

## BEYİN METASTAZLARINDA PALYATİF RADYOTERAPİNİN ROLÜ

Dr. Şaban ÇAKIR, Dr. Nilgün ÖZBEK, Dr. Yeşim ELGİN,  
Dr. Bülent KÜÇÜKPLAKÇI, Dr. Babür SOYLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
SAMSUN

- ✓ Bu çalışmada, palyatif kranyal radyoterapi uygulanan beyin metastazlı hastalarda, objektif ve klinik yanıt ile, bunlar arasındaki korelasyon ve objektif yanıtı etkileyen faktörler araştırılmıştır. Ocak 1993 ve Şubat 1994 tarihleri arasında bölümümüzde 33 beyin metastazlı hastaya palyatif kranyal radyoterapi uygulanmış, 7 hasta yanıtları değerlendirecek kadar yaşamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Onbeş hasta, tüm beyin 10 fraksiyonda toplam 30 Gy ile tedavi edilirken, 11 hastaya 20 fraksiyonda toplam 40 Gy verilmiştir. Klinik yanıt, radyoterapinin tamamlanmasından 1 ay sonra değerlendirilmiştir. Buna göre; 26 hastanın 15 (%58)'inde tam, 6 (%23)'sında parsiyel yanıt, 4 (%15)'ünde stabil hastalık ve 1 hastada (%4) ise progresyon gözlenmiştir. Objektif yanıt, radyoterapinin tamamlanmasından 4 hafta sonra alınan kranyal bilgisayarlı tomografi kesitlerinden belirlenmiştir. Buna göre, hastaların 11 (%42)'inde tam, 10 (%39)'unda parsiyel yanıt, 4 (%15)'ünde stabil hastalık ve 1 (%4) hastada ise progresif hastalık saptanmıştır. Ondört hastada klinik ve objektif yanıt arasında tam bir uyum gözlenirken, 7 hastada klinik yanıtın objektif yanıtın, 5 hastada ise objektif yanıtın klinik yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. Objektif yanıt oranının, sadece primer tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tanıdan anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Primeri akciğerde bulunan ve histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olan olgularda objektif yanıt oranı diğerlerine göre daha yüksektir.
- Anahtar Kelimeler:** *Beyin metastazı, palyatif radyoterapi, tedavi cevabı*

- ✓ **The Role of Palliative Radiotherapy in Brain Metastases**  
In this study, patients with brain metastases who were applied palliative cranial radiotherapy have been analysed for objective and clinic response; correlation between these and factors which effect objective response. Between January 1993-February 1994, 33 patients with brain metastases were treated with palliative cranial radiotherapy and 7 patients were out of this study because of the death before evaluation of response. Dose schedules applied to whole brain were 3 Gyx10 for fifteen patients, and 2 Gyx20 for 11 patients. Clinic response has been evaluated one month after completion of radiotherapy. Complete, partial and stationary response rates were 58% (15 patients), 23% (6 patients) and 15% (4 patients) respectively. Objective response has been evaluated with computerized tomography at the same time with clinic response. Complete, partial and stationary response rates were 42% (11 patients), 39% (10 patients) and 15% (4 patients) respectively and also in one patient, progression has been established (4%). Though, in 14 patients there was an exact correlation between objective and clinic response, in 7 patients clinic response was better than objective response, and 5 patients had the opposite. When the correlations between primary tumor location, histopathologic diagnosis, diameter of lesion, dose per fraction, boost and objective response were analyzed, only primer tumor location and histopathologic diagnosis was found significant statistically. Patients with squamous cell lung cancer had higher objective response rates than others.

**Key words:** *Brain metastases, palliative radiotherapy, treatment response*

## GİRİŞ

Kanserli hastaların yaklaşık olarak yüzde 15'inde ilk tanı sırasında beyin metastazı saptanır<sup>(1)</sup>. Tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak bu oran, son yıllarda artma göstermektedir. Beyin metastazlı hastalarda prognoz oldukça kötü olmakla birlikte; pek çok onkolog, nörolojik semptomlara bağlı sıkıntıyı azaltmak için bile olsa, bu hastaların tedavi edilmesi gereğine inanmaktadır<sup>(1)</sup>. Tam konulduktan sonra yaşam süresi oldukça kısa olup; genellikle 3-6 ay arasında değişmektedir<sup>(1,2)</sup>. Hastaların yaşam süresini, son çözümlemede ekstrakraniyal hastalık belirler<sup>(1,3)</sup>. Bu nedenle, beyin metastazlı hastalarda tedavinin amacı, palyatifdir<sup>(1,4)</sup>. Tüm beyin ışınlanması uygulanan beyin metastazlı hastaların otopsilerinde kalıntı tümör saptanmadığını bildiren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, beyin metastazlı hastalarda kür sağlanması mümkün değildir. Ancak, palyasyon sağlanmasında radyoterapinin rolü, bir çok çalışmacı tarafından gösterilmiştir<sup>(1,4,5,6)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, merkezimizde, palyatif kranyal radyoterapi uygulanan beyin metastazlı hastalarda, elde edilen objektif ve klinik yanıtlar ile objektif ve klinik yanıtlar arasındaki korelasyon ve bunları etkileyen faktörleri araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1993 ile Şubat 1994 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, 33 beyin metastazlı hastaya palyatif kranyal radyoterapi uygulanmıştır. Yedi hasta, radyoterapi sonrası klinik ve objektif yanıtı değerlendirilecek kadar yaşamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

Primer kanser tanısı histolojik veya klinik olarak gösterilen ve kranyal bilgisayarlı tomografi (BT)'de beyin metastazı saptanan 26

hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 24'ü erkek, 2'si kadın olup; erkek, kadın oranı: 12/1'dir. En genç hasta 36, en yaşlı ise 80 yaşında olup; medyan yaş 55'dir. Çalışmaya alınan hastaların 15'inde tek başına beyin metastazı; geriye kalan 11 hastada ise beyin metastazına ek olarak ekstrakraniyal hastalık saptanmıştır. Kranyal BT'de; 26 hastanın 10'unun tek bir soliter lezyona; 16'sının ise multipl lezyona sahip olduğu gözlenmiştir. Primer tümör tanısından beyin metastazı saptanmasına kadar geçen medyan süre, 14 aydır (0-47 ay). Olguların primer tümör lokalizasyonuna ve histopatolojik tanılara göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I.** Beyin Metastazlı Olguların Primer Tümör ve Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı.

	Olgu sayısı	%
Primer tümör		
Akciğer	13	50
Bilinmeyen	10	38.5
Diğer (nazofarenks, böbrek ve serviks)	3	11.5
Histopatolojik tanı		
Epidermoid karsinom	12	46
Küçük hücreli	1	4
Adenokarsinom	2	8
Anaplastik	2	8
Renal hücreli	1	4
Bronkoalveoler	1	4
Bilinmeyen	7	26

Hastaların tümü, kobalt-60 teleterapi aygıtı\* ile tedaviye alınmış; tüm beyin karşılıklı paralel alanlardan ışınlanmıştır. Fraksiyon başına 3 Gy/gün ile tedavi edilenlerde (n=15) tüm beyine 10 fraksiyonda toplam 30 Gy; 2 Gy/gün ile tedavi edilenlerde (n=11) 20 fraksiyonda toplam 40 Gy verilmiştir.

Kranyal BT'de tek soliter metastaza sahip

\*: Theratron 780-C

olduğu belirlenen 10 hastanın 4'ü 3 Gy/gün; 6'sı ise 2 Gy/gün ile tedavi edilmiş olup; 2 Gy/gün ile tedavi edilen 5 hastaya boost yapılırken, 3 Gy/gün ile tedavi edilen sadece bir hastaya boost uygulanmıştır. Hastaların tümüne radyoterapi öncesi kortikosteroid (Deksametazon 16 mg/gün) başlanmış; kortikosteroid tedavisine başlanmasından kısa bir süre sonra, nörolojik semptomlarda parsiyel düzelme gözlenmiştir. Radyoterapinin ikinci haftasından itibaren kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılmış; tedavi bitiminden 2 hafta sonra kortikosteroid tedavisi sona erdirilmiştir. Hiçbir hastada Cushing semptomları gözlenmemiştir.

Radyoterapinin tamamlanmasından sonra performans skalası, nörolojik semptomlar (klinik yanıt) ve ekstrakraniyal metastazların durumu her ay düzenli olarak değerlendirilmiştir.

Nörolojik semptomların bütünüyle kaybolması tam yanıt; %50'nin üzerinde azalması parsiyel yanıt; semptomlarda değişiklik olmaması stabil hastalık ve semptomlarda artma olması ise progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

Objektif (radyolojik) yanıt; radyoterapiden 4 hafta sonra, kranyal BT'lerde görülen en büyük lezyon (veya lezyonlar) çapı ve sayısına dayanılarak belirlenmiş; lezyonun (veya lezyonların) tümüyle kaybolması tam yanıt; %50 veya daha fazla küçülmesi parsiyel yanıt; %50'den daha az küçülmesi stabil hastalık ve lezyonun büyümesi ise progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

Objektif yanıt oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

### BULGULAR

Olgularımızda gözlenen nörolojik bulgular Tablo II'de görülmektedir.

#### Klinik Yanıt:

Kortikosteroidlerin, nörolojik tabloyu kısa

**Tablo II.** Klinik ve Objektif Bulgular.

	Olgu sayısı	%
Nörolojik		
Baş ağrısı	16	36
Kusma	3	7
Epileptik nöbet	5	11
Konfüzyon	4	9
Disfaji	2	5
Hemiparezi	11	25
Kranyal sinir paralizisi	1	2
Denge kusuru	2	5
Objektif		
Kitle etkisi	23	33
Santral nekroz	14	20
Soliter lezyon	10	15
Orta hatta itilme	12	17
Ödem	10	15

bir süre için (maksimum 1 ay) geçici olarak düzelttiği göz önünde bulundurularak; klinik yanıt, genellikle kortikosteroid tedavisine başlanmasından 2 ay sonra ve/veya radyoterapinin tamamlanmasından 1 ay sonra değerlendirilmiştir. Buna göre; 26 hastanın 15 (%58)'inde tam, 6 (%23)'sında parsiyel yanıt; 4 (%15)'ünde stabil hastalık ve 1 hastada (%4) ise progresyon gözlenmiştir. Baş ağrısı, konfüzyon ve hemiparezi gibi semptomlarda elde edilen semptomatik yanıt oranları Tablo III'de görülmektedir.

**Tablo III.** Klinik Yanıt.

	Semptomlara göre yanıt		
	Baş ağrısı (n=16)	Konfüzyon (n=4)	Hemiparezi (n=11)
Tam yanıt	%80	%30	%20
Parsiyel yanıt	%10	%50	%40
Stasyonier hastalık	%10	%5	%10
Progresyon	-	%15	%30

**Objektif Yanıt:**

Objektif yanıt, radyoterapinin tamamlanmasından 4 hafta sonra alınan kranyal BT kesitlerinde, lezyon boyutu ve sayısı ölçülerek belirlenmiş; buna göre, hastaların 11 (%42)'inde tam, 10 (%39)'unda parsiyel yanıt, 4 (%15)'ünde stabil hastalık ve 1 (%4) hastada ise progresif hastalık saptanmıştır (Tablo IV).

**Tablo IV.** 26 Beyin Metastazlı Olguda Klinik ve Objektif Yanıtın Karşılaştırılması.

	Objektif yanıt (Kranyal BT)			
	Tam	Parsiyel	Stabil	Progresyon
Tam	8	4	3	-
Parsiyel	2	4	-	-
Stabil	1	2	1	-
Progresyon	-	-	-	1
Toplam	11 (%42)	10 (%39)	4 (%15)	1 (%4)

Objektif yanıt (tam ve parsiyel) ile primer tümör lokalizasyonu, histopatolojik tanı, lezyon çapı, fraksiyon başına günlük doz ve boost gibi parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında; objektif yanıt oranının, sadece primer tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tanıdan anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Primeri akciğerde bulunan beyin metastazlı olgularda elde edilen objektif yanıt oranı, primeri diğer lokalizasyonda olanlara göre; histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olan olgularda elde edilen objektif yanıt oranı ise diğer histopatolojik tanılardaki olgulara göre daha yüksektir (Tablo V).

**Klinik ve Objektif Yanıt İlişkisi:**

Ondört hastada klinik ve objektif yanıt arasında tam bir uyum gözlenirken, 7 hastada klinik yanıtın objektif yanıtın, 5 hastada ise objektif yanıtın klinik yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır (Tablo IV).

**Yaşam:**

Yaşam 33 hastada değerlendirilmiştir. Serumizdeki medyan yaşam süresi, tedavinin

**Tablo V.** Primer Tümör Lokalizasyonu, Histopatolojik Tanı, Lezyon Çapı, Fraksiyon Başına Günlük Doz ve Boost ile Objektif Yanıt İlişkisi

	Objektif yanıt oranı (%)	p değeri*
Primer tümör lokalizasyonu		
Akciğer	100	
Bilinmeyen	60	p<0.05
Diğer	67	
Histopatolojik tanı		
Epidermoid karsinom	91	
Diğer	50	p<0.05
Lezyon çapı		
≤ 2 cm	75	
> 2 cm	81	p>0.05
Fraksiyon başına günlük doz		
2 Gy	90	
3 Gy	73	p>0.05
Boost		
Var	83	
Yok	65	p>0.05

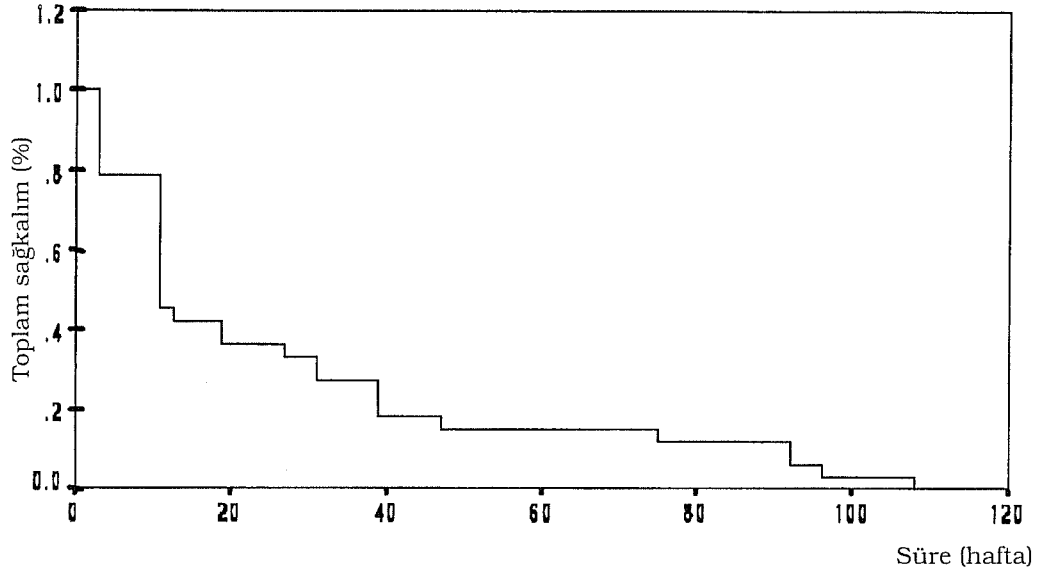
\*: Ki-kare testi

başlangıcından itibaren 22 hafta olarak hesaplanmıştır (Grafik 1). Bu süre, beyinde tek bir soliter lezyona sahip olan olgularda 24 hafta, multipl lezyona veya ekstrakranyal metastaza sahip olgularda ise 20 haftadır.

**TARTIŞMA**

Beyin metastazlı hastaların büyük bir bölümünde primer tümör lokalizasyonu akciğerdir<sup>(5)</sup>. Bunu sırasıyla meme ve böbrek tümörleri izler. En sık rastlanan histopatolojik tip epidermoid karsinomdur. Hastaların çoğu baş ağrısı veya hemiparezi gibi semptomlarla hekime başvurur.

Beyin metastazlarının tedavisi; cerrahi, radyocerrahi, radyoterapi, kortikosteroid veya



**Grafik 1.** Beyin metastazlı hastaların sağkalım eğrisi (Kaplan-Meier Sağkalım Analizi)

bunların çeşitli kombinasyonlarıyla yapılabilir<sup>(1,7,8)</sup>. Tedavi seçimini etkileyen başlıca faktörler: hastanın genel durumu, metastaz sayısı ve lokalizasyonu, hastalısız süre, primer tümör lokalizasyonu ve lezyonun potansiyel radyosensitivitesidir<sup>(1,9)</sup>. Genel durumu iyi, tek bir soliter metastazdan başka uzak metastazı bulunmayan, olumlu prognostik özelliğe sahip olduğu kabul edilen beyin metastazlı hastalar, lokal agresif tedavi yaklaşımları ile tedavi edilebilir<sup>(10,11)</sup>. Ancak, hastaların büyük bir bölümü yaygın metastaza sahip kötü prognostik özellikler taşıyan olgulardan meydana geldiğinden; beyin metastazları çoğu kez, eksternal radyoterapi ve kortikosteroid kombinasyonu ile tedavi edilir.

Beyin metastazlı hastalarda kür sağlanması mümkün olmamakla birlikte, palyasyon sağlanmasında eksternal radyoterapinin yeri tartışmasızdır. Olguların ortalama %86'sında klinik yanıt elde edildiği bildirilmektedir<sup>(5)</sup>. Semptomatik yanıt oranı, baş ağrısında %91, konfüzyonda %72 ve hemiparezide %70'dir. Çalışmamızdaki bulgular bu bilgilerle uyumludur.

Semptomatik palyasyon, başka bir deyişle, klinik yanıt hasta açısından önemli olmakla birlikte, radyoterapiye verilen yanıtın değerlendirilmesinde objektif yanıt kadar güvenilir değildir. Parsiyel objektif yanıt oranı tam yanıtta daha fazladır<sup>(2,12)</sup>. Çalışmamızda da her iki yanıt oranı birbirine yakındır.

Eksternal radyoterapi ile tedavi edilen beyin metastazlı hastalarda objektif yanıt ile primer tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki, Nieder'in<sup>(4)</sup> çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada primer tümör lokalizasyonu memede bulunan olgularda diğer lokalizasyonlara göre objektif yanıt oranı daha yüksektir. Bizim çalışmamızda primeri meme olan beyin metastazlı olguya rastlanmamıştır.

Objektif yanıt oranının primer tümör lokalizasyonunun yanı sıra histopatolojik tanıdan da etkilendiği bildirilmektedir. Küçük hücreli ve adenokanserlerde objektif yanıt oranı epidermoid karsinomlardan daha iyidir<sup>(1,4)</sup>. Melanomlarda elde edilen yanıt ise düşüktür.

Beyin metastazlarının sayısı veya toplam serebral tümör volümünün objektif yanıt

üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmektedir<sup>(1,2)</sup>. Çalışmamızdaki bulgular bu bilgiler ile uyumludur.

Objektif yanıt ile radyasyon dozu arasındaki ilişki Nieder'in<sup>(4)</sup> çalışmasında tartışılmıştır. Nieder 40-60 Gy'lik dozlar uygulanması halinde objektif yanıt oranının yükseldiğini bildirmektedir. Bununla birlikte beyin metastazlı hastalarda yüksek dozların kullanılması konusunda bir öneri getirmemektedir. Yüksek radyasyon dozlarının kullanıldığı eksternal radyoterapi çalışmaları dozun artırılmasının yaşam süresini anlamlı olarak yükseltmediğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu durum hasta seçimiyle ilgili olmakla birlikte, asıl neden ekstrakranyal metastazların yaşam süresini kısaltması nedeni ile yüksek dozların objektif yanıtı ne oranda arttırdığının belirlenmesindeki güçlüğüdür. Swift<sup>(2)</sup>, yerel kontrolün sağlanmasının yaşam üstüne oldukça anlamlı bir etkisi olduğu görüşündedir. Ancak yukarıda sözü edilen nedenlerle kesin bir yargıya varmak güç görünmektedir.

Objektif yanıt oranını arttırmak için beyin metastazlı hastalarda akselere radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi teknikleri de kullanılmıştır<sup>(1,3,4)</sup>. Akselere radyoterapi şemalarının yaşam süresini uzatıp uzatmadığı hala tartışmalıdır<sup>(12)</sup>. Olguların dikkatli seçilmesi koşulu ile stereotaktik radyoterapi ile elde edilen yaşam oranlarının ise cerrahi rezeksiyonla elde edilen sonuçlara yakın olduğu bildirilmektedir<sup>(11)</sup>. Ancak bu çalışmaların randomize olmadığı hatırlanmalıdır.

## SONUÇ

Olgu sayısı az olmakla birlikte, beyin metastazlı hastalarda eksternal radyoterapinin palyasyon sağlamadaki rolü, çalışmamızda da göze çarpmaktadır. Çalışmamızda objektif yanıt oranı, primeri akciğerde; histopatolojik tipi epidermoid karsinom olan olgularda daha

yüksek bulunmuştur. Belirtildiği gibi, olgu sayısının azlığı, genellemede bulunmak için yetersizdir. Ayrıca, ekstrakranyal metastazların yaşam süresini sınırlaması, objektif yanıtı etkileyebilecek parametrelerin, tam olarak değerlendirilebilmesine olanak vermemektedir. Ancak, geniş hasta serilerinde çalışmaların yürütülmesi bu konuda yardımcı olabilir.

**Geliş tarihi :** 18.07.1996

**Yayına kabul tarihi:** 26.02.1997

**Yazışma adresi:**

Dr. Şaban ÇAKIR  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
55139 Kurupelit/SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Van Der Steen-Banasik E, Hermans J, Tjho-Heslinga R, et al. The objective response of brain metastases on radiotherapy. *Acta Oncol.* 1992; 31: 777-780.
2. Swift PS, Phillips T, Martz K, Wara W, et al. CT characteristics of patients with brain metastases treated in RTOG study 79-16. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 25: 209-214.
3. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 576-582.
4. Nieder C, Berberich W, Nestle U, et al. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 349-355.
5. Hoskin PS, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 111-115.
6. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, et al. The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1-8.
7. Kreth FW, Warnke PC, Ostertag CB. Interstitial

- implant radiosurgery for cerebral metastases. *Acta Neurochir.* 1993; 58:112-114.
8. De Salles AAF, Hariz M, Bajada CL, et al. Comparison between radiosurgery and stereotactic fractionated radiation for treatment of brain metastases. *Acta Neurochir.* 1993; 58:115-118.
  9. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG Study 7916. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 669-673.
  10. Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, et al. Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 Gy and greater. *Cancer* 1993; 71: 1362-1367.
  11. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappel R, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 27-35
  12. Franchin G, Minatel E, Roncadin M, Trovo MG, et al. Accelerated split course regimen in the treatment of brain metastases. *Radiother. Oncol.* 1988; 12: 39-44.