

# Beyin Metastazlarının Palyatif Tedavilerinde Farklı İki Radyoterapi Doz ve Fraksiyon Şemalarının Karşılaştırılması

## A COMPARISON OF RADIOTHERAPY FRACTIONATION SCHEDULES IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF BRAIN METASTASES

Dr. Mehmet KOÇ,<sup>a</sup> Dr. Vecdi ERTEKİN,<sup>a</sup> Dr. İhsan KARSLIOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Orhan SEZEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Radyasyon Onkolojisi AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM

### Özet

**Amaç:** Beyin metastazlı hastalarda farklı iki radyoterapi (RT) fraksiyonunun palyasyon ve sağ kalıma etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 1999 ile Aralık 2002 yılları arasında beyin metastazı tanısı almış karnofsky performans skalası (KPS) >50, beyin metastazı opere edilmemiş, (grup 1) 400 cGy/5 fraksiyon veya (grup 2) 300 cGy/10 fraksiyon dozlarında palyatif tüm beyin RT'si alan 87 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların %28.8'i kadın (n= 25), %71.2 (n= 62)'si erkek olup medyan yaş 54 (sınırlar: 28-77)'tir. Olgular; yakınma ve nörolojik bulgularında sağlanan palyasyon oranı, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım yönünden değerlendirildi. Ayrıca tedavi öncesi KPS, yaş, cins, primer hastalığın kontrolde olup olmaması gibi prognostik faktörlerin sağ kalıma etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle araştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2. ayda kranial BT veya MRI ile kranial hastalık objektif olarak ve aynı zamanda nörolojik muayene ile subjektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Genel sağ kalım bütün hasta grubunda  $5.84 \pm 0.61$  ay olup 1. grupta (n= 47)  $5.62 \pm 0.84$  ay ve 2. grupta (n= 40)  $6.10 \pm 0.87$  ay bulundu. Semptomlardaki düzelme, lokal kontrol, KPS durumundaki düzelme, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından tedavi şemaları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde KPS, yaş, beyin dışı metastazın bulunmaması, metastaz sayısı, cinsiyet durumu, primer hastalığın kontrolde olması gibi faktörlerin sağ kalım açısından etkisi gözlenmedi.

**Sonuç:** Beyin metastazlı hastada amaç genellikle palyasyondur. Elimizdeki retrospektif olgularla ilgili verilerin analizi, 2 farklı RT grubunun semptom, tümör yanıtı, toplam ve hastaliksız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı yönünde bulgu sağlamaktadır, ancak prospektif randomize çalışmalar ile desteklendiği durumda olguların kısa süreli RT uygulaması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin metastazları, radyoterapi, sağ kalım

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:642-648

### Abstract

**Objective:** To investigate the effect of two different radiotherapy (RT) schedules for the palliation and survival of patients with brain metastases.

**Material and Methods:** Between January 1999 and December 2002, 87 patients whose brain metastasis had been diagnosed, Karnofsky Performance Status (KPS) had been greater than 50%, brain metastases had not been operated and whole brain radiotherapy performed in two different schedules (Group I; 400cGy/5 fraction and Group II 300cGy/10 fraction) were evaluated retrospectively. Twenty five of the patients (28.8%) were female and 62 of them were male (71.2%) whose median age was 54 (range :28-77 years). Patients were evaluated for symptomatic and neurologic palliation rate, disease free survival and overall survival. Furthermore, patients were evaluated for possible associations with disease free and overall survival such as KPS, age, gender, and primary control with univariate and multivariate analyses. Cranial CT or MRI were applied in the pretreatment period and 2<sup>nd</sup> months of posttreatment period.

**Results:** Overall survival was  $5.84 \pm 0.61$  months in whole group. In the first group (n= 47), it was (400 cGy/5 fr.)  $5.62 \pm 0.84$  months, and in the second group (n= 40) (300 cGy/10 fr.), it was  $6.10 \pm 0.87$  months. There was no significant difference between two groups according to disease free survival. In univariate and multivariate analyses, there was no significant effect observed of KPS, age, absence of extracranial metastases, number of metastases, gender and primary status on the disease free and overall survival.

**Conclusion:** Primary aim of the treatment of brain metastases is palliation. In this study, there was no significant difference between the two different radiotherapy schedules according to disease free survival and overall survival. But this condition may be supported with prospective randomized studies before recommending short period treatment schedules for the palliation.

**Key Words:** Brain, neoplasm metastasis, radiotherapy, survival

Geliş Tarihi/Received: 30.09.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mehmet KOÇ  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi AD, 25240, ERZURUM  
mkoc@atauni.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

**B**eyin metastazları, primer solid tümörlü yetişkin hastalarda sık görülen bir bulgudur, yaklaşık olarak %30-50 oranında görülür ve kanser hastalarının mortalite ve morbiditesinde önemli bir yer tutar.<sup>1,2</sup> Primer

beyin tümörlerinden 5 ile 10 kat daha sık görülmektedir.<sup>3</sup> Yetişkinlerde, beyin metastazları için en sık sorumlu primer tümörler; akciğer kanseri (%50), meme kanseri (%15-20), primeri bilinmeyen tümörler (%10-15), malign melanom (%10) ve kolon (%5) kanseridir.<sup>4,5</sup>

Beyin metastazları onkoloji pratiğinde, kafa içi basınç artışının bir sonucu olarak gelişen baş ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlardan, kitle etkisine bağlı epilepsi, hemipleji gibi daha ileri semptomlara kadar değişen bir yelpazede, klinik semptomlarla karşımıza çıkar.<sup>6,7</sup>

Son 15 yılda beyin metastazlarının teşhis ve tedavisinde belirgin ilerlemeler sağlanmıştır. Multipl ve tek beyin metastazları arasındaki fark önemlidir. Radyoterapi özellikle multipl beyin metastazlarının ana tedavisi olmasına rağmen steroidler, cerrahi rezeksiyon ve stereotaktik radyocerrahi seçilmiş olguların tedavisinde önemli yer alır. Nadiren interstisyel radyoterapi ya da kemoterapi nüks beyin metastazı olgularını tedavi etmekte kullanılır.<sup>8,9</sup> Optimal tedavinin seçimi hala tartışmalıdır. Tüm beyin radyoterapisi mükemmel palyatif etkiyle hastaların çoğunda standart uygulamadır.<sup>1</sup> Performansı iyi, primer tümörü çıkarılmış veya kontrol altında olan ve ekstrakranial yayılımı bulunmayan hastalarda cerrahi veya radyocerrahi (adjuvan tüm beyin ışınlanması ile veya yalnız) ile lokal kontrol arttırabilir.<sup>10</sup> Hastaların çoğunda semptomlar geniş perifokal ödemden dolayıdır. Steroid tedavisinin anti-ödem etkinliği bu olguların tümünde kullanılmasını gerekli kılar.<sup>11</sup>

Beyin metastazlarının tedavisinde prognostik faktörler; yaş, cins, performans durumu, beyin metastazlarının sayısı ve dağılımı, primer tümörün yerleşimi, histolojisi, beyin metastazı ve primer tümör ile arasında geçen süre, sistemik tümör aktivitesi, serum LDH düzeyi, steroid tedavisine cevap olarak belirlenmiştir.<sup>9</sup> Literatür bulgularına göre performans durumu, yaş ve sistemik tümör aktivitesi (ekstrakranial metastaz ve primer tümör aktivitesi) beyin metastazlı hastaların sağ kalımının temel belirleyicileridir. Radyoterapi-Onkoloji Grubu (RTOG) yinelemeli bölünme analizi temeline dayanan, beyin metastazlı hastalar için prognostik sınıflama sistemi geliştirmiştir. Buna göre; sınıf 1

Karnofsky Performans Skalası (KPS)  $\geq 70$ , yaş  $< 65$ , beyin dışı metastaz olmaması ve primer tümörün kontrol altında olması, sınıf 3 KPS  $< 70$  ve daha kötü sağ kalımı olan hastaları, sınıf 2 ise geri kalan orta sağ kalımı olan daha heterojen hasta grubunu kapsar. Tüm beyin radyoterapisi, radyocerrahi ve cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilen hastalar için onaylanmış olan bu sınıflama sistemi beyin metastazlı hastalardaki prognozun değerlendirilmesi için uygun araç olarak gözükmektedir.<sup>12</sup>

Metastatik beyin tümürlü hastalarda 400 cGy x 5, 300 cGy x 10, 200 cGy x 20 olarak değişik zaman ve doz-fraksiyon şemaları kullanılmıştır. Fakat optimal radyasyon dozu ve fraksiyonu konusu halen tartışmalıdır.<sup>10,13,14</sup> Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde beyin metastazı tanısı ile tedavi gören hastalarda 400 cGy/5 fraksiyon ya da 300 cGy/10 fraksiyon uygulanan iki farklı radyoterapi fraksiyonunun palyasyon ve sağ kalıma etkisini retrospektif olarak araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Ocak 1999 ve Aralık 2002 yılları arasında beyin metastazı tanısı almış, KPS  $> 50$ , beyin metastazı opere edilmemiş, 400 cGy/5 fraksiyon veya 300 cGy/10 fraksiyon radyoterapi uygulanan 87 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 25'i kadın (%28.8), 62'si erkek (%71.2) olup, medyan yaş 54 (sınırlar: 28-77 yaş)'tü (Tablo 1). Primer tümöre göre dağılım Tablo 2'de gösterilmiştir. Bütün hastalara radyoterapiye başlamadan önce 8-24 mg kortikosteroid (deksametazon) başlanmıştı. Olgular; yakınma ve nörolojik bulgularda sağlanan palyasyon oranı, genel sağ kalım ve tedavinin yan etkileri yönünden değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi KPS, yaş, cins, primer hastalığın kontrolde olup olmaması gibi prognostik faktörlerin sağ kalıma etkisi araştırılmıştır. Tedavi başında ve tedavi sonrası 2. ayda çekilen beyin BT ve MRI ile hastalık objektif olarak ve aynı zamanda nörolojik semptom, sorgulama ile subjektif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programında, genel ve hastaliksız sağ kalımlarda Kaplan-Meier sağ kalım analizi, gruplar arasındaki sağ

**Tablo 1.** Olguların genel özellikleri.

	2000 cGy (400 cGy x 5) Sayı (%)	3000 cGy (300 cGy x 10) Sayı (%)	p değeri	Genel sayı (%)
Cins				
Erkek	31 (66)	31 (77.5)	1	62 (71.2)
Kadın	16 (34)	9 (22.5)	0.16	25 (28.8)
Metastaz Sayısı				
Multipl	40 (85)	31 (77.5)	0.28	71 (81.2)
Soliter	7 (15)	9 (22.5)	0.61	16 (17.5)
Ekstrakranial Metastaz				
Var	21 (45)	13 (32.5)	0.17	34 (39)
Yok	26 (55)	27 (67.5)	0.89	53 (61)

kalım sürelerinin karşılaştırılması ve tek değişkenli analizler Log Rank testi, çok değişkenli analizler Cox-Regresyon metoduyla, gruplar arası özelliklerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi yapılmıştır.

### Bulgular

Baş ağrısı (%85) ve vertigo (%62) en sık gözlenen başvuru semptomları idi. Başvuru semptomları ve oranları Tablo 3'te gösterilmiştir.

İkinci ayda nörolojik muayene ve tomografi-MRI ile yapılan radyolojik cevap değerlendirmesinde 20 Gy verilen 1 hastada tam cevap, 13 hastada parsiyel cevap, 12 hastada stabil hastalık, 15 hastada progresyon, saptandı. Altı hasta intrakranial metastaz veya primerine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. 30 Gy verdiğimiz 40 hastada ise, 2 hastada tam cevap, 13 hastada parsiyel cevap, 11 hastada stabil hastalık, 10 hastada progresyon, saptandı. Dört hasta ise intrakranial metastaz veya primerine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi (Tablo 4). Genel sağ kalım bütün gruplarda  $5.84 \pm 0.61$  aydı (Şekil 1). Grup 1 (n= 47)'de (4 Gy/5 fraksiyon)  $5.62 \pm 0.84$  ay ve grup 2 (n= 40)'de (3 Gy/10 fraksiyon)  $6.10 \pm 0.87$  ay olup iki grup arasında medyan sağ kalım süresinde istatistiksel fark gözlenmedi (p= 0.558) (Şekil 2).

Semptomlardaki düzelme, lokal kontrol, KPS durumundaki düzelme ve genel sağ kalım açısından tedavi şemaları arasında istatistiksel fark saptanmadı.

**Tablo 2.** Olguların primer tümöre göre dağılımı.

Primer tümör bölgesi	Sayı	%
Akciğer	50	57.47
Meme	17	19.54
Bilinmiyor	11	12.64
Diğer*	9	10.35
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100.0</b>

\*Renal hücreli karsinom: 1, malign melanoma: 2, rektum kanseri, özofagus kanseri, testis kanseri ve paranasal sinus kanseri kaynaklı 1'er olgu.

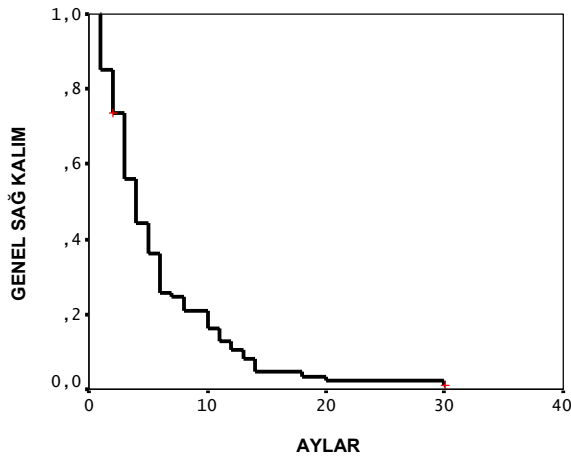
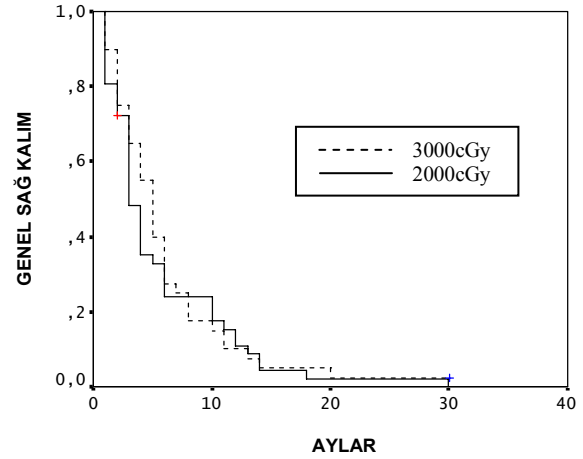
**Tablo 3.** Olgulardaki başvuru semptomları.

Semptomlar	Sayı	%
Baş ağrısı	74	85.0
Parestezi	17	19.5
Paralizi	18	20.6
Konvülsiyon	6	6.8
Konuşma bozukluğu	11	12.6
Vertigo	54	62.0
Bellek bozukluğu	7	8.0
Şuur bozukluğu	6	6.8
Kafa çifti tutulumu	8	9.1
Papil stazı	2	2.3
Serebellar disfonksiyon	5	5.7
Patolojik refleks	3	3.4
Bulgu yok	5	5.7

Tek değişkenli analizlerde KPS (KPS <70;  $6.07 \pm 1.25$  ay, KPS >70;  $5.73 \pm 0.77$  ay p= 0.942), yaş (yaş <60;  $6.34 \pm 0.84$  ay, yaş >60;  $4.97 \pm 0.77$

**Tablo 4.** Olguların gruplara göre hastalık sonuçları.

	Tam Remisyon Sayı (%)	Kısmi Remisyon Sayı (%)	Stabil Hastalık Sayı (%)	Progresyon Sayı (%)	Ex Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Grup I	1 (2.1)	13 (27.6)	12 (25.5)	15 (31)	6 (12.7)	47 (100)
Grup II	2 (5)	13 (32.5)	11 (27.5)	10 (25)	4 (10)	40 (100)
$\chi^2$	0.33	0.00	0.04	1.0	0.4	
p değeri	0.56	1.00	0.82	0.31	0.52	

**Şekil 1.** Bütün hasta grubunun genel sağ kalım grafiği (Kaplan Meier).**Şekil 2.** Her iki tedavi grubunun genel sağ kalım eğrileri (Log-rank, p= 0.558).

ay, p= 0.283), beyin dışı metastazın bulunmayışı (beyin dışı metastaz var;  $6.05 \pm 1.23$  ay, beyin dışı metastaz yok;  $5.72 \pm 0.63$  ay, p= 0.977), metastaz sayısı (tek metastaz;  $6.16 \pm 1.84$  ay, multipl metastaz;  $5.77 \pm 0.63$  ay, p= 0.947), cinsiyet durumu (kadın;  $6.16 \pm 1.32$  ay, erkek;  $5.71 \pm 0.66$  ay, p= 0.805), primer hastalığın kontrolde olması (primer hastalık aktif;  $5.49 \pm 0.69$  ay, primer hastalık kontrolde;  $6.63 \pm 1.18$  ay, p= 0.338) gibi faktörlerin genel sağ kalım açısından etkisi gözlenmedi. Aynı faktörlerin yine tek değişkenli analizinde hastaliksız sağ kalıma etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Çok değişkenli analizlerde de doz (p= 0.613), KPS (p= 0.267), yaş (p= 0.569), beyin dışı metastaz olması (p= 0.676), metastaz sayısı (p= 0.882), cins (p= 0.690) ve primer hastalığın kontrolde olması (p= 0.666) gibi faktörlerin hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalıma etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Beyin dışı metastaz 53 hastada yok iken (%60.9), karaciğer metastazı 8 hastada (%9.1), akciğer metastazı 6 hastada (%6.8), kemik metastazı 8 hastada (%9.1), sürrenal metastazı 2 hastada (%2.3) hastada mevcuttu. On hastada da (%11.4) birden fazla beyin dışı metastaz saptandı.

### Tartışma

Beyin metastazları primer solid tümörlü hastalarda gözlenen sık bir bulgudur ve yaklaşık olarak %30-50 oranında görülür.<sup>1</sup> Kanser hastalarının mortalite ve morbiditesinde önemli bir yer tutar ve nörolojik fonksiyon durumu ile genel performans durumunu etkileyerek çeşitli semptomlara neden olur.<sup>2</sup> Baş ağrısı, epilepsi, parestezi intrakranial basınç artışı ile birlikte görülen en sık bulgulardır. Bununla beraber asemptomatik olan hastalar da yaklaşık olarak 1/3 oranında bildirilmektedir.<sup>4,6,7,15,16</sup> Beyin metastazı tanısı almış 87 olgu-

muzda başvuru sırasında baş ağrısı (%85), baş dönmesi (%62), paralizi (%20.6) ve parestezi (%19.5) en sık semptomlar olarak tespit edildi. Hastalarımızdaki semptom ve bulguların özellik ve sıklığı literatürle benzerlik göstermektedir.

Yetişkinlerde beyin metastazları için en sık sorumlu primer tümörler literatürde; akciğer (%50), meme (%15-20), primeri bilinmeyenler (%10-15), malign melanom (%10) ve kolon (%5) olarak bildirilmektedir.<sup>3-5</sup> Hastalarımızda primer tümöre göre dağılım, akciğer kanseri (%57.4), meme kanseri (%19.5), primeri bilinmeyen kanserler (%12.6) ve diğerleri (renal hücreli karsinom, malign melanom, rektum kanseri, özofagus kanseri, testis kanseri ve paranazal sinüs kanseri) (%10.3) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Primer tümörlerin histopatolojik özellikleri açısından malign melanomun görülme oranı dışındaki oranlar literatürle uyumludur. Malign melanoma etiolojisinde güneş ışığına maruziyet önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir.<sup>17</sup> İklim koşulları nedeniyle malign melanoma insidansının bölgemizde daha az olduğu ve bir kısım olgunun da primeri bilinmeyenler içinde olabileceği düşünülmektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin klinikte yaygın kullanılması ile beyin metastazlı hastaların %25-55 oranında soliter kitleye sahip oldukları bulunmuştur.<sup>2,18,19</sup> Hastalarımızda da %18 (16/87) oranında soliter beyin metastazı mevcuttu. Soliter beyin metastazlarında öncelikli tedavi mümkünse cerrahi, radyocerrahi ve/veya adjuvan tüm beyin radyoterapisidir. Ancak ekstrakranial metastazın bulunması, cerrahiye uygun yerleşim olmaması gibi nedenlerle primer tedavi olarak tüm beyin radyoterapisi seçilebilir.<sup>20</sup> Tek beyin metastazlı hastalarımızdan 5'inde ekstrakranial metastaz olması ve 12'sinde de çeşitli nedenlerle (operasyona uygun olmayan yerleşim, ameliyatı kabul etmeme vb.) ameliyat yapılmaması nedeniyle yalnızca tüm beyin radyoterapisi uygulanmıştır. Her iki grup dağılımları (grup 1: 7 hasta, grup 2: 9 hasta) yakın olduğundan tek beyin metastazları da değerlendirmeye alınmışlardır.

Hoegler ve Coia radyoterapi ile beyin metastazlı hastaların %70-90'ında klinik semptomlarda rahatlama olduğunu tespit ederken, Flentje ve ark.

bu oranı %60-80 olarak bildirdiler.<sup>21-23</sup> Bezzak ve ark., standart steroid tedavisi ve 5 fraksiyonda 20 Gy tüm beyin radyoterapisi uyguladıkları semptomu bulunan beyin metastazlı 75 hastayı değerlendirdiklerinde; nörolojik semptomların ve performans durumunun 1. ayda 14 hastada düzeldiğini, 17 hastanın stabil olduğunu, 21 hastanın daha kötü olduğunu ve 23 hastanın ise ölüm ya da ulaşamadığından değerlendirilemediğini bildirdiler. Hastaların %15'inde tedaviye tam cevap, %25'inde cevapsız, %29'unda progresyon ve %27'sinde 1 ay ya da daha kısa süre de öldüğünü tespit ettiler.<sup>23</sup>

Nieder ve ark. 30 Gy/10 fraksiyon tüm beyin radyoterapisi uyguladıkları, cerrahi ya da kemoterapi uygulanmayan, 108 hastayı radyoterapi öncesi ve sonrası tomografik değerlendirme ile incelediklerinde 0.5 cm<sup>3</sup>'ten küçük tümörlerde tam cevap oranını %52, 10 cm<sup>3</sup>'ten büyük tümörlerde ise %0 olarak bildirmişlerdir.<sup>24</sup> Olgularımızın 2. ayda nörolojik muayene ve tomografi-MRI ile yapılan radyolojik cevap değerlendirmesinde 20 Gy verilen 15 hastada progresyon, 12 hastada stabil hastalık, 13 hastada parsiyel cevap tespit edilirken, 1 hastada tam cevap tespit edildi. Altı hasta intrakranial metastaz veya primerine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. 30 Gy verdiğimiz 40 hastada ise 10 hastada progresyon, 11 hastada stabil hastalık, 13 hastada parsiyel cevap, 2 hastada tam cevap tespit edildi. Dört hasta ise intrakranial metastaz veya primerine bağlı olarak gelişen komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi.

1979-1993 yılları arasında farklı doz şemaları ile tedavi edilen 1200 hastanın yaş, performans durumu, beyin metastaz sayısı, primer lezyonun yeri ve durumu ve primer tümör ile beyin metastazın görülmesi arasında geçen zamana dayanan retrospektif bir çalışmada, tüm gruplarda ortalama sağ kalım 4.4 ay iken, KPS >70 olanlarda 4.9 ay, KPS <70 olanlarda 2.3 ay olarak bulunmuştur. Primer lezyonu kontrol altında olan 588 hastada ortalama sağ kalım 5.5 ay iken, primeri kontrol altında olmayan hastalarda 3.9 ay olarak bulunmuştur. Altmış beş yaş ve altındaki hastalarda ortalama sağ kalım 6.1 ay iken 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 4 ay olarak tespit edilmiştir. Diğer

sistemik metastazın varlığında ortalama yaşam süresi 4.8 ay iken sistemik metastazı olmayan hastalarda bu süre 7.1 ay olarak tespit edilmiştir.<sup>25</sup> Lagerwaard ve Levendag'a göre intrakranial kontrol oranından fayda görecektir hastaları seçmek için, bilinen prognostik faktörler performans durumu, yaş ve sistemik tümör aktivitesi (kranial metastaz ve primer tümör durumu), intrakranial metastazlı hastaların sağ kalımı için majör faktörlerdir.<sup>12</sup> 1990-1993 tüm beyin radyoterapisi yapılan solid tümörden beyin metastazı olan 75 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, primer alan, yaş, performans durumu, beyin metastazının sayısı ve ekstrakranial hastalığın varlığı sağ kalım için prognostik faktör olarak çalışılmış, tüm hastaların ortalama sağ kalımı 4 ay olarak tespit edilmiştir. Sadece beyin metastazı olan hastaların hem intrakranial hem de ekstrakranial metastatik yerleşimi olanlardan belirgin olarak daha iyi sağ kalıma sahip olduğu bulunmuştur. Beyin metastazının teşhisi anında kötü performans durumunun kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışılan değerlerden hiçbirinin prognostik önemi tespit edilmemiştir. Birkaç hastada tüm beyin radyoterapisinden sonra birkaç yıllık sağ kalım olmasına rağmen, beyin metastazlı hastaların kötü prognoza sahip olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir.<sup>26</sup> Primeri akciğer kanseri olan beyin metastazlı 39 hastaya iki ayrı kolda 20 ile 30 Gy radyoterapi verilerek yapılan bir çalışmada hastaların ortalama sağ kalımı 6.6 ay (5.8-7.4 ay) olarak tespit edilmiştir. 20 ile 30 Gy radyoterapi verilen hastalar arasında sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>27</sup> Kliniğimizin beyin metastazlı hastalara radyoterapi yaklaşımı RTOG sınıf 1 ve 2 olgulara genellikle 300 cGy x 10 fraksiyon olup diğer olgulara daha kısa süreli tedavilerdir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde KPS, yaş, beyin dışı metastazın bulunmayışı, metastaz sayısı, cinsiyet durumu, primer hastalığın kontrolde olmasının genel sağ kalım açısından katkısı gözlenmedi. Çalışmamızın retrospektif olması ve primer tümörlerin farklı olması nedeniyle sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler literatürle tam uyum göstermemektedir. Tek primere bağlı gelişen beyin metastazlı olgularda yapılacak prospektif

çalışmalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesinin daha sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

## Sonuç

Beyin metastazlı hastalarda amaç genellikle palyasyondur. Elimizdeki retrospektif olgularla ilgili verilerin analizi, 2 farklı radyoterapi grubunun semptom, tümör yanıtı, toplam ve hastalısız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı yönünde bulgu sağlamaktadır, ancak prospektif randomize çalışmalar ile desteklendiği durumda olguların kısa süreli radyoterapi uygulaması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Helfre S, Pierga J. Cerebral metastases: Radiotherapy and chemotherapy. *Neurochirurgie* 1999;45:382-92.
2. Gandola L, Navarra P, Lombardi F. Treatment of single brain metastases. *Forum (Genova)* 2001;11:38-58.
3. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology* 1999;13:941-67.
4. Wen PY, Black MP, Loeffler SJ. Metastatic brain cancer. In: DeVita TV, Hellman S, Rosenberg AS, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 6<sup>th</sup> ed. 2001. p.2655-70.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
6. Aydın A, Özsarahan Z, Anacak Y, Esassolak M, Haydaroglu A. Beyin metastazlarında radyoterapi: İki farklı doz-faksiyon şemasının karşılaştırılması. *Türk Onkoloji Dergisi* 2001;16:72-6.
7. Kizir A, Küçük S. Onkolojik aciller II (Radyasyon onkolojisinde aciller). In: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, eds. *Klinik Onkoloji*. İstanbul: İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1. Baskı, 2000. p.305-10.
8. Kim M, Bernstein M. Current treatment of cerebral metastasis. *Curr Opin Neurol* 1996;9:414-8.
9. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;1:795-803.
10. Sneed PK, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:505-15.
11. Van Velthoven V, Cyron D, Lutterbach J. Brain metastases, possibilities and limits of treatment. *MMW Fortschr Med* 2002;144:28-30.
12. Lagerwaard FJ, Levendag PC. Prognostic factors in patients with brain metastases. *Forum (Genova)* 2001;11:27-46.
13. Schultze J, Kaya A, Kimmig B. Results of radiotherapy in brain metastasis. *Röntgenpraxis* 2000;53:102-9.
14. Bezjak A, Adam J, Barton R, et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:487-96.

15. Sawaya R. Considerations in diagnosis and management of brain metastases. *Oncology* 2001;15:1144-54.
16. Soffietti R, Ruda R, Nobile M. Cerebral metastasis: Diagnostic and therapeutic features. *Recenti Prog Med* 2000;91:327-31.
17. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993;3:395-401.
18. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78:1781-8.
19. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:129-83.
20. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002;249:1357-69.
21. Flentje M, Gorich J, Wannemacher M. Brain metastases. Radiologic diagnosis and therapy. *Radiologe* 1989;29:212-8.
22. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:229-38.
23. Bezjak A, Adam J, Panzarella T, et al. Radiotherapy for brain metastases: Defining palliative response. *Radiother Oncol* 2001;6:71-6.
24. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:25-30.
25. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
26. Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998;30:296-9.
27. Yaneva MP. Radiotherapy of brain metastases in lung cancer. *Folia Med* 2000;42:34-6.