

RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN 41 BEYİN METASTAZLI OLGUNUN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Osman KOZLUCA ¹, Oktay İNCEKARA ²

Beyin metastazları tüm kanser hastalarının %1 ila beşinde görülmekle beraber akciğer primerlerinde bu oran %10'a kadar çıkmaktadır. Bu hastalarda hayat kalitesini artırmak için çoğunlukla yeterli süre vardır. Metastazlar genelde multiple olduğundan tüm beyin radyoterapisi temel bir tedavi metodudur. Tek metastatik beyin lezyonu bulunanlarda cerrahi eksizyon ve postoperatif radyoterapi tercih edilen tedavi tekniğidir. Bu yazıda 1989-1990 tarihleri arasında beyin metastazı nedeniyle tedavi ettiğimiz 41 olgu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Tüm malign hastalarımız arasında beyin metastazı görülme sıklığı %1, akciğer primerleri için %11 olarak bulunmuştur. Major bir tedavi komplikasyonuna rastlanmamıştır. Tüm hastalar için 127 gün ortalama sürvi elde edilmiştir. Maalesef 20 yıldan fazla bir zamandır sürvide iyileşme elde edilememiştir.

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 41 PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN TUMORS TREATED WITH RADIATION THERAPY

Although 1-5% brain metastases occurs in all cancers this ratio may go up 10% in lung primaries. Its reasonable to palliate these patients because of the survival is long enough. Due to the metastases are generally multiple whole brain RT is a major treatment method. In solitary brain metastases surgical excision and postoperative whole brain radiation therapy is preferable treatment method. This paper includes retrospective analysis of 41 brain metastatic patients that have already been treated in Şişli Etfal State Hospital during 1989-1990. It has been found 1% brain metastases in all our malignant patients and 11% in lung primaries. There was no major morbidity. Median survival has been found 127 days for all patients. Unfortunately there is no improvenet in survival more than 20 years.

Beyin metastazlı bir hastada klinik gidiş, bu metastazın yaygınlığına bağlı olduğu kadar primer hastalığın kontrol altına alınıp alınmaması ile de ilgilidir. Genelde klinikte karşılaşılan beyin metastazlı olgular akciğer ya da meme primerlidir. Bunun nedeni gerek bu primerler için beyin metastazı görülme sıklığının yüksek olması gerekse bu hastalıkların yaygınlığıdır. Çoğu beyin metastazı multiple ve supratentoriyaldir. Ayırıcı tanıda menenjiom, demyelinizan hastalıklar, abse, hematom ve enfarktüs akla gelmelidir.

Genel olarak kanserde beyin metastazı sıklığı %1-5 olarak bildirilmektedir. Willis bu oranı otopsi serilerinde %5 olarak bildirmiştir ve diğer serilerdeki düşük oranların muhtemelen gizli asemptomatik metastazların varlığına ve rutin otopsilerin yapılmamasına bağlamaktadır (27). İncelenen literatürlerden anlaşıldığına göre radyoterapi (RT) beyin metastazında sadece palyasyon sağlamakla kalmamakta, sürviyi de artırabilmektedir. Diğer tedavi yaklaşımları arasında sitotoksik ajanlar, cerrahi ve steroid tedavisi sayılabilir. Bu gibi hastalarda genel yaklaşım, hastanın performans durumuna, nörolojik hastalığına ve primerinin kontrol altına alınıp alınmamasına bağlıdır.

Bu yazıda Şişli Etfal Hastanesinde beyin metastazı nedeniyle RT uyguladığımız hastaların sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

60 Co (kobalt 60) cihazı ile 41 hastaya tüm beyin RT uygulandı. Tüm hastaların primerleri biopsi ile, beyin metastazları CT (komputerize tomografi) ile ortaya kondu. Hastalar nörolojik tablolarına göre

dört farklı evreye dahil edildiler (Evre 1 ve 2 arasında kesin bir ayırım yapılmadığından bunlar erken evre beyin metastazlı olgular olarak gruplandılar ve değerlendirilmeleri buna göre yapıldı). Bu gruptaki hastaların bir kısmı tam fonksiyonel çalışabilir, bir kısmı ise fonksiyon yönünden iyi ancak iş yapamaz durumdaydılar. Evre 3 hastalar yatağa bağlı ve kısmi olarak yardıma ihtiyacı bulunan hastalardır. Evre 4 ise bütünüyle yardıma muhtaç ve yatağa bağlı olan hastalardır. Hastalardan ölüm sebebi kesin olarak belirlenemeyenler, son kontrol bulgularına göre primer hastalıkları ön planda ise primer hastalıktan, nörolojik tabloları ön planda ise beyin metastazından öldü kabul edildiler. Çalışma kaleme alındığı sırada hayatta olan hastaların son durumları dikkatli laboratuvar incelemeleri ve muayenelerle ortaya kondu.

Remisyon değerleri komple (CR) ve parsiyel (PR) remisyon olarak alındı. Bütün olgulara tüm beyin 30 Gy, 3 Gy/gün RT uygulandı. Bütün RT uygulamaları 2 lateral alandan yapıldı. İki olguya relaps nedeniyle düşük doz ikinci seri RT uygulandı. Bütün hastalara RT'nin başlangıcından itibaren kortikosteroid uygulaması yapıldı ve tedrici olarak doz azaltılıp RT bitiminde kesildi. Toplam dört hasta başka antikanser tedavi aldıkları, metastazektomi yapıldığı için remisyon ve sürvi değerlendirmesinde hesaba katılmadı.

BULGULAR

27 hasta akciğer primerliydi. Kliniğimizde takip edilen toplam akciğer primerlerinin sayısı 298 idi. Dolayısıyla akciğer primerlilerde beyin metastazı gelişme sıklığı %10 bulundu. Akciğer kanseri (Ca) dışında müracaat eden tüm kanserli hasta sayısı 1403'dü. Bunlar arasında saptanan beyin metastazlı olgu sayısı 14, oranında %1 bulundu. Tüm olguların

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Uzm. Dr.

² Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Klinik Şefi

%65.8'i akciğer (27), %7.3'ü meme (3), %26.9'u diğer (11) olarak bulundu.

Median yaş 65, ortalama yaş 55.8 bulundu. Hastalarımızın yaşları 30 ile 79 arasında idi. 37 hasta erkek yedi hasta kadındı.

En sık görülen üç bulgu başağrısı, bulantı ve kusma idi. Hastaların %70.7'sinde başağrısı, %55.8'inde bulantı vardı, bu olguların yarısına kusma eşlik ediyordu. %41 hastada hemipleji, parapleji, bariz kuvvet kaybıyla yardımsız yürüyeme gibi motor arazlar vardı. %41 hastada dört veya daha fazla semptom vardı. Yüzde 19.5 hastada his kusuru, %24.5 hastada serebellar testlerde bozukluk, baş dönmesi, ataksi ve dengesizlik, %14.5 hastada konfüzyon, %9.7 hastada yutma güçlüğü, %14.5 hastada görme bozuklukları, %9.8 hastada nistagmus ve %13 hastada konuşma bozukluğu tespit edildi. Tedaviye cevap açısından değerlendirildiklerinde KIBAS (Kafa içi basınç artışı) belirtilerinin hızlı ve komple, motor ve duyu kusurlarının ise daha yavaş, geç ve tam olmayan bir iyileşme gösterdikleri ortaya kondu.

15 hastada posterior fossada, 19 hastada paryetal lobda, sekiz hastada frontal lobda, yedi hastada temporal lobda kranial tomografi (CT) ile metastaz tespit edildi.

Remisyon ve sürvi bulguları ise şu şekilde idi: Nörolojik evre 1 ve 2'deki hastalar için ortalama remisyon 162 gün ve ortalama sürvi 180 gün, evre 3 için 79 ve 85 gün bulundu. Nörolojik evre 4'deki üç hasta sırasıyla 15, 25 ve 35 gün yaşadılar.

27 akciğer primerli için ayrıca değerlendirme yaptığımızda evre 1 ve 2 için sağ kalım süresi, sırasıyla 170 ve 192 gün, evre 3 için 88 ve 95 gün olarak tespit edildi. Evre 4'deki üç hasta da akciğer primerli idi ve ortalama 30 gün yaşadılar.

Ölüm sebebi belirlenen 16 hastadan 11'i beyin metastazından biri üremiden, diğer dördü primer hastalıklarından kaybedildiler. Yedi hasta sonuç değerlendirmesi yapıldığı sırada hayatta idi. Geri kalan ve ölüm sebepleri kesin belirlenemeyen hastaların ise primer hastalıkları ön planda ise primerden, nörolojik tablo ön planda ise beyin metastazından öldükleri kabul edildi. RT ile 41 hastada cevap oranı %60 bulundu.

Tüm hastalar için ortalama remisyon 113, ortalama sürvi 127 gün olarak tespit edildi. Bu değerlendirme akciğer primerliler için yapıldığında sırasıyla 124 ve 140 gün olarak bulundu.

Tedaviye bağlı bazı hastalarda RT bitimine yakın görülen saç dökülmesinin dışında beş hastada RT bitimini takiben somnolans, ellerde titreme gibi şikayetler birkaç ay içerisinde kendiliğinden düzeldi. Bir hastada RT bitiminden 1.5 ay sonra başağrısı, bulantı, kusma şikayetlerinin tekrarı üzerine steroid medikasyonuna başlandı ve şikayetleri tedrici olarak azaldı.

TARTIŞMA

Beyin metastazı gelişen hastanın çok geçmeden kaybedileceğine ilişkin yaygın bir kanı olmakla beraber tedavinin birçok vakada hayat kalitesini artırdığı, seçilmiş vakalarda sürviye katkı yaptığı gösterilmiştir.

RT bu konudaki major tedavi yöntemlerinden biridir. Birçok uzmanın RTOG (Radiation therapy oncology group) içinde kalarak yaptıkları çalışmada beyin irradiasyonu ile hedefin temelde hayat kalitesini artırmak olduğu, ancak primer hastalığın kontrol altında olduğu seçilmiş vakalarda sürviyi uzatma şansı verdiği belirtilmektedir (3).

Akciğer Ca'da erkenden beyin metastazı gelişme eğilimi John West ve Moshe Maor tarafından da ortaya konmuştur. Tanıdan itibaren akciğer Ca da 6 ay, meme Ca da 30 ayda beyin metastazı geliştiği bildirilmiştir (3). Özellikle akciğer Oat cell Ca da bu eğilimin çok fazla olduğu, bu hastalarda profektik beyin RT'sinin sürviyi artırabileceği vurgulanmaktadır (13). Bağlan bu gibi vakalardan profektik RT yapılanlarda %5, yapılmayanlarda ise %23 beyin metastazı geliştiğini göstermiştir (1).

Yaptığımız çalışmada Akciğer dışındaki tüm primerler için beyin metastazı gelişme oranının %1 olduğu (1403 vakada 14), buna karşın 298 akciğer primerlide bu oranın %10 civarında olduğu görülmektedir. Toplam 1701 kanserli olguda 41 beyin metastazı ise %2.5 oranına tekabül etmektedir. Bunlar literatürdeki değerlerle uyumludur.

Literatürde genelde kadın erkek oranı eşit çıkmaktadır. Bizim serimizde 34 erkeğe yedi kadın hasta bulunması muhtemelen meme primerlerinin azlığından kaynaklanmaktadır.

En sık üç başlangıç semptomu başağrısı bulantı ve kusma en eski literatürlerden beri aynıdır (5). Literatürde en sık beyin metastazının paryetal lobda olduğu belirtilmektedir (23,26). Serimizde 19 hastada paryetal lobda, 15 hastada ise posterior fossada metastaz tespit edilmiştir.

Beyin metastazlarının tedavisi konusunda değişik tedavi modaliteleri tek tek ya da kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Esasen beyin metastazı gelişmesinin hastalığın artan virulansına işaret ettiği, fazla uzun yaşam beklenmemesi gerektiğini söyleyenler olduğu gibi (2,6), özellikle uzun yaşama ihtimali olanlarda RT'nin ve seçilmiş vakalarda da cerrahi ve/veya RT'nin hem semptomların giderilmesi hem de sürviyi anlamlı şekilde artırmasının mümkün olduğunu söyleyenler de vardır (5). Bazı vakalarda cerrahi, RT ve KT (kemoterapi) kombine edilerek çok uzun sürviler elde edilebileceği (8) nonsmall cell akciğer primerlilerde cerrahi +RT ile soliter metastazı olanlarda tek başına RT'ye kıyasla dört kat daha fazla sürvi elde edilebileceği (18), bunun diğer primerler içinde doğru olduğu (25) ifade edilmektedir.

Soliter metastazlarda tek başına kraniotomi ile radyoterapi ilave edilsin veya edilmesin aynı sonuçların alınabileceği (3,8,22,23) özellikle testiküler tümör metastazlarında PVB (platosin, vinblastin, bleomisin) + radyoterapi (5000 rad konvansiyonel fraksiyonasyonda) ile çok uzun sürviler elde edilebileceği (17), primer ve metastatik non-seminom germ hücreli tümörlerde kombine kemoterapiler ile oldukça uzun sürviler elde edilebileceği (20) bildirilmiştir.

Steroidlerin tek başına ya da radyoterapi ile birlikte beyin metastazları tedavisinde yararlarının ilişkin çok sayıda yayın mevcuttur (3,8,12,13,19,26).

Özellikle soliter metastazların cerrahi olarak çıkarılmaları mümkün olabilir. Ancak bazı yazarlar bunun yararı konusunda kuşkuludur ve çoğu metastazın multiple olduğu (2/3) (5) ameliyat mortalitesinin %22-49 gibi yüksek değerlerde olduğu (23), radyoterapi ile cerrahi arasında sürvi ya da ölüm sebepleri açısından fark bulunmadığını, bunun yanında büyük bir ihtimalle bu hastalarda bulunan sessiz kalmış metastaz odakları nedeniyle sonuçta radyoterapiye de ihtiyaç duyulacağını ifade etmektedirler (13,26).

Ancak herşeye rağmen primeri kontrol altında olan soliter metastazlı olgularda, özellikle lezyonun tanısının kuşkulu olduğu, posterior fossada lokalize ve obstrüktif semptomlara yol açan durumlarda cerrahi şansının kullanılması gerektiği de bir çok yazar tarafından vurgulanmaktadır (3,5,28).

Literatürde değişik radyasyon uygulamaları vardır. Ancak bir haftada 2000 rad'dan beş haftada 5000 rad'a kadar birçok uygulama şekli ile benzer sonuçlar alınmaktadır (5,10,13). Bazı hastalarda ilave radyoterapi uygulamalarına ihtiyaç olabileceği ve bu yüzden ilk radyoterapi uygulamasında düşük TDF'li (Time Dose Fractionation) bir şeklin tercih edilmesi gerektiği (24) kısa süreli RT uygulamalarının lojistik avantaj sağladığı (24,28), bildirilmektedir. Lemfomaların daha düşük dozlarla tedavi edilebileceği, korio Ca, testiküler tümörler, nonseminom germ hücreli tümörlerde uzun dönem yüksek doz radyoterapi şekillerinin tercih edilmesinin gerektiği (17,20) şeklinde görüşler de vardır.

Literatürde nörolojik durumları iyi yatağa bağlı olmayan hastalarda (3,13,26,28) ve primer hastalıkları kontrol altında olanlarda (3,5,13,26) beyin radyoterapisinin daha yararlı olduğu ve daha uzun sürviler elde edildiği ifade edilmektedir. RT ile tedavi edilen hastalardan nörolojik durumları iyi olanlar için 28 hafta, kötü olanlar için 12 hafta median sürvi (10), tüm hastalar için ortalama altı ay sürvi (2) gibi değerler mevcuttur. Bizim tüm hastalar için elde ettiğimiz 127 gün ortalama sürvi değerimiz bu sonuçlarla uyumludur. Bir diğer not olarak ikinci seri RT'nin çok nadiren yararlı olabileceği de söylenmektedir (11).

Nekroz oluşturacak dozlar dışında beyin irradiasyonuna ilişkin komplikasyonlar genelde hafif ve geçicidir (15). Beyne RT uyguladığımız hastalardan bir ay içinde kaybedilen üç olgunun ölüm sebebinin ağır nörolojik durumu olduğunu düşünüyoruz. Bunun dışında bazı hastalarımızda görülen saç dökülmesi, somnolans, ellerde titreme gibi belirtiler genelde kendiliğinden kısa sürede düzelmiştir. Steroidle kombine edilen konvansiyonel dozdaki RT uygulamalarının genelde hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmektedir (3,21). Total kraniyal RT'ye bağlı subakut komplikasyonların ilk birkaç ayda ortaya çıktığı fakat çok geçmeden kendiliğinden iyileştiği (2,7,9,14) belirtilerinin myelin kılıflarda geçici zedelenme oligodendrogliaların myelin sentezini geçici olarak durdurmasından ileri geldiği (4,7,9) ifade edilmektedir.

RT'ye bağlı geç reaksiyonların genelde 3-4 ayda ortaya çıktığı, bunların basit fonksiyon bzu-

luklarından ölüme kadar gidebilen nörolojik tablolar oluşturduğu belirtilmektedir (23,24). Konvansiyonel fraksiyonasyonda (2 Gy/gün, beş gün haftada) verilen 65-70 Gy tüm beyin RT'sinin nekroz riski taşıdığı (15), çok seyrek olarak nekrozun iki haftada 10 fraksiyonda 45 Gy (16) 20 fraksiyonda 29 günde 54 Gy (19), total kraniyal RT ile de olabileceği ifade edilmektedir. Marks ve arkadaşlarının bu konuda geniş kapsamlı araştırmaları 1250 RET (ED: DxNxT- 0.037, - 0.058 eşdeğer doz formülüne göre) ya da daha aşağı dozlarda nekroz ihtimalinin çok az olduğunu, bu seviyenin üstündeki dozlarda ise kesin bir nekroz riski bulunduğunu ortaya koymuştur. KT'nin sistemik ya da intratekal uygulamasının RT'ye ilavesinin nekroz dışında RT'ye bağlı komplikasyonları artırmadığı (9), ancak beyin nekrozu ihtimalini artırdığı (4) ifade edilmektedir. RT'ye bağlı beyin nekrozunun genelde fatal olduğu, cerrahi olarak çıkarılmasının yararlı olabileceği de literatürde yer almaktadır (7).

Beyin metastazlı hastaların çoğunda tedaviden yarar sağlamak mümkündür. Çoğunlukla multiple olan beyin metastazlarında RT major tedavi seçeneğidir. RT ile eş zamanlı verilen steroid tedavisi semptomları kontrol etmekte hayli yararlıdır. Cerrahi ile özellikle primeri kontrol altında, soliter beyin metastazı bulunan olgularda sürvileri bir hayli artırmak mümkündür. Kemoterapiye duyarlı tümörlerin metastazlarında KT uygulamaları yararlı olabilmektedir. Hastalarda bireysel yaklaşım şarttır, primeri kontrol altına alınmamış, nörolojik tablosu bozuk ve uzun hayat beklentisi olmayan hastalarda beyin metastazına bağlı hastayı çok rahatsız eden bir semptom olmadıkça hastanın beynine yönelik bir tedavi yapmamak belki de en iyi yaklaşım olabilir. Çünkü beyin metastazından ölüm daha az ağrılıdır.

KAYNAKLAR

- Balgan RJ, Marks JE, et al. Comparison of symptomatic and prophylactic irradiation of brain metastases form oat cell Ca of the lung. *Cancer* 47:41-45,1981.
- Boldrey E, Sheline G, et al. Delayed transitory clinical manifestations after radiation treatment of intracranial tumors. *Acta Radiol Ther* 5:5-10,1966.
- Borgelt B, et al. The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J ROBP* 6:1,1980.
- Burger PC, Mahaley MS, Dudka L, et al. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas. A postmortem study of 25 cases. *Cancer* 44:1256-1272,1979.
- Chao JH, Philips R, et al. Roentgen ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* July:682-689,1954.
- Dunlap HF, et al. Metastatic malignant tumors of the brain. *Am Int Med* 5:1274-1284,1932.
- Edwards MS, Wilson CB. Treatment of radiation necrosis. In: Gilbert HA, Kagan AR eds.: *Radiation damage to the nervous system, a delayed therapeutic hazards*. New York, Raven press, 1980;129-143.
- Egawa S, Akine TY, et al. Radiotherapy of brain metastases. *Int J ROBP* 12:162125,1986.
- Freemann JE, Johnston PGB, Vole JM, et al. Somnolans after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 4:523-525,1973.
- Gelbert RD, Larson M, et al. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain me-

tastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 48:1749-1753,1981.

11. Hazuka MB, Kinzie JJ, et al. Brain metastases. Results and effects of reirradiation. *Int J ROBP* 15:433-437,1988.

12. Horton J, Baxter DH, et al. ECOG: The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 111:334-336,1971.

13. Kagan AR. Radiation Therapy in Palliative Cancer Management. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992;1492-1507.

14. Kramer S, et al. The hazards of therapeutic radiation of the central nervous system. *Clin neurosurg* 15:301-318,1968.

15. Lampert PW, Davis RL, et al. Delayed effects of radiation on the human central nervous system. Early and late delayed reactions. *Neurology* 14:912-917,1964.

16. Leibel SA, Glenn E, et al. Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 66:1-22,1987.

17. Lester SG, Morris JG, et al. Brain metastases and testicular tumors. Need for aggressive therapy. *Journal of Clin Oncol* 12:1397-1403,1984.

18. Mandell L, Hilaris BS, et al. The treatment of single brain metastases from non oat cell lung cancer. *Cancer* 58:641-649,1986.

19. Marks JE, Baglan RJ, et al. Cerebral radionecrosis

incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J ROBP* 7:243-252,1981.

20. Rustin GJS, Newlands ES, Bagshawe KD, et al. Successful management of metastatic and primary germ cell tumors in the brain. *Cancer* 57:2108-2113,1986.

21. Salazar OM, Rubin P, et al. High dose radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme, Preliminary report. *Int ROBP* 1:717-727,1976.

22. Sarma DP, Thomas G. et al. Long term survival after brain metastases from lung cancer. *Cancer* 58:1366-1370,1986.

23. Sheata WM, Hendrickson FR, et al. Rapid fractionation technique and retreatment of cerebral metastases by irradiation. *Cancer* 34: 257-261,1974.

24. Sheline GE, Wara WM, et al. Therapeutic radiation and brain injury. *Int J ROBP* 16:1215-1228,1980.

25. Smalley SR, Schray MF, et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases. Association with petten of failure and survival. *Int. J ROBP* 13:1611-1616,1987.

26. West J, Maor M, et al. Intracranial metastases; Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int ROBP* 6:11-15,1977.

27. Willis RA. *The spread of tumors in the human body*. 5. ed. London: Butterworth Co. Ltd., 1952;255.

28. Young DF, Posner JB, Chu F, et al. Rapid course radiation therapy of cerebral metastases. Results and complications. *Cancer* 34:1069-1076,1974.