

Beyin Metastazlarında Farklı İki Radyoterapi Fraksiyonunun Karşılaştırılması

COMPARING TWO DIFFERENT RADIOTHERAPY SCHEDULES IN PALLIATIVE TREATMENT OF BRAIN METASTASIS

Mehmet KOÇ*, Dursun DEDE*

*Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, ERZURUM

Özet

Beyin metastazlı hastalarda iki değişik radyoterapi fraksiyonunun palyasyon ve sağkalıma etkisini araştırmak amacıyla beyin metastazı tanısı almış, 40 olgu başvuru sırasına göre randomize edilerek 300cGy/10fraksiyon veya 200cGy/20 fraksiyon ile tedavi edilmiştir. Primer tümöre göre dağılım %55 akciğer, %15 meme, %12.5 primeri bilinmeyen, %5 koryokarsinom, %5 tiroid, %2.5 larinks ve %2.5 malign melanom ve %2.5 nazofarinks kanseri şeklindedir. Olgular yakınma ve nörolojik bulgularda sağlanan palyasyon oranı, sağkalım ve tedavinin yan etkileri yönünden değerlendirildi. Ayrıca tedavi öncesi Karnofsky Performance Status (KPS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, Nörolojik fonksiyon durumu (NFC) ve metastaz sayısı gibi prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Genel sağkalımda tedavi grupları arasında istatistiksel fark gözlenmezken, 200cGy/20 fraksiyon grubunda hastalısız sağkalımdaki düzelme ve KPS'deki düzelme 300cGy/10 fraksiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha iyi bulunmuştur (p=0.0399 ve p=0.014). Tek değişkenli analizde KPS≥70 olması (p=0.0449), ECOG≤1 olması (p=0.0352) ve NFC=1 (p=0.0345) sağkalım açısından olumlu prognostik faktörler olarak bulundu. Medyan sağkalım, I.grupta 4.3 ay ve II.grupta 5.8 ay bulundu. Beyin metastazlı hastalara tedavi süresince genel durumunu olumsuz yönde etkilemeyecek, hayat kalitesini arttıracak ve az da olsa sağkalıma katkıda bulunabilecek, konvansiyonel tedavi seçeneklerinin prognostik faktörleri de gözönünde bulundurularak uygulanabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazları, Prognostik faktörler, Radyoterapi, Palyasyon

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:279-285

Geliş Tarihi: 20.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet KOÇ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD
25240, ERZURUM

T Klin J Med Sci 2000, 20

Summary

Purpose: To investigate effect of the two different radiotherapy (RT) schedules on palliation and survival on the patients with brain metastasis.

Material and Methods: Forty patients whose brain metastasis had been diagnosed were randomised and treated with 300cGy/10 fractions or 200/20fractions. Primary tumor were; 55% lung, 15% Breast, 5% Choriocarcinoma, 5% Thyroid, 2.5%Malignant melanoma, 2.5% Larynx, 2.5% Nasopharynx and 12.5% Unknown primary. Patients evaluated for possible associations with survival such as Karnofsky Performance Status (KPS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Neurologic Functional Classification /NFC).

Results: Median survival were 4.3 months in first group (300cGy/10fr), 5.8 months in second group (200cGy/20fr). There were no significant differences between two groups according to improving of symptoms, local control of disease, NFC, ECOG and overall survival. The disease free interval and KPS were significantly different in second group from first group (p=0.039, p=0.014). In univariate analysis, KPS≥70, ECOG≤1 and NFC=1 were found to be favourable prognostic factors (p=0.044, p=0.035) and (p=0.034). There were no significant side effects in the patients during RT and post radiotherapy periods.

Conclusion: In treatment of brain metastasis, conventional fractions of RT may be useful to increase quality of life and survival.

Key Words: Brain metastasis, Prognostic factors, Radiotherapy, Palliation

T Klin J Med Sci 2000, 20:279-285

Beyin metastazının post mortem çalışmaları dahil kanserli olguların yaklaşık dörtte birinde gözlendiği bildirilmektedir (1,2). Genellikle hastalığın sistemik hale geçişinden sonra, bazen de primer hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır.

279

Hastaların çoğunun genel durumları tedaviye rağmen kısa süre içerisinde kötüleşmekte ve beyin metastazı ve/veya primer hastalığın ilerlemesi sonucunda kaybedilmektedirler (2-6). Bu nedenle, beyin metastazında tedavi amacı, olumlu prognostik faktörlere sahip küçük bir grup dışında palyasyon olmalıdır (7-13). Palyatif tedavinin ana ilkesi, hastanın hayat kalitesini yükseltmektir. Beyin metastazlarının tedavisinde, başlıca üç ana tedavi yöntemi; kortikosteroidler, radyoterapi ve seçilmiş bazı olgularda da cerrahi uygulamaktır.

Radyoterapi beyin metastazlarında vazgeçilmez tedavi yöntemidir. Beyin metastazında tek başına veya cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin etkisini arttırmak amacıyla arayışlar sürmektedir. Bunların içinde çeşitli fraksiyon-doza şemalarını içeren çalışmalar önemli yer tutmaktadır (1,2,3,7, 12,14,15). Ayrıca stereotaktik radyoterapi 3 cm'den küçük sayıca tek metastazlar için oldukça uygun bir tedavi tekniğidir.

Bu zamana kadar olan çalışmalar sonucunda Karnofsky Performans Durumu (KPS) ≥ 70 , sayıca tek beyin metastazı, primer hastalığın kontrol altında olması veya araştırmalara rağmen bulunamamış olması, beyin dışında başka metastatik odakların olmaması gibi iyi prognostik önemi bulunan bazı faktörler belirlenebilmiştir (2,3,7,11,16-20).

Tedaviye genellikle geçici semptomatik düzelleme sağlayan kortikosteroidler ile başlanır. Kortikosteroidlerin etkisi 4-5 saat içinde başlar, 48 saat içinde %70'e yakın iyileşme sağlanırlar (9,21-24).

Tüm beyin radyoterapisi kolay uygulanabilir bir tekniktir. Bugün yaygın olarak kullanılabilir doz-fraksiyon şemaları ile çok az akut yan etkiler gözlenmektedir (3,7,9,16,17,25-27).

Prospektif olarak planlanan bu çalışmada olumlu prognostik faktörlere sahip olmayan beyin metastazlı hastaların, günümüzde standart tedavi olarak kabul edilen 300cGy/10 fraksiyon ile daha az toksik ve konvansiyonel tedavi şekli olan 200cGy/20 fraksiyonla tedavi sonuçlarını sağkalım, lokal kontrol ve palyatif cevapları açısından karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nisan 1997 tarihinde başlanmış olup, Kasım 1998'de tamamlanmış olup toplam 40

hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar basit randomizasyon yöntemi ile iki gruba ayrılmıştır. Hastaların çalışmaya katılma şartları şunlardır:

1. Radyolojik olarak metastazın görüntülenmiş olması
2. KPS ≥ 50
3. Kranial metastazın rezeke edilmemiş olması
4. Daha önce kranial radyoterapi yapılmamış olması

Hastalar 20'şer kişilik I. ve II. grup olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 30'u erkek (I.grup: 14, II.grup: 16), 10'u kadın (I.grup 6, II.grup 4)'dir. Yaşları 14-69 arasında değişmekte (I. grup: 14 -69 yaş, II.grup: 29 -65 yaş) olup, ortalama yaş 51.47 ± 13 'tür (I.grup: 51.65 ± 14.93 , II. grup: 51.30 ± 11.78).

Primer tanılarına göre değerlendirildiğinde akciğer kanseri %55 (22/40) hasta ile ilk sırayı almaktadır. (I. grup: 9; II.grup 13). Akciğer kanseri alt gruplarında, en sık %55(12/22) hasta ile adeno karsinoma rastlanırken, ikinci sırayı %27 (6/22) hasta ile küçük hücreli karsinom almaktadır. İkinci en sık beyin metastazı yapan kanser ise %15 (6/40) hasta ile meme kanseridir ve her iki grupta da 3'er olgu bulunmaktadır. Primer, %12.5(5/40) hastada taramalar sonucu bulunamamıştır.

Hastaların %78 (31/40) yalnızca beyinde metastaz vardır. Beyin+beyin dışı sistemik metastaz %23 (9/40) hastada bulunmuştur. Sayıca tek metastaz %38 (15/40) hastada saptanmıştır.

Sayıca tek metastazlar beyin içi anatomik dağılımlarında, serebellum %27 (4/15), oksipital bölge %13 (2/15), parietal bölge %33 (5/15), temporal bölge %7 (1/15) ve frontal bölge %20 (3/15) şeklindedir.

En sık rastlanan nörolojik semptom ve bulgularında, baş ağrısı %63 (25/40) hasta ile ve kuvvet kaybı %50(20/40) hasta ile ilk iki sırayı almaktadır. Baş dönmesi %30 (12/40) hasta ile üçüncü sıradadır.

Beyin+beyin dışı metastazı olan toplam %22 (9/40) hastada en sık beyin+beyin dışı metastatik bölge olarak akciğer %33 (3/9) hastayla ilk sıradadır.

Lokal kontrol değerlendirilmesi için tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 1. ve 3. aylarda çekilen BT/MRG'ler incelenerek her hastada beyin metastazının sayısı ve en büyük çapı ölçüldü. Tedavi sonrası 1 ve 3. aylarda kontrol filmi çekilen hastalarda lezyonların tam kaybolması ve %50'den fazla küçülmeleri tam cevap ve kısmi cevap olarak değerlendirilmiştir. Beyin metastazı nedeniyle olan ölümler de progressif hastalık içine dahil edilmiştir.

I. Grup: Standart tedavi modeli olan 300cGy/gün fraksiyonda toplam 3000cGy tüm beyin radyoterapisi.

II. Grup: Daha az toksik ve konvansiyonel tedavi modeli olan 200cGy/gün fraksiyonda toplam 4000cGy tüm beyin radyoterapisi.

Bütün hastalar, Kobalt-60 teleterapi cihazı ile tüm beyin, karşılıklı paralel iki yan alanlar kullanılarak tedavi edilmişlerdir. Tümör dozu orta hat derinliğine göre hesaplanmış ve hastalara immobilizasyon amacıyla maske yapılmıştır. Hastalara her iki yan alanlarda göz koruması uygulanmıştır.

Her hastaya tedavi süresince 8-16 mg/gün bölünmüş dozlarda peroral veya intramüsküler deksametazon uygulanmıştır. Tedavi bitiminde hastanın kliniği değerlendirilerek aynı doz veya doz değişikliği ile steroid vermeye devam edilmiştir. Steroid dozu haftada 4 mg azaltmak suretiyle 4 haftada kesilmiştir. Kontrollerde hastanın semptomatik ve fonksiyonel durumu değerlendirilerek, gerek görülen olgularda steroide yeniden başlanmıştır.

İzlemler tedaviyi izleyen 1. ay, 3. ay ve izleyen her 3 ayda bir yapılmıştır. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve izlemlerde hastaların fizik kapasiteleri (KPS, ECOG) ve nörolojik durumları (NFC) değerlendirilmiştir. Lokal değerlendirme tedavi öncesi çekilen BT veya MRG ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve izleyen 6. ayda çekilecek BT veya MRG ile yapılması planlanmıştır.

İstatistiksel analiz yöntemi olarak, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve prognostik faktörlerin belirlenmesinde Kaplan-Meier ve Logrank testleri, lokal kontrol belirlenmesinde ki-kare, tedavi öncesi ve sonrası lezyon büyüklüklerinin karşılaştırılmasında Student t-testi ve varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular

I. grupta baş ağrısı şikayeti olan hastaların (17/20; %85) tedavi sonrası 1. ayda %76'sında (13/17) iyileşme olmuştur. II. grupta ise baş ağrısı şikayeti olan hastaların (14/20, %70) tedavi sonrası 1. ayda %78'inde (11/14) iyileşme olmuştur. 6. ayda ise I. grup hastaların %90'ında, II. grup hastaların ise %70'inde baş ağrısı şikayeti saptanmamıştır.

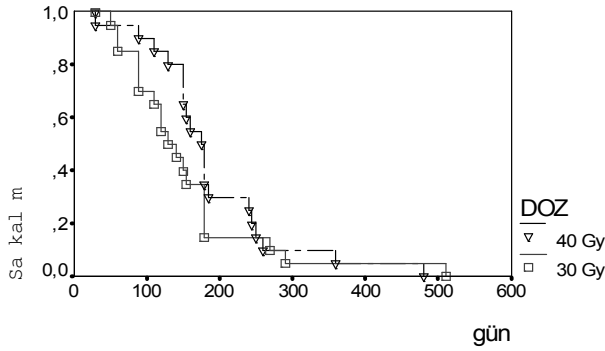
I. grupta %60 (12/20), ikinci grupta %65 (13/20) komplet ve parsiyel cevap elde edildi. I. grupta 4 hastada (%20), II. grupta ise 3 hastada (%15) tam cevap elde edilmiştir. I. grupta 8 (%40), II. grupta 10 (%50) hastada %50'den fazla küçülme gözlemlendi. Bu şekilde gruplara ayrılan hastalara uygulanan iki farklı radyoterapi şeması arasında akut cevap farkı gözlenmemiştir (p = 0.8021).

İki tedavi grubu içinde tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında metastaz sayılarındaki değişiklik I. grupta anlamlı değişim gösterirken (p=0.0243), II. grupta istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.2674). Her iki grubun tedavi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki en büyük metastazın çapındaki değişiklikler karşılaştırıldığında ise her iki grupta da anlamlı değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (I. grup; p=0.007, II. grup; p=0.034).

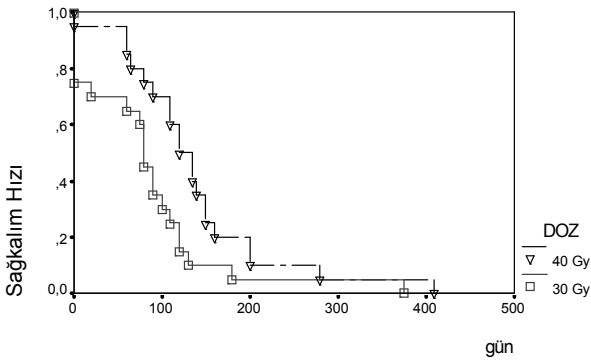
Her iki grubun nörolojik fonksiyonlarındaki düzelme arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir (p=0.6124). ECOG genel performans durumundaki düzelmede de istatistiksel fark yoktur (p=0.7472). Ancak II. grubun KPS'ye göre genel performans durumundaki düzelme, I. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi bulunmuştur (p=0.0145).

Gruplar arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.3941). Her iki grubun hastaliksız sağkalımlarının karşılaştırılmasında ise istatistiksel fark vardır ve II. grupta daha uzundur. (p=0.0399) (Şekil 1). Bütün hasta grubunda 6 aylık genel sağkalım %47, median sağkalım süresi 155 gün olarak bulunmuştur (Şekil 2).

Sağkalım üzerine prognostik etkileri çok değişkenli analizle incelenen değişkenler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarımızda KPS \geq 70, ECOG \leq 1 ve NFC = 1 olması anlamlı iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur.



a. (p = 0.3941, Log rank testi)



b. (p = 0.0399, Logrank testi).

Şekil 1. Grupların genel sağkalımında (a) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, hastalısız sağkalımında (b) II.grupta daha uzun olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.

Radyoterapi uygulama sürecinde ve sonrasında bütün hastalarda saç dökülmesi görülmüştür. Radyoterapinin tamamlanmasından sonra yine bütün hastalarda tekrar saç büyümesi gözlenmiştir. Ayrıca 6 (%1) olguda radyoterapi bölgesinde topikal kortikosteroidlerle iyileşen hafif dermatit komplikasyonu gözlenmiştir. İlk başvuru sırasında her iki hasta grubunda 5'er olguda bulantı şikayeti varken radyoterapi uygulanırken I.grupta 3, II. grupta 2 olguda konvansiyonel antiemetiklere cevap veren bulantı şikayeti olmuştur.

Tartışma

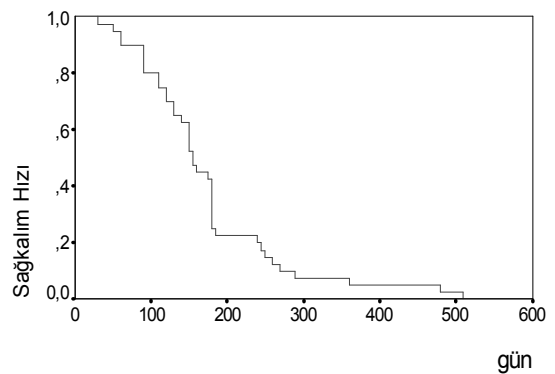
Beyin metastazlı hasta serilerine bakıldığında hastalarımızın yaş ve cins dağılımının benzer olduğu görülmektedir (9,28,29). Çalışmamızda,

primer tümörlerin histopatolojik özellikleri açısından ilk sırayı akciğer kanserinin, ikinci sırayı ise meme kanserinin alması literatür ile benzerlik göstermektedir (9,16,28,29,30). Tedavi öncesi yapılan rutin araştırmalara rağmen %12.5 (5/40) hastada primer odak bulunamamıştır. Bu oran literatürde bildirilen %5-20 oranlarıyla uyumludur (5,9,17,30,31).

Çalışmamızda sayıca tek metastazlı olgular %38 (15/40) olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur (3,7,16,17). Sayıca tek metastazların beyin içi anatomik dağılımlarında, %73'ünün (11/15) supratentoryal bölgeye ve bunların yarısından çoğunun pariyetal ve frontal loba yerleştiği görülmektedir. Bu dağılım, literatürde de yaygın destek bulan ve hematojen metastatik yayılımların beyin kanlanmasıyla uyumlu olarak %90 supratentoryal yerleştiğini gösteren kaynaklarla benzerlik göstermektedir (9,22).

Semptom ve bulguların özelliği, sıklığı ve tedaviye cevapları da literatürle benzerlik göstermektedir. (6,15,16,22,27-29,32). Literatürde en sık rastlanan semptom baş ağrısı olup, %50'ye yakın oranlarda bildirilmektedir. Asemptomatik hastalar da yaklaşık %20 oranında bildirilmektedir. Olgularımızda da %78 (31/40) oranında baş ağrısı en sık rastlanan semptomdur ve %8 (3/40) olguda hiçbir semptom ve bulgu saptanamamıştır. Diğer sık rastlanan nörolojik bulgular kuvvet kaybı ve baş dönmesidir.

Dokuz olguda beyin+beyin dışı sistemik metastaz bulunmaktadır. Bunlardan %78'inde (7/9) beyin dışı tek metastatik odak bulunurken, 1 olgu-



Şekil 2. Bütün hasta grubunun sağkalım grafiği.

Tablo 1. Sağkalım üzerine prognostik etkileri çok değişkenli analizle incelenen değişkenler

Prognostik faktörler	1. ay (%)	3. ay (%)	6. ay (%)	Medyan (gün)	p değeri
Lokal cevap var	96 ± 3.17	83 ± 6.61	54 ± 8.94	155 ± 16	
Lokal cevap yok	88 ± 10.48	77 ± 13	44 ± 16	150 ± 44	0.8644
KPS ≥ 70	95 ± 4.6	85 ± 7.64	52 ± 10.9	180 ± 8	
KPS < 70	84 ± 8.37	63 ± 11.07	31 ± 10.6	130 ± 14	0.0449
Primeri akciğer	95 ± 4.08	87 ± 6.75	41 ± 10	155 ± 18	
Primeri akciğer dışı	87 ± 8.2	68 ± 11.5	43 ± 12.4	150 ± 15	0.8616
Yaş ≥ 60	92 ± 6.8	71 ± 12	35 ± 12.8	150 ± 12	
Yaş < 60	96 ± 3.7	84 ± 7	40 ± 10	155 ± 15	0.1883
ECOG ≤ 1	94 ± 5.4	83 ± 8	44 ± 11.7	180 ± 21	
ECOG ≥ 2	90 ± 6.1	77 ± 8.9	31 ± 9.9	150 ± 5.7	0.0352
Beyin dışı met yok	96 ± 2.9	81.8 ± 6.7	42.4 ± 8.6	155 ± 16	
Beyin dışı met var	85 ± 13.2	71.4 ± 17	35.2 ± 10	140 ± 13	0.5071
NFC = 1	94 ± 4.7	85.4 ± 7	42.11 ± 11.3	180 ± 29	
NFC > 1	85 ± 6.4	76.1 ± 9.2	19.5 ± 9.7	150 ± 11	0.0345
Sayıda tek metastaz	95 ± 4.7	88.7 ± 5.1	31.8 ± 9.9	160 ± 10.5	
Sayıda çok metastaz	80 ± 7.1	66.6 ± 10.2	21 ± 9.3	120 ± 28.2	0.0796

da iki, 1 olguda ise dört adet beyin dışı metastaz saptanmıştır. En sık beyin dışı metastaz akciğerde gözlenmiş olup literatürle uyumludur (7,15,18,19).

Çalışmamızda medyan sağkalım I. grupta 130 gün, II. grupta 175 gün olarak bulunmuştur. Üç ve 6 aylık sağkalımlar, sırasıyla I. grupta %90 ve %35, II. grupta ise %90 ve %50 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında genel sağkalımda istatistiksel yönden fark bulunmamıştır ($p = 0.394$). Bütün hasta grubunda medyan sağkalım 155 gün, 3 ve 6 aylık sağkalımlar ise sırasıyla %80 ve %25 olarak hesaplanmıştır. Beyin metastazı gelişmiş hastaların %75'i ortalama 3 ile 5 ay arasında yaşamaktadırlar (1,3,7,9,14-16,26,28-30). Hastaların %10-%25'i ise 6 aydan daha fazla yaşayabilmektedir (4,7,16, 29,30).

Birinci ay sonunda I. grupta %75, II. grupta %65 oranında semptomatik iyileşme sağlanmıştır. Literatürde de 1. ay sonunda hastaların genellikle %75'inde semptomatik iyileşme olduğu bildirilmektedir (1,4,7,15,16,25).

Hastaların nörolojik fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Order ve arkadaşlarının (29) geliştirdiği NFC kullanılmıştır. Olumlu prognostik grubun ayrılmadığı serilerde, tedavi şemaları arasında nörolojik düzelme açısından belirgin fark gözlenmemektedir. Palyatif nörolojik cevaplar açısından, prospektif randomize çalışmaların da

dahil olduğu fraksiyon başına yüksek dozlu kısa tedavi süreli şemalar (10Gy/1 fraksiyon, 12Gy/2 fraksiyon, 18Gy/3 fraksiyon, 20Gy/5 fraksiyon, 30Gy/10 fraksiyon, 36Gy/12 fraksiyon) ve konvansiyonel fraksiyon dozlu şemalar (40Gy/20 fraksiyon, ek dozlu 50Gy/25 fraksiyon) arasında fark bulunmamıştır (3,4,7,9,14-16,25,26,29,33). Çalışmamızda da, gruplar arasındaki nörolojik iyileşmede istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmemiştir.

Beyin metastazlı hastalarda semptomatik ve nörolojik fonksiyonlardaki iyileşme kadar bu iyileşmenin ne kadar devam edeceği de önem taşır. Uzun sağkalım beklentisi olmayan hastalar için, yaşadığı süre içinde iyilik halinin devam etmesi çok önemli bir hayat kalitesi faktörüdür. Çalışmamızda, nörolojik fonksiyon durumlarında kötüleşme olmaksızın sağkalım, 3 aylık: I.grupta %46, II. grupta %70, 6 aylık: I. grupta %18, II. grupta 25, medyan I. grupta 80 gün ikinci grupta 120 gün bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlıdır ($p=0.0345$). Nörolojik fonksiyonel kötüleşme olmaksızın sağkalım veya nörolojik iyileşmenin devamlılığı literatürdeki serilerde medyan 3 ile 5 ay arasında değişmektedir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmaktadır (23,24). Order ve arkadaşları konvansiyonel günlük fraksiyonlarda büyük kısmı 25-35 Gy arasında tedavi olan hastalarda nörolojik iyileşmenin devam-

lılığını 3 aylık %64, 6 aylık %27 ve 1 yıllık %5 olarak saptamışlardır (29).

Her iki tedavi grubunda, KPS ve ECOG performans durumlarında düzelmeler karşılaştırıldı. II. grubun KPS'ye göre genel performans durumundaki düzelmeye I. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.0143$), ECOG performans durumundaki düzelmeye fark görülmemiştir ($p=0.7471$). Diener-West ve arkadaşları çoğunluğu 30Gy/10 fraksiyon olan, 20Gy/5 fraksiyondan 40Gy/20 fraksiyona kadar çeşitli şemalarla tedavi ettikleri beyin metastazlı hastalarda KPS'ye göre %90'ın üzerinde iyileşme elde etmişlerdir (3). Borgelt ve arkadaşları 1800'ün üzerinde hastayı kapsayan iki değişik RTOG serisinde, hastaların %80'inde ECOG'a göre iyileşme saptamışlardır (16). Çalışmamızda I. grubun KPS ve ECOG'a göre iyileşme oranları %75 ve 70, II. grupta ise %85 ve %75 bulunmuştur ve literatürle uyumludur.

Tümör küçülmesi, tümör kanlanması, hücre siklus dağılımındaki değişikliklerin ve hücre ölümünün karmaşık bir sonucudur. Radyasyon DNA'yı doğrudan veya dolaylı etkiler. Yüz Gray'lik bir doz çok az sayıda zincir kırılmasına neden olur ve çoğu zaman onarılabılır. Memeli tümör hücreleri için radyasyonla tümör küçülmesinin bir parametresi olan "D₀" değeri 100-200 Gray arasında değişmektedir. Bu doz yaşayan hücre oranını %37 düzeyine düşüren doz miktarıdır (34).

Çalışmamızda, uygulamış olduğumuz 300cGy/10 fraksiyon (I.Grup) ve 200cGy/20 fraksiyon (II.grup) radyoterapi şemaları arasında total sağkalım açısından istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. Ancak 200cGy/20 fraksiyon tedavi grubunda medyan sağkalım diğer gruba göre daha uzundur. Ayrıca hastalısız sağkalım ve KPS'deki düzelmeye II. grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun süreli bulunmuştur.

Beyin metastazlı her hastada ölüm kaçınılmaz olmakla birlikte hemen olmamaktadır. Bu nedenle beyin metastazlı hastalara tedavi süresince genel durumunu olumsuz yönde etkilemeyecek, hayat kalitesini arttıracak ve az da olsa sağkalıma katkıda bulunabilecek, konvansiyonel tedavi seçeneklerini prognostik faktörleri de gözönünde bulundurarak uygulanabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, Arriagada R. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother & Oncol* 1993; 26:111-6.
2. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JHC, Hoekstra FH, Tans JTH, Lambooi N, Metsaars JAL, Wattendorf AR, Brand R, Hermans JO. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711-7.
3. 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; 16:669-67.
4. Hoskin PJ, 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; 19:111-5.
5. Routh A, Khansur T, Hickman BT, Bass D. Management of brain metastases: Past, present and future. *South Med J* 1994; 87(12):1218-26.
6. Ryan GF, Ball DL, Smith JG. Treatment of brain metastases from primary lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:273-8.
7. Hendrickson FR. The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2:165-8.
8. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, Sundaresan N, Nori D, Kim JH, Martini N, Fuks Z. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. *Cancer* 1986; 58:641-9.
9. Nieder C, Berberich W, Nestle U, Niewald M, Walter K, Schnabel K. Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:349-55.
10. O'Neill BP, Buckner JC, Coffey RJ, Dianapoli RP, Shaw EG. Brain metastatic lesions. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:1062-68.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Demsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 1990; 322:494-500.
12. Smalley SR, Schray MF, Laws ER, O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: Association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1611-16.
13. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33:583-90.
14. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patient with favorable prognosis. *Cancer* 1981; 1749-53.

15. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella LJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:891-5.
16. D'Elia F, Bonucci I, Pirtoli L. Different fractionation schedules in radiation treatment of cerebral metastases. *Acta Radiol Oncol* 1986; 25:181-4.
17. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:229-38.
18. Coia LR, Aaronson N, Linggood R, Löffler J, Priestman TJ. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:223-227.
19. Saha S, Meyer M, Kremenz ET, Hoda S, Carter RD, Muchmore J, Sutherland C. Prognostic evaluation of intracranial metastasis in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:38-44.
20. Swaya R, Ligon BL, Bindal RK. Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:169-78.
21. Cooper KG, Kitchener HC, Parkin DE. Cerebral metastases from epithelial ovarian carcinoma treated with carboplatin. *Gynaecol Oncol* 1994; 55:318-23.
22. DeAngelis LM. Management of brain metastases. *Cancer Invest* 1994; 12:156-65.
23. Fishman RA. Steroids in the treatment of brain edema. *N Engl J Med* 1982; 6:359-60.
24. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. *Strahlenther Onkol* 1994; 170:155-61.
25. Hendrickson FR, Lee MS, Larson M, Gelber RD. The influence of surgery and radiation therapy on patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:623-7.
26. Harwood AR, Simpson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: A randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2:1091-94.
27. West J, Maor M. Intracranial metastases: Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:11-5.
28. Egawa S, Tukiyaama I, Akine Y, Kajiura Y, Yanagawa S, Watai K, Nomura K. Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1621-25.
29. Order SE, Hellman S, Von Essen CF, Kligerman MM. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. *Radiology* 1968; 91:149-53.
30. Epstein BE, Scott CB, Sause WT, Rotman M, Sneed PK, Janjan NA, Davis LW, Selim H, Mohiuddin M, Wasserman TH, Curran WJ. Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray and greater. *Cancer* 1993; 71:1362-67.
31. Flickinger JC, Kondzioka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman M, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Hars GR, Sneed PK, Larson DA. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:797-802.
32. Wright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer. In Vincent T. DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, JB Lippincott Company, 1993: 2170-86.
33. Nieder C, Niewald M, Walter K, Schnabel K, Villena Heinsen C, Schmidt W. The outcome of surgery and radiotherapy in treatment of brain metastases of breast carcinoma (abstract). *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1995; 55(6):306-11.
34. Steel GG. Basic Clinical Radiobiology. In: Steel G.G, ed. *Introduction: The significance of radiobiology for radiotherapy*. London: Arnold. 1997: 1-7.