

## Beyin Metastazı Yapmış Akciğer Kanseri Hastalarda İki Farklı Radyoterapi Şemasının Karşılaştırılması

Ahmet Dirier\*, Bilgehan Karadayı\*

### ÖZET

*Palyatif amaçlı radyoterapide genellikle kısa radyoterapi şemaları tercih edilmektedir. Beyin metastazı yapmış akciğer kanserli hastalarda rutin olarak uygulanan bir uzun ve bir kısa radyoterapi şeması sağ kalım ve palyatif cevap açısından retrospektif olarak karşılaştırıldı. Ocak 2001 ile Aralık 2004 tarihleri arasında merkezimize başvuran akciğer kanseri, beyin metastazlı 44 hastanın 28'i uzun radyoterapi şeması (3000 cGy/10 fraksiyon/2 hafta) ve 16'sı kısa radyoterapi şeması (2000 cGy/5 fraksiyon/1 hafta) ile tedavi edilmişti. Hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı ve performans durumları iki grupta benzerdi. Medyan sağ kalım süresi 3,5 ay olarak izlendi ve sağ kalım eğrisi iki grup arasında benzerdi. Sonuç olarak daha ekonomik ve kolay olan kısa radyoterapi şeması bu büyük bir hasta grubu için yaygın olarak tercih edilebilir.*

*Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Beyin Metastazı, Radyoterapi.*

### Comparison of Two Different Radiotherapy Schedules in Lung Cancer Patients with Brain Metastasis

#### SUMMARY

*Short irradiation schedules are generally preferred in palliative radiotherapy. Routinely administered a long and a short irradiation schedule have been compared retrospectively in terms of survival and palliative response in lung cancer patients with brain metastasis. Between January 2001 and December 2004, 28 of 44 consecutive patients who have admitted to our center were treated with a long (3000 cGy/10 fractions/2 weeks) and 16 of 44 patients were treated with a short (2000 cGy/5 fractions/1 week) irradiation schedule. Patient characteristics like age, gender, histopathologic diagnosis and performance status were comparable in both groups. Median survival of the whole population was 3,5 months and survival curves were similar in both groups. In conclusion the more economic and easier short irradiation schedule can be preferred collectively in this big patient population.*

*Key Words: Lung Neoplasm, Brain Metastasis, Radiotherapy.*

#### GİRİŞ

Beyin metastazı kanser hastalıklarında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Otopsi ile değerlendirilmenin yapıldığı bir çalışmada kanserli vakaların %18'inde beyin metastazı tespit edilmiştir (1). Tek başına veya başka uzak metastazlarla birlikte olsun, beyin metastazı gelişmesi hasta ve yakınları için "kara bir haber" anlamına gelir çünkü sadece

antiödem tedavi ile ortalama yaşam süresi 2 ay civarındadır (2). Bu kısa yaşam süresi yanında baş ağrısı, bulantı-kusma, epilepsi, nörodefisit ve bilinç bulanıklığı gibi nörolojik yakınmalar nedeniyle yaşam kalitesi de bozulur. En sık sorumlu primer hastalıklar akciğer kanseri, meme kanseri, malign melanom ve kolon kanseri olarak izlenmektedir (3). Beyin

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D.



metastazlarında prognostik faktörler pek çok çalışma ile değerlendirilmiştir. En belirgin prognostik faktörler Karnofsky Performans Skalası (KPS), primer hastalığın kontrol durumu ve beyin-dışı uzak metastaz durumu olarak izlenmektedir (4). Bunun dışında beyindeki metastatik lezyonların sayısı, hasta yaşı, primer tümörün cinsi gibi başka faktörlerin de prognostik önemi olduğunu bildiren çalışmacılar olmuştur (5-7). Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) beyin metastazları için KPS, yaş, beyin-dışı metastaz varlığı ve primer tümörün kontrolüne dayanan bir sınıflama sistemi geliştirmiştir (8). Bu prognostik sınıflama başka araştırmacılar tarafından da klinik pratikte anlamlı ve uygulanabilir bulunmuştur (9,10). Buna göre KPS değeri 70 ve üzeri olan, yaşı 65 altında, beyin-dışı uzak metastazı olmayan ve primer tümörü kontrol altında olan en iyi gruptaki hastalarda bile sağ kalım süresi 6-12 ay civarındadır.

Beyin metastazı tedavisinde amaç doğal olarak sadece palyatiftir. Bu amaçla cerrahi ve radyoterapi hatta kemoterapi kullanılabilir (11,12). Cerrahi, özellikle tek metastatik lezyonlarda ve ciddi kafa içi bası oluşturan lezyonlarda uygun bir yaklaşımdır. Cerrahi sonrası tüm beyin parankimini hedef alan tüm beyin radyoterapisi (TBRT) tedavi sonuçlarını daha da iyileştirmektedir (13). TBRT dışında tek lezyonların hedef alındığı ve bilgisayarlı radyoterapi planlama tekniklerinin kullanılarak yüksek dozlarda radyasyonun güvenli biçimde verilebildiği stereotaktik radyocerrahi ve interstisyel brakiterapi de kullanılabilir (14). Cerrahi olarak çıkarılmayan ve tek metastatik odağı olan seçilmiş hastalarda TBRT'ye stereotaktik radyocerrahinin eklenmesi performans durumunu ve sağ kalım süresini artırıyor bulunmuştur (15) fakat bu olumlu etki birden fazla metastaz odağı olan veya diğer kötü prognostik özellik taşıyan hastalarda izlenememiştir. Stereotaktik radyocerrahi ülkemizde az sayıda merkezde bulunmaktadır ve hastaların bu merkezlere ulaşımı ve merkezlerin de hasta yükünü kaldırabilmeleri zordur. İyi prognostik gruptaki hastalar da klinik pratiğimizde azınlıkta izlenen hastalardır. Bu nedenlerle TBRT önemini koruyan bir tedavi yaklaşımıdır. Fakat beyin metastazlı hastalarda TBRT

seçeneğinde radyoterapi şeması hakkında halen bir konsensusa varılamamıştır (16). Beyin metastazlı hastaların %40-60'ında primer hastalık olarak akciğer kanseri izlenmektedir (17,18). Sağ kalım süreleri kısa olan ve günlük pratiğimizde sıkça karşılaştığımız beyin metastazı yapmış akciğer kanserli hastalarda radyoterapi süresini kısa tutmak hem hasta ve yakınları hem de sağlık sistemi için avantajlıdır ve palyatif onkolojik yaklaşım prensipleriyle uyumludur. Literatürde genel olarak radyoterapi şemaları 4000 cGy/20 fraksiyon/4 hafta, 3000 cGy/10 fraksiyon/2 hafta ve 2000 cGy/5 fraksiyon/1 hafta biçiminde izlenmektedir. Biz de bu çalışmamızda radyoterapi merkezimize başvuran beyin metastazı yapmış akciğer kanserli hastalarda uzun radyoterapi şeması ile kısa radyoterapi şeması yaklaşımını sağ kalım süresi ve palyasyon açısından retrospektif olarak karşılaştırmak istedik. Merkezimizde rutin olarak uygulana gelen 3000 cGy/10 fraksiyon/2 hafta şeması uzun radyoterapi (URT) yaklaşımı ve 2000 cGy/5 fraksiyon/1 hafta şeması kısa radyoterapi (KRT) yaklaşımı olarak değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2001 ile Aralık 2004 tarihleri arasında akciğer kanseri, beyin metastazı tanısı ile radyoterapi için merkezimize başvuran hastalar değerlendirilmeye alındı. Primer tümörün ve metastaz olduğu düşünülen lezyonun histopatolojik tanısı konmamış fakat klinik ve radyolojik olarak akciğer kanseri, beyin metastazı olarak değerlendirilen hastalar da çalışmaya dahil edildiler. Daha önceden intrakraniyal metastazektomi yapılan veya kraniyal radyoterapi almış, 18 yaşından küçük ve radyoterapi şeması URT ve KRT'den farklı hastalar çalışmaya alınmadılar. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası, nörolojik şikayet ve bulgular, radyoterapi sonu klinik ve radyolojik cevap ve genel sağ kalım süresi yönünden değerlendirildiler. Genel sağ kalım süresi hastanın merkezimize başvurmasından ölümüne veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Radyoterapi sonrası nörolojik yakınmalarda ve bulgularda herhangi bir düzelme pozitif klinik

cevap olarak, radyolojik olarak 2 yönlü kitle boyutunda en az %50'lik azalma veya izlenen milimetrik metastatik nodüllerde sayıca herhangi bir azalma pozitif radyolojik cevap olarak tanımlandı.

Veriler sayım, ortalama, medyan ve aralık (range) gibi standart istatistiksel tanımlar şeklinde karakterize edildi. Genel sağ kalım Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı. İki grup arasındaki sağ kalım farkı log-rank testi ile değerlendirildi. Bütün istatistiksel analizler ticari olarak mevcut SPSS bilgisayar programında yapıldı.

## BULGULAR

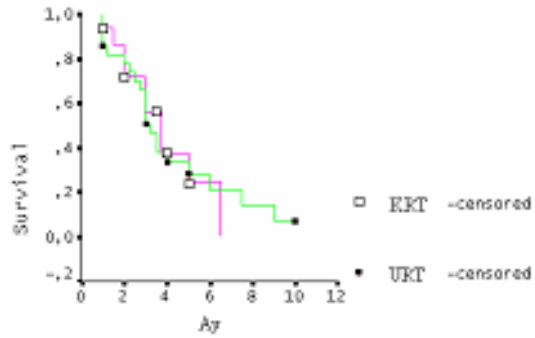
Çalışmayı kapsayan dönemde toplam 55 hasta akciğer kanseri, beyin metastazı tanısı ile bölümümüze başvurmuştu. Bu hastalardan 5'i planlanan radyoterapi tamamlanamadığı, 4 hasta radyoterapi öncesi intrakranial metastazektomi olduğu, 1 hasta merkezimizdeki tedaviden sonra stereotaktik radyocerrahi için başka bir merkeze gittiği ve 1 hasta da daha önce başka bir merkezde kranial radyoterapi aldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 44 hastanın 16'sına KRT şeması, 28'ine URT şeması uygulanmıştı. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda medyan yaş 54 (26-72) bulundu. Erkek/ Kadın oranı 5,5/1 olarak izlendi. On bir (%25) hastada patoloji raporu küçük hücreli-dışı akciğer karsinomu olarak bildirilmişti. Dokuz (%20) hastanın histopatolojik tanısı yoktu. Dokuz (%20) hasta küçük hücreli akciğer karsinomu, 7 (%16) hasta yassı hücreli karsinom, 7 (%16) hasta adenokarsinom ve 1 hasta büyük hücreli karsinom tanısı almıştı.

**Tablo 1.** Hastaların Genel Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	URT Grubu	KRT Grubu
Medyan yaş	54 (26-71)	55 (44-68)
Erkek/Kadın	7/1	4/1
KHD karsinom	%32	%12,5
Bilinmeyen	%18	%25
Küçük hücreli	%18	%25
Yassı hücreli	%11	%19
Adenokarsinom	%21	%12,5
Large-cell		%6
ECOG 1-2	%28,5 (6)	%26 (4)
ECOG 3-4	%71,5 (15)	%74 (11)
Palyasyon	%46,5 (13)	%43,5 (7)
Stabilizasyon	%28,5 (8)	%31 (5)
Progresyon	%25 (7)	%25 (4)

ECOG performans skalası 8 hastada dosya bilgi yetersizliği nedeniyle değerlendirilemedi; 3 hasta ECOG 1, 7 hasta (%19) ECOG 2, 15 hasta (%42) ECOG 3 ve 11 hasta (%30) ECOG 4 olarak sınıflandırıldı. URT şeması uygulanan grup ile KRT şeması uygulanan grubun genel klinik özellikleri birbirine benzerdi.

Radyoterapi bitiminden sonraki 1. ayda yapılan değerlendirmede URT şeması uygulanan 7 (%25) hastada progresyon, 8 (%28,5) hastada stabil hastalık, 13 (%46,5) hastada kısmi cevap izlendi. KRT şeması uygulanan 4 (%25) hastada progresyon, 5 (%31) hastada stabil hastalık ve 7 (%43,5) hastada kısmi cevap izlendi. Medyan sağ kalım süresi URT grubunda 3,25 ay (1-10 ay), KRT grubunda 3,75 ay (1-9 ay) olarak bulundu. İki grup arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlılıkta bir fark izlenmedi (Şekil 1).



**Şekil 1.** KRT ve URT şemasına göre tedavi edilenlerde genel sağ kalım eğrileri. İki grup arasında fark izlenmemiştir. (log-rank, p=0,97.)

## TARTIŞMA

Uzak metastazlı kanser hastalarında palyatif tedavinin esas olarak amacı acı verici yakınmaların azaltılması ve ömrün geri kalan kısmının olabildiğince rahat geçirilmesinin sağlanmasıdır. Yaşam süresini uzatmak da doğal olarak bir amaçtır ama bu amaç uğruna hastaya yorucu ve toksik tedaviler uygulanması ve sağlık sisteminin emek ve maliyet açısından ağır yük altında bırakılması uygun değildir. Beyin metastazlı hastalar bu yaklaşıma özellikle uygun hastalardır. Çünkü nispeten sağ kalım süresi kısadır ve tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Biz çalışmamızda uzun ve kısa radyoterapi şemalarının palyatif etki ve genel



sağ kalım açısından benzer etkinlikte olduğunu izledik. Genel olarak hastaların % 45'inde palyatif etki, %30'unda stabilizasyon izlendi. Genel sağ kalım ise 3-4 ay civarındaydı. Bu bulgular literatürde bildirilenlere göre biraz daha başarısızdı. Benzer hasta grubunu içeren ve bizim çalışmamıza göre daha az biyolojik eşdeğer dozda radyoterapinin (200 cGy konvansiyonel fraksiyonlarla 2000-3000 cGy) uygulandığı bir çalışmada medyan sağ kalım 6,6 ay olarak bildirilmiştir (19). Coia radyoterapi ile hasta yakınmalarında %70-90'lık bir azalma olduğunu bildirmektedir (20). Başvuru sırasında genel durumu bozuk olan hasta sayısının bizim çalışma grubumuzda fazla olması ve sosyo-ekonomik nedenlerle steroid tedavisi gibi diğer destek tedavilerine ulaşamama ve hasta ve yakınlarındaki ilaç uyum sorunu bu tabloya neden olmuş olabilir.

Ülkemizde Maliye Bakanlığı'nın bütçe uygulama talimatlarına göre, radyoterapi ücretlendirmesinde toplam fraksiyon sayısı ve radyoterapi boyunca klinik takip süresi faturalama kalemleri içinde yer alır. 2005 yılı için, Kobalt-60 teleterapi cihazları ile 1 haftada ve toplam 5 fraksiyonda uygulanan tüm beyin radyoterapisinin maliyeti 472 YTL, 2 haftada ve toplam 10 fraksiyonda uygulanan tüm beyin radyoterapisinin maliyeti 735 YTL'dir; radyoterapi şemasının kısaltılması %35'lik bir maliyet azalmasına imkan verecektir. Daha ekonomik bir yaklaşım olması yanında radyoterapi merkezlerindeki iş yükünü ve hasta yakınlarının ekonomik ve sosyal kayıplarını azaltması açısından kısa radyoterapi şeması (2000 cGy/5 fraksiyon/1 hafta) rutin olarak kullanılabilir. Fakat yakın zamanlı çalışmalara konu olan bir grup hasta vardır ki bu yaklaşım uygun olmayabilir. KPS değeri 70 ve üzerinde, yaşı 65 altında, beyin-dışı uzak metastazı olmayan, primer tümörü kontrol altında olan ve tek soliter lezyonu olan hastalarda 1 yıl civarında medyan sağ kalım beklenebilir. Bu hasta gruplarında TBRT'ye stereotaktik radyoterapi eklenmesi hatta konvansiyonel eksternal radyoterapi ile yükleme (boost) dozu uygulanması tedavi sonuçlarında iyileşme sağlayabilmektedir (21,22). Bu az sayıdaki hasta gruplarında fraksiyon sayısını ve toplam radyoterapi dozlarını arttırmaya yönelik tedavi

yaklaşımları da göz ardı edilmemelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Posner JB. Management of central nervous system metastases. Semin Oncol, 1977; 4: 81-91.
2. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 2190.
3. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer, 1981; 48: 384-394.
4. Fleckenstein K, Hof H, Lohr F, et al. Prognostic factors for brain metastases after whole brain radiotherapy. Data from a single institution. Strahlenther Onkol, 2004; 180: 268-273.
5. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. 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: 711-717.
6. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL. 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.
7. Kocher M, Muller RP, Staar S. et al. Long-term survival after brain metastases in breast cancer. Strahlenther Onkol, 1995; 171: 290-295.
8. 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: 745-751.
9. Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. J Cancer Res Clin Oncol, 2002; 128: 417-425.
10. Lutterbach J, Bartelt S, Stancu E, et al. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. Radiother Oncol, 2002; 63: 339-345.
11. Panagiotou IE, Broutzos EN, Kelekis DA, et al. Cerebral metastases of malignant melanoma: contemporary treatment modalities and survival outcome. Neoplasma, 2005; 52: 150-158.

12. Poon AN, Ho SS, Yeo W, et al. Brain metastasis responding to gefitinib alone. *Oncology*, 2004; 67: 174-178.

13. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 1998; 280: 1485-1489.

14. Bogart JA, Ungureanu C, Shihadeh E, et al. Resection and permanent I-125 brachytherapy without whole brain irradiation for solitary brain metastasis from non-small cell lung carcinoma. *J Neurooncol*, 1999; 44: 53-57.

15. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 1665-1672.

16. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, et al. Adjuvant treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol*, 2001; 20: 50-56.

17. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol*, 1980; 7: 529-541.

18. 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; 43: 795-803.

19. Yaneva MP. Radiotherapy of brain metastases in lung cancer. *Folia Med (Plovdiv)*, 2000; 42: 34-36.

20. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 229-238.

21. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-1672.

22. Epstein BE, Scott CB, Sause WT, et al. Improved survival duration in patients with unresected solitary brain metastasis using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray and greater. Results of Radiation Therapy Oncology Group 85-28. *Cancer*. 1993 Feb 15;71:1362-1367.

#### **Yazışma Adresi**

Ahmet DİRİER  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi A.D.  
E-mail: ahmetdirier@yahoo.com

