VAS) with scale endpoints of 0 (no pain at all) and 10 (worst imaginable pain) (25). A pain score of ≤4 was classified as mild, 5–7 as moderate, and ≥8 as severe (26). Pain score and analgesic usage were measured before initiation of treatment and at 4, 12, and 24 weeks after radiotherapy. The medication was classified into 2 groups: nonopioids and opioids. Opioid analgesics were converted to the mean morphine-equivalent dose (mg/day) (27). Recalcification was measured by radiologists with radiographs before radiotherapy and after radiotherapy at 1 and 3 months. Patients completed quality of life questionnaires including the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ - C30 version 3.0 (28) and the EORTC QLQ - MY20 (29) before treatment and after 4 weeks. The EORTC QLQ - C30 consists of 30 items on 5 functional scales, 9 symptom scales, and a scale of global quality of life. The EORTC QLQ - MY20 consists of 20 items on 2 functional scales and 2 symptoms scales. The patients' responses of single items were linearly transformed from 0 to 100 scores according to the EORTC scoring rules (30). High scores on the functional scales indicated a good functional status of the patient and high scores on global health status indicated a high quality of life, while high scores on the symptoms scale indicated poor health condition. Acute side effects were evaluated in the first 4 weeks after radiotherapy on a 5-point scale from 0 (not at all) to 4 (very much) according to the toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the EORTC (31).

The response rate was defined according to the international consensus on palliative radiotherapy criteria (32). Complete response was defined as no pain at the

Table 1. Patients' characteristics.

Characteristics	N = 46	%
Sex		
Male	19	41
Female	27	59
Age (years)		
Range	51–88	
Median (mean ± SE)	69 (69.26 ± 1.23)	
Clinical stage (Durie and Salmon)		
II	7	16
III	39	84
Karnofsky Index (%)	50–80	
Median (mean ± SE)	60 (64.13 ± 1.23)	
Paraprotein		
IgG	32	70
IgA	8	17
Light chain	4	9
Nonsecretory	2	4
Irradiated sites		
Spinal vertebrae	19	41
Pelvic bone	12	26
Extremities	15	33
Surgery		
Yes	17	37
No	29	63
Concurrent chemotherapy		
Yes	39	85
No	7	15
Pain score at admission		
0–4	4	9
5–7	15	32
8–10	27	59
Pain medication		
None	2	4
Nonopioids	6	13
Opioids	38	83
Opioid dose (mg/day)		
Mean	48	
Range	10–190	

SE: Standard error of mean.

treated site without increased analgesic intake. Partial response was defined if pain was lowered by 2 or more points at the irradiated site on the 0–10 scale without increasing analgesic intake or an analgesic reduction of 25% or more from the baseline without an increase in pain.

The response terms of recalcification were as follows: complete response was defined as full reossification of the treated osteolysis lesion or reconstruction of the normal bone structures in the case of a fracture. Partial response was defined as marginal osteosclerosis of the osteolysis lesion, stable disease was defined as no changes of radiological signs, and progressive disease was defined as increase the osteolysis lesion. Pathological fracture was determined as a fracture in the irradiated field confirmed by X-ray.

The study protocol was prepared in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Lithuanian Regional Research Ethics Committee and State Data Protection Inspectorate. The participants provided informed consent.

2.3. Statistical analysis

Statistical data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 21.0 for Windows (SPSS Inc., USA). The chi-square test and Fisher's exact test for small expected frequencies were used to compare pain reduction proportions among groups created by sociodemographic and clinical characteristics. Quantitative data are presented as mean ± standard error of the mean (SE) and quantitative data, which were not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test, $P < 0.05$), are presented as the median (mean ± SE). The Mann–Whitney U test was used for the evaluation of the difference of quality of life scores between 2 independent groups and the Kruskal–Wallis test was used for the evaluation of the difference of quality of life scores among 3 or more independent groups. Differences between compared characteristics were taken as statistically significant if $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Pain relief

All our patients before radiotherapy complained of painful bone destructions. The pain was mild in 4 patients (9%), moderate in 15 patients (32%), and severe in 27 patients (59%). Patients in all groups before treatment reported a median VAS of 7.4 (range: 2–10), after 4 weeks after radiotherapy patients reported a median VAS score of 4 (range: 0–10), after 12 weeks the median VAS score was 3.4 (range: 0–9), and after 24 weeks the median VAS was 3.3 (range: 0–9). A decrease of pain was observed in 36/46 patients (78.3%): 20 patients (43.5%) were found to be completely and 16 patients (34.8%) partially responsive. Six patients (13%) were using nonopioid drugs prior to radiotherapy and all of them ceased analgesic intake for 6 months after termination of treatment. Thirty-eight patients (83%) used opioid drugs. The use of opioid analgesics was reduced in 26/38 patients (68.4%), while a complete cessation of opioid analgesics was observed in 12/38 patients. The mean opioid dose at admission was 60 mg/day. At 4 weeks after radiotherapy the mean dose was 40 mg/day; after 12 and 24 weeks the mean dose remained at about 25 mg/day. The plots of pain scores and analgesic intake before and after radiotherapy are shown in Figure 1. Pain relief is clearly shown in the first 12 weeks after treatment. Figure 2 shows the response time of all patients. Median time to response was 6.97 weeks. Significant parameters in pain relief were age of <65 years ($P = 0.034$) and IgG-type paraprotein ($P = 0.037$) (Table 2).

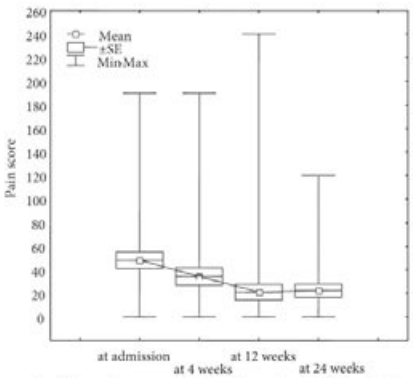


Figure 1a. The pain score within 24 weeks. SE: Standard error of mean.

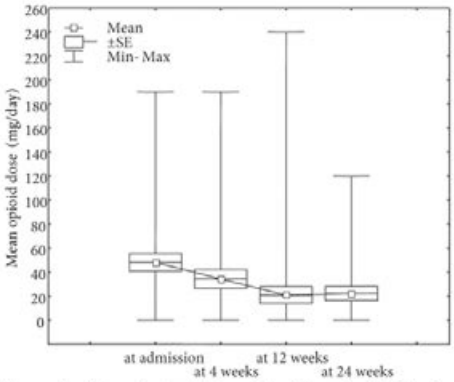


Figure 1b. The analgesic intake within 24 weeks. SE: Standard error of mean.

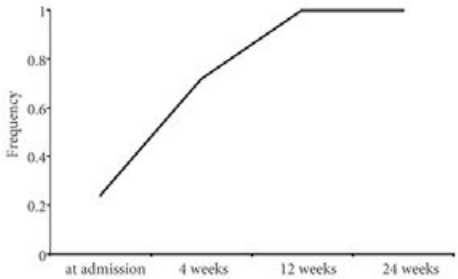


Figure 2. Response time for radiotherapy in all patients.

Table 2. Analysis of pain relief after radiotherapy of painful bone destructions (significant parameters are in bold).

Parameter		Pain reduction (%)	P-value (chi-square test)
Sex	Male vs. female	78.9 vs. 77.8	0.925
Age (years)	**<65 vs. ≥65**	**100% vs. 70.6%**	**0.034**
Karnofsky Index (%)	<60 vs. >60	60% vs. 80.5%	0.295*
Clinical stage (Durie and Salmon)	II vs. III	100% vs. 74.4%	0.13
Paraprotein	**IgA vs. IgG**	**50% vs. 84.4%**	**0.037**
	LC vs. IgG	100% vs. 84.4%	0.618*
	Nonsecretory vs. IgG	50% vs. 84.4%	0.326*
Hemoglobin (g/L)	≤82 vs. >82	85.7% vs. 76.9%	0.604
Concurrent chemotherapy	Yes vs. no	74.4% vs. 100%	0.13
Surgery	Yes vs. no	82.4% vs. 75.9%	0.606
		100% vs. 73.3%	0.530*
Pain score at admission	Mild vs. severe	100% vs. 77.8%	0.561*
	Moderate vs. severe	73.3% vs. 77.8%	0.746

LC: Light chain multiple myeloma. *: P-value of Fisher's exact test.

3.2. Recalcification

Forty patients of the 46 were evaluable. X-ray radiographs of 6 patients were not evaluable due to premature death. Recalcification was observed in 22 patients (55%): a complete response was observed in 14 patients (35%) and a partial response in 8 patients (20%). Disease stability was determined in 12 patients (30%), while progressive bone disease was present in 6 patients (15%) (Table 3). Pathological fractures in the irradiated field occurred in 6 patients.

A significant parameter in recalcification was age of <65 years (P = 0.022). Other investigated parameters were insignificant.

3.3. Quality of life

Table 4 presents the median QLQ scores for global health status and functional and symptom scales of MM patients before radiotherapy, classified by clinical criteria. We analyzed the influence of clinical criteria on QLQ scores before and after radiotherapy. Better functional scores (P = 0.017) and lower symptoms (P = 0.042) scores were observed in men than in women. Significantly higher symptoms scale scores were observed in patients with bone destruction in the spinal column (P = 0.038 and P = 0.028). Better global health status and functional scale scores were found in patients with mild pain scores at admission (P = 0.023 and P = 0.031). There was no

Table 3. Recalcification.

Response to radiotherapy	N = 40	%
Complete response	14	35
Partial response	8	20
Stable disease	12	30
Progressive disease	6	15

Table 4. Numerical characteristics of QLQ scores of multiple myeloma patients before radiotherapy, classified by demographic and clinical criteria. Significant parameters are in bold. Mean and SE are shown only for significant parameters.

Dependent variable	N	Global health status QLQ - C30, median (mean ± SE)	Functional scales QLQ - C30, median (mean ± SE)	Symptom scales QLQ - C30, median (mean ± SE)	Symptom scales QLQ - MY20, median (mean ± SE)
Sex					
Male	19	50	**53 (53.42 ± 4.54)**	**41 (41.74 ± 3.81)**	42
Female	27	33	**38 (38.30 ± 3.32)**	**53 (52.52 ± 2.93)**	54
P-value		0.132	**0.017**	**0.042**	0.072
Irradiated sites					
Spinal cord	19	25	38	**54 (55.53 ± 2.55)****	**58 (55.42 ± 4.16)****
Pelvic bone	12	37	45	**39 (40.92 ± 5.06)****	**35 (38.25 ± 4.56)****
Extremities	15	42	53	**42 (44.33 ± 4.78)**	**43 (44 ± 2.88)**
P-value		0.238	0.290	**0.035* (0.038**)**	**0.024* (0.028**)**
Pain score at admission					
0–4	4	**58 (54 ± 7.31)**	**54.5 (54.50 ± 4.17)**	38	38
5–7	15	**42 (40.47 ± 6.08)**	**48 (54.13 ± 5.68)**	50	38
8–10	27	**25 (25.93 ± 4.45)**	**38 (37.74 ± 3.24)**	52	48
P-value		**0.023***	**0.031***	0.159	0.082

SE: Standard error of mean. *: P-value of Kruskal–Wallis test. **: P-value of post hoc Kruskal–Wallis test.

significant difference between QLQ scores before and at 4 weeks after radiotherapy.

3.4. Side effects

Hematological and nonhematological toxicity was evaluated on a 5-point scale in the first 4 weeks after radiotherapy. The side effects after treatment were different depending upon the irradiated site and were uncommon, low grade, and reversible (Table 5).

4. Discussion

4.1. Pain relief

The bone disease in MM differs from other bone cancers' metastasis as reactive new bone formation at the site of bone destruction is absent in MM (33). Even in patients who respond to chemotherapy, the bone disease may still progress (2). The main mechanism of analgesic effects from radiotherapy is the damage of myeloma cells and inhibition of pain mediators. Radiotherapy destroys radiosensitive inflammatory cells in the bone metastases site and inhibits the discharge of pain mediators, interrupting the inflammatory cytokine cascade (34). The damage caused to myeloma cells results in the regeneration of osteoblastic cells and thus the recalcification process. This is maintained by the fact that concurrent chemotherapy sustains this process (3,8).

The randomized studies of palliative radiotherapy of bone metastases from solid tumors did not report a particular superior radiotherapy regimen in terms of pain relief and recalcification (14–21). In metaanalyses by Sze et al. (35) and Wu et al. (36), no significant difference in overall and complete response in pain reduction between SF and MF palliative radiotherapy was observed. Chow

Table 5. Toxicity. GI: gastrointestinal tract.

	Grade 1, N (%)	Grade 2, N (%)	Grade 3, N (%)	Grade 4, N (%)
Leukopenia	6 (13.04)	5 (10.9)	0	0
Neutropenia	3 (6.5)	3 (6.5)	0	0
Thrombocytopenia	4 (8.7)	1 (2.2)	0	0
Upper GI	13 (28.3)	4 (8.7)	0	0
Lower GI	8 (17.4)	3 (6.5)	0	0
Mucous membrane	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Skin	2 (4.4)	0	0	0
Genitourinary	1 (2.2)	0	0	0

et al. analyzed 16 randomized trials comparing SF versus MF for bone metastases and no significant difference was found in response rates (37). An increased risk for pathological fractures and spinal cord compressions was observed in the SF regimen, which was statistically insignificant, while retreatment in the SF regimen was 2.5-fold higher (37). Koswig and Budach found that MF regimens resulted in significantly increased bone density and better stabilization compared with SF (15). The role of different palliative radiotherapy regimens for MM is not well established due to lack of clinical trials. There are only a few studies in the literature regarding dose-response relationship with pain relief and recalcification (3–11,22,23).

Mill et al., in a retrospective review, reported pain relief in MM patients with a radiation dose of 15–20 Gy but did not analyze the dose-response relationship, analgesic reduction, or recalcification (9). Adamietz et al. (4) and Mose et al. (8) reported that concurrent chemotherapy had a significant impact on a positive response to radiotherapy, but other studies did not show this relationship (3,5,6,9). Some studies did not find a significant difference between radiation dose in pain reduction (5,6,9,10,22,23); however, Minova et al. (7) and Stolting et al. (3) reported the need for higher doses to obtain adequate pain relief. Adamietz et al. affirmed that local long-term palliation effect can only be achieved by a high radiation dose (4), but Leigh et al. observed durable symptom relief after a total dose of 10 Gy (6).

The current study confirms the efficacy of radiotherapy in pain relief as evaluated by VAS and analgesic consumption. Overall response of pain relief of 78.3% was obtained in the first 12 weeks and remained so until the end of the follow-up period. The use of opioid analgesics was reduced in 68.4% cases and in 31.6% stopped totally. The mean opioid dose at admission was 60 mg/day; at 24 weeks after radiotherapy the mean dose remain at about 25 mg/day. Thus, the 8 Gy SF regimen is effective for pain relief and reduction of drug intake without significant toxicity. The significant parameters in pain relief were age of <65 years and IgG-type MM.

4.2. Recalcification

According to the literature, recalcification is achieved after some months and occurs in 40%–50% of cases of irradiated bone destructions (3,8,11–13). Mose et al. found that stabilization of the irradiated bone could be achieved in 80% of cases, and concurrent chemotherapy reinforces this effect (8). Stolting et al. also reported the importance of concurrent chemotherapy for recalcification (3). Koswig and Budach (15) found that a MF regimen (3 Gy × 10) significantly increased the bone density in the area of metastases from solid tumor as compared to SF treatment (8 Gy), in contrast to pain relief effect; Stolting et al. also reported that recalcification was detected at total doses of >20 Gy for MM patients (3). The same was reported by Rades et al. in the treatment of spinal cord compression due to metastases or MM (38,39). Balducci et al. found recalcification in 50% of cases with a median total dose of 38 Gy and reported the importance of the early use of radiotherapy to avoid pathological fractures (23).

In this study, we found recalcification in 55% of cases; in 15%, radiotherapy failed because of progressive disease and pathological fractures that we think require higher doses for recalcification. We found only 1 significant parameter for recalcification, which was age of <65 years; the same was determined by Stolting et al. (3).

4.3. Quality of life

A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study did not show significant differences in quality of life between SF and MF regimens (40). Some other studies reported that patients who have pain relief after radiotherapy also

have a better quality of life (41–43); however, Sauer et al. considered that even though palliative radiotherapy leads to pain relief, quality of life is not affected positively due to the side effects of radiotherapy (44). Others showed significant improvement only in functional capabilities and social aspects in patients undergoing radiotherapy for spinal metastatic disease (43). In our current study, we did not discover a significant difference between QLQ scores before and at 4 weeks after radiotherapy.

In conclusion, this study confirms SF's effectiveness in pain relief and reduction of drug intake without significant toxicity. A higher dose should be used in order to achieve better recalcification or for patients who are at risk for pathological fractures.

References

1. Kyle RA, Rajkumer SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2962–2972.
2. Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. Eur J Cancer 2006; 42: 1554–1563.
3. Stolting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Frietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. Strahlenther Onkol 2008; 184: 465–472.
4. Adamietz IA, Schober C, Schulte RW, Peest D, Renner K. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. Radiother Oncol 1991; 20: 111–116.
5. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of the multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1363–1369.
6. Leigh BR, Kurtts TA, Curtis FM, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 801–804.
7. Minowa Y, Sasai K, Ishigaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Palliative radiation therapy for multiple myeloma. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1996; 56: 1056–1060.
8. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Bottcher HD. Wertigkeit der Radiologie in der Behandlung des multiplen Myeloms. Strahlenther Oncol 2000; 176: 506–512 (in German).
9. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumours. Cancer 1980; 45: 647–652.
10. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology (Williston Park) 2000; 14: 101–108.
11. Liebros RH, Ha CS, Cox JD. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 441: 1063–1067.
12. Norin T. Roentgen treatment of myeloma with special consideration to the dosage. Acta Radiol 1957; 47: 46–54.
13. Balducci M, Chiesa S, Manfrida S, Rossi E, Za T, Frascino V, De Bari B, Hohaus S, Cellini F, Mantini G et al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. Strahlenther Onkol 2011; 187: 114–119.
14. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 1986; 6: 247–255.
15. Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz M, Valls A. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy: preliminary results. Oncologia 1998; 21: 55–60.
16. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 1999; 175: 500–508.
17. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol 1999; 52: 111–121.
18. Ozsaran Z, Yalman D, Anacek Y. Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. J Balkan Union Oncol 2001; 6: 43–48.
19. Hartsell WF, Scott CB, Burner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 798–804.
20. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, Lagerlund M, Bruland O. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy × 1) versus multiple fractions (3 Gy × 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 2006; 79: 278–284.
21. Arnalot PF, Fontanals AV, Galceran JC, Lynd F, Latiesas XS, Dios NR, Castillejo AR, Bassols ML, Galan JL, Conejo IM et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89: 150–155.
22. Ryu MR, Kang KM, Jang HS, Yoon SC, Kim HK, Lee KS, Shin KS. The role of radiation therapy in multiple myeloma. J Korean Cancer Assoc 1995; 27: 630–636.
23. Yaneva MP, Goranova-Marinova V, Goranov S. Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. J Balkan Union Oncol 2006; 11: 43–48.
24. Durie BG, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cells mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842–854.

25. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain 1986; 27: 117–126.

26. Chow E, Doyle M, Li K, Bradley N, Harris K, Hruby G, Sinclair E, Barnes EA, Danjoux C. Mild, moderate or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. J Palliat Med 2006; 9: 850–854.

27. Selby & York Palliative Care Team & Pharmacy Group. Palliative Care Analgesic Dose Conversion Chart. 03/2006 Review Date 01/2011. Leeds, UK: York D&T Committee; 2006.

28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ - C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 365–376.

29. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA, Hippe E, Hjorth M, Sezer O, Selby P. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health- related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. Brit J Haematol 1999; 104: 605–611.

30. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ - C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels, Belgium: EORTC; 2001.

31. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 30; 31: 1341–1346.

32. Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. Radiother Oncol 2002; 64: 275–280.

33. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Blood Cells Mol Dis 2004; 32: 290–292.

34. Vakaet LA, Boteberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. Int J Dev Biol Phys 2004; 48: 599–606.

35. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomized trials. Clin Oncol 2003; 15: 345–352.

36. 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: 594–605.

37. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 1423–1436.

38. Rades D, Dahm-Daphi J, Rudat V, Schulte R, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ. Is short course radiotherapy with high doses per fraction the appropriate regimen for metastatic spinal cord compression in colorectal cancer patients? Strahlenther Onkol 2006; 128: 708–712.

39. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJA, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, Dahm-Daphi J, Obralic N, Wildfang I, Bahrehmand R et al. Short course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 1452–1457.

40. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999; 52: 101–109.

41. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, Alm El-Din MA, Jesus-Garcia R, Kumar A, Forges F et al. Quality of life after palliative radiation therapy for patients with painful bone metastases: results of an international study validating the EORTC QLQ - BM22. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: e337–342.

42. Caissie A, Zeng L, Nguyen J, Zhang L, Jon F, Dennis K, Holden L, Culleton S, Koo K, Tsao M et al. Assessment of health-related quality of life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ - C15-PAL after palliative radiotherapy of bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24: 125–133.

43. Valesin Filho ES, de Abreu LC, Lima GH, de Cubero DI, Ueno FH, Figueiredo GS, Valenti VE, Monteiro CB, Wajnsztejn R, Fujiki EN et al. Pain and quality of life in patients undergoing radiotherapy for spinal metastatic disease treatment. Int Arch Med 2013; 6: 6.

44. Sauer N, Leising D, Wild B, Treiber M, Henningsen P, Jakobsen T. Pain and quality of life following palliative radiotherapy of bone metastases. Strahlenther Onkol 2006; 182: 550–556.

MEDICAL PHYSICS IN THE BALTIC STATES 11 (2013)

Proceedings of International Conference "Medical Physics in the Baltic States"
10 – 12 October 2013, Kaunas, Lithuania

SINGLE (8 GY) FRACTION IRRADIATION FOR PAINFUL BONE DESTRUCTIONS OF MULTIPLE MYELOMA

Milda RUDZIANSKIENE*, Arturas INCIURA*, Elona JUOZAITYTE*, Viktoras RUDZIANSKAS*
Lithuanian University of Healths Sciences, Oncology Institute

Abstract: Aim: To evaluate the impact of 8 Gy one fraction regimen in palliative treatment of MM.
Methods: 46 patients with MM and painful bone destructions were treated by 8 Gy one fraction regimen. The visual analogue scale was used for evaluation of pain. Analgesics use was measured prior and after radiotherapy (4, 12 and 24 weeks). Recalcification was evaluated with radiographs before and after radiotherapy at one and three months. Results: The decrease of pain was observed in 78.3% cases: according to the international consensus on palliative radiotherapy criteria 43.5% were found to be completely and 34.8% were partially responsive. Reduction of analgesic use was present in 68.4% and complete cessation in 31.6%. Recalcification was present in 55%: a complete response was observed in 35% and a partial response in 20%. Conclusion: 8 Gy one fraction regimen is effective in palliative treatment of MM patients with painful bone destructions.

Keywords: single fraction, pain, palliative radiotherapy, multiple myeloma

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) is a malignant plasma cells disorder which induces osteopenia, osteolytic bone destructions, pathological fractures and bone pain [1]. Approximately 70% of all MM patients receive one or more radiotherapies in the course of their disease [2]. Multiple randomized trials showed the same effect of single (SF) and multiple fractions (MF) in pain relief and recalcification for patients with painful solid tumors metastases in the bones [3-10]. But for MM patients there are only few studies regarding dose-response relationship with analgesia and recalcification [2, 11-20]. The aim of our prospective study was to analyze the effect of single fraction regimen in the treatment of MM on pain relief and recalcification. The effect of palliative radiotherapy is related by decrease of clonal plasma cells and pain mediators. To predict the impact of radiotherapy in the case of changing the fraction dose we used the linear-quadratic (LQ) model. The LQ model is a base of biological effective dose (BED), which is used in comparing the biological effect of different fractionated regimens.

2. Patients and methods

From September 2010 until September 2012, 46 patients (27 women and 19 men, median age: 69 years, 51–88 years) with painful bone destructions due to multiple myeloma were involved in the study, which was conducted at the Department of Oncology and Hematology at the Hospital of Lithuanian University of Health Science. Seven patients (16%) with stage II and 39 (84%) patients with stage III defined by Durie and Salmon staging system [21]. Thirty two (70%) patients had IgG type M protein, 8 (17%) patients IgA type, 4 (9%) patients light chains type and 2 (4%) non secretory MM. Inclusion criteria: Patients diagnosed with symptomatic multiple myeloma, proved by histological data, electrophoresis and immunofixation of serum and urine. Patients, with bone destructions verified by bone X-ray, computed tomography (CT) resulting in pain judged by the patient or impending fracture, Karnofsky Index above 40, were included. Exclusion criteria: Patients with bone metastases from solid tumors, patients with solitary plasmacytoma, patients who had received previous irradiation to the present painful destruction site, patients with poor health status were excluded from the study. Patients were treated with 8 Gy in one single fraction regimen with 24 weeks follow-up. Patient's characteristics are shown in Table 1. The indication for radiotherapy was pain for 42 patients (91%) and impending pathologic fracture in the site of the destruction for 4 patients (9%). Patients were treated with megavoltage radiotherapy, using linear accelerator 6 or 15 MV photon energy. The size of the clinical target volume included the bone destruction with additional 2 – 3 cm margin and for spinal lesions the clinical target volume was at least one vertebra below and above the affected vertebrae. Nineteen (41%) irradiated sites were in the spine, 12 (26%) in the pelvic bone and15 (33%) in the extremities. 39 patients (85%) were treated with concurrent chemotherapy. Surgery was always performed before radiotherapy for 16 (35%) patients. Pain was evaluated according to the visual analogue scale (VAS) with the scale endpoints from 0 (no pain at all) to 10 (worst imaginable pain) [22]. A pain score ≤ 4 was classified as mild, 5 – 7 as moderate and ≥ 8 as severe [23]. Pain score and analgesics usage were measured before initiation of

Table 1. Patient's characteristics.

Characteristics	N = 46	%
Sex		
Male	19	41
Female	27	59
Age (years)		
Range	51 - 88	
Median (Mean)	69 (69.26)	
Clinical stage (Durie and Salmon)		
II	7	16
III	39	84
Karnofsky Index (%)	50 - 80	
Median (Mean ± SE)	60 (64.13)	
Paraprotein		
IgG	32	70
IgA	8	17
Light chain	4	9
Non secretory	2	4
Irradiated sites		
Spinal vertebrae	19	41
Pelvic bone	12	26
Extremites	15	33
Surgery		
Yes	17	37
No	29	63
Concurrent chemotherapy		
Yes	39	85
No	7	15
Pain score at admission		
0-4	4	9
5-7	15	32
8-10	27	59
Pain medication		
None	2	4
Non-opioids	6	13
Opioids	38	83
Opioids dose (mg/day)		
Mean	48	
Range	10 - 190	

treatment and at 4, 12 and 24 weeks after radiotherapy. The medication was classified into two groups: non-opioids and opioids. Opioids analgesics were converted to the mean morphine-equivalent dose (mg/day) [24]. Recalcification was measured by radiologist with radiographs before radiotherapy and after radiotherapy at one and three months. Acute side effects were evaluated in the first 4 weeks after radiotherapy on a five point scale from 0 (not at all) to 4 (very much) according to the toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [25].

The response rate in pain relief was defined according to the international consensus on palliative radiotherapy criteria [26]. Complete response was defined as no pain at the treated site without increasing analgesic intake. Partial response was defined if pain lowered of 2 or more points at the irradiated site on the 0 – 10 scale without increasing analgesic intake or analgesic reduction of 25% or more from baseline without an increase in pain.

The response terms of recalcification were: complete response was defined as full reossification of treated osteolysis lesion orreconstruction of the normal bone structures in the case of a fracture. Partial response was defined as marginal osteosclerosis of the osteolysis lesion; stable disease was defined as no changes of radiological signs and progressive disease as increase the osteolysis lesion. Pathological fracture was determined as the fracture in the irradiated field confirmed by X-ray.

Statistical data analysis was performed by using the IBM SSPS Statistics 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Chi squared test and Fisher's Exact test for small expected frequencies were used to compare pain reduction proportions among groups created by socio-demographic and clinical characteristics (Table 2). Quantitative data are presented as mean ± standard error of mean (SE) and quantitative data, which was not normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test, $p<0.05$) is presented as the median (mean ± standard error of mean (SE)). Differences between compared characteristics were taken as statistically significant if p-value <0.05.

The study protocol was prepared in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Lithuanian Regional Research Ethics Committee and State Data Protection Inspectorate.

3. Results

3.1 Analgesic effect

Painful bone destructions were detected for all our patients. The pain was mild in 4 patients (9%), moderate in 15 patients (32%) and severe in 27 patients (59%). Patients in all groups before treatment reported a median VAS of 7.4 (range 2 – 10), after 4 weeks after radiotherapy patients reported a median VAS of 4 (range 0 – 10), after 12 weeks a median VAS was 3.4 (range 0 – 9), after 24 weeks a median VAS was 3.3 (range 0 – 9). The decrease of pain after radiotherapy of 8 Gy fraction was observed in 36/46 patients (78.3%): 20 patients (43.5%) were found to be completely and 16 patients (34.8%) partial responsive. Six patients (13%) were using non-opioid drugs prior to radiotherapy and all of them have ceased analgesic intake during six months after termination of treatment. 38 patients (83%) used opioids drugs. The use of opioids analgesics was reduced in 26/38 patients (68.4%), while a complete cessation of opioids analgesics was observed in 12/38 patients (31.6%). The mean opioid dose at admission was 60 mg/day, at 4 weeks after radiotherapy the mean dose was 40 mg/day, after 12 and 24 weeks the mean dose remained about 25 mg/day. The plots of pain score and analgesics intake before and after radiotherapy are shown in Figure 1.

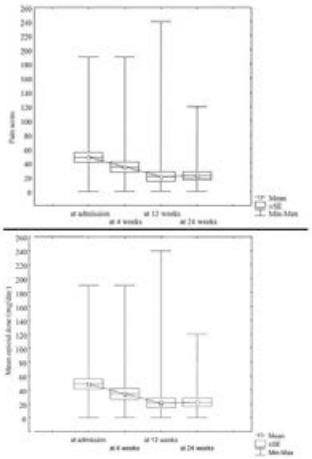


Fig.1. The pain score and analgesics intake within 24 weeks. SE: standard error of mean.

The median analgesic response time of all patients was 6.97 weeks and is shown in Figure 2.

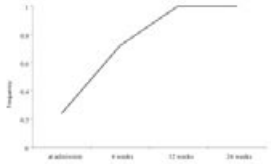


Fig.2. Response time for radiotherapy in all patients.

Significant parameters in pain relief were: age < 65 years and IgG type paraprotein, the other investigated parameters were insignificant (Table 2).

Table 2. Analysis of pain relief after radiotherapy of painful bone destructions (significant parameters are printed in bold type). LC: light chains multiple myeloma. * p value of exact Fisher's test.

Parameter		Pain relief (%)	p
Sex	Male	78,9%	0,925
	Female	77,8%	
Age (years)	**< 65**	**100%**	**0,034**
	≥ 65	**70,6%**	
Karnofsky Index (%)	< 60	60%	0,295*
	> 60	80,5%	
Clinical stage	II	100% 74,4%	0,13
Paraprotein	**IgA**	**50%**	**0,037**
	IgG	**84,4%**	
	LC	100%	0,618*
	IgG	84,4%	
	Non secretory	50%	
	IgG	84,4%	0,326*
Hemoglobin (g/l)	≤82	85,7%	0,604
	>82	76,9%	
Concurrent chemotherapy	Yes	74,4%	0,13
	No	100%	
Surgery	Yes	82,4%	0,606
	No	75,9%	
Pain score at admission	Mild	100%	0,530*
	Severe	73,3%	
	Moderate	100%	0,561*
	Severe	77,8%	
	Mild	73,3%	
	Severe	77,8%	0,746

3.2 Recalcification

Forty patients of 46 were evaluable. X-ray radiographs of 6 patients were not evaluable due to premature death. Recalcification was observed in 22 patients (55%): a complete response was observed in 14 patients (35%) and a partial response in 8 patients (20%), the stable disease was determined in 12 patients (30%), while progressive bone disease was present in 6 patients (15%) (Table 3). Pathological fractures in the irradiated field occurred in 6 patients.

Table 3. Recalcification.

Response to radiotherapy	**N = 40**	**%**
Complete response	14	35
Partial response	8	20
Stable disease	12	30
Progressive disease	6	15

A significant parameter in recalcification was: age < 65 years (Chi square test p = 0.022), other investigated parameters were insignificant. Only 6 (13%) patients received biphosphonates and due to this reason it was not possible to analyse the role of biphosphonates on recalcification.

3.3 Side effects

The hematological (leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia) and non-hematological (nausea, vomiting, fatigue, diarrhea, mucositis, dermatitis, cystitis) toxicity was evaluated on a five point scale in the first 4 weeks after radiotherapy. The side effects after treatment were different depending upon the irradiated site and were uncommon, low grade and reversible. No analysis was performed regarding influence of concurrent chemotherapy on the rate of side effects.

4. Discussion

Pain is the most frequent symptom in bone disease of MM. The bone disease in MM differs from other bone cancers metastasis as reactive new bone formation at the site of bone destruction is absent in MM [27]. The bone disease may still progress even if patients respond to chemotherapy [28]. The

pathophysiology of bone destructions is in association with myeloma cells, bone marrow microenvironment cells and cytokines that stimulate osteoclasts. Radiotherapy destroys radiosensitive inflammatory cells in the bone destructions site and inhibits the discharge of pain mediators, interrupting the inflammatory cytokine cascade [29]. This is the main mechanism of analgesic effect from radiotherapy. The damage caused to myeloma cells results in regeneration of osteoblastic cells and thus recalcification process. This is maintained by the fact that the concurrent chemotherapy sustains this process [2, 15]. The analgesic effect of radiotherapy occurs immediately after treatment with pain relief rates of 75 – 100% [2, 11-17]. Recalcification is achieved after some months and occurs in 40 – 50% of the irradiated bone destructions [2, 15, 18, 30].

In clinic palliative radiotherapy practice usually the total 30 Gy dose is divided into 3 Gy fraction doses. This treatment is realized prescribing one fraction per day, five times a week. When the fraction dose is changed, biological radiotherapy effect stop to be proportional to total dose. This correction describe LQ model, which is widely used in clinical practice. To compare the biological effect of different fraction regimens is used biological effective dose (BED), which derivate from LQ model.

However the time of response to palliative radiotherapy belong not only from BED but also from others parameters: tumor cells repopulation and decrease of tumor mass, time from manifestation of symptoms and beginning of treatment.

Multiple randomized trials showed the same effect of single (SF) and multiple fractions (MF) regarding pain relief and recalcification for patients with painful bone metastases from solid tumors; however after SF the retreatment rates were higher [3-10]. The role of different palliative radiotherapeutic regimens for MM is not well established due to lack of clinical trials. There are only few studies in the literature regarding dose-response relationship with analgesia and recalcification [2, 11-20]. Our prospective study analyzed the effect of one single fraction regimen in the treatment of MM on pain relief, analgesics consumption and recalcification.

When non standard fraction regimen is used, to compare this regiment to standard radiotherapy is used the formula of equivalent dose (EQD_2). This model allow the total dose of new regimen D_n and fraction dose d_n equate to the same biological effect which is arise by equivalent dose of usual fraction regimen $D_{2Gy}(EQD_2)$[32]. Using this formula we can calculate the total dose which is equivalent to the usual fraction regimen dose, suppose that α/β is 10 Gy. This mean is valid for effective pain relief due to response of tumor and that pain relief appears from some days to weeks from the beginning of the treatment [33].

The total dose of multifraction treatment 3 Gy x 10 fractions is 30 Gy and EQD_2 = 32.5 Gy, thus the total dose of one 8 Gy fraction regimen is 8 Gy and EQD_2 = 12 Gy. These doses are different, but analgesic response from radiotherapy is the same in the both treatment groups, so we can make a conclusion that one fraction radiotherapy is effective and reirradiation is possible without any harm to normal tissues.

Mill et al. in retrospective review reported pain relief in multiple myeloma patients with radiation dose 15 - 20 Gy, but did not analyze the dose-response relationship, analgesics reduction and recalcification [16]. Adamietz et al. [11] and Mose et al. [15] reported that concurrent chemotherapy has significant impact on a positive response to radiotherapy, but other studies did not show this relationship [2, 12, 13, 16]. Some studies did not find the significant difference between radiation dose in pain reduction [12, 13, 16, 17, 19, 20], however Minova et al. [14] and Stolting et al. [2] reported the need for higher dose to obtain adequate pain relief. Adamietz et al. affirmed that local long-term palliation effect can only be achieved by high radiation dose [11]. But Leigh et al. observed the durable symptom relief after total dose of 10 Gy [13].

The current study confirms the efficacy of radiotherapy in pain relief, evaluated by VAS and analgesics consumption. The overall response of pain relief was 78.3% (complete response 43%), was obtained in the first 12 weeks and remains till the end of follow up period. After treatment the patients used non-opioids drugs stopped it within six months. The use of opioids analgesics was reduced in 26/38 patients (68.4%) and 12/38 patients (31.6%) stopped it totally. The mean opioid dose at admission was 60 mg/day; at 24 weeks after radiotherapy the mean dose remain about 25 mg/day. So, the 8 Gy single fraction is effective for pain relief and reduction of drug intake without significant toxicity.

According to the data of literature recalcification is achieved after some months and occurs in 40 – 50% of the irradiated bone destructions [2, 15, 18, 30]. Mose et al. found that stabilization of the irradiated bone could be achieved in 80% of cases, and concurrent chemotherapy reinforces this effect [15]. Also the Stolting et al. reported the importance of concurrent chemotherapy for recalcification [2]. As Koswig and Budach [34] found that multiple fractions regimen (3 Gy x 10) significantly increases the bone density in the area of metastases from solid tumour compared with single fraction (8 Gy) in contrast to pain relief effect; also Stolting et al reported that recalcification was detected at total doses >20 Gy for multiple myeloma patients [2]. The same was reported by Rades et al. in the treatment of spinal cord compression due to metastases or multiple myeloma [35, 36]. Balducci et al found recalcification in 50% cases with median total dose of 38 Gy and reported the importance of the early using of radiotherapy to avoid pathological fractures [30].

In this study we found recalcification in 55% of cases, the stable disease was observed in 30% and in 15% radiotherapy failed because of progressive disease and pathological fractures, of that we think that higher doses are recommended for recalcification. We found only one significant parameter for recalcification, which is age < 65 years; the same was determined by Stolting et al [2].

5. Conclusions

This study confirms the single fraction effectiveness in pain relief and reduction of drug intake without significant toxicity. A higher doses should be used in order to achieve a better recalcification or for patients who are at risk for pathological fractures.

6. References

1. Kyle RA, Rajkumer SV. Multiple myeloma. Blood. 2008; 116(6): 2962-2972.
2. Stolting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Frietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. StrahlentherOnkol 2008; 184: 465-472.
3. Price P,Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. RadiotherOncol. 1986; 6(4):247-55.
4. Foro P, Algara M, Reig A et al. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy: preliminary results. Oncologia 1998; 21: 55-60.
5. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. StrahlentherOnkol. 1999 Oct;175(10):500-8.
6. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. RadiotherOncol1999; 52:111-21.
7. Ozsaran Z, Yalman D, Anacek Y et al. Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. Journal BUON 2001;. 6:43–48.
8. Hartsell WF, Scott CB, Burner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS,, Janjan NA, deSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 1;97(11):798-804.
9. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, Lagerlund M, Bruland O. Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. RadiotherOncol 2006; 79:278-84
10. Arnalot PF, Fontanals AV, Galceran JC, Lynd F, Latiesas XS, Dios NR, Castillejo AR, Bassols ML, Galan JL, Conejo IM, Lopez MA. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. RadiotherOncol 2008; 89:150-5.
11. Adamietz IA, Schober C, Schulte RW, Peest D, Renner K. Palliative radiotherapy in plasma cell myeloma. RadiotherOncol 1991; 20:111-6.
12. Bosch A, Frias Z. Radiotherapy in the treatment of the multiple myeloma. Int J RadiatOncolBiolPhys 1988;15:1363-9.
13. Leigh BR, Kurtts TA, Curtis FM, MatznerMB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. Int J RadiatOncolBiolPhys 1993;25:801-4.
14. Minowa Y, Sasai K, Ishigaki T, Nagata Y, Hiraoka M. Palliative radiation therapy for multiple myeloma. NipponIgakuHoshasenGakkaiZasshi 1996;56:1056-60.
15. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Bottcher HD. Wertigkeit der Radiologie in der Behandlung des multiplenMyeloms. StrahlentherOncol 2000;176:506-12.
16. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumours. Cancer 1980; 45: 647-52.
17. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology (Williston Park) 2000;14(1):101-8.
18. Liebros RH, Ha CS, Cox JD. Solitary bone plasmocytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. Int J RadiatOncolBiolPhys 1998;441:1063-7.
19. Ryu MR, Kang KM, Jang HS, Yoon SC, Kim HK, Lee KS, Shinn KS. The role of radiation therapy in multiple myeloma. J Korean Cancer Assoc 1995; 27 (4): 630-36.
20. Yaneva MP, Goranova-Marinova V, Goranov St. Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. J BUON 2006; 11 (1): 43-48.
21. Durie BG, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cells mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975; 36:842-54.
22. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. 1986; 27(1):117-26.
23. Chow E, Doyle M, Li K, Bradley N, Harris K, Hruby G, Sinclair E, Barnes EA, Danjoux C. Mild, moderate or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. J of Pall Medicine 2006; 9:850-4.
24. Selby & York Palliative Care Team & Pharmacy Group. Palliative care analgesic dose conversion chart. 03/2006 Review date 01/2011.
25. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J RadiatOncolBiol Phys. 1995; 30;31(5):1341-6.
26. Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. RadiotherOncol 2002; 64:275-80.
27. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Blood Cells Mol Dis. 2004;32(2):290-2.
28. Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. Eur J Cancer. 2006; 42(11):1554-1563.
29. Vakaet LA, Boteberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. Int J DevBiolPhys 2004;48:599-606.
30. Balducci M, Chiesa S, Manfrida S, Rossi E, Za T, Frascino V, De Bari B, Hohaus S, Cellini F, Mantini G, D'Agostino GR, Gambacorta MA, Leone A, Valentini V, De Stefano V. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. StrahlentherOnkol. 2011 Feb;187(2):114-9. Epub 2011 Jan 24
31. Jones B, Dale RG. Further radiobiologic modeling of palliative radiotherapy: use of virtual trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(1): 221-9
32. Joiner MC, Van der Kogel AJ. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: Steel GG, editor. Basic clinical radiobiology. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1997. p. 106-112.
33. Kal HB. Single-dose radiotherapy for painful bone metastases. Strahlenther Onkol. 1999;175(10):495-9.
34. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. StrahlentherOnkol. 1999 Oct;175(10):500-8.
35. Rades D, Dahm-Daphi J, Rudat V, Schulte R, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ. Is short course radiotherapy with high doses per fraction the appropriate regimen for metastatic spinal cord compression in colorectal cancer patients? StrahlentherOnkol 2006; 128:708-12.
36. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJA, Schulte R, PoortmansPh, Veninga T, Dahm-DaphiJ, Obralic N, Wildfang I, Bahrehmand R, Engenhart-Cabilic R, Schild SE. Short course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. Int JRadiatOncolBiol Phys. 2006;64(5):1452-1457.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is the second most frequent malignant blood disease making up about 13% of all onco-hematologic diseases and 1% of all oncologic diseases [109]. Osseous tissue damage due to an increased activity of osteoclasts and weakening of osteoblast function is one of the signs of MM [112]. Osteoclastic destructions increase the risk of pathologic fractures and spinal cord compression syndrome, what reduces patients' quality of life, increases treatment costs and worsens patient survival [146].

In interaction with bone marrow stromal cells, MM cells stimulate emission of cytokines such as IL-6, IL-10, TNFα, IL-1 and other, which participate in proliferation of plasma cells and pathogenesis of bone destruction, and their concentration correlates with the MM stage and a number of bone destructions [33,71, 72, 168]. Secretion of cytokines is regulated genetically, therefore gene polymorphism may have impact on their secretion. Medical literature provides an opinion that single nucleotide polymorphism (SNP) in certain cytokine gene promoter sequences determines their secretion and concentration in blood serum [7, 35, 71, 167, 168]. Peripheral pain receptors get more sensitive at emitted cytokines, then emission of P substance and irritant amino acids increases in neuron priesynapses, what determines an increased pain sensation [158, 159]. That is the main hyperalgesia mechanism in patients with chronic diseases [62]. Several studies reveal that a different pain sensation and response to analgesics during an oncologic disease is determined by different cytokine gene variants [53, 82, 114–119, 132].

Long-lasting or sudden bone pain is the first sign of MM for 70% of patients and the patients receive radiation at least once in their MM treatment history [141]. Chemotherapy treatment alone is insufficient for patients suffering from pain caused by osteolytic bone destruction or in case of an impending fracture in the destruction site. Where radiotherapy is applied, pain can be reduced by 75–100% from the starting level [2, 5, 11, 54, 74, 91, 94, 141]. Recalcification of bone destructions caused by multiple myeloma is observed in 4060% of the cases after radiation treatment [5, 80, 94, 141].

Results of randomized clinical studies revealed the same effect of pain relief and recalcification when applying two different radiotherapy regimen

(8 Gy/1 fr and 3 Gy × 10 fr) for treatment of patients with solid tumours metastases, though application of a single fraction of 8 Gy treatment produces more recurrent treatment episodes [19, 38, 128, 152]. The above data, however, cannot be directly applied in treatment of patients with MM, since their future prospects are better (the average survival reaches 30-40 months), whereas the average survival among the patients with solid tumours metastases in bones is about 9 months [141]. Medical literature provides only a small number of studies dealing with various radiotherapy regimen for treatment of patients with multiple myeloma as well as impact of the radiotherapy regimen on pain relief, analgesics intake and calcification of bone destructions.

1.1. Relevance of the study

According to the data of the World Health Organization (WHO) and International Cancer Research Agency, MM is the second most frequent haematopoietic malignant disease which makes up 0.8% of all oncological diseases and over 10% of blood system tumours [105]. 5.0–6.0 incidences of the disease among 100,000 population are diagnosed in Europe per year, whereas the mortality rate reaches 4.1 cases among 100,000 population [6, 93]. In 2011, 147 new incidences of MM were diagnosed in Lithuania, 57 cases among males and 80 cases among females. In 2001–2005, the incidence rate was 4.6 cases among 100,000 population, whereas the mortality rate was 3.3 cases among 100,000 population [75]. MM occurs at an older age, usually in 60's. 2% of patients are under 40.

Skeletal related events (from general osteoporosis to pathologic frachtures in osteoclastic destruction sites) appearing during MM is the complication most traumatic to the patient. Spine vertebrae, skull, ribs, proximal extremity of humerus and femur are the most often damaged parts. Over 80% of patients are diagnosed with bone disease, which causes pain and pathologic fractures, disturbs motoric function, as well as causes neurologic symptoms, and all the said reduces the patient's quality of life and survival [46, 146]. The main treatment of MM includes chemotherapy and haematopoietic stem cells transplantation (HSCT), whereas radiotherapy is prescribed for palliative care: to reduce pain syndrome, to prevent pathologic fractures and treat spinal cord compression syndrome. More than a half of patients receive radiation to bone destructions once or twice during their MM treatment history [141]. The aim of radiotherapy is not to extend the patient's life expectancy, but rather to improve the quality of life. Good

results in treatment of bone damages due to MM can be achieved when applying other supportive therapy measures, such as bisphosphonates, vertebroplasty and surgery methods, alongside with radiation therapy. Palliative radiotherapy is as an alternative concept to a systemic chemotherapy treatment in relieving local bone pain, reducing the risk of pathologic fractures and treatment of spinal cord compression syndrome.

It has been known for a long time that pain perception threshold is not the same for all patients, as well as response to analgesics and pain relief effect of radiotherapy is quite different. The above can be determined by a different secretion of anti-inflammatory cytokins (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1), which participate in pathogenesis of the pain caused by a chronic disease, and their concentration in blood serum. Circulating cytokines and inflammatory proteins are related to pain, cognitive functions, depression, fatigue and sleep disturbances [73, 119, 120]. Secretion of anti-inflammatory cytokines is regulated genetically. Cytokine genes are very polymorphous. Polymorphisms in regulatory regions, including promoters and non-transmittable areas, in majority of the cases can change the gene expression in vitro [119]. Thus, the above has impact on secretion of cytokines and their concentration in blood serum, what determines the pain perception threshold and a different response of patients to analgesics and radiotherapy. Medical literature provides several studies which have revealed that polymorphism of inflammatory cytokine genes can have influence on perception of pain, of analgesics dose, fatigue, depression and response to analgesics in pancreatic, lung or breast cancer [53, 82, 114–119, 143].

1.2. Novelty of the study and practical value

No randomized prospective study has been carried out worldwide so far to compare two different radiotherapy regimens – single fraction (8 Gy × 1 fr) and multifraction (3 Gy × 10 fr) – for treatment of patients with bone destructions due to multiple myeloma and the impact of the above regimens on pain relief, recalcification and the quality of life. Moreover, the impact of polymorphisms of anti-inflammatory cytokine genes on pain perception in the sites of bone destructions caused by the multiple myeloma, analgesics intake and response to radiotherapy has never been evaluated.

A clinical prospective study involving two groups of patients diagnosed with painful bone destructions due to the multiple myeloma, who received usual multifraction radiotherapy regime (3 Gy × 10 fr) and single fraction (8 Gy × 1 fr) regime, to determine and compare the effect of the two differ-

rent radiotherapy regimens on pain relief, recalcification and the quality of life, has been carried out for the first time. In addition, the study included an analysis of the impact of polymorphism of anti-inflammatory cytokin (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) genes on pain perception and response to radiation treatment, by evaluating decrease of pain points and analgesics intake.

Medical literature describes a number of clinical studies dealing with a comparison of different radiotherapy regimens in treatment of bone metastases due to solid tumours. The said studies revealed no difference in pain reduction and recalcification when applying different regimen, though application of 8 Gy single fraction treatment produced more recurrent treatment episodes. The results of the above studies, however, cannot be directly applied in treatment of patients with MM, since their future prospects are considerably better, compared to those of the patients with solid tumours metastases in bones. Medical literature provides a number of retrospective studies analysing the impact of various radiotherapy regimen on pain relief and recalcification during treatment of patients with multiple myeloma, the final recommendations concerning the choice of the radiation regime, however, have not been presented.

Medical literature provides several studies dealing with the impact of polymorphism of inflammatory cytokine genes on perception of pain, analgesics intake, fatigue, depression and response to analgesics in pancreatic, lung or breast cancer. This type of studies, however, have not been conducted for patients with the multiple myeloma, though during formation of bone destructions anti-inflammatory cytokins are emitted by plasma cells and bone marrow stroma cells. No study has been performed worldwide, which would deal with the impact of polymorphism of the genes encoding cytokines on response to radiotherapy, when evaluating the change of pain points and analgesics intake.

During a randomized clinical study performed in Lithuanian University of Health Sciences from 2010, a comparison of different radiation treatment regimen for patients with bone destructions caused by the multiple myeloma was performed: usual multifraction radiotherapy regime (3 Gy × 10 fr) was applied to the control group of patients and single fraction (8 Gy × 1 fr) regime was applied to the treatment group of patients. The following aspects have been evaluated: decrease of the pain point, analgesics intake, recalcification in irradiated bone destruction sites, impact of radiation treatment on the quality of life, as well as impact of polymorphism of genes encoding anti-inflammatory cytokins on perception of the pain syndrome and respon-

se to radiotherapy. Although patients had been monitored for 24 weeks, data analysis enabled to provide concrete recommendations concerning the choice of radiation treatment regime which would be the most relevant with respect to analgesia and recalcification in treatment of painful bone destructions caused by the multiple myeloma.

1.3. Aim and objectives of the study

1.3.1. Aim of the study

To establish the role of ionizing radiation dose and polymorphism of genes encoding for cytokines in the treatment of bone disease caused by multiple myeloma.

1.3.2. Objectives of the study

1. To evaluate and compare efficiency of the pain syndrome treatment when prescribing two different radiotherapy regimentsfor bone lesions due to multiple myeloma.
2. To establish any significant demographic and clinical factors determining pain relief in a bone destruction caused by multiple myeloma site after radiation treatment.
3. To evaluate the frequency of recalcification when prescribing two different radiotherapy regimentsfor bone lesions due to multiple myeloma and establish any significant factors determining recalcification in a bone destruction site after radiation treatment.
4. To evaluate and compare the patients' quality of life when prescribing two different radiotherapy regimentsfor bone lesions due to multiple myeloma.
5. To evaluate the impact of polymorphism of genes encoding cytokins (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) on the pain syndrome due to bone disease caused by multiple myeloma.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. General Information

From 1 September 2010 to 30 June 2015 a randomized prospective clinical study was performed in Lithuanian University of Health Sciences, which was dealing with two groups of patients diagnosed with painful bone destructions due to multiple myeloma. Patients of one group (experimental)

were prescribed remote radiation therapy of 8 Gy, a single fraction to a bone destruction, whereas patients from the other group (control) received remote radiation of 3 Gy, 10 fractions during 2 weeks to a bone destruction, in the hypothesis that single fraction radiation treatment is as efficient as multifraction radiotherapy.Patients were included in the study between 1 September 2010 and 31 December 2014, and all the test patients had been monitored for at least 6 months. After selecting patients for the clinical study and signing the Informed Consent Form by the patients, a random sampling was performed by a computerised programme. All the patients received the anticipated radiation treatment, and its efficiency and safety was evaluated. Kaunas Regional Biomedical Research Committee issued the permission No BE-2-39 to conduct the clinical study.

2.2. Methodology of three-dimensional radiation therapy was applied to patients from both the experimental and the control groups

All the patients received radiation treatment procedures while lying on the back, 5-point thermoplastic masks were used for immobilization additionally when radiating bone destructions in cervical vertebrae. Computed tomography was carried out for three-dimensional treatment planning by scanning a damaged area and making sections every 5 mm. During virtual treatment simulation the irradiation field size was determined, i.e. the field has to include 2 cm around the destruction, and in case of a destruction in spine vertebrae the field has to include one more undamaged vertebra above and under the destruction site. The total dose was calculated at the isocenter and field weights were selected individually so that the irradiation field included the radiation dose ≥ 95% of the prescribed dose. Dosimetric parameters were evaluated according to dose-volume histograms.

2.3. Evaluation of pain syndrome and bone destructions

Pain intensity was assessed in a Visual Analogue Scale (VAS) for pain which presents a line with numbers from 1 to 10 going from the left to the right. The numbers indicate the pain intensity, which increase along the scale to the right. Thus, number 0 means no pain at all, whereas 10 stands for an unbearable, most intense pain. Pain was assessed as mild when the pain intensity point in VAS was ≤ 4, moderate when the pain intensity point in VAS was 5–7 and strong when the pain intensity point in VAS was ≥ 8 [18]. Analgesics were divided into two groups: opioid and non-opioid. A

dose of opioid analgesics was converted to a mean morphine-equivalent dose (mg/day) [131]. Pain intensity and a dose of analgesics were evaluated before the radiation treatment and 4, 12 and 24 weeks after the radiotherapy. A number, location and size of bone destructions, as well as recalcification after the treatment was evaluated by radiologists by way of making bone X-rays or computed tomography before the radiation treatment and 4 and 12 weeks after the radiotherapy.

2.4. Evaluation of quality of life

The quality of life was assessed by using EORTC QLQ-C30 version 3 and EORTC QLQ-MY20 quality of life questionnaires [1, 139]. The permission to use the questionnaires was obtained from EORTC organization. The patients' responses of single items were linearly transformed from 0 to 100 scores according to the EORTC scoring rules [36]. High points in the functional scales indicate a good functional status of the patient, as well as a high point in the global health status scale demonstrates a good quality of life, whereas high points in the symptom scales indicate a poor status of health. Cronbach's alpha coefficient was used for evaluation of the internal consistency in the questionnaire scales. The quality of life was evaluated before radiation treatment and 4 weeks after radiotherapy.

2.5. Evaluation of efficiency of radiation treatment

Complete and partial analgesic response, duration of analgesic response, frequency of pathologic fractures in the destruction site, complete and partial recalcification response and quality of life are the main criteria for evaluation of treatment. Complete and partial analgesic response, progresssion of the pain syndrome and duration of analgesic response were assessed in accordance with the International Consensus on Palliative Radiotherapy endpoints [20].

- Complete response was defined as no pain at thetreated site without increased analgesic intake (mean morphine-equivalent dose remains stable or is reduced).
- Partial analgesic response was definedif pain was lowered by 2 or more points at the irradiated site on the 0–10 scale without increasing analgesic intake or an analgesic reduction of 25% or more from the baseline without an increase in pain.
- Progression of the pain syndrome was defined if the pain at the irradiated site increases by 2 or more points from the starting level,

when a dose of analgesics does not change, or that the pain at the radiated site remains stable or increases by 1 point, when a daily dose of analgesics is increased by 25% or more.

- Duration of analgesic response: the period from analgesic response reached to the date of determining of progression of the pain syndrome.

Since there is no common consensus in clinical practice concerning evaluation of recalcification after radiation treatment, thus in this study recalcification was assessed based on certain response criteria by comparing radiological data (X-rays and CT scans) before radiotherapy and changes in bone structure after radiotherapy in dynamics. The same criteria have been applied in other clinical studies as well [5, 47]. Recalcification after radiotherapy was evaluated based on the following response criteria:

- Complete recalcification response was defined as full reossification of the treated osteolysis lesion or reconstruction of the normal bone structures in the case of a fracture.
- Partial recalcification response was defined as marginal osteosclerosis of the osteolysis lesion, stable disease was defined as no changes of radiological signs, and progressive disease was defined as increase the osteolysis lesion.
- Stable destruction was defined when no changes at the primary osteolysis site are determined after radiotherapy by way of X-rays.
- Progressing destruction was defined when increase of the size of destruction at the primary osteolysis site is determined after radiotherapy by way of X-rays.
- Pathologic fracture was determined as a fracture in the irradiated field confirmed by X-ray during the period of monitoring.

2.6. Evaluation of acute toxicity

During a randomized prospective clinical study performed in Lithuanian University of Health Sciences, which involved two groups of patients diagnosed with painful bone destructions due to multiple myeloma, acute toxicity was assessed on a weekly basis 12 week after the beginning of the treatment by applying RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) toxicity criteria [24]. The assessment included acute toxicity in 7 organs/tissues: skin, mucous membrane, pharynx and oesophagus, upper gastrointestinal tract, lower gastrointestinal tract, genitourinary and haematopoietic system [24].

2.7. Methodology for study on polymorphism of genes encoding cytokins

Blood samples were taken from 81 patients who gave consent to participate in the study. Twenty samples were lacking of patients death or disagreement. The samples were collected in 2010–2014. The collected samples were stored at the temperature of –20°C.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes by using GeneJet Genomic DNA Purification Kit under the manufacturer's standard protocol. Analysis of polymorphisms of all the genes studied, i.e. *IL6, IL10, TNFA, IL1A, IL1B, IL1RN,* was carried out twice by two different researchers.

Analysis of *IL6, IL10, TNFA, IL1A, IL1B, IL1RN* genes polymorphisms was performed by using RFIP-PGR (PCR-RFLP) method. Polymorphic sites of the above genes were amplified by using primers reported by literature. Earlier described PCR conditions were slightly modified. The primer sequences for *IL6, IL10, TNFA, IL1A, IL1B, IL1RN* genes polymorphism were as described in the literature. The PCR conditions were set according to the protocol presented.The amplicon was then digested either by *Fok*I or *Mbi*I restriction endonucleases for the detection of *IL6* c -597 G>A and *IL6* c -572 G>C polymorphisms, respectively. *Nla*III restriction endonuclease was used for *IL6* c -174 G>C genotyping. *IL10* gene c -1082 G>A, c -819 C>T and c -592 C>A polymorphisms were analysed using *Mnl*I, *Mae*III and *Rsa*I restriction endonuclease, respectively. For *TNFA* gene c -308G>A and *IL1A* gene c.889C>T polymorphisms detection *Nco*I restriction endonuclease was used. *Taq*I restriction endonuclease for the detection of *IL1B* c.3954C>T polymorphism was used. *IL1RN* gene c.1812G>A, c.11100T>C were analysed using *AlwN*I, *MspA*I restriction endonuclease, respectively. The fragments were separated electrophoretically by using 2-3% agarose gel containing ethidium bromide.

IL1RN gene polymorphism (86 bp)n analysis was performed by using PGR method. 3% agarose gel was used for visualization of reaction products. Alleles were differentiated through agarose gel electrophoresis in accordance with migration of corresponding fragments with respect to marker fragment lengths: 240 bp (2 repeats – allele *2), 325 bp (3 repeats – allele *4), 410 bp (4 repeats – allele *1), 500 bp (5 repeats – allele *3) and 595 bp (6 repeats – allele *5).

3. RESULTS

3.1. Number and profile of patients involved in the study

101 patients were involved in a randomized prospective clinical study performed in Lithuanian University of Health Sciences, dealing with a comparison of different radiation treatment regimen for treatment of bone destructions due to multiple myeloma, i.e. usual multifraction radiotherapy regime (3 Gy × 10 fr) was applied to the control group of patients and single fraction (8 Gy × 1 fr) regime was applied to the experimental group of patients. 43 patients were included into the experimental group (8 Gy × 1fr) and 58 into the control group (3 Gy × 10fr). The average age of the patients included into the control and the experimental groups in the study was 66.6 years (the range from 43 to 88). 36 (35.6%) males and 65 (64.4%) females participated in the study. All the patients had been diagnosed with the multiple myeloma, 69 (68.4%) patients were diagnosed with IgG type MM, 11 (10.9%) patients with IgA type MM, 19 (18.9%) patients with light chains MM, 1 (0.9%) patient with IgM and 1 (0.9%) patient with non-secretory MM. All the patients had bone destructions confirmed radiologically. 94 (93.2%) patients were prescribed radiation treatment due to the pain syndrome, 5 (4.9%) patients due to an impending pathologic fracture and 2 (1.9%) patients due to the spinal cord compression syndrome. 59 (58.4%) irradiated sites were in the spine vertebrae, 28 (27.7%) in the pelvic bones and 14 (13.9%) in the extremity bones. Before radiation treatment, 21 (20.8%) patients underwent an orthopaedic surgery to stabilize bone structure. Alongside with radiation treatment, 84 (83.2%) patients underwent concurrent chemotherapy, i.e. 62 (73.8%) patients were treated with large doses of dexamethasone, 15 (17.6%) patients were treated with proteasome inhibitor based chemotherapy and 7 (8.3%) patients received immunomodulator based chemotherapy.

3.2. Evaluation of efficiency of pain syndrome treatment

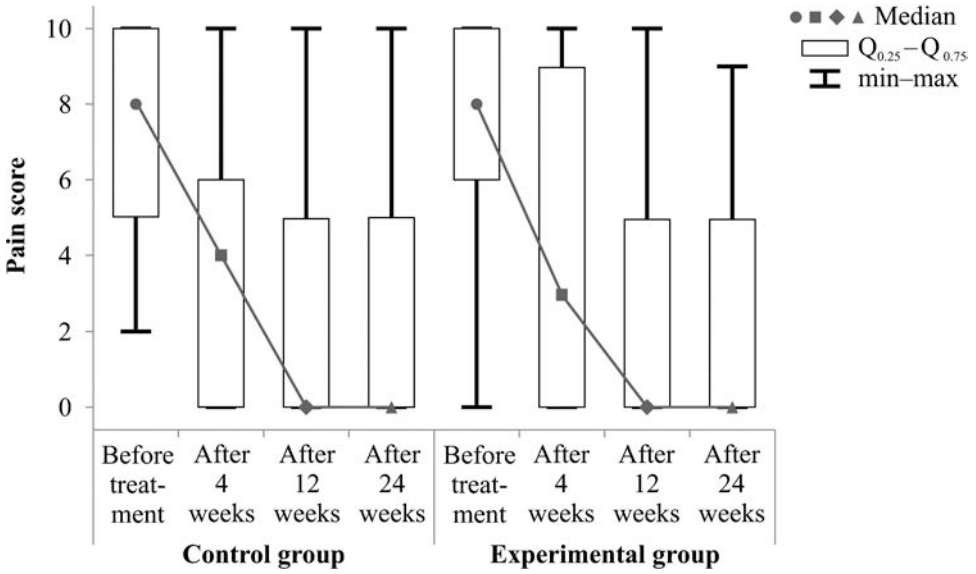
Before the start of radiation treatment, all the patients suffered from pain: 15 (14.9%) patients assessed pain as mild (0–4 points on VAS), 30 (29.7%) assessed pain as moderate (5–7 points on VAS) and 56 (55.4%) assessed pain as strong (8–10 points on VAS). 36 (64.3%) patients who indicated a strong pain before the treatment (8–10 points on VAS) felt significantly less pain in 4 weeks after radiation treatment (turned to ≤ 7 points) (McNemar criterion, $p<0.001$). The median of pain points on VAS in the beginning of treatment: 8 in the control group (range 2–10, mean

score 7.4) and 8 in the experimental group (range 2–10, mean score 7.5). In 4 weeks after radiotherapy the median of assessment of pain points was the following: 4 in the control group (range 0–10, mean score 3.6) and 3 in the experimental group (range 0–10, mean score 4.2). In 12 weeks after radiation treatment, 86 patients assessed the pain (52 in the control group and 34 in the experimental group) and the median of assessment of pain points was 0 in both the control and experimental groups (range 0–10, mean score in both groups 2.7). In 24 weeks after radiation therapy the median of assessment of pain points was 0 in the control group (range 0–10, mean score 2.5) and the median of pain point in the experimental group was 0 (range 0–9, mean score 2.4). Statistically significant differences were observed in evaluations of pain intensity (Friedman criterion, $p<0.001$). Pairwise comparisons enabled to determine significant differences in assessment of pain intensity in the beginning of treatment, compared to pain assessment after 4 weeks ($p<0.001$), after 12 weeks ($p<0.001$) and after 24 weeks ($p<0.001$) from the beginning of treatment. No significant differences were observed in the control and experimental groups in the median of pain points before the treatment and its decrease during the monitored period after radiation therapy (Table 3.2.1). Assessment of the pain points before treatment and during the monitored period in the control and experimental groups is presented in Picture 3.2.1.

Table 3.2.1. *Assessment of pain points under VAS in the control and experimental groups before the treatment and during the monitored period.*

	Control group	**Experimental group**	**p value**
Before treatment, median (min–max, mean)	8 (7.4; 2–10)	8 (7.5; 2–10)	0.791
After 4 weeks, median (min–max, mean)	4 (3.6; 0–10)	3 (4.2 0–10)	0.499
After 12 weeks, median (min–max, mean)	0 (2.7; 0–10)	0 (2.7; 0–10)	0.923
After 24 weeks, median (min–max, mean)	0 (2.5; 0–10)	0 (2.4; 0–9)	0.920

χ^2 criterion, no significant differences in attribute distribution are observed in different groups, when $p > 0.05$.



Picture 3.2.1. *Assessment of pain points in the control and experimental groups before the treatment and during the monitored period.*

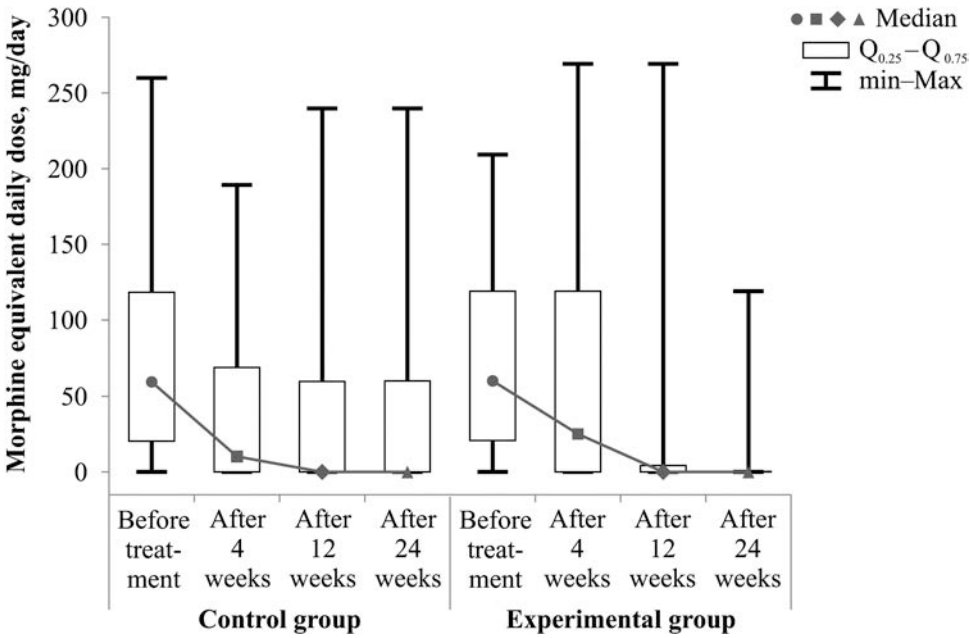
16 patients (15.8%) were used non-narcotic analgesics before radiotherapy: 11 patients in the control group (18.9%) and 5 patients in the treatment group (11.6%), and all of them have ceased analgesic intake for six months after termination of radiation treatment. 79 patients (78.2%) were used narcotic analgesics: 45 patients (77.6%) in the control group and 34 patients (79.1%) in the experimental group. Consumption of narcotic analgesics was significantly reduced in 4 weeks after radiation treatment (Wilcockson criterion, p=0.001). The median of the morphine equivalent daily dose (mg/day) used before the treatment was 60 (mean score 73.4, range 10–260) in the control group and 60 (mean score 68.1, range 10–210) in the experimental group. In 4 weeks after the radiotherapy, the median of the morphine equivalent daily dose (mg/day) was 10 (mean score 44.2, range 0–190) in the control group and 25 (mean score 58.7, range 0–270) in the experimental group. In 12 weeks after radiation treatment, the median of the morphine equivalent daily dose (mg/day) was 0 (mean score 35.1, range 0–240) in the control group and 0 (mean score 21.2, range 0–270) in the experimental group as well. In 24 weeks after radiation treatment, the median of the morphine equivalent daily dose (mg/day) was 0 (mean score 37.1, range 0–240) in the control group and remained 0 (mean score 11.2, range 0–120) in the experimental group as well. Statistically significant differences were

observed in doses of narcotic analgesics (Friedman criterion, $p<0.001$). Pairwise comparisons enabled to determine significant differences in doses of used analgesics after 4, 12 and 24 weeks from the dose used before the radiation treatment (for all the comparisons $p<0.001$). No significant differences were observed in the control and experimental groups in the median of morphine equivalent daily dose before the treatment and its decrease during the monitored period after radiation therapy (Table 3.2.2). Decrease in narcotic analgesics intake in the control and experimental groups before treatment and during the monitored period is presented in Picture 3.2.2.

Table 3.2.2. *Evaluation of morphine equivalent daily dose (mg/day) in the control and experimental groups before the treatment and during the monitored period.*

	Control group	**Experimental group**	**p value**
Before treatment, median (mean; min–max)	60 (73.4; 10–260)	60 (68.1; 10–210)	0.627
After 4 weeks, median (mean, min–max)	10 (44.2; 0–190)	25 (58.7 0–270)	0.667
After 12 weeks, median (mean, min–max)	0 (35.1; 0–240)	0 (21.2; 0–270)	0.081
After 24 weeks, median (mean, min–max)	0 (37.1; 0–240)	0 (11.2; 0–120)	0.063

χ^2 criterion, no significant differences in attribute distribution are observed in different groups, when $p > 0.05$.



Picture 3.2.2. *Decrease in consumption of narcotic analgesics in the control and experimental groups before the treatment and during the monitored period.*

Manifestation of analgesic response (complete and partial) after the radiation treatment in the control and experimental groups is demonstrated in the Table 3.2.3. No significant differences were observed in analgesic response between the control and experimental groups.

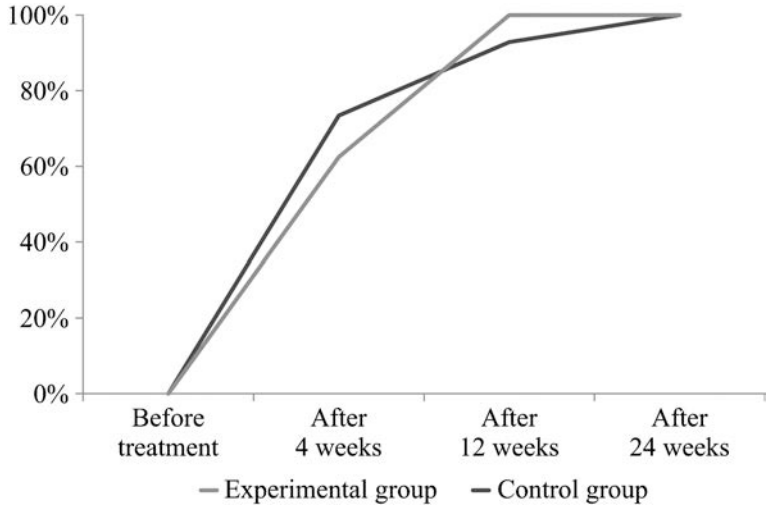
Table 3.2.3. *Manifestation of analgesic response (complete and partial) after the radiation treatment in the control and experimental groups*

	Control group, n (%)	**Experimental group, n (%)**	**p value**
Overall response	49 (84.5)	32 (74.4)	0.209
Complete response	34 (69.4)	22 (68.8)	0.952
Partial response	15 (30.6)	10 (31.2)	

Manifestation of analgesic response in the patient groups was tested by applying χ^2 criterion, $p < 0.05$.

Among the control group patients, analgesic effect of radiotherapy was observed in 49 patients, i.e. 36 (73.5%) patients experienced it within the first 4 weeks, 10 (20.4%) patients within 12 weeks and 3 (6.1%) patients within 24

weeks. In the experimental group, analgesic effect of radiotherapy was observed in 32 patients, i.e. 20 (62.5%) patients experienced it within the first 4 weeks and 12 (37.5%) patients within 12 weeks. No significant differences were observed in the period of time before reaching the analgesic effect of radiotherapy in the control and experimental groups (p=0.130) (Picture 3.2.3).



Picture 3.2.3. *Response time of radiotherapy in the control and experimental groups.*

Univariate statistical analysis was done to whole sample andrevealed that the age under 65 (p = 0.016), stage II of the disease (according to Durie-Salmon classification) (p = 0.03) and recalcification in the irradiated site (p = 0.011) were significant parameters for analgesic response after radiotherapy, whereas other parameters studied, including the total radiation dose (8 Gy × 1 fr and 3 Gy × 10 fr) were not significant.

Based on multivariate logistic regression, the following attributes have a significant impact on analgesic response after radiation treatment: female-gender, age under 65, IgG MM type, presence of recalcification in the irradiated site. Other factors analysed, including the total radiation dose were not significant for pain relief after radiation treatment (Table 3.2.4).

Table 3.2.4. *Factors significant to analgesic response after radiotherapy in multivariate logistic analysis. Significant parameters are put in bold.*

Parameter		RR (95% of CI)	p value
Gender	Females vs males*	9.0 (1.01–80.53)	**0.049**
Age (in years)	< 65 vs ≥ 65*	10.99 (1.15–105.03)	**0.037**
ML type	IgG vs other type *	16.41 (1.85–145.85)	**0.012**
Recalcification after radiation treatment	Presence vs absence*	15.99 (1.27–200.76)	**0.032**

* Reference group. Analysis was done to whole sample.

3.3. Evaluation of recalcification

Bone X-ray pictures of 95 (94.1%) patients were evaluated in terms of recalcification, whereas bone X-ray pictures of 6 patients (2 from the control group and 4 from the experimental group) were not included into analysis due to early death of the patients. Manifestation of recalcification response after the radiation treatment in the control and experimental groups is demonstrated in the Table 3.3.1. No significant differences in recalcification response were observed between the control and experimental groups.

Table 3.3.1. *Manifestation of recalcification response after the radiation treatment prescribed in the control and experimental groups.*

	Control group, n (%)	Experimental group, n (%)	p value
Overall response	18 (32.1)	14 (35.9)	0.703
Complete response	7 (38.9)	10 (71.4)	0.067
Partial response	11 (61.1)	4 (28.6)	
Stable destruction	31 (55.4)	17 (43.6)	0.259
Progressing destruction	7 (12.5)	8 (20.5)	0.292

χ^2 criterion, no significant differences in attribute distribution are observed in different groups, when $p > 0.05$

Univariate statistical analysis was done to whole sample and revealed that Karnofsky index ≥ 60% ($p = 0.004$) and pain relief in the irradiated site ($p = 0.011$) were significant parameters for recalcification, whereas other parameters studied, including the total radiation dose (8 Gy × 1 fr and 3 Gy × 10 fr) were not significant for recalcification in the irradiated site.

Based on multivariate logistic regression, the following attributes have a significant impact on recalcification: Karnofsky index ≥ 60%, haemoglobin level in blood ≤ 80 g/l, II stage of MMand analgesic response in the irradiated site. Other factors analysed, including the total radiation dose were not significant for recalcification after radiation treatment (Table 3.3.2).

Table 3.3.2. *Factors significant to recalcification in multivariate logistic analysis. Significant parameters are put in bold.*

Parameter		RR (95% CI)	p value
Karnofsky index	≥ 60% vs < 60 %*	3.93 (1.22–12.65)	**0.022**
Haemoglobin level (g/l)	≤ 80 vs >80*	2,72 (1.57–13.02)	**0.01**
Stage	II vs III*	2,73 (1.81–9.23)	**0.023**
Pain perception after radiation treatment	decrease vs no decrease*	5.54 (1.15–26.55)	**0.032**

* Reference group. Analysis was done to whole sample.

3.4. Evaluation of quality of life

Quality of life questionnaires were evaluated before and in 4 weeks after radiation treatment. All the patients who participated in the study completed QLQ-C30 and QLQ-MY20 before and after radiation treatment. All of them responded to all questions in the questionnaires. Respondents completed the questionnaires on their own, without any help from other people.

Univariate statistical analysis was done to whole sample and revealed that Karnofsky index ≥ 60% (p = 0.004) and primary assessment of pain by 0-4 points on VAS (p = 0.004) were significant parameters for QLQ-C30 global health status scale before radiation treatment. Usage of bisphosphonates before radiation treatment was a significant parameter for QLQ-C30 symptom scales and QLQ-C30 functional scales (p = 0.001 and p = 0.008). Age of ≤ 65 (p = 0.007) and primary assessment of pain by 0-4 points on VAS (p = 0.015) were significant parameters for QLQ-MY20 symptom scales before radiation treatment. No significant parameters were determined for QLQ-MY20 functional scales before radiation treatment.

Comparison of QLQ-C30 global health status scales, QLQ-C30 symptom scales, QLQ-C30 functional scales and QLQ-MY20 symptom scales in the control group revealed significant differences in the values of scale distributions before and after radiation treatment (p = 0.004, p = 0.003, p = 0.017 and p = 0.034 respectively), whereas no significant differences were observed when comparing QLQ-MY20 functional scales before and after

radiation treatment. In the experimental group, no significant differences were determined when comparing global health status, functional and symptom scales of QLQ-C30 and QLQ-MY20 before and after radiation treatment.

3.5. Evaluation of acute toxicity

Acute toxicity were assessed in a 5-degree scale on a weekly 12 week after the beginning of the treatment. The assessment included acute toxicity in 7 organs/tissues: skin, mucous membrane, pharynx and oesophagus, upper gastrointestinal tract, lower gastrointestinal tract, genitourinary and haematopoietic system, in the control and experimental groups. Severe (3 and 4 grade) acute toxicity were not observed in any group. Only low (1 and 2 grade) acute toxicity in skin, mucous membrane, pharynx and oesophagus, upper gastrointestinal tract, lower gastrointestinal tract, genitourinary and haematopoietic system were observed, which were rare and reversible. Impact of concurrent chemotherapy on acute toxicity in haematopoietic system was not analysed. No significant difference in frequency of acute toxicity was established in the control and experimental groups.

3.6. Impact of polymorphism of genes encoding cytokins on pain syndrome

The study involved analysis of 12 gene polymorphisms of 6 cytokins (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) participating in pathogenesis of the pain syndrome in bone destruction sites during the multiple myeloma (Table 3.6.1). Impact of the polymorphisms on pain perception and analgesics intake before and after radiation treatment, as well as their impact on analgesic response was analysed in whole sample of patients.

Table 3.6.1. *Polymorphisms of genes encoding cytokins, analysed in the study.*

Cytokin	Gene SNP
IL-6	c.-174G>C
	c.-572G>C
	c.-597G>A
IL-10	c.-1082G>A
	c.-819C>T
	c.-592C>A

Table 3.6.1. *Continued.*

Cytokin	Gene SNP
TNFα	c.-308G>A
IL-1α	c.889C>T
IL-1β	c.3954C>T
IL-1RA	c.1812G>A
	c.11100T>C
	(86bp)n

We used univariate statistical analysis to assess associations between severe pain status (8–10 points on VAS) demographic (age, gender, Karnofsky index), clinical (stage of disease, type of MM, orthopaedic surgery) and symptom (haemoglobin level in blood) variables. Before radiotherapy, only Karnofsky index < 60% (RR 3.22; 95% CI 0.27–8.18; p = 0.014) was a significant parameter for severe pain (8–10 points on VAS), whereas other parameters analysed were not significant.

Moreover, univariate statistical analysis used to assess associations between severe pain status (8–10 points on VAS) before radiation treatment and genotype groups of each cytokin gene studied. None of the genotypes analysed was found to be significant for perception of severe pain before treatment, yet a marginal relation was observed that patients with GG genotype of *IL1RN* c.1812G>A polymorphism more often indicated severe pain before radiotherapy, compared to patients with GA and AA genotypes (RR 0.43; 95% CI 0.18–1.06; p=0.068).

Multivariate logistic analysis included all the above clinical, demographic and symptom factors, as well as genotype groups of each cytokin gene analysed. Based on multivariate logistic regression, the following factors were determined to have significant impact on severe pain before radiation treatment: Karnofsky index ≥ 60% and *IL1RN* c.1812G>A polymorphism GG genotype (Table 3.6.2). Other factors analysed were not significant for perception of severe pain before radiation treatment.

Table 3.6.2. *Factors significant for assessment of severe pain (8–10 points on VAS) before radiotherapy in multivariate logistic analysis. Significant parameters are put in bold.*

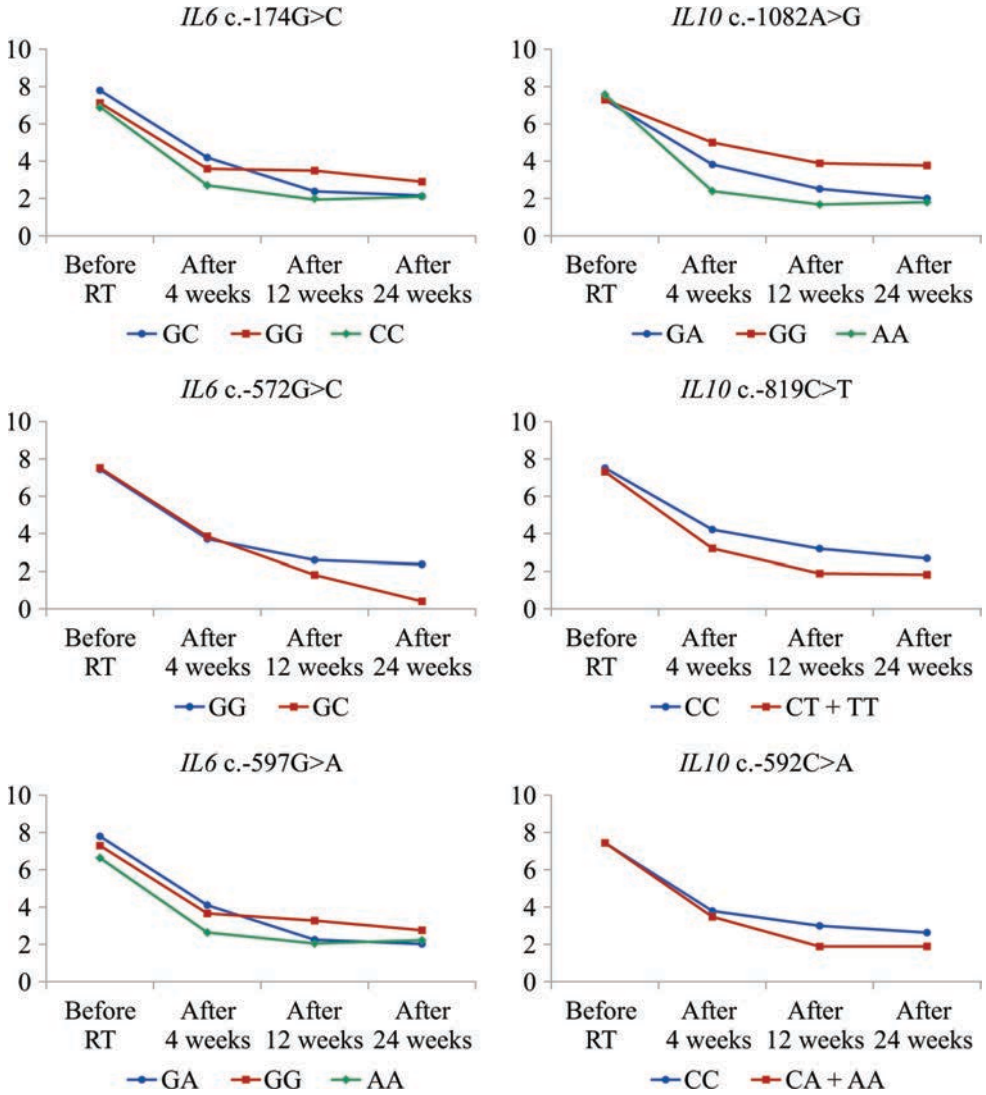
Parameter		RR (95% CI)	p value
Karnofsky index	≥ 60% vs < 60%*	**5.84 (1.49–22.87)**	**0.011**
IL1RN c.1812G>A	GG genotype vs GA and AA genotypes *	**2.79 (1.05–7.46)**	**0.004**

*Reference group Analysis was done to whole sample.

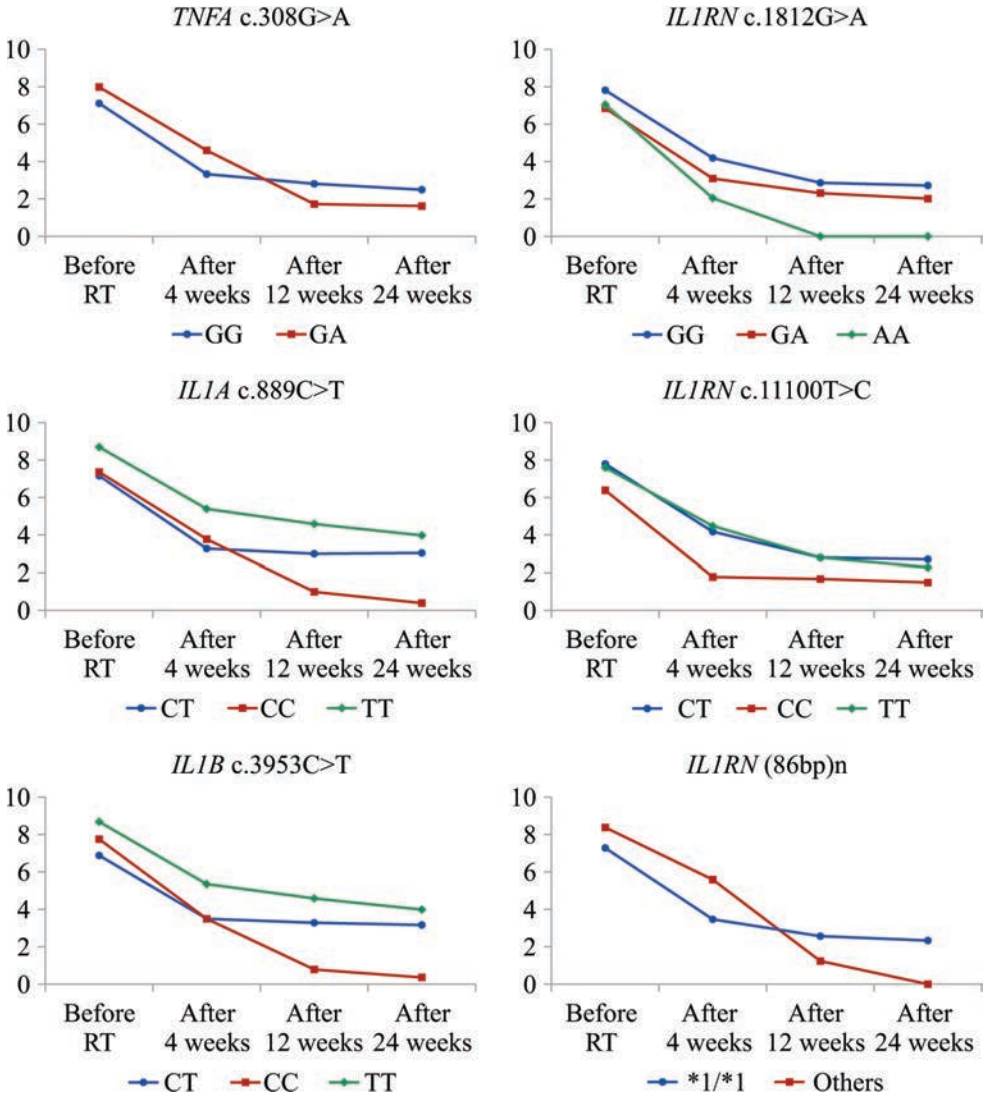
By using the Kruskal-Wallis test, a comparison of decrease of pain perception points before radiotherapy and during the monitored period, i.e. after 4, 12 and 24 weeks, among patients with different genotypes was carried out (Table 3.6.3 and Picture 3.6.1). The analysis revealed that patients with IL-1α encoding gene *IL1A* c.889C>T CC genotype had a significantly better response to radiation therapy and indicated milder pain after 12 and 24 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes. What is more, patients with IL-1β encoding gene *IL1B* c.3953C>T CC genotype signifycantly more often indicated milder pain after radiotherapy in 12 and 24 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes. Patients with IL-1RA encoding gene *IL1RN* c.11100T>C CC genotype had a faster response to radiation therapy, i.e. significant decrease in pain points was observed after 4 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes.

***Table 3.6.3**. Pain points (on VAS) before radiotherapy and change of pain points among patients with different genotypes during the monitored period. Significant parameters are put in bold.*

Cytokin gene SNP	**Geno-type**	**Pain assessment (on VAS scale)**			
		Before RT, median (mean; min–max)	**After 4 weeks, median (mean; min–max)**	**After 12 weeks, median (mean; min–max)**	**After 24 weeks, median (mean; min–max)**
IL1A c.889C>T	CT	7 (7.2; 2–10)	2 (3.3; 0–10)	**0 (3.0; 0–10)**	**0 (3.4; 0–10)**
	CC	8 (7.4; 2–10)	4 (3.8; 0–10)	**0 (1.0; 0–5)**	**0 (0.4; 0–3)**
	TT	10 (8.7; 5–10)	6 (5.4; 0–9)	**5 (4.6; 0–7)**	**5 (4.0; 0–7)**
p value		0.259	0.282	**0.013**	**0.006**
IL1B c.3953C>T	CT	7 (6.9; 2–10)	2 (3.5; 0–10)	**2 (3.3; 0–10)**	**2 (3.5; 0–10)**
	CC	9 (7.8; 3–10)	3 (3.5; 0–10)	**0 (0.8; 0–5)**	**0 (0.4; 0–5)**
	TT	10 (8.7; 5–10)	6 (5.4; 0–9)	**5 (4.6; 0–7)**	**5 (4.0; 0–7)**
p value		0.096	0.323	**0.002**	**0.002**
IL1RN c.11100T>C	CT	8 (7.8; 2 – 10)	**4 (4.2; 0 – 10)**	0 (2.8; 0 – 10)	0 (2.7; 0 – 10)
	CC	6 (6.4; 2 – 10)	**0 (1.8; 0 – 9)**	0 (1.7; 0 – 9)	0 (1.5; 0 – 8)
	TT	7 (7.6; 3 – 10)	**4 (4.5; 0 – 10)**	0 (2.8; 0 – 10)	0 (2.8; 0 – 10)
p value		0.156	**0.023**	0.505	0.591



***Picture 3.6.1.* (A)** *Pain points (on VAS) before radiotherapy and change of pain points among patients with different genotypes during the monitored period.*



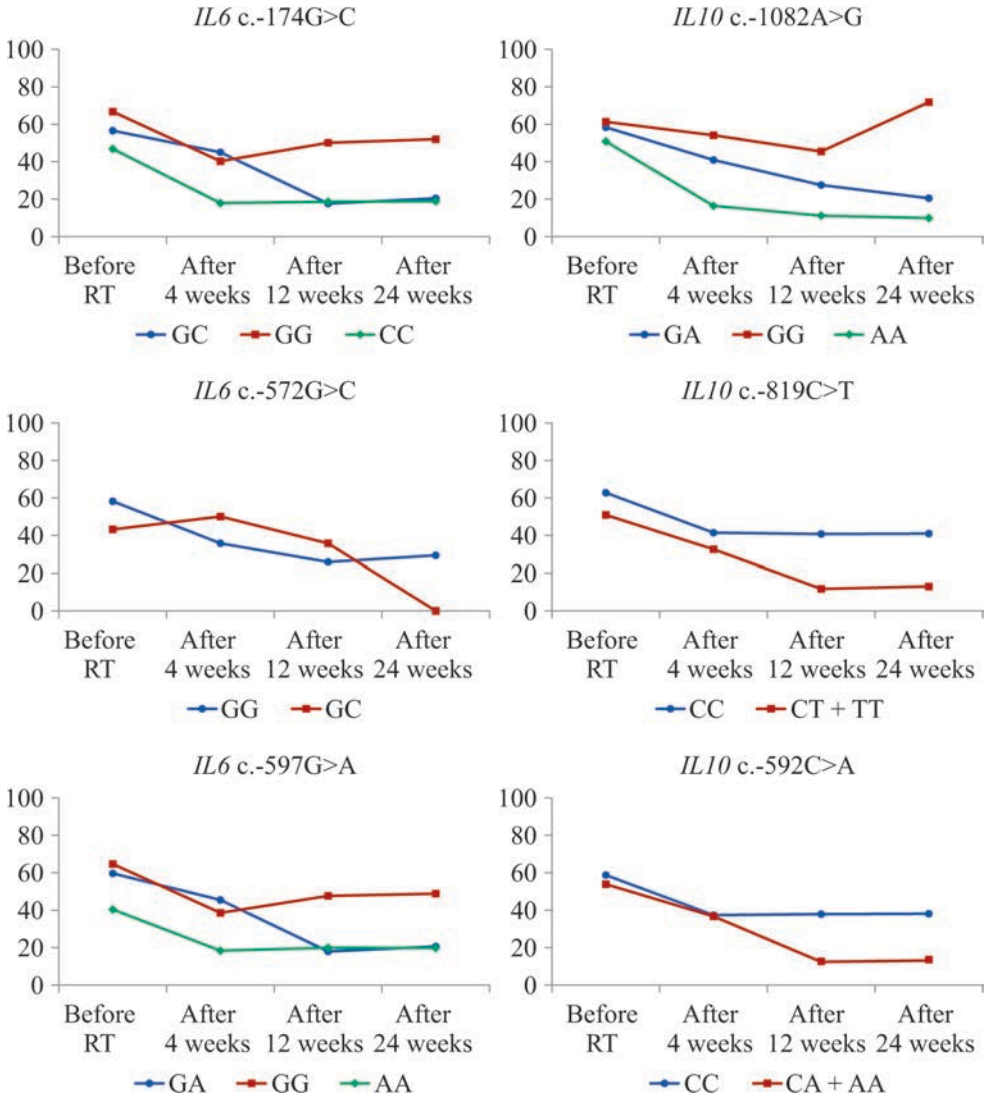
Picture 3.6.1. (B) *Pain points (on VAS) before radiotherapy and change of pain points among patients with different genotypes during the monitored period.*

Table 3.6.4 and Picture 3.6.2 present a decrease in analgesics intake before radiotherapy and during the monitored period, i.e. after 4, 12 and 24 weeks, among patients with different genotypes. The analysis revealed that patients with IL-1α encoding gene *IL1A* c.889C>T CC genotype had a significantly better response to radiotherapy and a dose of narcotic analgesics

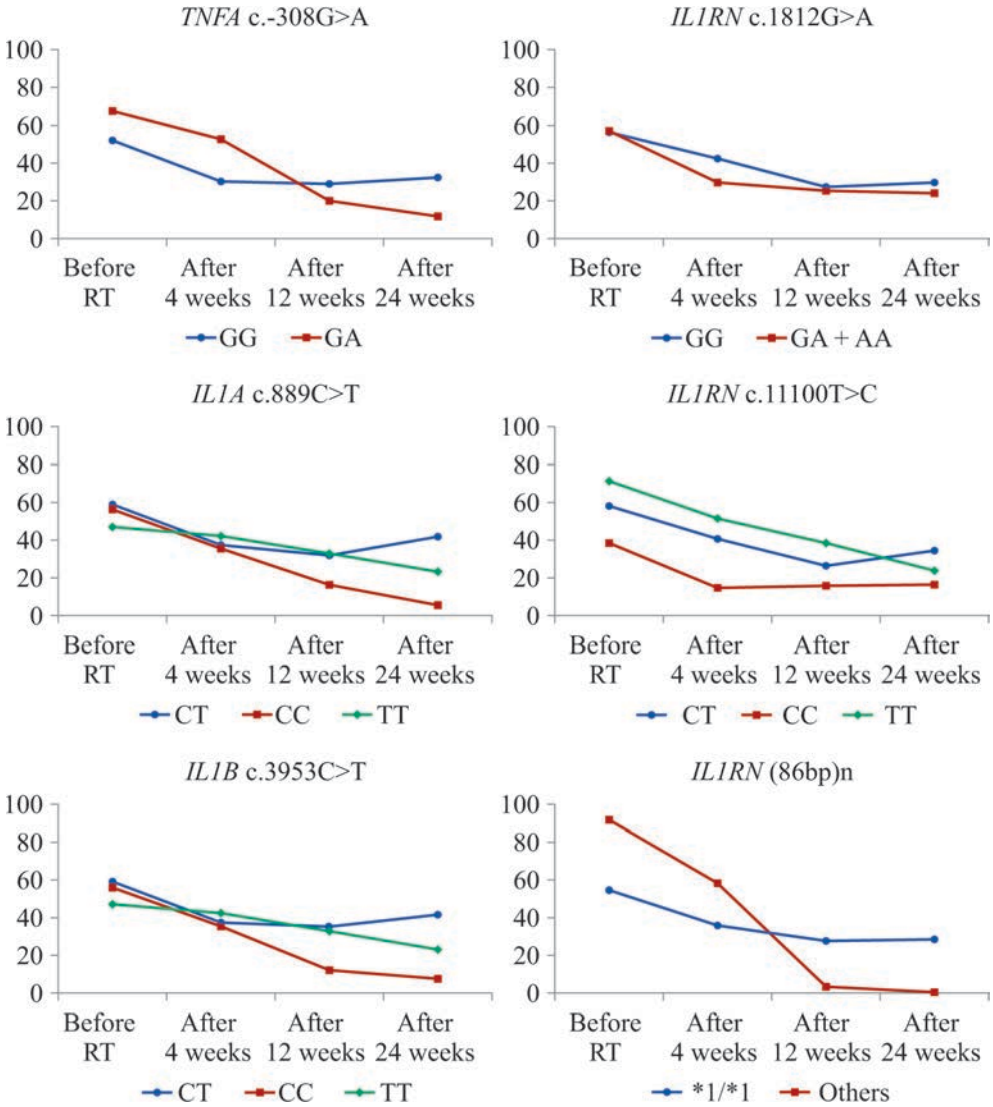
was significantly reduced after 12 and 24 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes. What is more, patients with IL-1β encoding gene *IL1B* c.3953C>T CC genotype significantly more often indicated milder pain after radiotherapy and a dose of narcotic analgesics was significantly reduced after 12 and 24 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes. Patients with IL-1RA encoding gene *IL1RN* c.11100T>C CC genotype had a faster response to radiation therapy, i.e. significant decrease in pain points and a dose of narcotic analgesics intake was observed after 4 weeks, compared to patients with TT and CT genotypes.

Table 3.6.4. *Morphine equivalent daily dose (mg/day) before radiotherapy and its reduction among patients with different genotypes during the monitored period. Significant parameters are put in bold.*

Cytokin gene SNP	**Genotype**	**Morphine equivalent daily dose (mg/day)**			
		Before RT, median (mean; min–max)	**After 4 weeks, median (mean; min–max)**	**After 12 weeks, median (mean; min–max)**	**After 24 weeks, median (mean; min–max)**
IL1A c.889C>T	CT	50 (58.8; 10–260)	0 (37.2; 0–270)	**0 (31.2; 0–270)**	**0 (41.9; 0–240)**
	CC	20 (56.5; 10–140)	0 (35.4; 0–180)	**0 (16.1; 0–120)**	**0 (5.2; 0–120)**
	TT	20 (47.1; 10–150)	30 (42.1; 0–135)	**5 (32.9; 0–130)**	**5 (22.9; 0–120)**
p value		0.998	0.401	**0.007**	**0.008**
IL1B c. 3953C>T	CT	50 (59.1; 10–260)	0 (37.1; 0–270)	**0 (35.1; 0–270)**	**0 (41.4; 0–240)**
	CC	20 (56.2; 10–140)	0 (35.7; 0–180)	**0 (11.9; 0–120)**	**0 (7.5; 0–120)**
	TT	20 (47.1; 10–150)	30 (42.1; 0–135)	**5 (32.9; 0–130)**	**5 (22.9; 0–120)**
p value		0.969	0.401	**0.039**	**0.022**
IL1RN c.11100T>C	CT	60 (58; 10–140)	**7 (40.9; 0–180)**	0 (26.5; 0–240)	0 (34.5; 0–240)
	CC	10 (38.2; 10–150)	**0 (14.8; 0–135)**	0 (15.6; 0–130)	0 (15.9; 0–120)
	TT	60 (71.4; 10–260)	**10 (51.6; 0–270)**	0 (38.2; 0–270)	0 (23.8; 0–180)
p value		0.068	**0.032**	0.304	0.505



Picture 3.6.2. (A) *Morphine equivalent daily dose (mg/day) before radiotherapy and its reduction among patients with different genotypes during the monitored period.*



Picture 3.6.2. (B) *Morphine equivalent daily dose (mg/day) before radiotherapy and its reduction among patients with different genotypes during the monitored period.*

4. CONCLUSIONS

1. Efficiency of the pain syndrome treatment is the same when using two different radiotherapy regiments for bone lesions due to multiple myeloma observed in assessment of pain points on VAS scale, analgesics intake and the period of time.
2. The following factors were determined as significant for analgesic response after radiotherapyfor bone lesions due to multiple myeloma: female gender, patients under 65 years of age, IgG type of the MM, presence of recalcification in the irradiated site.
3. Manifestation of recalcification response is the same when prescribing two different radiotherapy regiments for bone lesions due to multiple myeloma and following factors were significant for recalcification: Karnofsky index ≥ 60%, haemoglobin level in blood ≤ 80 g/l, stage II of the MM according to Durie-Salmon system, pain relief in the irradiated site.
4. Quality of life of the patients who were used multifraction radiotherapy for bone lesions due to multiple myeloma improved, compared to single fraction radiotherapy.
5. Impact of polymorphisms of the genes encoding cytokins (IL-6, IL-10, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-1RA) on perception of the pain syndrome caused by bone disease due to MM before radiotherapy and on analgesic response after radiation treatment was determined by evaluating pain syndrome on VAS scale and analgesics intake:
   5.1. Severe pain (8–10 points on VAS) before radiation treatment was significantly determined by IL-1RA encoding gene *IL1RN* c.1812G>A GG genotype;
   5.2. Patients with IL-1α encoding gene *IL1A* c.889C>T CC genotype demonstrate a better response to radiation treatment;
   5.3. Patients with IL-1β encoding gene *IL1B* c.3953C>T CC genotype demonstrate a better response to radiation treatment;
   5.4. Patients with IL-1RA encoding gene *IL1RN* c.11100T>C CC genotype demonstrate a faster response to radiation treatment.

5. RECOMMENDATIONS

1. Single fraction radiotherapy (8 Gy × 1 fr) is an efficient way of treatment for patients with painful bone destructions due tomultiple myeloma, for reducing pain, inducing recalcification and preventing of pathologic fractures.
2. Multifraction radiotherapy (3 Gy × 10 fr) is recommended for the treatment of patients with better performance status in order to improve their quality of life.
3. Analysis of polymorphism of the genes encoding inflammatory cytokins enables early determining of the patients with a higher risk of development of severe pain and providing relevant treatment to such patients.
4. A research of polymorphism of the genes encoding cytokins could be a component of the individual treatment for the oncology patient, since the said research can identify the patients who will demonstrate an analgesic response to radiotherapy during treatment of painful bone destructtions and those who will produce no analgesic response to radiotherapy.

PRIEDAI

1 priedas

EORTC QLQ-C30 (versija 3) gyvenimo kokybės klausimynas

LITHUANIAN

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Mus domina kai kurie klausimai apie Jus ir Jūsų sveikatą. Prašome atsakyti į visus klausimus, geriausiai tinkantį atsakymą apvesdami rutuliuku. Nėra teisingų ar neteisingų atsakymų. Jūsų pateikta informacija bus saugoma konfidencialiai.

Jūsų inicialai: ____

Jūsų gimimo data (diena, mėnuo, metai): __ __ __ __ __ __

Šios dienos data (diena, mėnuo, metai): 31 __ __ __ __ __ __

		Visai ne	Nedaug	Viduti-niškai	Labai
1.	Ar Jums sukelia sunkumų įtempta veikla, pavyzdžiui sunkaus krepšio ar lagamino nešimas?	1	2	3	4
2.	Ar Jūs nuvargina ilgas pasivaikščiojimas?	1	2	3	4
3.	Ar Jūs nuvargina trumpas pasivaikščiojimas išėjus iš namų?	1	2	3	4
4.	Ar Jūs priverstas(-a) gulėti lovoje ar sėdėti fotelyje dienos metu?	1	2	3	4
5.	Ar Jums reikalinga pagalba valgant, rengiantis, prausiantis arba naudojantis tualetu?	1	2	3	4

Per praėjusią savaitę:		Visai ne	Nedaug	Viduti-niškai	Labai
6.	Ar Jūs buvote apribotas(-a) darbe arba atlikdamas(-a) kitus kasdieninius darbus?	1	2	3	4
7.	Ar Jūs jautėte apribojimus savo mėgstamame užsiėmime arba kitoje laisvalaikio veikloje?	1	2	3	4
8.	Ar Jums trūko oro?	1	2	3	4
9.	Ar Jūs jautėte skausmą?	1	2	3	4
10.	Ar Jums reikėjo poilsio?	1	2	3	4
11.	Ar Jums buvo sutrikęs miegas?	1	2	3	4
12.	Ar Jūs jautėte silpnumą?	1	2	3	4
13.	Ar Jūs neturėjote apetito?	1	2	3	4
14.	Ar Jus pykino?	1	2	3	4
15.	Ar Jūs vėmėte?	1	2	3	4

Prašau atsiverskite kitą puslapį

Per praėjusią savaitę:	**Visai ne**	**Nedaug**	**Viduti-niškai**	**Labai**
16. Ar Jums buvo užkietėję viduriai?	1	2	3	4
17. Ar Jūs viduriavote?	1	2	3	4
18. Ar Jūs jautėtės pavargęs(-usi)?	1	2	3	4
19. Ar skausmas įtakojo Jūsų kasdieninę veiklą?	1	2	3	4
20. Ar sunku buvo susikaupti skaitant laikraštį, ar žiūrint televizorių?	1	2	3	4
21. Ar Jūs jautėte įtampą?	1	2	3	4
22. Ar Jūs jautėte nerimą?	1	2	3	4
23. Ar Jūs jautėte susierzinimą?	1	2	3	4
24. Ar Jūs jautėtės prislėgtas(-a)?	1	2	3	4
25. Ar Jūs turėjote atminties sunkumų?	1	2	3	4
26. Ar Jūsų fizinė būklė arba medicininis gydymas įtakojo šeimyninį gyvenimą?	1	2	3	4
27. Ar Jūsų fizinė būklė arba medicininis gydymas įtakojo visuomeninį gyvenimą?	1	2	3	4
28. Ar Jūsų fizinė būklė arba medicininis gydymas sukėlė finansinių sunkumų?	1	2	3	4

Atsakant į kitus, klausimus, apibraukite labiausiai Jums tinkamą atsakymą (skalėje nuo 1 (labai blogai) iki 7 (puikiai):

29. Kaip Jūs įvertintumėte savo bendrą sveikatos būklę per praėjusią savaitę?

1	2	3	4	5	6	7
Labai blogai						Puikiai

30. Kaip Jūs vertinate savo bendrą gyvenimo kokybę praėjusią savaitę?

1	2	3	4	5	6	7
Labai blogai						Puikiai

© Copyright 1995, 1997 EORTC Quality of Life Group. Visos teisės apsaugotos. Version 3.0

2 priedas

EORTC QLQ-MY20 gyvenimo kokybės klausimynas

LITHUANIAN

EORTC QLQ-MY20

Mus domina kai kurie klausimai apie Jus ir Jūsų sveikatą. Prašome atsakyti į visus klausimus, nurodydami požymių, kurie vargino Jus per paskutinę savaitę. Geriausiai tinkantį atsakymą apveskite rutuliuku.

Per paskutinę savaitę	Visai ne	Nedaug	Vidutiniš-kai	Labai
31. Ar Jums skaudėjo, gėlė kaulus?	1	2	3	4
32. Ar Jums skaudėjo nugarą?	1	2	3	4
33. Ar Jums skaudėjo klubą?	1	2	3	4
34. Ar Jums skaudėjo ranką ar petį?	1	2	3	4
35. Ar Jums skaudėjo krūtinę?	1	2	3	4
36. Jeigu jautėte skausmą, ar jis didėjo judesių metu?	1	2	3	4
37. Ar jautėtės mieguistas (-a)?	1	2	3	4
38. Ar Jus troškino?	1	2	3	4
39. Ar jautėtės ligotas (-a)?	1	2	3	4
40. Ar jautėte burnos džiūvimą?	1	2	3	4
41. Ar Jums slinko plaukai?	1	2	3	4
42. Atsakykite į šį klausimą, jeigu Jums slinko plaukai: Ar pergyvenote dėl plaukų slinkimo?	1	2	3	4
43. Ar jautėte rankų ar kojų tirpimą?	1	2	3	4
44. Ar jautėte nerimą ar jaudulį?	1	2	3	4
45. Ar jautėte padidėjusį rūgštingumą ar rėmenį?	1	2	3	4
46. Ar jautėte akių perštėjimą ar skausmą?	1	2	3	4

Prašau atsiverskite kitą puslapį

Per paskutinę savaitę	Visai ne	Nedaug	Vidutiniš-kai	Labai
47. Ar jautėtės fiziškai mažiau patrauklus (-i) dėl ligos ar jos gydymo?	1	2	3	4
48. Ar Jūs galvojate apie savo ligą?	1	2	3	4
49. Ar mirtis Jums kelia nerimą?	1	2	3	4
50. Ar nerimaujate dėl savo sveikatos ateityje?	1	2	3	4

©Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved.

3 priedas

RTOG/EORTC ANKSTYVŲJŲ SPINDULINIŲ REAKCIJŲ SIMPTOMŲ VERTINIMO KRITERIJAI

Laipsnis/ vertinimo kriterijai	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Oda	Jokių odos pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Folikulinė, nežymi eritema/ epiliacija/ sausas pleiskanojimas/ sumažėjęs prakaitavimas	Šviesi, fragmentiška eritema, šlapiuojantis pleiskanojimas/ vidutinė edema	Susiliejantys, šlapiuojantis pleiskanojimas/ ryškios edemos	Išopėjimai, hemoragijos, nekrozė
Gleivinės	Jokių gleivinių pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Paburkimas/ nežymus skausmas nereikalaujantis analgetikų	Fragmentiškas mukozitas, galintis produkuoti uždegiminį skystį/ vidutinio laipsnio skausmas reikalaujantis analgetikų	Susiliejantis, fibrininis mukozitas/ stiprus skausmas reikalaujantis narkotinių analgetikų	Išopėjimai, hemoragijos, nekrozė
Ryklė/ stemplė	Jokių ryklės/stemplės pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Nežymi disfagija ar odinofagija/ reikalaujanti vietinių anestetikų ar nenarkotinių analgetikų/ reikalinga švelni dieta	Vidutinė disfagija ar odinofagija/ reikalaujanti narkotinių analgetikų/ reikalinga trinto ar skysto maisto dieta	Žymi disfagija ar odinofagija sukelianti dehidrataciją ar svorio kritimą > 15 proc. lyginant su kūno svoriu prieš gydymą, reikalaujanti nazogastrinio zondo, skysčių leidimo į veną	Visiška obstrukcija, išopėjimai, perforacija, fistulė

Laipsnis/ vertinimo kriterijai	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Viršutinio aukšto virškinamasis traktas	Jokių viršutinio aukšto virškinamojo trakto pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Anoreksija su svorio kritimu ≤ 5 proc. lyginant su kūno svoriu prieš gydymą/ pykinimas nereikalaujantis antiemetikų/ diskomfortas pilve nereikalaujantis parasimpatolitinių vaistų ar analgetikų	Anoreksija su svorio kritimu ≤ 15 proc. lyginant su kūno svoriu prieš gydymą/ pykinimas ir/ar vėmimas reikalaujantis antiemetikų/ pilvo skausmas reikalaujantis analgetikų	Anoreksija su svorio kritimu > 15 proc. lyginant su kūno svoriu prieš gydymą ar reikalaujanti nazogastrinio zondo ar parenterinės mitybos/ stiprus pilvo skausmas nepalengvėjantis nuo analgetikų/ vėmimas krauju ar melena/ pilvo pūtimas (radiologiškai nustatomas oras žarnų kilpose)	Žarnų nepraeinamumas, poūmė ar ūmi obstrukcija, perforacija, kraujavimas iš virškinamojo trakto reikalaujantis hemotransfuzijų/ pilvo skausmas reikalaujantis chirurginio gydymo
Apatinio aukšto virškinamasis traktas ir dubens organai	Jokių apatinio aukšto virškinamojo trakto pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Padažnėję ar pasikeitę tuštinimosi įpročiai nereikalaujantys medikamentų/diskomfortas tiesiosios žarnos srityje nereikalaujantis analgetikų	Viduriavimas reikalaujantis parasimpatolitinių vaistų, nežymus tepimas iš makšties nereikalaujantis higieninių įklotų/ tiesiosios žarnos ar pilvo skausmas reikalaujantis analgetikų	Viduriavimas reikalaujantis skysčių leidimo į veną/ stiprus kraujavimas iš makšties reikalaujantis higieninių įklotų/ pilvo pūtimas (radiologiškai nustatomas oras žarnų kilpose)	Poūmė ar ūmi obstrukcija, fistulė ar perforacija, kraujavimas iš virškinamojo trakto reikalaujantis hemotransfuzijų/ pilvo skausmas ar tenezmas reikalaujantis chirurginio gydymo

Laipsnis/ vertinimo kriterijai	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Urogenitalinė sistema	Jokių urogenitalinės sistemos pokyčių lyginant su būkle prieš spindulinę terapiją	Du kartus dažnesnis šlapinimasis ar nokturija lyginant su būkle prieš gydymą/skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas nereikalaujantis medikamentų	Dažnas šlapinimasis (rečiau nei kas valandą) ar nokturija. Skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, šlapimo pūslės spazmai reikalaujantys vietinių anestetikų	Dažnas šlapinimasis ir nokturija dažniau nei kas valandą/ skausmingas šlapinimasis/ skausmas dubenyje ar šlapimo pūslės spazmai reikalaujantys narkotinių analgetikų/ masyvi hematūrija su ar be krešulių	Hematūrija reikalaujanti hemotransfuzijų/ ūmi šlapimo pūslės obstrukcija, išopėjimas ar nekrozė
Kraujodaros sistema Leukocitai (×1000) Trombocitai (×1000) Neutrofilai (×1000) Hemoglobinas (g/l) Hematokritas (%)	≥ 4,0 > 100 > 1,9 >110 ≥ 32	3,0 – < 4,0 75 – <100 1,5 – <1,9 110 – 95 28 – <32	2,0 – < 3,0 50 – < 75 1,0 – < 1,5 < 95–75 < 28	1,0 – < 2,0 25 – < 50 0,5 – < 1,0 < 75–50 Reikalinga hemotransfuzija	< 1,0 < 25 ar spontaninis kraujavimas < 0,5 ar sepsis – –

Ankstyvųjų spindulinių reakcijų kriterijai naudojami vertinant toksiškumo laipsnius po spindulinės terapijos. Kriterijai naudpjami nuo 1 iki 90 dienos po spindulinės terapijos.

CURRICULUM VITAE

Name, Surname:	Milda Rudzianskiene
Current position:	Hematologist at the Department of Hematology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics.
Address:	Eivenių 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania
Tel.:	00 370 37 326820, 00 370 614 84658
E-mail:	milda.rudzianskiene@gmail.com

Education:

1997	Graduate of Kaunas „Saules“ Gymnasium
2003	Kaunas University of Medicine (KMU), master's qualification degree in medicine and qualification of doctor
2003–2004	VšĮ Hospital of Taurage, medical internship
2004	Professional qualification of medical doctor
2004–2008	Department of Hematology, Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy, residency in hematology
2008	Professional qualification of doctor hematologist
2010–2015	Department of Oncology and hematology, Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy, PhD studies
2014	7th Lithuanian National Scientific Conference of Doctoral Students „Mokslas – sveikatai“ (Science for Health) (9 April 2014, Kaunas), author of the best presentation Application of Ultrasonic Spectral Analysis in Diagnostics of Intraocular Tumours in section Signals and Modelling

Work place:

2008 till present:	Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Oncology and hematology, hematologist
2008–2015	Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Oncology and hematology, specialist of Transfusion medicine
2006 till present:	Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Assistant

PADĖKA

Noriu padėkoti daugybei puikių žmonių vienaip ar kitaip padėjusiems man šiame darbe. Dėkoju savo moksliniam vadovui prof. dr. Arturui Inčiūrai už mokslines idėjas, visokeriopą pagalbą, suteiktas žinias ir patarimus. Didelis ačiū Onkologijos ir hematologijos klinikos vadovei prof. dr. Elonai Juozaitytei už tikėjimą manimi, skatinimą tobulėti, pažinti, ieškoti ir atrasti.

Dėkoju hematologijos klinikos kolektyvui: doc. dr. R. Gerbutavičiui, gydytojams V. Baltrėnienei, S. Minelgai, L. Neverbickienei, E. Simaškienei, E. Kėvalienei, dr. D. Remeikienei, R. Dambrauskienei, K. Laučkienei, administratorėms Evelinai, Alinai, rezidentėms Živilei, Rasai, Vilmai, Eglei, Martynai, Miglei, Astai bei skyriaus bendrosios praktikos slaugytojoms už pagalba renkant duomenis, tyrimų medžiagą ir neišsenkantį optimizmą. Džiaugiuosi galėdama dirbti ir tobulėti kartu su jumis.

Dėkoju radioterapeutams, už jų efektyvų darbą, be jūsų pagalbos ir patarimų nebūčiau galėjusi padaryti šio darbo. Taip pat esu dėkinga dr. R. Ugenskienei ir LSMU Onkologijos instituto Onkologijos mokslo laboratorijos darbuotojoms už bendradarbiavimą atliekant laboratorinius tyrimus, gilinant žinias genetikoje, už jų kantrybę ir laiką. Rašydama disertaciją įvertinau kaip šaunu dirbti kolektyve, kuriame šalia hematologų dar dirba onkologai ir biologai.

Dėkoju LSMU Fizikos, matematikos ir biofizikos katedros doc. dr. R. Šimoliūnienei, kurios dėka pamačiau šviesą statistikoje, už jos vertingus patarimus, konsultacijas, galimybę dirbti kartu ir perimti žinias.

Ši disertacija nebūtų parašyta be brolio Mato šeimos, Aldonos ir Viktoro Rudžianskų šeimos bei nuostabių draugų Ritos ir Aliaus, Jurgos ir Diemanto, Danguolės ir Jurgio, Linos, Indrės, Eglės, Jūratės, Gretos bei kitų kuriuos galbūt pamiršau čia paminėti, moralinio palaikymo, draugiškos kritikos ir džiaugsmo mano pergalėmis.

Ypatingai dėkoju savo tėvams Livijai ir Pauliui Martinaičiams, jų dėka esu tai kas esu, už jų tikėjimą mano pasirinkimu, skatinimą rinktis nepramintus takus, palaikymą įveikiant iškilusias kliūtis ir stiprybę, kurios semiuosi iš jų gyvenimo pavyzdžio.

Didžiausia padėka mano šeimai: vyrui Viktorui, kuris palaikė sunkiomis akimirkomis, už tai, kad visada galėjau į jį atsiremti, už jo pastabas tekstui pamažu įgyjant formą, vaikams Augustei ir Viktorui, už kasdienę šilumą, meilę, už kantrybę, kurios turėjo kai visa galva panirdavau į rašymą. Dėkoju jums už viską!