

Beyin Metastazı Tanısı ile Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi

SURVIVAL EFFECT OF PROGNOSTIC FACTORS IN METASTATIC BRAIN TUMOR PATIENTS TREATED WITH RADIOTHERAPY

Dr.İ. Serdar SÜRENKÖK,^a Dr.Kaan OYSUL,^a Dr.M. Murat BEYZADEOĞLU,^a Dr.Yücel PAK^a

^aRadyasyon Onkolojisi AD, GATA, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada beyin metastazlarının tedavisinde prognostik faktörlerin radyoterapi ile sağlanan sağkalıma etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 1993-1996 tarihleri arasında GATA Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde radyoterapi ile tedavi edilen 69 beyin metastazlı hastayı kapsamaktadır. Hastaların hepsine tüm beyin ışınlanması Co-60 teleterapi ile 10fr X 300 cGy veya 5fr X 400 cGy fraksiyonasyonu ile steroid tedavisi eşliğinde uygulanmıştır. Cerrahi tedavi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, nörolojik fonksiyon statüsü, fraksiyonasyon şeması gibi prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi analiz edilmiştir.

Bulgular: 69 hastada ortanca sağkalım 60 yaş ve altı için 4.5 ay iken 60 yaş üstü için 2 ay olarak saptandı. ECOG performans skalasına göre grup I (ECOG I-II) ve grup II (ECOG III-IV) olarak sınıflandırılan hastalarda grup I'deki sağkalım grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.004$). Nörolojik fonksiyon statüsü, farklı fraksiyonasyon şemaları ve cerrahi tedavi hastaların sağkalımlarında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Tedavi sonrası kitlenin tamamen kaybolduğu hastalarda ortanca sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmada elde ettiğimiz sonuç, tedavi öncesi performans statüsü ve tedaviye tam yanıt vermenin istatistiksel olarak anlamlı sağkalım etkisi olurken diğer faktörlerin istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığıdır.

Anahtar Kelimeler: Beyin, metastaz, radyoterapi, prognoz

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:498-502

Abstract

Objective: In this study, we examined the effect of prognostic factors on radiotherapy-induced survival of metastatic brain patients.

Material and Methods: This retrospective study included 69 metastatic brain patients treated with whole-brain radiotherapy at Gulhane Military Medical School, Department of Radiation Oncology between 1993-1996. All patients were treated with a Co-60 teletherapy machine delivering either a10 X 300 cGy or 5x400 cGy regimen accompanied by steroid therapy. The prognostic factors analyzed for their effect on survival were: surgical treatment, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, neurologic functional status and radiation fractionation scheme.

Results: The median survival time for patients below 60 years of age was 4.5 months, whereas for patients over 60 years of age the time was 2 months. Patients classified for performance status as group I (ECOG I-II) and group II (ECOG III-IV) revealed statistically significant differences in survival in favor of Group I. Neurologic functional status, fractionation and surgical treatment was not shown to have a statistically significant effect on survival. Patients who had complete resolution of tumors after therapy evinced a statistically significant survival effect.

Conclusion: We can conclude that performance status before treatment and complete response to therapy are statistically significant prognostic factors upon survival, whilst other factors have not revealed significant survival effects in this retrospective study.

Key Words: Brain, metastasis, radiotherapy, prognosis

Kanser metastazlarının en sık görüldüğü yerlerden biri santral sinir sistemi (SSS) olup, tüm kanser olgularının %25-35'inde

görülür.¹ Kanserli hastanın yaşam kalitesi ve süresini en üst düzeye çıkarmak ve nörolojik hasarı en aza indirmek metastatik yayılımın başarılı, hızlı ve uygun tedavisi ile sağlanabilir. Hastalığın primer histolojik tipi, klinik durumu ve metastazın yerleştiği anatomik bölge etkin tedavi ve prognozun belirlenmesinde önemli kriterlerdir. Beyin metastazları primeri bilinmeyen olarak, primer ile eşzamanlı veya primer odak tanısından sonra gelişebilir.¹

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Serdar SÜRENKÖK
GATA Radyasyon Onkolojisi AD
06018 Etlik, ANKARA
ssurenkok@gata.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Beyin metastazlarında uygulanan ana tedavi yöntemleri primer radyoterapi, cerrahi ve postoperatif radyoterapidir. Cerrahi, tek metastazın total rezeksiyonu ile tedavi ve diagnostik amaçlı olarak kullanılabilir. Ancak, cerrahi tedavinin mikroskobik düzeyde tespit edilemeyen metastazlar için postoperatif radyoterapi ile kombine edilmesi şarttır. Tüm hastalarda genel destekleyici tedavi olarak steroid tedavisi radyoterapi ile birlikte uygulanır.¹

Bu çalışmada radyoterapinin soliter veya multipl beyin metastazlarının tedavisindeki etkinliği araştırılmış, belirlenen prognostik faktörlerin sağkalmaya katkısı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

GATA Radyasyon Onkolojisi AD'na 1 Ekim 1993 ile 1 Nisan 1996 tarihleri arasında beyin metastazı tanısı ile başvurarak radyoterapi uygulanan 69 hasta çalışmaya alınmıştır. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası ve nörolojik fonksiyon sınıflamasına göre koma durumunda olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. ECOG ve nörolojik fonksiyon sınıflaması Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalar Co-60 teleterapi cihazı ile tedaviye alınmış 3000 cGy toplam doz günlük 300 cGy'lik fraksiyonlar halinde 10 gün veya 2000 cGy toplam doz 400 cGy'lik fraksiyonlar halinde 5 gün uygulanmıştır.

Olguların yaş grupları, ECOG performans skalası, nörolojik fonksiyon sınıflaması, cerrahi,

fraksiyonasyon şemaları ile kitlenin radyoterapiye yanıtına göre sağkalm oranları değerlendirilmiştir. ECOG performans skalasına göre ECOG 1 ve 2 olanlar grup I, ECOG 3 ve 4 olanlar grup II, nörolojik fonksiyon sınıflamasına göre 1 ve 2 olanlar grup I, 3 ve 4 olanlar grup II olarak sınıflandırılmışlardır. Beyin metastazlarının kökenlerine göre dağılımı: Akciğer; 46, meme; 13, kökeni saptanamayan; 4, tiroid; 1, malign melanom; 1, timus; 1, nazofarenks; 1, karaciğer; 1, mesane; 1 olgudan oluşmaktadır. Hastaların özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların tümü uygulanan tedaviler hakkında bilgilendirilmiş ve imzalı olur raporları alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde Yaşam Tablosu (Actuarial Life Table) ile alt grupların sağkalm yönünden karşılaştırılmasında Wilcoxon (Gehan) testi kullanılmıştır.

Bulgular

69 hastanın yaşam tablosu sağkalm analizine göre ortanca sağkalm süresi 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü için yapıldı. 60 yaş ve altı için ortanca sağkalm 4.5 ay (ranj 2-24 ay), 60 yaş üstü için 2 ay (ranj 1-7 ay) olarak saptandı. Yaş ile sağkalm arasında ilişki 60 yaş ve altı grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.098$). ECOG performans skalasına göre grup I için ortanca sağkalm 6.1 ay (ranj 4-24 ay), grup II için 3.2 ay (ranj 1-9 ay) olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=$

Tablo 1. ECOG performans skalası.

0	Kısıtsız tüm normal aktiviteleri yerine getirir
1	Fiziksel güç gerektiren aktiviteler sınırlıdır fakat yürüyebilir ve günlük aktivitelerini yapabilir
2	Yürüyebilir, kendine bakabilir, herhangi bir iş yapamaz, uyanıklık zamanının % 50'sini ayakta geçirir
3	Kişisel bakımını kısıtlı olarak yapabilir, uyanıklık zamanının % 50'sinden fazlasını yatağa ve sandalyeye bağımlı olarak geçirir
4	Kişisel bakımını yapamaz, yatağa ve sandalyeye bağımlıdır

Tablo 2. Nörolojik fonksiyon sınıflaması.

Klas I	Çalışabilir, nörolojik bulgular minimal veya yoktur
Klas II	Evde gündelik yaşamını sürdürebilir, ama hemşirelik hizmetlerine gereksinim duyabilir. Nörolojik bulgular mevcuttur fakat ciddi değildir
Klas III	Majör bulgular nedeni ile medikal bakım ile hastane hizmetlerine gereksinim duyabilir
Klas IV	Koma dahil ciddi fizik ve nörolojik durumu nedeni ile hastane hizmetlerine gereksinim duyulur

Tablo 3. Hastaların özellikleri ve sağkalım açısından p değerleri.

	Hasta sayısı (%)	p
Cinsiyet		
Erkek	49 (%71)	-
Kadın	20 (%29)	
Yaş		
60 Yaş altı	40 (%58)	0.098
60 Yaş üstü	29 (%42)	
ECOG performans skalası		
Grup I		
ECOG 1	6 (%9)	
ECOG 2	31 (%44)	0.035
Grup II		
ECOG 3	27 (%39)	
ECOG 4	5 (8)	
Nörolojik fonksiyon sınıflaması		
Grup I		
1	12 (%17)	
2	33 (%48)	0.67
Grup II		
3	24 (%35)	
Metastaz sayısı		
1	33 (%48)	-
2	19 (%27)	
3 ve üstü	17 (%25)	
Radyoterapi fraksiyonasyonu		
10fr X 300 cGy	66 (%96)	0.85
5fr X 400 cGy	3 (%4)	
Cerrahi tedavi		
Uygulananlar	8 (%12)	0.077
Uygulanmayanlar	61 (%88)	

0.035). Nörolojik fonksiyon sınıflamasına göre grup I'de yer alan olgular için ortanca sağkalım 5.5 ay (ranj 3-24 ay), grup II'de 3.1 (ranj 1-8 ay) olarak saptanmıştır. İki grup arasında sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p= 0.67). Opere edilen 8 olguda ortanca sağkalım 4.6 ay (ranj 1-24 ay) iken opere edilmeyenlerde 4.4 ay (ranj 2-18 ay) olarak saptanmıştır. Cerrahinin sağkalıma etkisinin istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p= 0.077). Hastalara uygulanan cerrahi tedavi metastazektomiye içermektedir. 8 hastanın 7'sinde multiple metastaz mevcuttu ve cerrahi operasyon histopatolojik tanı amacıyla uygulanmıştı. 10fr X 300 cGy fraksiyonasyon şeması ile tedavi edilenlerde ortanca sağkalım 4.5 ay (ranj 2-24 ay) iken 5fr X 400 cGy fraksiyonasyon şeması ile tedavi edilenlerde 4.6 ay (ranj 1-18 ay) olarak bulundu. Fraksiyonasyon şemalarındaki farklılığın sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı olarak saptanamamıştır (p= 0.85). Tüm beyin ışın-

laması uygulanan olgularda kitlenin radyoterapiye yanıtı değerlendirildi. Kitlenin tedavi sonrası tamamen kaybolduğu olgularda ortanca sağkalım 7.2 ay (ranj 5-24 ay), kitlenin kısmen küçüldüğü olgularda 5.8 ay (ranj 1-20 ay) olarak saptanmıştır. Sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.065).

Tartışma

Kanserli hastaların hayatını tehdit eden en önemli sorun metastazdır. Metastazların en sık görüldüğü yerlerden biri ise beyindir.¹ Beyin metastazlarının tedavisinde en sık başvurulan yöntem ise radyoterapidir. Radyoterapi tek başına ya da cerrahiden sonra uygulanabilmektedir. Literatürde tedavi edilmeyen hastalarda sağkalım 1 ay olduğu, yalnız steroid eklenen hastalarda 2 aya kadar uzadığı, radyoterapi ve beraberinde steroid uygulanan hastalarda ise ortanca sağkalım 3-7 ay olduğu bildirilmektedir.¹⁻⁹

Literatürler karşılaştırıldığında hastaların %15'i 1 yıl, %5-10'u 2 yıl ve daha fazla yaşayabilmekte ve radyoterapi yapılan hastaların ¼'ü ile ½'si beyin metastazı progresyonu nedeni ile ölmektedir.^{5,7-14} Bu çalışmada 8 hastaya cerrahi tedavi uygulanmış ve sağkalım oranı cerrahi tedavi uygulanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında farklılık gözlenmemiştir. Hastalara uygulanan cerrahi tedavi metastazektomiye içermektedir. 8 hastanın 7'sinde multiple metastaz mevcuttu ve cerrahi operasyon histopatolojik tanı amacıyla uygulanmıştı. Literatür ile uyumlu olmayan bu sonuç cerrahi tedavi uygulanan hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Soliter beyin metastazlarının cerrahi olarak çıkartılması 60 yıldan beri uygulanmakta olup radyoterapi kullanımına alternatif olarak gösterilmiştir.¹⁵ Patchell ve arkadaşlarının randomize çalışmasında postoperatif 3 Gy'lik fraksiyonlarla toplam 30 Gy ile tedavi edilen olgular ile opere edilmemiş 3 Gy'lik fraksiyonlar ile toplam 30 Gy tüm beyin ışınlaması uygulanan hastalar karşılaştırılmış kombine cerrahi + radyoterapi yapılanlarda ortanca sağkalım 40 hafta iken, sadece radyoterapi yapılanlarda 15 hafta olarak saptanmıştır.¹⁶ de Angelis ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları çalışmada cerrahi sonrası

tüm beyin ışınlanması yapılan hastalarda 20.6 ay iken, sadece tüm beyin ışınlanması yapılan hastalarda 14.4 ay olarak saptanmıştır.¹⁷

Çalışmamızda iki ayrı fraksiyonasyon şeması ile tedavi edilen hastalarda sağkalım yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır. Kullandığımız radyoterapi doz ve fraksiyonasyon şeması 5fr X 400 cGy ve 10fr X 300 cGy'dır. Hastaların performans durumları hastaneye daha az bağımlı kalmaları isteği ile tedavi fraksiyonasyon kararımızı etkilemektedir. RTOG tarafından düzenlenen faz III çalışmasında 1 haftada 20 Gy, 2 haftada 30 Gy, 3 haftada 40 Gy ve 4 haftada 40 Gy'lik dört farklı şema kullanılmıştır ve bu değişik fraksiyonasyon çalışmaları sonucunda sağkalım ve semptomlardaki düzelme süresi yönünden farklılık saptanamamıştır.⁷⁻¹⁸ RTOG'nin diğer bir çalışmasında uygun hasta popülasyonunda uzun ve kısa süreli tedavi şemaları değerlendirilmiştir. Primeri kontrol altına alınmış, ekstrakraniyal metastazı olmayan hastalarda 2 haftada 30 Gy ile 4 haftada 50 Gy'lik tedavi şemaları karşılaştırılmıştır.⁵ Uygun karakteristiklere sahip tedavi kolları arasında palyasyon ve sağkalımda farklılık saptanamamıştır. Geniş randomize çalışmalarda 1 haftada 20 Gy, 2 haftada 30 Gy gibi kısa şemaların uzun süreli şemalar kadar etkili olduğu vurgulanmıştır.¹³

Çalışmamızda ortanca sağkalımın 60 yaş ve altı grupta 60 yaş üstü gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar mevcut literatür sonuçları ile uyumludur. Beyin metastazları ile ilgili RTOG 7916 çalışmasında 60 yaş ve altı için sağkalım 4.7 ay; 60 yaş üstü için 3.3 ay olarak saptanmıştır.^{6,7}

Tedavi öncesi hastanın performans durumunun sağkalıma etkisinin belirgin olduğu saptanmıştır. Itoh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sağkalımı etkileyen uygun prognostik faktörler irdelenmiştir.⁶ Sağkalım katkısı açısından irdelenen prognostik faktörler; Karnofsky Performans durumunun 70-100 (ECOG 0-1) arasında olması, primer tümörün kontrol altında olması veya kaybolması, yaşı 60'ın altında olması, ekstrakraniyal metastazın varlığı veya olmaması ile tedavi öncesi nörolojik fonksiyon sınıflamasına göre nörolojik fonksiyonları içermekteydi. Galicich bir çalışmasında sağkalım

sürelerini Klas 1, Klas 2, Klas 3, Klas 4 için sırası ile 27, 17, 14 ve 5 hafta olarak rapor etmiştir.¹⁹ Borgelt ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş, yürüyebilen hastalarda ortanca sağkalım 5 ay, yürüyemeyen hastalarda 3 ay olarak saptanmıştır.⁷

Bu retrospektif çalışmada elde ettiğimiz sonuç, tedavi öncesi performans statüsü ve tedaviye tam yanıt vermenin istatistiksel olarak anlamlı sağkalım etkisi olurken diğer faktörlerin istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığıdır. Düşük performans durumuna sahip hastalar için radyoterapi uygulanması konusunda literatürde çlişkili raporlar mevcuttur. Bu çlişki tedavi yanıtından ziyade düşük performans durumuna sahip hastalara kaynakların doğru kullanılması açısından radyoterapi uygulanıp uygulanmaması yönündedir. Biz halen kliniğimizde ECOG 4 performans durumuna sahip hastaları tedavi için seçerken tedavi sırasında komutlarımıza uyacak bilinç açıklığına sahip olmalarını göz önünde bulundurmaktayız. Tedaviye karar verilemeyen koma durumundaki hastalara yüksek doz steroid ve/veya mannitol tedavisi sonucunda düzelme olduğu takdirde radyoterapi uygulanmaktadır. Çalışmamızda radyoterapi uyguladığımız ECOG 4 performans durumuna sahip hastalarımız çalışmaya dahil edilen hastaların %8'ini oluşturmaktadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda prognostik faktörlerin yanısıra bu hastalarda hayat kalitesini arttıracak yaklaşımların gündeme getirilmesi ve geliştirilmesi önem kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vincent T, Devita Jr, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. Cancer Principles and Practice of Oncology, 4th edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1993.p.2170-84.
2. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultrarapid high dose irradiation schedules for palliation of brain metastases: Final results of two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int Radiat Biol Oncol Phys 1981;7:1633-8.
3. Egawa S, Tukiya I, Akine Y, et al. Radiotherapy of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:1621-5.
4. Hoskin P, Crow J, Ford H. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:111-5.
5. Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. Breast Cancer 2003;10(4):349-55.

6. Itoh Y, Fuwa N, Morita K. Radiation therapy for metastatic brain tumors from lung cancer--a review to devise individualized treatment plans. *Nagoya J Med Sci* 2003;66(3-4):119-28.
7. Kozluca O, İncekara O. Radyoterapi ile tedavi edilen 41 beyin metastazlı olgunun retrospektif incelenmesi. *Kartal Devlet Hastanesi Tıp Dergisi* 1995;6(1-4):536-9.
8. Kaytan E, Karadeniz AN, Oral EN, Kızır A, Dişçi R. Beyin metastazlı akciğer kanserli hastalarda palyatif kranyal radyoterapi rejimleri ve prognostik faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi* 1997;12(3):30-7.
9. Aydın A, zsaran Z, Anacak Y, Esassolak M, Haydarođlu A. Beyin metastazlarında radyoterapi: iki farklı doz-fraksiyon şemasının karşılaştırılması. *Trk Onkoloji Dergisi* 2001;16(2):72-6.
10. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, 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;6:1-19.
11. Diener-West M, Dobbins T, Phillips T, Nelson D. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-73.
12. Hidalgo V, Dy C, Hidalgo H, Calvo F. Simultaneous radiotherapy and cisplatinum for the treatment of brain metastases. A pilot study. *Am J Clin Oncol* 1987;10:205-9.
13. Lawrence R, Coia MD. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:229-38.
14. Soffiatti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002;249(10):1357-69.
15. Coffey RJ, Flickinger JC, Bisanette DJ, Lunsford LD. Radiosurgery for solitary brain metastases using the Co-60 gamma unit: Methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1287-95.
16. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):533-40.
17. DeAngelis L, Mandell L, Thaler H, et al. The role of post-operative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989;24:798-805.
18. Coia L, Hanks GE, Martz K, Steinfeld A, Diamond JJ, Kramer S. Practice patterns of palliative care for the United States 1984-1985. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989;14:798-805.
19. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, Passe S. Surgical treatment of single brain metastasis factor associated with survival. *Cancer* 1980;45(2):381-6.