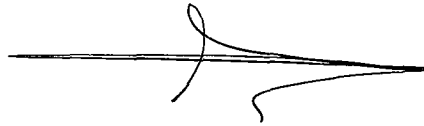


48356

**T.C.  
İstanbul Üniversitesi**

**AKCİĞER KARSİNOMU BEYİN METASTAZINDA  
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE RADYOTERAPİ**

**Dr. Esra KAYTAN**



**İstanbul-1996**



**ŞERMİN HALAMA**

*Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve destekleriyle yetişmemde emeği geçen hocalarım Sn.Prof.Dr.Nijad Bilge, Sn.Prof.Dr.Osman Aldemir, Sn.Prof.Dr. Gökhan Töre, Sn.Prof.Dr. Erkan Topuz, Sn.Prof.Dr.Koray Dinçol, Sn.Doç.Dr.Ahmet Karadeniz, Sn.Doç.Dr.Işık Aslay, Sn.Doç.Dr.Emin Darendeliler, Sn.Doç:Dr.Musa Altun, Sn.Doç.Dr.Maktav Dinçer, ve Tıbbi Radyofizik Bilim dalı mensuplarına teşekkür ederim.*

*Tezimin hazırlanmasında değerli vakitlerini ve yardımlarını esirgemeyen Sn.Doç.Dr.Emin Darendeliler, Sn.Yard.Doç.Dr.Ethem Nezih Oral, Sn.Doç.Dr.Rian Dişci, Sn.Doç.Dr.Musa Altun, Sn.Uz.Dr.Ahmet Kizir ve Sn.Doç.Dr.Ahmet Karadeniz'e, sevgili Fadime Oğuz'a, asistanlık dönemimi zevkle tamamlayabilmemi sağlayan asistan arkadaşlarıma ve her zaman manevi destekleriyle beni ayakta tutan aileme teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
GEREÇ-YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	36
EK I.....	43
FOTOĞRAFLAR.....	45
SONUÇ-ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	49

## GİRİŞ

Beyin metastazı gelişimi tüm kanser tiplerinde hastanın yaşam beklentisini önemli ölçüde kısaltması nedeniyle gerek hekim gerekse hasta ve hasta yakınları açısından güç bir durumdur. Bunun için tedavi yaklaşımı sağkalım süresini uzatmaya çalışırken hayat kalitesi ve tedavi süresini de göz önünde tutmalıdır.

Akciğer kanserli hastalarda tanı sırasında %5-11, takipte ise %20-25'inde semptomatik beyin metastazları görülmektedir.<sup>1,2</sup> Otopsi serilerinde ise histolojik tiplere göre değişmekle beraber , bu oran % 40-54' e kadar yükselmektedir.<sup>3,4,5</sup> Tüm beyin metastazlı hastalar arasında en sık görülen primer karsinom akciğer kanseridir.<sup>5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>

Radyoterapi (RT)'nin beyin metastazındaki değerini gösteren ilk çalışma 1954 yılında Chao ve ark. tarafından yapılmış olup günümüzde de beyin metastazı tedavisinde RT' nin yeri tartışmasızdır.<sup>5,7,11,17,18</sup> Primeri akciğer kanseri olan beyin metastazlarında medyan sağkalım 2 - 5 ay olduğu düşünülürse<sup>18,19,20,21,22,23,24</sup> kalan zamanın konvansiyonel RT ile çok fazla işgal edilmemesi için daha uygun doz/fraksiyon şemalarının gereği ortaya çıkmaktadır.

Farklı fraksiyonasyona ilişkin ilk çalışmalar Hindo ve arkadaşlarının 1970 de yayınladığı tek fraksiyonda 1000 cGy RT

çalışması ve takiben Young ve ark.'nın 2 fraksiyonda 1500cGy RT verdikleri çalışmalarıdır.<sup>14,16</sup>

Bu çalışmadan sonra RT'de doz-zaman fraksiyonasyon şemalarıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.<sup>5,6,7,8,9,10,11,13,16,20,26,27</sup>

Önceleri uzun süreli konvansiyonel RT şemaları uygulanmış, bunların sonuçları değerlendirilerek daha kısa zamanlı tedavilere ve günde birden fazla tedavi uygulamalarına geçilmiştir.

Günümüzde en sık kullanılan tedavi şeması 30Gy/10fr/2hafta şeklindedir.<sup>11,17</sup>

Mayıs 1995' de başladığımız bu faz III çalışmada beyin metastazlı akciğer karsinomlu hastalar üç farklı RT şemasına göre randomize edilerek 30 Gy/10 fr/2 hafta, 20 Gy/5 fr/1hafta ve 30 Gy/10 fr/2 hafta sonrası ek doz olarak 10 Gy/5 fr/1 hafta RT şeklinde tedavi edilmişlerdir. Sonuç olarak lokal kontrol ile sağkalım üzerinde rol oynayan faktörler ve fraksiyonasyonun etkisi araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Beyin metastazı, hastayı kuvvetten düşüren ve genel durumunu bozan en dramatik tablolardan biridir. Beyin tümörlerinin %20'sini beyin metastazları oluşturur.<sup>28,29</sup> Tüm kanser hastalarının %25-35'inde beyin metastazı görülür.<sup>7</sup> Kanserden ölümlerin %14'ü beyin metastazı nedeniyledir.<sup>7,30</sup>

Kranyumdaki metastazlar skalpta, duramaterde, leptomeninksde ve parankim içinde olabilir. Metastazın tek veya multipl olması tedavi yaklaşımını belirleyen kritik noktalardan biridir.<sup>31</sup> Hastaların %50-80'inde beyin içinde birden çok anatomik bölgede metastaz görülür.<sup>6,20,25,32</sup> Tümör tipine göre de tek ve multipl olmaları değişebilir. Örneğin, böbrek tümörü, over tümörü, osteojenik sarkom ve meme kanserinde genellikle tek metastaz görülürken; akciğer, melanoma ve testis tümörlerinde multipl metastazlar daha sıktır.<sup>30</sup>

Parankim metastazlarının sıklığı primer kanserin histolojisine göre değişir. En sık beyin metastazı akciğer kanserinde görülürken akciğer kanserine bağlı beyin metastazları tüm beyin metastazlarının yaklaşık %40-70' ini oluşturur.<sup>6,11,31,33,34</sup>

Cinse göre ayırım yapıldığında erkeklerdeki beyin metastazlarının %80'i akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistem tümörlerine bağlı olarak ortaya çıkarken, kadınlardaki metastazların %80'i meme, akciğer, gastarointestinal sistem tümörleri ve melanomaya bağlı oluşur. Beyin metastazlarının en sık görüldüğü yaş grubu ise 40-59 yaşlar arasındır.<sup>35</sup>

Beyin metastazı primer tümör saptanmadan önce (occult primary), primer tümörle aynı anda (simultaneous primary) ve tümörden sonra (antecedent primary) tespit edilebilir. Akciğer , melanoma ve renal tümörlerde primer tümörün tanısı ile beyin metastazı gelişimi arasında kısa bir süre varken (ortalama 6 ay), meme, kolon tümörleri ve sarkomalarda bu süre ortalama 30 ay gibi uzun olabilir.<sup>31,36</sup> Hastaların çoğunda (%81) primer tümör tanısı konduktan sonra metastaz çıkar.<sup>30</sup>

Karsinomda beyin tutulumu hematogen yolla olmaktadır. Parankim metastazlarının dağılımı beyin ağırlığı ve kan akımıyla doğru orantılıdır.<sup>30</sup> Metastazların %80'i supratentoryal yerleşimlidir.<sup>6</sup> Genellikle süperfisyal distal arter bölgesinde yerleşim olur. Bu da metastazın arteriyel tümör embolileri sonucu oluştuğunu destekler.<sup>31,37</sup> Pelvik ve gastrointestinal sistem primeri olan tümörlerde posterior fossa tutulumu daha sıktır. Metastazın loplara göre ayrımında 1. sırayı frontal ve paryetal loplardır.<sup>31</sup>

Beyin metastazında klinik semptomlar, fonksiyonlar için gerekli olan denge mekanizmalarının bozulmasıyla oluşur. Kranyumdaki metastazların büyümesiyle intrakranyal basınç artar ve serebral kan akımı yavaşlar. Kitle etkisiyle serebrospinal sıvının obstrüksiyonu (hidrosefali) , serebrovasküler düzenin değişimi ve serebral ödem gelişir. İntrakranyal volüm basınç değişikliklerinin hızlı olduğu durumlarda kranyum buna adapte olamaz , bunun sonucu olarak da kalıcı nörolojik hasar, herniasyon, ve ölüm olabilir.<sup>30</sup> Beyin ödeminde beyindeki sıvı ile beraber iyonlarda da (özellikle sodyum) artış olur. Bu hem beyin hücrelerinde hemde damar endotelinde hasara yol açar.<sup>27,37</sup> Oluşan hasar klinikte karşımıza belli semptomlarla gelir.

Hastaların %90'ında klinik semptom ve bulgular görülür.<sup>8</sup> Yaklaşık üçte bir hastada dört veya daha çok semptom vardır.<sup>36</sup>

Beyin metastazında en sık görülen semptom hastaların %70'inden fazlasında görülen baş ağrısıdır.<sup>5,8,9,11,13,31,34,38</sup> Baş ağrısında ya ağrıya duyarlı damarsal yapıların ve duramaterin tümör tarafından direkt hasarı yada ödemin

yarattığı gerilme etkisi rol oynar. Genellikle sabah başlar ve artarak devam eder. Kafa içi basıncının artıp azalmasıyla şiddeti değişir, jeneralize veya tümör lokalizasyonuna bağlı tek taraflı olabilir.

Bunun dışında kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) bağlı oluşan bulantı, kusma, uyuklama ve görme bozuklukları oluşabilir.<sup>8,31</sup> Tümör lokalizasyonuna bağlı olarak davranış değişiklikleri, denge, yürüyüş, görme ve konuşma bozuklukları görülür.<sup>8,31,35</sup>

En sık bulgu ise hastaların üçte ikisinde görülen motor kuvvet kaybı<sup>31</sup> ve %35'inde saptanan hemiparezidir.<sup>11</sup> Diğer bulgular KİBAS'a bağlı konfüzyon, papilla ödemi, kranyal sinir paralizisi, ve tümör lokalizasyonuna bağlı fonksiyonel bozukluklar, ataksi, vertigo ve dizartridir.<sup>5,8,9,11,18,33</sup>

En yaygın akut başlangıç konvülsiyondur.<sup>18,39</sup> Fokal veya jeneralize olabilir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülür. Tümör lokalizasyonuna göre görülme sıklığı değişir. Özellikle frontal ve temporal lobların tutulumlarında daha siktir.<sup>40</sup>

Hastanın tedavi başlangıcındaki klinik performansının beklenen sağkalım açısından önemi vardır. Özellikle cerrahiye seçilen hastalarda bu ön plana çıkar. Hekimin hastaya yaklaşımını kolaylaştırır ve tedavi seçiminde yol göstericidir. Klinik durumun standardizasyonu için en çok kullanılan Karnofsky performans statusu ve fonksiyonel sınıflamadır. Özellikle beyin metastazlarında genel durumu tanımlamak için hastanın entellektüel ve fizik kabiliyetlerini temel alarak yapılan fonksiyonel sınıflama kullanılmaktadır. Bunun ilk tanımlanması 1968'de Order ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>38</sup>

Beyin metastazında tanı konulması için klinik bulgular yetersiz olabilir. Beyin metastazlı hastaların % 10'unda nörolojik semptom veya bulgu olmayabilir. Ayrıca beyinde kitle etkisi yapan tüm oluşumlar aynı semptom ve bulguları verir. Bilgisayarlı tomografi (BT) , magnetik rezonans görüntüleme (MRG) arteriografi ve sintigrafi tümörü tespit etmekle beraber kesin tanı biopsi ile konulur. BT son

zamanlara kadar beyin metastazının radyolojik tanısında en önemli yöntem olmuştur.<sup>41</sup> Fakat MRG'in çıkışıyla parankim metastazları ve meningeal metastazlar daha iyi ayırt edilebilir hale gelmiştir. BT'nin kemik detayları daha iyi göstermesine rağmen kontrastlı (gadolinium - DTPA) MRG tekniği günümüzde metastazı saptamada en duyarlı tekniktir.<sup>40,42</sup> Özellikle kortikal yerleşimli metastazların saptanmasında önemlidir. Hem BT hemde MRG'de tümörde artan vaskülarite ve neovaskülariteden dolayı kontrast tutulumu görülür. Tanı dışında BT ve MRG kullanımı cerrahi kararda , tedavi planlamasında , RT cevap değerlendirilmesinde ve sekonder komplikasyonları saptamada kullanılır.<sup>30</sup>

Arteriyografi ve kranyal sintigrafi de metastaz tanısında kullanılan teknikler olmakla beraber günümüzde uygulanımı daha azdır .

Beyin metastazlarının % 40 - 60'ında primer tümör akciğer kanseridir.<sup>8,10,11,13,31,33,38</sup> Akciğer kanserinde beyin metastazı sıklığı histolojik tiplerine göre değişir. Adeno karsinom ve büyük hücreli karsinomda yassı epitel hücreli karsinomdan daha sıklıkla ve daha kısa zamanda metastaz gelişimi olur. Yine küçük hücreli karsinomda beyin metastazı fazladır ve gelişimi 1 yıl içinde olur.<sup>43,44,45,46</sup>

Semptomatik beyin metastazı gelişimi % 5-10 iken<sup>1</sup> otopsi serilerinde bu oran daha yüksektir.<sup>3,47</sup> Küçük hücreli karsinomda özellikle uygulanan kemoterapilerle sağkalımın uzaması sonucu % 50 -75'lere varan beyin metastazı sıklığı ifade edilmektedir.<sup>4,44,48</sup> Sağkalımın en az 28 ay olduğu küçük hücreli karsinom vakalarında beyin metastaz sıklığı %80'lere çıkmıştır.<sup>43</sup> Line ve ark.nın 6000 hastalık otopsi çalışmasında da beyin metastazı en sık küçük hücreli karsinomda görülürken (%42) Komaki ve ark. çalışmasında adeno ve büyük hücreli karsinoma birinci sırayı almıştır.<sup>2</sup> Cox beyin metastazı oranlarını yassı epitel hücreli karsinomda %13, küçük hücreli karsinomda %45, adeno karsinomda %54, büyük hücreli karsinomda %52, kombine tiplerde %25 olarak bildirmektedir.<sup>47</sup>

## TEDAVİ

Beyin metastazı tedavisine medikal tedavi ile başlanır.<sup>40</sup> Amaç intrakranyal basıncı düşürerek, nörolojik fonksiyonları düzeltmek ve uygulanan RT'nin akut yan etkilerini azaltmaktır.<sup>30</sup> Steroidler ile hızlı (6-24 saatte) klinik yanıt alınabilir.<sup>49</sup> Yararı hastalarda %60-75 arasında değişir.<sup>40</sup> Tedavisiz bırakılan hastalarda sağkalım 1 ay iken yalnız steroid tedavisiyle 2 aya yükselmiştir.<sup>33</sup> Deksametazon (veya eşdeğer steroid) başlangıç dozu olarak 16-24 mg/gün kullanılmalı ve RT boyunca kullanımı devam etmelidir.<sup>40</sup> Steroidler hem akut hem de kronik dönemde etkilidir. Fakat yararı geçicidir. Osmot tedavi genellikle intrakranyal basınç kontrolünde acil olarak kullanılır. Bu amaçla hiperosmolar solüsyonlar ve diüretikler kullanılabilir.<sup>27</sup>

Hastaların %15-20'sinde başlangıçta, %10'unda da hastalık sırasında konvülsiyon görülür. Beyin metastazı bulunan hastalarda epileptik nöbet görüldüğü takdirde antikonvülsif tedavi başlanmalıdır.<sup>40,49</sup>

Soliter beyin metastazlarında cerrahi uzun süredir kullanılmaktadır.<sup>31,50</sup> Winston 1967-1977 yılları arasında metastatektomi uygulanmış 79 hastayı içeren retrospektif incelemede,<sup>51</sup> çoğunluğu akciğer kanseri olan tek metastazlı hastalarda 1 yıllık sağkalımı %22 olarak bildirmektedir (Hastaların %40'ı postoperatif beyin RT almıştır).

Soliter beyin metastazlarında cerrahinin yeri net değildir. Cerrahinin RT ile veya RT'siz kullanımı yalnız RT'ye alternatif olarak sunulmuştur. Patchell ve ark. çalışmasında<sup>52</sup> 36Gy\13fr RT bir gruba postoperatif, diğer gruba ise yalnız RT olarak uygulanmış, cerrahi kolunda sağkalımda anlamlı artış gözlenmiştir (40 hafta -15 hafta  $p < 0.01$ ). Yalnız RT ile %52 hastada ilk metastaz bölgesinde rekürrens gelişirken, cerrahi kolunda bu oran %20 dir ( $p < 0.02$ ).<sup>53</sup> Küçük hücreli akciğer kanseri, germ hücreli tümörler, lenfomalar gibi radyosensitif tümörler çalışma dışı tutulmuştur. Bu tümörlere nazaran daha radyoresistan olan tümörlerde cerrahi + RT'nin RT'ye üstünlüğü daha fazladır.<sup>54</sup>

Buna karşın Mintz ve ark.'nın çoğunluğunu (%54) akciğer karsinomlu beyin metastazlı hastaların oluşturduğu 84 hastalık çok merkezli randomize çalışmalarında, soliter metastazlarda cerrahi+RT ile yalnız RT uygulanımı karşılaştırılmıştır. Her iki kolda da RT 30Gy/ 10fr/ 2hafta olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak yalnız RT kolunda medyan sağkalım 6,3 ay iken cerrahi+RT yapılan grupta 5,6 ay medyan sağkalım bulunmuş ve aradaki fark istatistiki anlamlı değildir.<sup>53</sup>

Cerrahi tedavi önerilecek hastaları seçerken göz önüne alınacak kriterler leptomeningeal tutulum olmaması, operabl tek lezyon, iyi performans statusu ve radyoresistan tümör olmasıdır.<sup>52</sup> Buna primerin kontrol altında olması da eklenebilir.<sup>55</sup>

Çalışmalarda akciğer kanseri ve aynı zamanlı soliter beyin metastazı olan hastalarda hem akciğer operasyonu hem de metazatektomi yapılmasının uygun olacağı gösterilmiştir.<sup>31,56</sup>

Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinin çalışmasında da primeri küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan tek metastazlı 104 hasta incelenmiştir.<sup>57</sup> Yalnız RT yapılan hastalarda tüm beyine 30-39 Gy\10-11 fr tedavi, cerrahi yapılanlarda ise postoperatif fokal 24-25 Gy\5-6 fr verilmiştir.Sağ kalım cerrahi kolunda anlamlı olarak yüksek iken (16 aya karşın 4 ay p<0.0001), ölüm nedeni olarak beyin nüksü cerrahi kolunda %9, yalnız RT alanlarda ise %50'dir.

Cerrahiden sonra RT gerekip gerekmediğini ortaya koyan randomize bir çalışma yoktur.Tek retrospektif çalışma Mayo kliniğın yaptığı 200 hastalık çalışmadır.<sup>58</sup> Yalnız cerrahi ve cerrahiye adjuvan 40 Gy RT yapılan hastalar incelenmiştir. Çoğunluğunu akciğer kanserli ve fonksiyonel sınıflamaları benzer olan hastaların oluşturduğu grupta RT yapılan hastalarda kranyal relaps sıklığı daha az (%21'e karşın %85) ve medyan sağkalım daha uzun bulunmuştur (21 ay-11.5 ay p<0.02).

Tek beyin metastazında bildirilen en uzun sağkalım Sarma ve ark. aittir<sup>59</sup> Opere akciğer büyük hücreli karsinomalı bir hastada operasyondan 8 ay sonra beyin metastazı gelişmiş, metastatektomi ve RT yapılmıştır. 10 yıl hastalıksız izlenen hasta akciğer nüksü ile exitus olmuştur. Otopsi incelemesinde de beyinde kitle tespit edilmemiştir. Literatürde de 5 yıldan uzun sağkalımı olan metastatik akciğer kanseri vakaları mevcuttur.<sup>59</sup>

Multipl beyin metastazlarında ise cerrahi ile RT'ye nazaran daha iyi sağkalım sonuçları bildirilmemiştir.<sup>12</sup>

RTOG'nun doz fraksiyon rejimleri hakkındaki ilk çalışması 1971-1973 yılları arasında yapılmıştır.<sup>8</sup> Dört randomizasyon kollu olan bu prospektif çok merkezli çalışmaya 910 hasta alınmıştır. Primer kanser hastalarda farklı olmakla beraber grubun %60'ını akciğer kanserli hastalar oluşturmaktadır. Tedavi kolları 30Gy /10fr /2 hafta, 30Gy /15fr /3 hafta, 40Gy /15fr /3 hafta ve 40Gy /20fr /4 hafta şeklindedir. Sonuçta nörolojik fonksiyonda düzelme oranı, progresyonsuz geçen süre ve sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

RTOG ikinci çalışmasını 1973--1976 yılları arasında yapmıştır.<sup>8</sup> dokuzyüziki hastalık bu çok merkezli propektif çalışmada da farklı primeri olan beyin metastazlı hastalar yer almıştır. Randomizasyon kolları 30Gy /10fr /2 hafta, 40Gy /15fr /3 hafta ve 20Gy /5fr /1 hafta şeklinde değiştirilmiş ve ilk çalışmaya benzer şekilde semptomlarda düzelme, progresyonsuz süre ve sağkalım üzerinde tedavi rejimlerinin etkisi görülmemiştir.

Her iki çalışmada da sağkalıma etki eden faktörler başlangıçtaki fonksiyonel sınıflama ve genel performans statusu olmuştur. Bu iki çalışmadan önce RTOG beyin metastazlarında standart tedavi olarak 40Gy /20fr /4 hafta tedavi rejimini kullansa da bu çalışmalarında 20Gy /5fr /1 hafta ve 30Gy /10fr /2 haftalık tedavi rejimlerinin de aynı etkiyi yarattığı ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda da kısa tedavi rejimleri daha az maliyet ve hasta için daha az zahmetli olarak bulunmuştur.

RTOG bu iki çalışmasıyla eş zamanlı olarak (1971-1976 yıllarında) tek defada 10Gy ve iki defada 12Gy gibi kısa zamanda çok hızlı yüksek doz RT rejimlerini de daha az hasta sayısı (59 hasta) uygulamıştır.<sup>62</sup> İlk iki çalışmanın kontrol grubu olarak kullanıldığı bu prospektif çalışmada ise tek ve iki defada yapılan RT'lerde kontrol grubuna oranla nörolojik fonksiyonların düzelmesi daha az, progresyonsuz geçen süre ve medyan sağkalım daha da kısa olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu kısa tedavileri daha uzun tedavi rejimlerini tolere edemeyen hasta gruplarında önermişlerdir.

Bu çalışmaların ışığında uzun tedavilerin ancak daha iyi prognostik faktörlere sahip hasta gruplarında faydalı olabileceği düşüncesiyle 1976-1979 yıllarında yaptıkları çalışmada primer lezyonu kontrolde olan, başka metastazı olmayan ve fonksiyonel sınıflaması 1-2-3 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Yapılan 255 hastalık prospektif randomize çalışmada tedavi rejimi olarak 30Gy /10fr /2 hafta ve 50Gy /20fr /4 hafta tedavileri karşılaştırılmıştır.<sup>63</sup> Hastaların %80'inde primer yine akciğer kanseridir. Sonuçta hastaların %53'ünde exitus nedeni beyin metastazı iken bu oran iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Sağkalım oranında da iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

RTOG'nin çalışmalarının dışında prognostik faktörlere bakılmaksızın yapılan çalışmalarda yüksek doz, uzun tedaviler (50Gy /20fr /4 hafta) uygulanmıştır.<sup>25</sup> Chatani ve ark. prospektif çalışmasında ard arda gelen 69 hasta 30Gy/10fr/2hafta ve 50Gy/20fr/4hafta tedavi şemalarına randomize edilmişlerdir. Tüm hastaların primeri akciğer karsinomudur. Sonuçta kısa tedavi rejiminde 6 aylık sağkalım daha yüksek bulunmuştur (%42-%14 p<0.005).

Genellikle çalışmalarda 30Gy/10fr/2hafta tedavi rejimi diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırılmıştır. Sham ve ark. 68 hastalık retrospektif çalışmalarında primeri akciğer kanseri olan beyin metastazlı hastaları 30Gy/10fr/2hafta ve 22.5Gy/5fr/1hafta olarak iki şekilde tedavi etmişler ve sonuçlar karşılaştırıldığında sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>20</sup> 30Gy/10fr/2hafta ile

40Gy/20fr/4hafta tedavi rejimlerinin karşılaştırdığı 132 hastalık retrospektif çalışmada da lokal kontrol ve sağkalım farkı tedavi grupları arasında bulunmamıştır.<sup>26</sup>

Düşük doz tedavi rejimlerinin daha yüksek doz tedavi rejimleriyle eşit sonuçlar vermesine rağmen RTOG'nin çalışmasındaki gibi Young ve ark. çalışmasında da tek veya iki fraksiyonda yapılan tedaviler sağkalım ve lokal kontrol üzerinde etkili olamamıştır.<sup>16,62</sup> Primeri akciğer kanseri olan beyin metastazlı hastaların tedavisinde iki fraksiyonda 15Gy ve 15 fraksiyonda 30Gy RT kolları retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.<sup>16</sup> Kısa tedavi kolunda nörolojik semptomlarda iyileşme daha az olurken, progresyonsuz geçen süre ve sağkalım daha kısadır.

Bunların yanında tek fraksiyonda 10Gy RT uygulanan 54 hastalık prospektif çalışmada da grubun çoğunluğunu akciğer karsinomuna bağlı beyin metastazlarının oluşturmasına rağmen ortalama sağkalım 5.6 ay bulunmuştur.<sup>4</sup> Bu çalışmadan sonra tek fraksiyonda 10Gy RT uygulanan hastalarda nüks oluştuğundada ikinci ve üçüncü kez aynı doz tedavi uygulamaları olabileceği de gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Yine Haarwood ve ark.nın prospektif randomize çalışmasında tek fraksiyonda 10Gy ile 10 fraksiyonda 30Gy RT rejimleri karşılaştırılmış ve 101 hastalık çalışmada iki tedavi kolu arasında sağkalım, tedaviye yanıt, komplikasyon oranları ve lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>10</sup>

Beyin metastazlarının tedavisinde günde tek fraksiyon ile bu çok çeşitli dozların kullanılmasının dışında D'elia ve ark. propektif çalışmalarında günde üç kez ve her tedavide 200cGy ile bir haftada 3000cGy toplam doza ulaşılan tedavi rejimini, günde tek doz 2 haftada 3000cGy RT yapılan tedavi rejimiyle karşılaştırmışlardır.<sup>13</sup> Sonuçta aynı dozu daha kısa zamanda vererek daha yüksek lokal kontrol ve sağkalım sağlama tezlerini kanıtlayamamakla beraber, hasta zamanını daha ekonomik kullanmış ve klinik pratik açısından daha

avantajlı olmuşlardır. Bu arada her iki tedavi kolunda da tedaviyle ilgili ciddi toksisite gözlenmemiştir.

Franchin ve ark. da günde üç kez RT rejimini uygulamışlardır.<sup>5</sup> Tedavi protokolü olarak beyin metastazlı hastalara 5 gün günde 3 kez 160cGy RT yapılmış sonra 2 hafta ara verilmiş ve aynı tedavi 5 gün daha uygulanmıştır. Çalışmaya 63 hasta dahil edilmiş ve diğer tek doz RT rejimleriyle karşılaştırıldığında çok farklı sağkalım sonuçları bulunmamakla beraber hastanede kalış zamanını kısaltması ile avantajlı bulunmuştur.

Son olarak RTOG'nin günde iki defa RT yapılan faz III çalışmasında da diğerlerinden farklı olarak total kranyumdan sonra sınırlı alanda ek doz (boost) verilerek daha yüksek dozlara daha kısa zamanda ulaşmak amaçlanmıştır.<sup>7</sup> Çalışmada total kranyum günde iki kez 1.6 Gy RT yapılarak 32 Gy'e ulaşılmış. Sonrasında sınırlı alandan boost dozu olarak 48 Gy, 54.4 Gy, 64 Gy ve 70.4 Gy'e çıkılmıştır. Sonuçta gruplar arasındaki sağkalım incelemesinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Beyin metastazlarının da içinde olduğu beyin tümörlerinde diğer bir tedavi stereotaktik eksternal RT'dir.<sup>64</sup> Burada pek çok Co<sup>60</sup> kaynağı kullanılarak (Gama knife) veya lineer akseleratör ile rotasyon tedavisi şeklinde sınırlı bir volüme yüksek doz radyasyon verilebilir. Hasta tamamen sabitleştirilir, tümörün koordinatları BT ile tespit edilerek, tedavi uygulanır. Loeffler ve ark. çalışmasında soliter beyin metastazlı hastalar stereotaktik RT ile tedavi edilmiş ve total 56 Gy RT uygulanmıştır. Yapılan BT değerlendirmelerine göre lokal kontrolün daha yüksek olduğu ve semptomatik radyasyon nekrozunun olmadığı bildirilmiştir.<sup>65,66</sup>

Sınırlı tümör alanına yüksek doz RT yapılabilmesinin diğer yolu bu bölgeye radyoaktif implantların yerleştirilmesidir. Daha çok kullanımı primer beyin tümörlerinde olmakla beraber soliter metastazlarda da uygulanabilir. Iridyum 192 implantların kullanılmasıyla soliter metastazlarda 18 aya varan sağkalım bildirilmiştir.<sup>65</sup>

Kemoterapinin beyin metastazı tedavisinde etkinliği tartıřmalđ ve kemosenitif tđmđrlerle sınırlđ olmakla beraber<sup>30</sup> lonidanide, bromodeoksiüridine (BUDR) ve sisplatinumun RT ile beraber kullanıldığında radyoduyarlaştırıcı etkinlikleri vardır.<sup>31</sup> RTOG'nin 79-16 çalışmasında çoğunluğu akciğer karsinomu olan beyin metastazlarında 30 Gy\10fr ve 50Gy\fr RT yapılan hastalar ayrıca misonidazol verilen ve verilmeyen olarak da ayrılmış ve 4 randomizasyon kolu oluşturularak. Misonidazolün farklı tedavi rejimlerindeki etkinliği araştırılmıştır. Sonuçta çalışmaya alınan 779 hasta arasında yapılan incelemede gruplar arasında sağkalım farkđ gösterilememiştir.<sup>67</sup>

Akciğer kanseri beyin metastazlarında en önemli prognostik faktörler nörolojik fonksiyon sınıflamasđ ve beyin dışındaki metastazların varlığı olarak ifade edilmektedir.<sup>30,68</sup>

RTOG'nun tedavi şemalarıyla ilgili çalışmalarının<sup>8,62,63</sup> değerlendirilmesinde iyi prognostik faktörler olarak ; 70'in üstünde performans statusu, beyin dışında başka metastaz olmamasđ, primer tđmrn kontrolde olması ve 60 yaşın altında olunması gösterilmiştir.<sup>61</sup>

Tedavi ile ilgili faktörlerden steroidlere ve radyoterapiye cevabın sağkalıma etkisi araştırılmış olup, cevap veren ve vermeyen hasta grupları arasında sağkalım farkđ saptanmazken<sup>8,54</sup> Hoskins ve ark. alışmasında RT'den 3-6 hafta sonra semptomlarda iyileşme olan hastalarda daha iyi sağkalım bildirilmiştir.<sup>9</sup> Robin ve ark. alışmasında da tedaviye cevap ve beyin dışı metastaz olmamasđ en önemli prognostik faktör olarak sunulmuştur.<sup>32</sup>

Prognostik faktörler ile ilgili diğer bir çalışma da Chatana ve ark. prospektif randomize çalışmasıdır.<sup>69</sup> Farklı tedavi şemalarının kullanıldığı çalışmada LDH seviyesine göre de hastalar değerlendirilmiş ve okdeğişkenli analizde tedavi başlangıcında yüksek LDH seviyeleri en önemli kötü prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır.

Kendi hasta grubumuzda da prognostik faktörleri ve RT fraksiyonasyonunun sağkalım üzerine etkisini incelemek amacıyla çalışma başlatılmıştır.



## GEREÇ-YÖNTEM

Mayıs 1995 - mayıs 1996 yılları arasında İ.Ü. Onkoloji Enstitüsünde Akciğer karsinomlu beyin metastazlı hastalar da prospektif randomize faz III bir çalışma başlatılmıştır. Çalışmaya toplam 45 hasta dahil edilmiştir.

### HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

1. 70 Yaş ve altında olmak,
2. Histopatolojik olarak akciğer karsinomu tanısı konmuş olması (küçük hücreli veya küçük hücreli dışı),
3. Başvuruda veya tedavi ve takip sırasında radyolojik olarak soliter veya multipl beyin metastazı saptanması.
4. Daha önce beyin bölgesine RT yapılmamış olanlar,
5. Beyin metastazına metastatektomi yapılmamış olanlar,
6. Nörolojik fonksiyon sınıflaması I-II-III olan hastalar.

Hastaların hepsinde kranyal RT öncesi kranyal BT veya MRG, nörolojik muayene, kan biyokimyası tetkikleri ve nörolojik fonksiyonel sınıflama yapılmıştır.

### NÖROLOJİK FONKSİYONEL SINIFLAMA

- I : Kendi işlerini yardımsız yapabiliyor, herhangi bir nörolojik bulgu yok.
- II : Minör nörolojik bulgu var, hemşire desteğine gerek olmasına rağmen evde kendi işini yapabiliyor.
- III : Medikal bakım ve hospitalizasyona gerek duyulan majör nörolojik bulgu var.
- IV: Komayı da içeren ciddi nörolojik defisit.

Başvuru sırasında her hastaya form doldurularak, hasta takibi bu formlar üzerinden yapılmıştır (Ek I ).

Beyin metastazı tespit edildikten sonra tüm hastalara 16 mg/gün deksametazon başlanmış ve RT boyunca aynı tedavi devam etmiştir. Tedavi bitiminden sonra 1 ay içinde kortikosteroid dozu azaltılarak kesilmiştir. Antikonvülsif tedavi ise yalnızca konvülsyon görülen hastalarda kullanılmıştır.

Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalar, önceden saptanmış olan basit randomizasyon tablosuna uygun olarak geliş sırasına göre randomize edilmişlerdir. Buna göre 3 ayrı tedavi grubuna 15'er hasta dahil edilmiştir.

Tablo I: Kullanılan randomizasyon tablosu

1A	6B	11A	16B	21A	26B	31C	36C	41A
2C	7C	12A	17A	22C	27A	32A	37C	42A
3B	8B	13C	18A	23A	28C	33B	38B	43B
4A	9C	14C	19B	24C	29B	34B	39C	44B
5A	10B	15B	20B	25C	30C	35A	40A	45C

Hastalar tedaviye sırtüstü yatar pozisyonda kranyum bölgesine orfid maske yapılarak tedaviye alınmışlardır.

Tedavide Co<sup>60</sup> tedavi aygıtı kullanılmış ve paralel karşılıklı alanlar esas alınmıştır. Tedavi volümü olarak alt sınır kafa tabanının 1cm altından geçecek şekilde total kranyum alanı belirlenmiştir. Boost yapılan hastalarda tedavi volümü; tümör çevresi+2cm olacak şekilde belirlenmiştir. Tüm hastalara günde tek fraksiyon ile haftada 5 günlük tedavi uygulanmıştır.

Tedavi rejimi olarak ; **A GRUBU** : 30Gy/ 10fr/ 2hafta

**B GRUBU** : 20Gy/ 5fr/ 1hafta

**C GRUBU:** 30Gy/ 10fr/ 2hafta total kranyum tedavisi sonrasında 10Gy/ 5fr/ 1hafta tümör volümü bölgesine ek doz (boost) tedavileri uygulanmıştır.

Tedavi sırasında ve ilk kontroide hastalardaki akut etkiler formlarına kaydedilmiştir.

Tedavi bitiminden sonraki 1. ayda kontrol BT veya MRG istenmiş, uygun sağkalımı olan hastalarda 3. ayda bu tekrarlanmıştır.

RT bitiminden sonra ilk kontrol 15. günde 2. kontrol 1. ayda yapılmıştır. Sonraki kontrolleri her ay tekrarlanmıştır. Her kontrolde hastanın genel muayenesi, nörolojik muayenesi, ve fonksiyonel sınıflama derecesi belirlenmiş ve steroid kullanımı tetkik edilmiştir.

İstatistik değerlendirmede tedavi şemalarına göre hastaların genel özelliklerinin ve grupların homojen olup olmadığının karşılaştırılmasında ki-kare ( $\chi^2$ ), sağkalım tablosunun hazırlanmasında Kaplan-Meier yöntemi, gruplara ilişkin sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hastalara ilişkin yaş, cinsiyet, histopatolojik dağılım ve akciğer karsinomunun evrelemesine ait bilgiler tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Hastaların yaş, cinsiyet, histopatoloji ve evre dağılımı

<b>YAŞ</b> X ± SD (n), medyan, (min,max)	54,2 ± 10,8 (45), 55, (39,70)
<b>CİNS</b> Kadın \ erkek	6\39
<b>EVRE</b> II III	4 (%8,8) 41 (%91,2)
<b>HİSTOPATOLOJİK DAĞILIM</b> Yassı epitel hücreli karsinom Adeno karsinom Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom	19 (%42,2) 19 (%42,2) 4 (%8,9) 3 (%6,7)

Uygulanan RT semalarına göre hastaların analizi yapıldığında; her üç tedavi kolunda da histopatolojik dağılım tablo III'de verilmiştir. Küçük hücreli ve büyük hücreli karsinomlu hasta sayısı istatistik analiz için yeterli olmadığından analiz dışı bırakılmış ve RT şemalarına göre yassı epitel hücreli karsinom ve adeno karsinomlu hastaların dağılımında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=0,15$  sd=2 P=0,92).

Tablo III:RT şemalarına göre histopatolojik dağılım

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
YEH CA	7	(46,6)	6	(40)	6	(40)	19	(42,2)
ADENO CA	8	(53,4)	5	(33,4)	6	(40)	19	(42,2)
KH CA			2	(13,3)	2	(13,3)	4	(8,9)
BH CA			2	(13,3)	1	(6,7)	3	(6,7)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

YEH CA:Yassı epitel hücreli karinom, Adeno CA: Adeno karsinom, KH CA: Küçük hücreli karsinom, BH CA: Büyük hücreli karsinom.Yüzde değerleri sütun %'leridir.

Beyin metastazı dışında metastaz olup olmamasına göre hastaların tedavi gruplarına dağılımı incelendiğinde (tablo IV) A grubunda beyin dışında metastazı olan hastalar diğer iki gruba göre daha az olmakla beraber aradaki fark istatistiki anlamlı değildir ( $\chi^2= 2,52$  sd=2 P=0,28). Beyin dışında metastaz olan hastalarda diğer metastaz bölgeleri 12 hastada kemik, 3 hastada karaciğer, 6 hastada surrenal, 3 hastada cilt altı metastazı şeklindedir.

Tablo IV: Beyin dışında metastaz olup olmamasına göre tedavi gruplarının dağılımı.

Başka metastaz	A Grubu		B Grubu		C Grubu		TOPLAM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
VAR	4	(27)	7	(47)	6	(40)	16	(36)
YOK	11	(73)	8	(43)	9	(60)	29	(64)
<b>TOPLAM</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %leridir.

Beyin metastazı saptanma tarihi olarak başvuruda veya daha sonra metastaz çıkan hastaların RT şemalarına göre dağılımı tablo IV'de gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $\chi^2=0,71$  sd=2 P=0.70) (Tablo V).

Tablo V: Metastaz saptanma tarihine göre hastaların RT şemalarına dağılımı

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		TOPLAM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Başvuruda</b>	8	(53,4)	6	(40)	8	(53,4)	22	(48,8)
<b>Tanıdan sonra</b>	7	(46,6)	9	(60)	7	(46,6)	23	(51,2)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %'leridir.

Metastaz saptandığında akciğer karsinomunun remisyonda veya aktif olması her üç grupta da birbirine yakındır ( $\chi^2=1,24$  sd=2, P=0,53) (Tablo VI).

Tablo VI: Akciğer karsinomunun durumuna göre RT kollarına dağılım

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Remisyonda</b>	9	(60)	6	(40)	8	(53,4)	23	(51,2)
<b>Aktif hastalık</b>	6	(40)	9	(60)	7	(46,6)	22	(48,8)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %'leridir.

Tek ve multipl metastazların RT kollarına dağılımında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=3,68$  sd=2, P=0,15) (Tablo VII). Bununla beraber A grubunda C grubuna göre multipl metastazların fazla olduğu gözönüne alınarak iki grup arasında da istatistik test yapıldığında aradaki fark istatistiki anlamlı bulunmamıştır ( $\chi^2=3,57$  sd=1 P=0,06).

Tablo VII: Metastaz sayısının RT kollarına göre dağılımı

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Tek</b>	3	(20)	5	(33,3)	8	(53,4)	16	(35,6)
<b>Multipl</b>	12	(80)	10	(66,6)	7	(46,6)	29	(64,4)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %'lerine aittir.

RT öncesi fonksiyonel sınıflamaya göre tedavi kollarına hastaların dağılımı tabloVIII'de gösterilmiştir.Fonksiyonel sınıflaması III olan hasta sayısı istatistik analiz için yeterli olmadığından analiz dışı bırakılmıştır. Fonksiyonel sınıflaması I-II olan hastaların RT şemalarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=3,58$  sd=2, P=0,16).

Tablo VIII:RT öncesi fonksiyonel sınıflamaya göre tedavi kollarının dağılımı

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I	6	(40)	9	(60)	10	(66,7)	25	(55,6)
II	8	(53,4)	3	(20)	4	(26,7)	15	(33,3)
III	1	(6,6)	3	(20)	1	(6,6)	5	(11,1)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %'lerine aittir.

Tedavi öncesi LDH değerlerine göre tedavi kolları incelendiğinde 30 Gy RT yapılan hastalarda (A Grubu) daha çok LDH değeri yüksek olan hastalar varken diğer iki tedavi kolunda LDH değerleri normal olan hastalar çoğunluktadır (tablo IX). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber anlamlılık derecesine yakındır ( $\chi^2= 5,51$  sd=2, P=0,06).

Tablo IX:LDH değerlerine göre RT kollarına dağılım

	A Grubu		B Grubu		C Grubu		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Normal</b>	4	(26,6)	10	(66,7)	9	(60)	23	(51,2)
<b>Yüksek</b>	11	(73,4)	5	(33,3)	6	(40)	22	(48,8)
<b>Toplam</b>	15	(33,3)	15	(33,3)	15	(33,3)	45	(100)

Yüzde değerleri sütun %'lerine aittir.

**Akciğer karsinomu tedavisinde:** İki hastaya (%4.4) cerrahi, 1 hastaya (%2.2) cerrahi ve RT, 25 hastaya (%55.5) RT, 9 hastaya (%20) RT ve KT, 5 hastaya (%11.1) KT uygulanmış, 3 hastada (%6.6) kranyal RT dışında tedavi yapılmamıştır.

### Akut yan etkiler:

Tedavi sırasında, tedavi bitiminde ve ilk kontrolde tespit edilmiş olan akut belirtiler Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X: Akut belirtiler

HASTA SAYISI (%)		
BAŞAĞRISI	26	(46,5)
YORGUNLUK	21	(37,5)
BULANTI-KUSMA	6	(10,7)
KONVÜLZİYON	3	(5,3)
TOPLAM	56	(100)

Buna göre en sık görülen akut yan etki başağrısı olmuştur. Başağrısı semptomunun tedavi şemalarına göre dağılımı incelendiğinde tablo XI'de görüldüğü gibi istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $\chi^2=3,46$  sd=2 P=0.17).

Tablo XI: Başağrısı semptomunun tedavi şemalarına göre dağılımı

	BAŞAĞRISI OLAN		BAŞAĞRISI OLMAYAN		TOPLAM
	n	(%)	n	(%)	
A GRUBU	11	(42,4)*	4	(21,2)*	15
B GRUBU	9	(34,6)*	6	(31,5)*	15
C GRUBU	6	(23)*	9	(47,3)*	15
TOPLAM	26	(100)	19	(100)	45

\* Yüzde değerleri sütun %'leridir. n=hasta sayısı

RT sonrasında cilt reaksiyonu olarak 23 hastada alopesi, 12 hastada eritem görülmüştür. Alopesi görülen hastaların RT şemalarına göre dağılımı tablo XII'de gösterilmiştir. Buna göre C grubundaki hastalarda alopesi daha fazla görülmekle beraber gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $\chi^2=0,71$  sd=2 P=0.70).

Tablo XII: Alopesi olan ve olmayan hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı

	VAR		YOK		TOPLAM
	n	(%)	n	(%)	n
<b>A GRUBU</b>	7	(30,4)*	8	(36,4)*	15
<b>B GRUBU</b>	7	(30,4)*	8	(36,4)*	15
<b>C GRUBU</b>	9	(39,2)*	6	(22,2)*	15
<b>TOPLAM</b>	23	(100)	22	(100)	45

\* Yüzde değerleri sutun %'leridir.

Tüm grubun beyin metastazı tedavisinden sonraki medyan sağkalımı 6 ay olup, 1 yıllık sağkalım hızı  $9,41 \pm 4,96$  (hız  $\pm$  standart hata) olarak bulunmuştur (Tablo XIII).

Tablo XIII: Grubun genel sağkalımı

Time (Süre)	Status (Durum)	Cumulative Survival (Küm.sağkalım)	Standard Error (Stan.Hata)	Cumulative (Küm.olgu)
1.00	exitus			1
1.00	exitus			2
1.00	exitus			3
1.00	exitus			4
1.00	exitus	.8889	.0468	5
2.00	exitus			6
2.00	exitus			7
2.00	exitus	.8222	.0570	8
3.00	exitus			9
3.00	exitus			10
3.00	exitus			11
3.00	exitus			12
3.00	exitus	.7111	.0676	13
3.00	hayatta			13
3.00	hayatta			13
4.00	exitus			14
4.00	exitus			15

Time (Süre)	Status (Durum)	Cumulative Survival (Küm.sağkalım)	Standard Error (Stan.Hata)	Cumulative (Küm.olgu)
4.00	exitus			16
4.00	exitus	.6163	.0733	17
4.00	hayatta			17
5.00	exitus			18
5.00	exitus			19
5.00	exitus			20
5.00	exitus	.5177	.0764	21
6.00	exitus			22
6.00	exitus			23
6.00	exitus			24
6.00	exitus	.4191	.0761	25
7.00	exitus			26
7.00	exitus			27
7.00	exitus			28
7.00	exitus			29
7.00	exitus	.2958	.0709	30
7.00	hayatta			30
8.00	exitus			31
8.00	exitus	.2420	.0675	32
10.00	exitus			33
10.00	exitus	.1883	.0623	34
10.00	hayatta			34
11.00	exitus	.1569	.0593	35
12.00	exitus			36
12.00	exitus	.0941	.0495	37
12.00	hayatta			37
13.00	hayatta			37
14.00	hayatta			37

Number of Cases: 45    Censored: 8    ( 17.78%)    Events: 37

Survival Time Standard Error 95% Confidence Interval

(Sağkalım süresi) (Standart hata) (% 95 Güvenirlik Aralığı)  
Mean:(ortalama) 6.29 .61 ( 5.10, 7.47 )  
(Limited to 14.00 )  
Median:(ortanca) 6.00 .77 ( 4.49, 7.51 )

---

Histopatolojik dağılıma göre; medyan sağkalım yassı epitel hücreli karsinomda 4 ay (1-14 ay) (min,max), adeno karsinomda 7 ay (1-13 ay), küçük hücreli karsinomda 3 ay (1-10 ay) ve büyük hücreli karsinomda 5 ay (2-5 ay)dır. Histopatolojik açıdan sağkalım eğrileri arasındaki fark araştırıldığında küçük hücreli (4 hasta) ve büyük hücreli (3 hasta) karsinomlu hasta sayıları istatistiksel analiz için yeterli bulunmadığından yassı epitel hücreli ve adeno karsinomlu hastalara ilişkin sağkalım eğrileri karşılaştırılmıştır. Buna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank=2,07 sd=1 P=0,15).

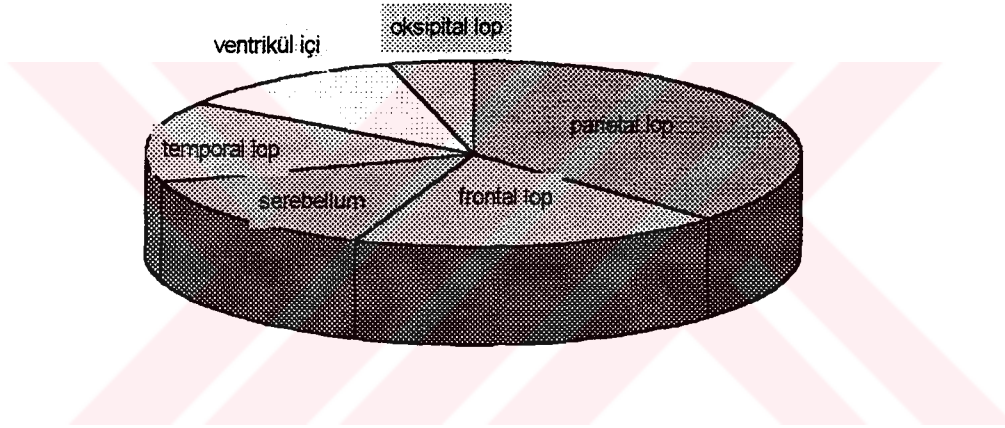
Hastaların 16 sında beyin metastazı dışında diğer organ metastazları bulunmuştur. Beyin dışı metastazları olan hastalarda medyan sağkalım 4 ay, yalnız beyin metastazı olan hastalarda ise medyan sağkalım 6 ay olarak bulunmuştur. Her iki gruba ilişkin sağkalım eğrileri incelendiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank=0.82 sd=1 P=0.36).

Beyin metastazı 22 hastada başvuru sırasında varken, 23 hastada tanıdan sonra tespit edilmiştir. Bu hastalarda tanıdan sonra beyin metastazı çıkış süresi medyan 6 ay (2-12 ay) dır. Başvuruda beyin metastazı ile gelen hastaların medyan sağkalımı 5 ay (1-12 ay), daha sonra beyin metastazı tespit edilen hastalarda metastaz tespit edildikten sonra medyan sağkalım 7 ay (1-14) olarak bulunmuştur. Başvuruda beyin metastazı ile gelen hastalarda daha kısa sağkalım bulunmasına rağmen aradaki fark incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Log Rank=0.69 sd=1 P=0.40).

Beyin metastazı saptandığında akciğer semptomu olmayan 23 hastada medyan sağkalım 7 ay (1-14 ay), semptomatik akciğer hastalığı olan 22 hastada medyan sağkalım 5 ay (1-12)dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank= 0.71 sd=1 P=0.39).

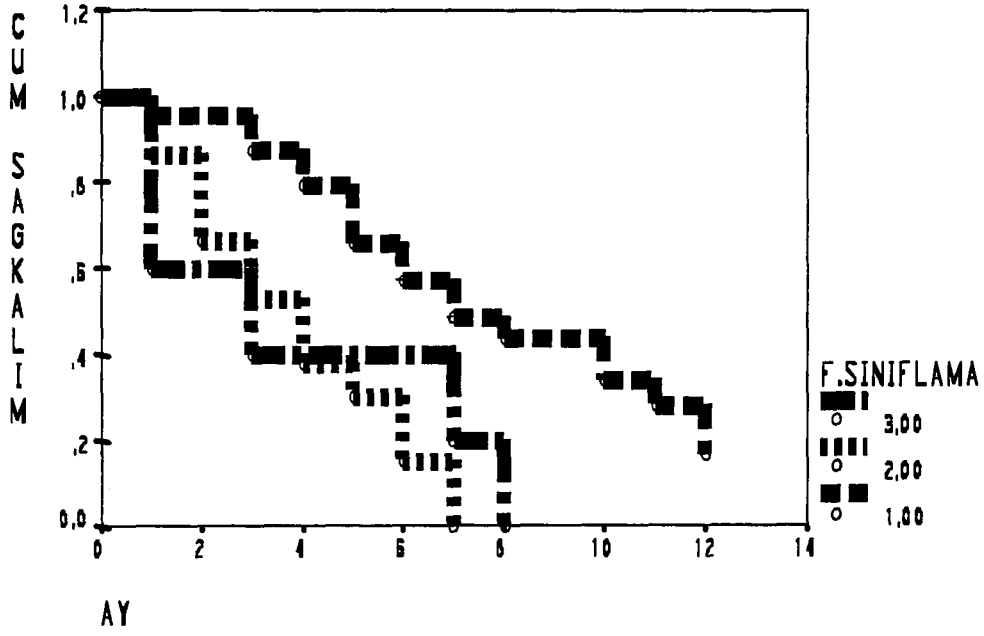
Çalışmaya alınan hastaların 16'sında tek metastaz, 29'unda multipl metastaz vardır. Beyin metastazlarının lokalizasyona göre dağılımında en sık tutulan bölge paryetal loptur (%37), bunu frontal lop izlemiştir (%18,5). Temporal lop ve serebellum %14, oksipital lop %5 sıklıkta tutulmuştur. Ventrikül içine uzanım %11,5 hastada görülmüştür. (grafik I).

**Grafik I: metastazların lokalizasyonlara göre dağılımı**



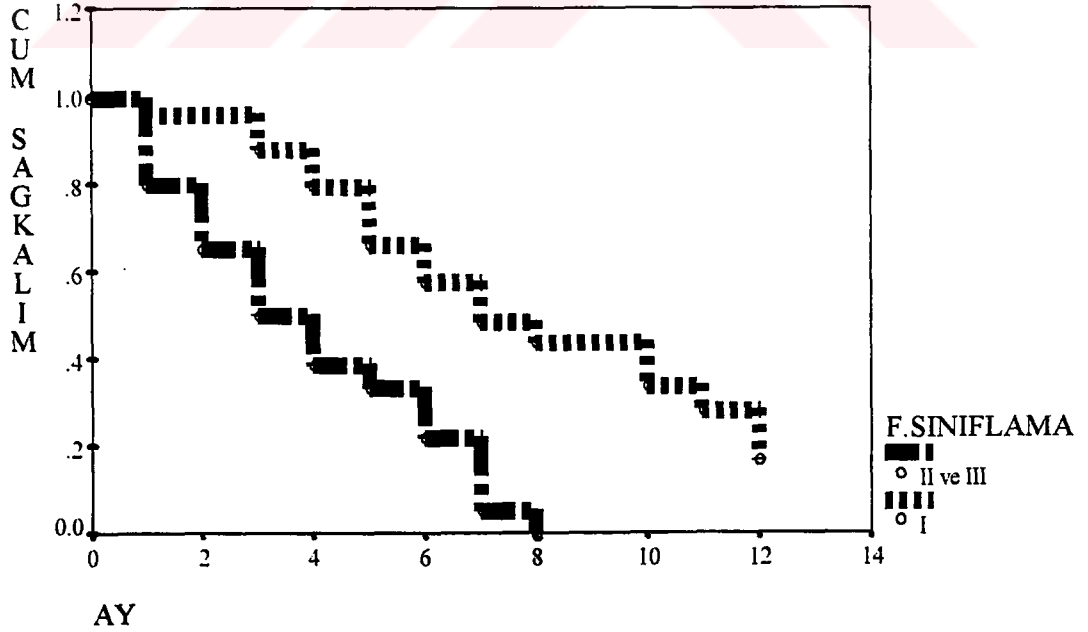
Tek metastazlı hastalarda medyan sağkalım 7 ay (1-14 ay), birden fazla metastazlı hastalarda ise medyan sağkalım 5 ay (1-13 ay) dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank=0.5 sd=1 P=0.45).

RT öncesi yapılan fonksiyonel sınıflamada 25 hasta I, 15 hasta II ve 5 hasta III olarak tespit edilmiştir. RT öncesi fonksiyonel sınıflamaya göre medyan sağkalım fonksiyonel sınıflaması I olan hastalarda 7 ay (1-14 ay), fonksiyonel sınıflaması II olan hastalarda 4 ay (1-7 ay), fonksiyonel sınıflaması III olan hastalarda 3 ay (1-8 ay) olarak bulunmuştur (Şekill).



Şekil I: Foksiyonel sınıflamaya göre sağkalım.

Sağkalım eğrileri ikişerli olarak karşılaştırıldığında I ile II ve III arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken (Log Rank=13,98 sd=1 P=0,0002), II ile III arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Log Rank=0,51 sd=1 P=0,47) (Şekil II).



Şekil II: Fonksiyonel sınıflaması I olanlarla II-III olanların sağkalım eğrileri

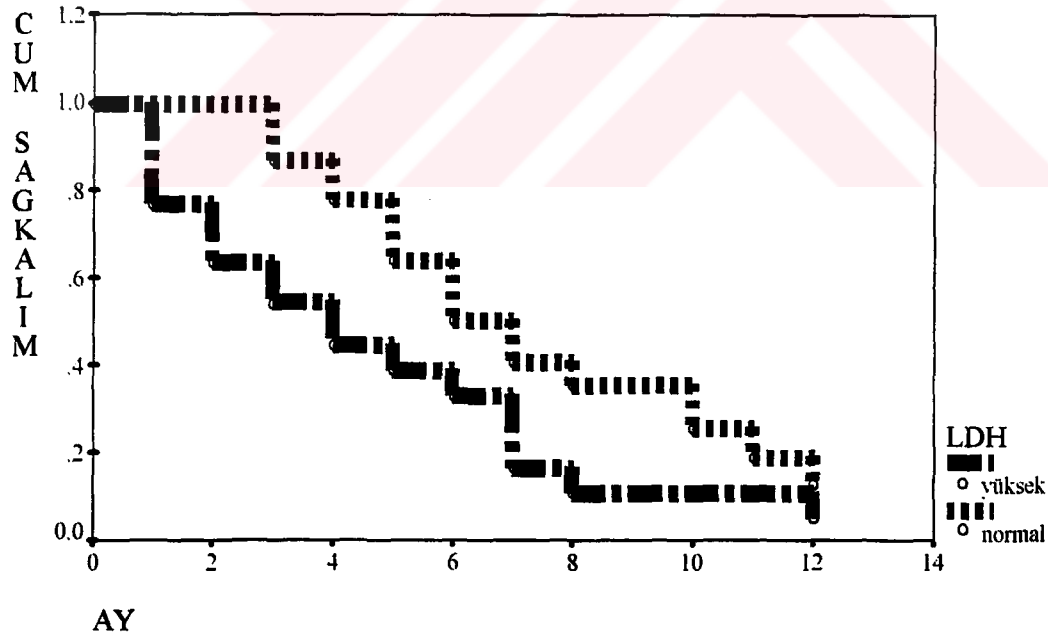
RT öncesi yapılan kan biyokimya tetkiklerinde özellikle LDH, AP ve GGT değerlerine bakılmıştır. Buna göre hastaların dağılımı tablo XIV'de gösterilmiştir.

Tablo XIV: biyokimya değerlerine göre hastaların dağılımı

	NORMAL		YÜKSEK		TOPLAM
	n	(%)	n	(%)	n
LDH	23	(51,2)	22	(48,8)	45
AP	39	(86,6)	6	(13,4)	45
GGT	4	(8,9)	41	(91,1)	45

n: Hasta sayısı

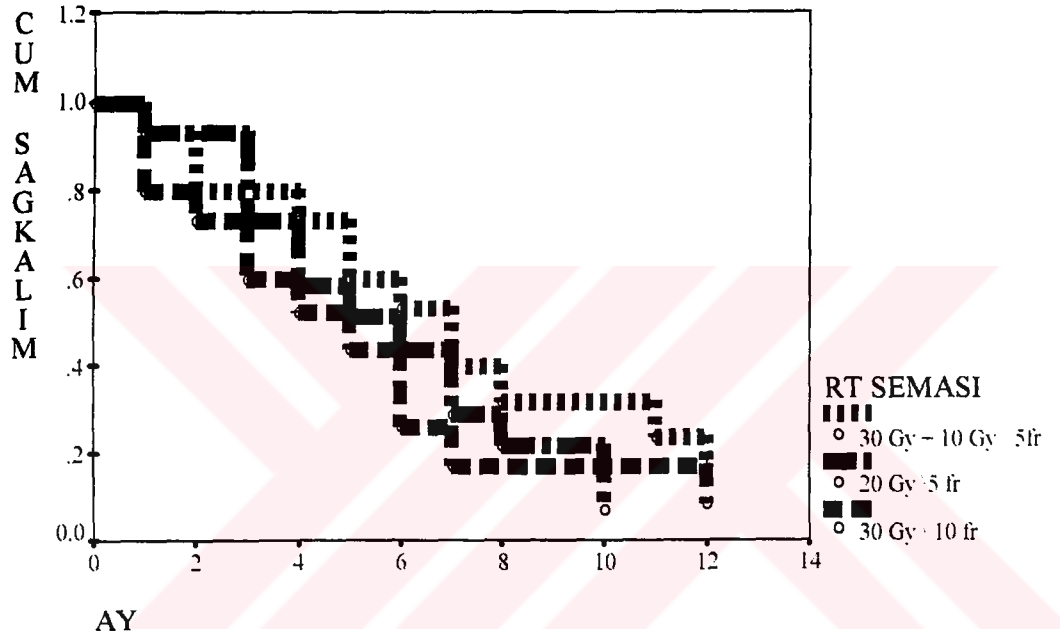
LDH değerine göre hastaların sağkalımları incelendiğinde; LDH değeri normal olan hastalarda medyan sağkalım 7 ay iken (3-17 ay), LDH değeri yüksek olan hastalarda medyan sağkalım 4 ay (1-13 ay) dır. İki grubun sağkalım analizlerinin incelemesinde yine fark istatistiki anlamlı bulunmuştur (Lok Rank=4,01 sd=1 P= 0.04). (Şekil III).



Şekil III: LDH'ya göre sağkalım

RT şemalarına göre hastaların sağkalımı karşılaştırılmıştır. Buna göre A grubuna giren hastalardan 12 ay sonunda 3 hasta hayatta kalmış olup grubun

sağkalımı medyan 5 ay (1-14 ay) dir. B grubundaki hastalarda 12 ay sonunda 2 hasta hayatta olup grubun sağkalımı medyan 6 ay (1-10) dir. C grubunda ise 3 hasta hayatta olup medyan sağkalım 7 ay (1-13 ay) dir. Yüksek doz RT yapılan grupta diğer gruplardakilerden daha uzun sağkalım elde edilmesine rağmen aradaki fark istatistiki anlamlı değildir (Log Rank=1,62 sd=2 P= 0,44). (ŞEKİL IV). LDH'nın etkisi giderildiğinde (LDH değişkeni strata olarak alındığında) RT şemalarına göre sağkalım eğrileri arasındaki fark daha da azalmaktadır (Log Rank= 0,97 sd=2 P=0,62).



Şekil IV: RT şemalarına göre sağkalım

Uygulanan RT şemalarına göre kranyal BT ve MRG ile lokal kontrol oranları tespit edilmiştir. Hastaların 13'ünde progresyon tespit edilmiştir. Progresyon tespit edilen hastaların tedavi kollarına göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında fark bulunmamıştır ( $\chi^2=0,86$  sd=2 P=0,64) (Tablo XV).

Tablo XV: Progresyon olan ve olmayan hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı.

PROGRESYON	VAR		YOK		TOPLAM
	N	(%)	N	(%)	
A GRUBU	3	(20)	12	(80)	15
B GRUBU	5	(34)	10	(66)	15
C GRUBU	5	(34)	10	(66)	15
TOPLAM	13	(29)	32	(71)	45

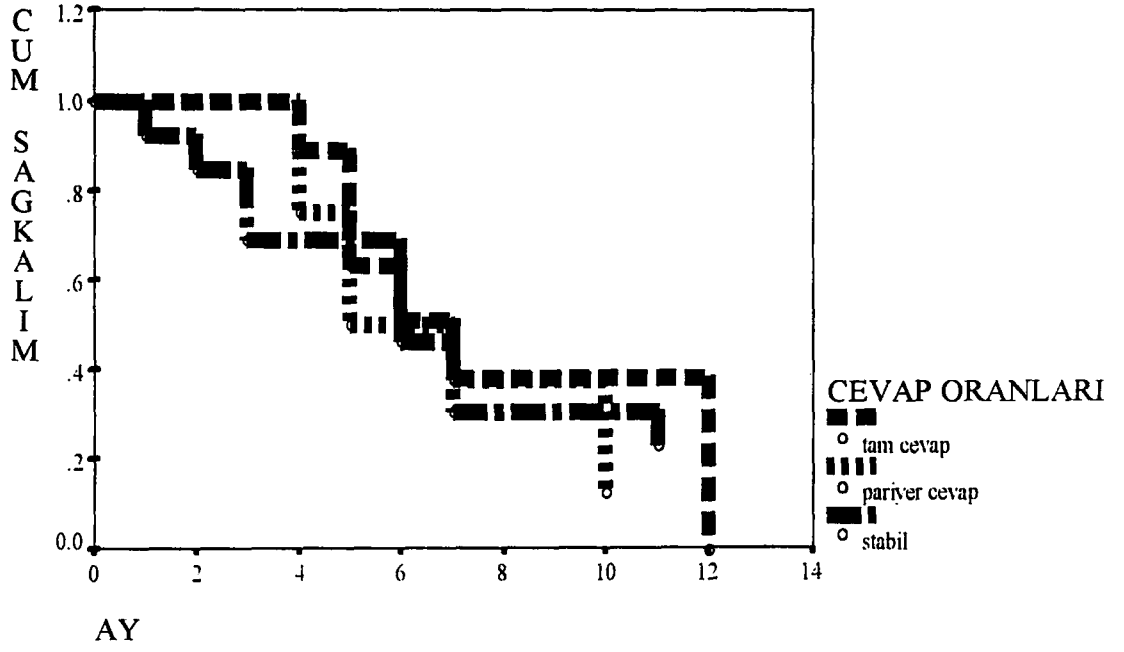
Otuzüç hastada ise radyolojik cevap değerlendirilmiş olup buna göre hastalar stabil, kısmi cevaplı ve tam cevaplı olarak ayrılmışlardır (fotoğraf I, II, III). Radyolojik değerlendirme yapılabilen hastalardan tam cevap 30 Gy RT yapılan grupta 12 hastanın 4'ünde (%33,3), 20 Gy RT yapılan grupta 10 hastanın birinde (%10), 40 Gy RT yapılan grupta ise 10 hastanın 5'inde (%50) elde edilmiştir (Tablo XVI).

Tablo XVI: RT şemalarına göre lokal kontrol

	STABİL		KİSMİ CEVAP		TAM CEVAP		TOPLAM	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>A GRUBU</b>	7	(58,4)	1	(8,3)	4	(33,3)	12	(37,4)
<b>B GRUBU</b>	3	(30)	6	(60)	1	(10)	10	(31,3)
<b>C GRUBU</b>	3	(30)	2	(20)	5	(50)	10	(31,3)
<b>TOPLAM</b>	13	(40,6)	9	(28,1)	10	(31,3)	32	(100)

Lokal cevap açısından değerlendirildiğinde kısmi ve tam cevap elde edilen hastalarla stabil olan hastalar karşılaştırıldı. Uygulanan RT modellerine göre lokal kontrol farkı istatistiksel olarak tespit edilmedi ( $\chi^2= 2,49$  sd=2 P=0,28).

Lokal kontrol oranlarına göre sağkalım analizleri yapıldığında ise stabil olan hastalarda medyan 6 ay, kısmi cevap elde edilen hastalarda medyan 5 ay, tam cevap elde edilen hastalarda ise medyan 7 ay sağkalım bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log Rank=0,34 sd=2 P=0,84) (Şekil 5).



Şekil V: Lokal kontrole göre sağkalım.

Grupların yapılan tedavilere göre maliyet hesapları yapıldığında; Hastanın ulaşım masrafları hariç, klinik şartlarımızda yapılan tedavilerin 1996 yılı itibariyle tutarı A grubuna giren hastalarda ortalama 85 milyon, B grubuna giren hastalarda 70 milyon, C grubuna giren hastalarda 99 milyon olarak hesaplanmıştır.

## TARTIŞMA

Akciğer karsinomunda beyin metastazı prognozu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir gelişmedir. Standart tedavi modalitesi RT'dir.<sup>14,17,18,31,39,40,60</sup> Seçilmiş bazı hastalarda cerrahi ana tedaviye eklenebilir.<sup>54</sup> RT fraksiyonasyonunda henüz bir konsensus yoktur.

Kranyal RT ile akut komplikasyonlar genellikle hafif veya orta derecededir. Ciddi komplikasyonlar nadiren görülür. Erken dönemde saç dökülmesi ve deskuamasyon RT süresinde ise KIBAS'a bağlı başağrısı, bulantı, kusma olabilir.<sup>31</sup> Grubumuzda da ciddi komplikasyon görülmemiştir. Başağrısının tedavi şemaları ve uygulanan RT dozlarıyla ilişkisi bulunmamıştır. Alopesi görülmesi de yüksek doz alan grupta daha fazla olmakla beraber aradaki fark istatistiki anlamlı değildir.

RT ile akciğer kanserli beyin metastazlı hastalarda metastazdan sonra medyan sağkalım Sham ve ark. 68 hastalık serisinde 6-7 hafta olarak bildirilirken<sup>20</sup>, Borguelt ve ark. tarafından yayınlanan RTOG'nin ilk iki çalışmasının sonuçlarında 16 hafta olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Fazla hasta sayılı serilerde medyan sağkalım 4-6 ay olarak bulunmuş olup (tablo XV) çalışmamızda da buna uygun olarak tüm grubun medyan sağkalımı 6 aydır.

Tablo XV: Beyin metastazlarında RT'yi takiben sağkalım

Seriler	Hasta sayısı	Medyan sağkalım(ay)	1 yıllık sağkalım(%)
Order 1968 <sup>38</sup>	108	6	16
Nisce 1971 <sup>18</sup>	376	6	16
Borgelt 1980 <sup>8</sup>	1812	4	—
Egava 1986 <sup>6</sup>	254	4	—
Hoskin 1990 <sup>9</sup>	164	4	15
Nieder 1994 <sup>26</sup>	132	4	—
Şen 1995 <sup>23</sup>	103	4	—
Kaytan 1996	45	6	9,4

Sağkalımın literatür ortalamalarının üst sınırında yer alması çalışmaya nörolojik fonksiyon sınıflaması IV olan (komayı da içeren ciddi nörolojik defisid) hastaların alınmamasına ve nörolojik fonksiyon sınıflaması III olan hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

Robin ve ark. 38 hastalık serisinde adeno karsinomda medyan sağkalım 7.5 ay iken yassı epitel hücreli karsinomda 4 aylık medyan sağkalım bildirilmiş, aradaki fark istatistiki anlamlı bulunmamıştır.<sup>32</sup> Egava ve ark. serisinde de adeno karsinomda 4.3 ay olan medyan sağkalım yassı epitel hücreli karsinomda 2.7 ay, küçük hücreli karsinomda 2.3 ay, büyük hücreli karsinomda 2.7 ay olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Altay ve ark. 195 hastalık serisinde ise epidermoid karsinomun medyan sağkalımı diğer histopatolojik alt tiplerde daha fazla bulunmuştur.<sup>22</sup> Çalışmamızda da istatistiki anlamlılık seviyesine ulaşmasa da adeno karsinomda daha uzun sağkalım elde edilmiştir (adeno karsinomda 7 ay, yassı epitel hücreli karsinomda 4 ay).

Metastazın yalnız beyinde olmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi Devita ve ark. çalışmalarında ortaya konulmuştur.<sup>30</sup> RTOG'nin çalışmalarının değerlendirilmesinde de beyin dışında metastaz olmaması iyi prognostik faktör olarak bildirilmiştir.<sup>61,63</sup> Robin ve ark. serisinde de yalnız beyin metastazlarında medyan sağkalım 9,8 ay, beyin dışı metastazı da olan hastalarda medyan sağkalım 2,7 aydır.<sup>32</sup> Bununla beraber Chatana'nın 69 hastalık primerini akciğer karsinomlu hastaların oluşturduğu serisinde beyin dışı metastaz olup olmasının sağkalım üzerine istatistiki anlamlı etkisi yoktur. Çalışmamızda da aynı şekilde fark istatistiki anlamlı olmasa da metastazın yalnız beyinde olduğu vakalarda sağkalım daha uzundur (6 aya karşın 4 ay).

Akciğer karsinomu tanısı sırasında beyin metastazı saptanan veya ilk semptom beyin metastazına ait olup tanısı bu şekilde konan hastalarda hastalığın daha agresif seyirli olduğu ve sağkalımın daha kısa olabileceği düşünülebilir. RTOG'nin çalışmasında primeri akciğer dışı olan beyin metastazlarında metastazın tanısı sırasında, tanıdan 6 ay-2 yıl sonra ve 2 yıldan daha uzun süre sonra ortaya çıkması sağkalımı etkilemiştir (14 hafta, 18 hafta, 27 hafta). Bununla beraber primer

akciğer kanseri olan grupta metastaz çıkış süresi metastazdan sonraki sağkalım üzerinde rol oynamamıştır.<sup>63</sup>

Beyin metastaz çıkış süresinin sağkalım üzerindeki rolünü araştıran bir diğer çalışmada tanı ile metastaz çıkış süresi arasında 180 gün veya daha az süre olmasıyla, 180 günden fazla süre olmasının önemli olmadığı görülmüştür.<sup>25</sup> Şen ve ark.'nın çalışmasında da tanıda beyin metastazı saptanan akciğer kanserli hastalarda 5,2 ay sağkalım gözlenirken, tanıdan sonra metastaz gelişen hastalarda 5,8 ay sağkalım tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Çalışma sonuçlarımız da bu açıdan literatüre uygun olup metastaz çıkış süresinin metastazdan sonraki sağkalım üzerindeki rolü istatistiki açıdan anlamlı değildir.

Beyin metastazının tek veya multipl olması başlangıçtaki tedavi yaklaşımını etkiler. Franchin ve Ark.'nın<sup>5</sup> aynı tedavi modalitesinin uygulandığı (akselere split course) tek ve multipl metastazlı hastalarda medyan sağkalım sırasıyla 20,7 hafta ve 21,4 hafta bulunmuştur. Aradaki fark istatistiki anlamlı değildir ( $p=0.5$ ). Yine Chatani ve ark. konvansiyonel RT uyguladıkları tek veya multipl metastazlı hastaların medyan sağkalımları arasında anlamlı farkı bulmamışlardır.<sup>25</sup> Çalışmamızda tek metastaz olan hastalarda medyan sağkalım multipl metastazlı hastalardan daha uzun bulunmuştur. Ama fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P=0,45$ ).

RTOG çalışmalarının değerlendirilmesinde ise primer hastalığın kontrolde olup olmaması prognostik faktörlerden biri olarak bulunmuş ve primer tümör kontrolde olan hastalarda 4.9 ay, aktif hastalık olan grupta ise 3.1 aylık sağkalım bildirilmiştir.<sup>31,60</sup> Çalışmamızda lokal hastalığı remisyonunda olan hastalarda aktif hastalık olan gruba göre daha iyi sağkalım görülmekle beraber (5 ay -7 ay) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,39$ ). İstatistiki anlamlı fark bulunmaması hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

Beyin metastazlı hastalarda RTOG çalışmaları sonucunda da bildirilen en önemli prognostik faktör hastanın performans durumudur.<sup>8,62,63</sup> Çalışmada hasta performansını belirtmek için ilk defa Order ve ark. 1968'de tanımladıkları fonksiyonel sınıflama kullanılmıştır.<sup>38</sup> Fonksiyonel sınıflaması IV olan hastalar çalışmaya

alınmamış ve I,II ve III fonksiyonel sınıflamaya sahip hastalar değerlendirilmiştir. Buna göre fonksiyonel sınıflaması I olan hastaların sağkalımı diğer iki gruba göre istatistiki anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. II ve III fonksiyonel sınıflaması olan hastalar arasında ise istatistiki anlamlı sağkalım farkı tespit edilmemiştir. Çalışmamızda incelenen prognostik faktörlerden istatistiki anlamlılık derecesi en yüksek olan RT öncesi nörolojik fonksiyonel sınıflamadır. Kurtz ve ark.'nın serisinde de nörolojik fonksiyonel sınıflaması IV olan hastalar çalışma dışı bırakıldığında primeri akciğer kanseri olan hastalar arasında sağkalıma etkili tek prognostik faktör fonksiyonel sınıflama olarak bulunmuştur.<sup>63</sup>

Chatani ve ark. 1980-1984 yılları arasında yaptıkları beyin metastazları üzerindeki prospektif randomize çalışmada sağkalım üzerinde rol oynayan en önemli faktörlerden birinin LDH seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>25</sup> Bunun üzerine 1985-1992 yılları arasında yaptıkları çalışmada LDH seviyesinin normal ve yüksek olmasına göre hastalar randomize edilmiştir. 30 Gy /10 fr RT uygulanan grupta normal LDH'lı hastalarda 5,4 ay sağkalım elde edilmesine karşın, yüksek LDH seviyesi olan hastalarda 3,4 ay sağkalım bulunmuştur<sup>69</sup> (aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır). Çalışmamızda da LDH seviyesine göre hastalar incelendiğinde LDH'sı yüksek olan hastalarda daha kısa sağkalım tespit edilmiştir (4 ay-7 ay). LDH'sı normal ve yüksek olan hastalar arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04).

Sonuç olarak incelenen prognostik faktörlerden en önemli olanı fonksiyonel sınıflama, ikincisi de LDH olarak bulunmuştur.

Beyin metastazlarının RT' sinde fraksiyonasyonun rolü 1970'li yıllardan beri araştırılmakta ve çeşitli RT modelleri kullanılmaktadır. Fraksiyonasyonu sistematik ve inkrementalist olarak araştıran RTOG çalışmaları halen sürmektedir.

İlk çalışmalarında 4 randomizasyon kolu yapılmış ve RT uygulanmıştır. Burada doza veya fraksiyon büyüklüğüne bağlı olarak sağkalımda fark gözlenmemesi üzerine II. çalışma başlatılarak daha kısa süreli RT rejimleri çalışmaya dahil edilmiştir.<sup>8</sup> Bu çalışmalarla eş zamanlı olarak tek veya iki fraksiyonda yüksek doz RT uygulanan tedavi modelleri de çalışılmıştır.<sup>62</sup> Bu çalışmaların sonucunda fraksiyonasyonun

sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yapmadığını ortaya koymuşlardır. Bununla beraber progresyonsuz geçen süre tek veya iki fraksiyonda yüksek doz RT uygulanan tedavi modellerinde daha kısa olarak bulunmuştur. İyi prognostik faktörler belirlenerek seçilen hasta gruplarında ise uygulanan yüksek doz RT sağkalımında anlamlı uzamaya yol açmamıştır. RTOG'nin 1971-1979 arasındaki çalışmaları Tablo XVI da özetlenmiştir.

**Tablo XVI: RTOG'nin beyin metastazı tedavisindeki çalışmaları**

Çalışmalar	Hasta sayısı	Doz/Fraksiyon	Medyan sağkalım (hafta)
I. Çalışma(1971-1973) <sup>8</sup>	910	30 Gy/10 fr	21
		30 Gy/15 fr	18
		40 Gy/15 fr	18
		40 Gy/20 fr	16
II. çalışma(1973-1976) <sup>8</sup>	902	20 Gy/5 fr	15
		30 Gy/10 fr	15
		40 Gy/15 fr	18
III. çalışma <sup>62</sup>	59	10 Gy/1 fr	15
		12 Gy/2 fr	13
IV. çalışma(1976-1979) <sup>63</sup>	255	50 Gy/20 fr	18
		30 Gy/10 fr	17

Bu çalışmaların sonuçlarında 20 Gy/5 fr ve 30Gy/10fr tedavi rejimleri önerilmiştir.

Konvansiyonel RT çalışmalarının dışında günde iki kez RT ile toplam RT süresinin kısaltılması amaçlanmış ve total kranyum sonrası sınırlı alandan ek doz verilmesi düşünülmüştür. Bu konuda Sause ve ark'nın çalışmasında<sup>7</sup> günde iki kez 160 cGy ile 32 Gy total kranyum RT sonrasında sınırlı alandan boost tedavisi uygulanmıştır (toplam 48 Gy, 54,4 Gy, 64 Gy, 70,4 Gy). Sonuçta boost dozu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamış olmakla beraber 54,4 Gy total doza çıkılan hastalarda semptomlarda düzelmelerin daha iyi olduğu ve toksisitenin fazla olmadığı belirlenerek 30 Gy ile 54,4 Gy dozlarını karşılaştırmak amacıyla faz III çalışma başlatılmıştır.

RT lokal cevabının sağkalıma etkisini araştıran Nieder ve ark.<sup>70</sup> çoğunluğunu (%62,8) akciğer karsinomlu hastaların oluşturduğu 78 hastalık çalışmada 30 Gy/10 fr (39 hasta), 40 Gy/20 fr (29 hasta) ve 40 Gy sonrası 10 Gy/5 fr (7 hasta) ile 20 Gy/10 fr (13 hasta) boost yapılan grupları karşılaştırmışlardır. Sağkalım ve progresyonsuz süre açısından arada fark bulunmazken lokal kontrol yüksek doz RT yapılan grupta daha iyi olarak ortaya çıkmıştır. Lokal kontrole göre sağkalım analizi yapıldığında ise tam yanıt alınanlarla kısmi yanıt alınan hastalar arasında ve kısmi yanıt alınan hastalarla yanıt alınmayan hastalar arasında sağkalım farkı görülmezken tam yanıt alınan hastalarla yanıt alınmayan hastalar arasındaki sağkalım farkı istatistiki olarak anlamlıdır (P=0,01). Çalışmamızda ise lokal kontrol üzerinde uygulanan RT şemasının rolü gözlenmemiş ve lokal kontrole göre sağkalım analizinde de cevap oranları ve sağkalım arasında istatistiki anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Beyin metastazlarının palyatif tedavisinde RT fraksiyonasyonu ve farklı RT rejimleri çalışmalarının dışında radyoduyarlılaştırıcılarla yapılan çalışmalar gündemdedir. Bu konuda RTOG'nin gerek Misonidazol gerekse bromodeoksiüridin ile yaptığı çalışmalarda (RTOG 7916<sup>67</sup>, RTOG 89-05<sup>71</sup>) radyoduyarlılaştırıcıların da sağkalım ve lokal kontrol üzerinde istatistiki anlamlı fark yaratmadığı bildirilmekle beraber çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda 20 Gy/5 fr- 30 Gy/10 fr- 30 Gy/10 fr+10 Gy/5 fr RT şemalarının uygulamasında tedavi kollarında hastaların dağılımı homojendir. Hasta özellikleri üç kolda da birbirine yakındır. Bu durumda uygulanan RT şemalarına göre sağkalım farkı gösterilememiştir. 30 Gy/10 fr RT şemasında 5 aylık sağkalım bulunurken 20 Gy/5 fr tedavi şemasında 6 aylık medyan sağkalım tespit edilmiştir. Sınırlı alandan ek doz verilerek 40 Gy/15fr RT uygulanan tedavi şemasında ise sağkalımdaki yükseklik (medyan 7ay) diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı değildir. RTOG çalışmalarının ışığında yüksek doz RT'nin ancak iyi prognostik faktörlere sahip hastalarda (performans statusu >70, primer tümör kontrolde, 60 yaş altında ve beyin dışı metastaz olmadığı) denenmesi uygun görülmüştür.

Çalışmamızda fraksiyonasyonun lokal kontrol ve sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır. Literatür sonuçlarında akciğer karsinomlu beyin metastazlarında fraksiyonasyonun tedavi sonuçlarını istatistiki olarak değiştirmediğini bildirmektedir. Uygulanan tedavi modaliteleri, tedavi seğimi konusunda başka hususların da göz önüne alınmasını düşündürebilir. Toplam tedavi süresi, hastane ziyareti veya kalış süresi, tedavinin ekonomik portresi bu açıdan dikkate alınacak hususlardır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre daha kısa süreli tedavilerin sağkalım ve lokal kontrolü istatistiki olarak etkilemediği gözönüne alınırsa yaşam kalitesi ve toplam maliyet açısından alternatif olduğu ifade edilebilir.



EK I

HASTA ADI-SOYADI:

PROTOKOL NO :

YAŞ-CİNS :

AKCİĞER KARSİNOMU LOKALİZASYONU:

HİSTOPATOLOJİ :

EVRE (TNM) :

AKCİĞER KARSİNOMUNUN DAHA ÖNCE YAPILAN TEDAVİSİ:

1. CERRAHİ 2. CERRAHİ+RT 3. CERRAHİ+RT+KT 4. RT 5. RT+KT 6. KT

BEYİN METASTAZI SAPTANMA TARİHİ:

1. BAŞVURUDA 2. TANIDAN SONRA (AY)

METASTAZ SAPTANDIĞINDA AKCİĞERİN DURUMU:

1. REMİSYONDA 2. AKTİF HASTALIK

METASTAZ SAYISI: 1. TEK MULTİPL

METASTAZ LOKALİZASYONU:

RT ÖNCESİ FONKSİYONEL SINIFLAMA: I II III

RT ÖNCESİ BİYOKİMYA: 1. LDH (NORMAL-YÜKSEK) 2. AP (NORMAL-YÜKSEK)  
3. GGT (NORMAL-YÜKSEK)

RT BAŞLAMA TARİHİ:

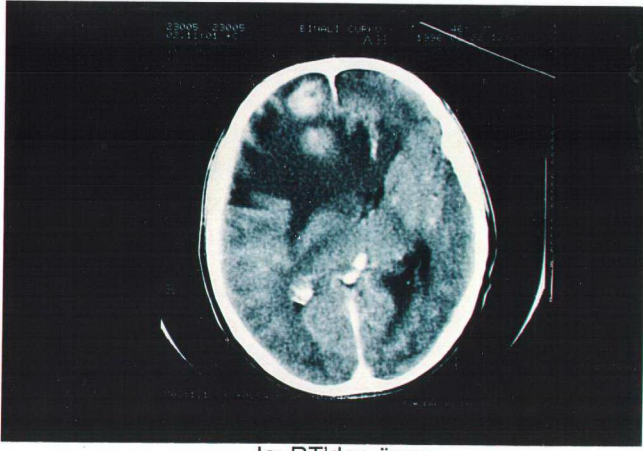
RT ŞEMASI: 1.30 Gy/10 fr/2 hafta 2.20 Gy/5 fr/1 hafta  
3.30Gy/10 fr/2 hafta+10 Gy/5 fr/ 1 hafta

RT BİTİŞ TARİHİ:

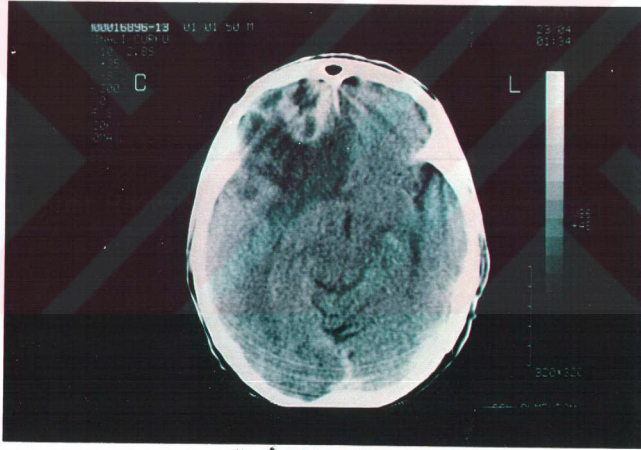
ANTİKONVULSİF TEDAVİ: 1. VAR 2.YOK

AKUT YAN ETKİLER: 1. BULANTI-KUSMA 2. BAŞAĞRISI  
3. KONVÜLSİYON 4. NÖROLOJİK DEFİSİD  
5. YORGUNLUK 6. ALOPESİ 7. ERİTEM

I. KONTROL: FONKSİYONEL SINIFLAMA  
NÖROLOJİK MUAYENE  
STEROİD DOZU

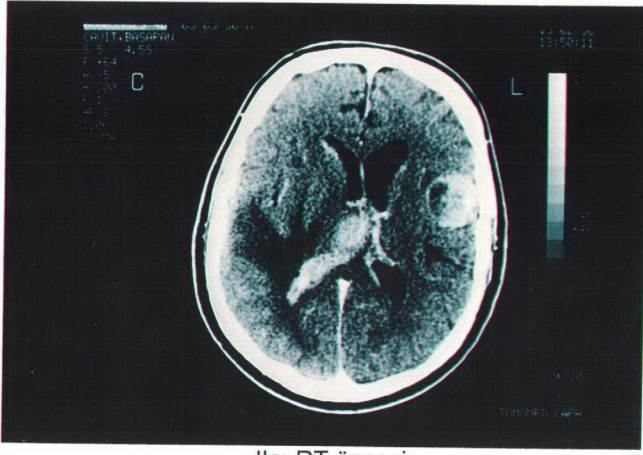


la: RT'den önce.

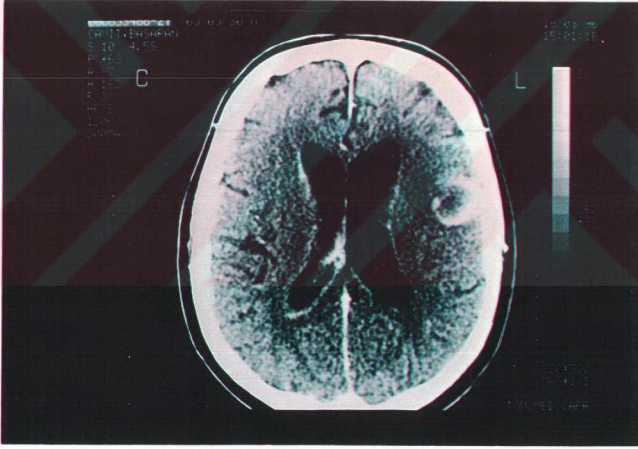


lb: RT'den 1 ay sonra.

Fotoğraf I: Radyolojik olarak RT'ye cevapsız hastanın BT kesitleri (a-b).

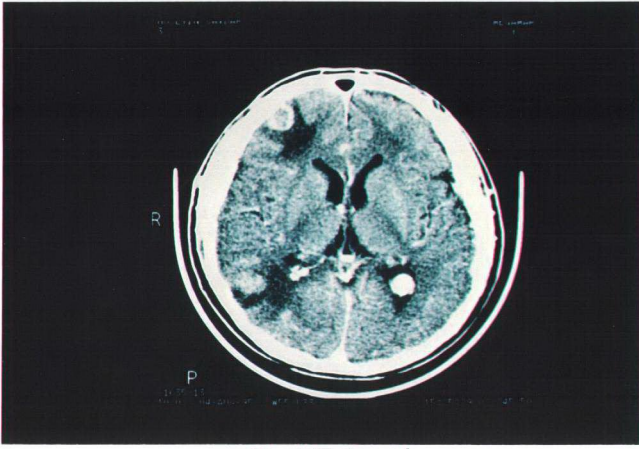


IIa: RT öncesi.

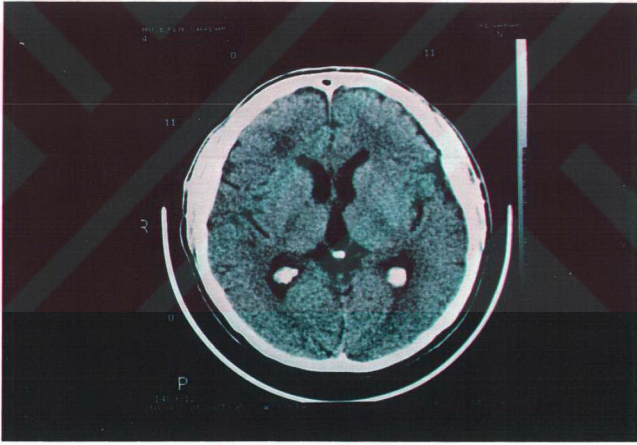


IIb: RT'den 1 ay sonra.

Fotoğraf II: Radyolojik olarak RT'ye kısmi cevap veren hastanın BT kesitleri (a-b).



IIIa: RT öncesi



IIIb: RT'den 1 ay sonra.

Fotoğraf III: Radyolojik olarak RT'ye tam yanıt veren hastanın BT kesitleri (a-b).

## SONUÇ-ÖZET

Mayıs 1995-mayıs 1996 arasında İ.Ü. Onkoloji Enstitüsünde akciğer karsinomlu beyin metastazlı hastalarda prospektif randomize faz III bir çalışma yapılmıştır. Kırkbeş hastayı içeren çalışmada hastalar üç RT şemasına göre randomize edilerek kranyal RT'ye alınmışlardır. Buna göre 15 hastaya toplam iki haftada 10fr'da 30 Gy, 15 hastaya bir haftada 5fr'da 20 Gy, 15 hastaya üç haftada 15fr'da 40 Gy RT yapılmıştır.

Gruplar arasında lokal kontrol ve sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde nörolojik fonksiyonel sınıflamanın ve LDH değerinin sağkalımı etkilediği, histopatoloji, beyin metastazının saptanma tarihi, metastaz saptandığında akciğerin durumu, tek veya multipl metastaz olması ve uygulanan RT şemalarının sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur.

## KAYNAKLAR

- 1 Figlin RF, Holmes EC, Turrisi AT. Neoplasms of the lung, plevra and mediastinum. In: Haskell CM, ed. Cancer Treatment Fourt edi. 1995: 385--411.
- 2 Komaki R, Cox JD, Stark R. Frequency of brain Metastasis in Adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung: Correlation with survival.Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1983; 9: 1467-1470.
- 3 Emami B, Perez CA. Lung. In: Perez CA, Brady L, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology sec. edi. 1992: 806-831.
- 4 Hansen HH, Muggia M. Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bone marrow examination and peritonoscopy. Cancer 1972; 30: 1395-1401.
- 5 Franchim G, Minatel E, Roncadin M. et al. Accelerated split course regimen in the treatment of brain metastases. Radiother. and Oncol. 1988; 12: 39-44.
- 6 Egawa S, Tukiyaama i, Akine Y. et al. Radioherapy of Brain Metasteses. int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.1986; 12: 1621-1625.
- 7 Sause WT, Scott C, Krisch R. ve ark. Phase I/II trial accelerated fractionation in Brain metastases Rtoc 85-28. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.1993; 26: 653-657.
- 8 Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al. The palliation of the first two studies by the radiation therapy oncology grup. Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1980; 6: 1-9.
- 9 Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. The influence of extent and lokal management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19: 111-115.
- 10 Harwood AR, Simpson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: A randomized prospective clinical trial. Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1977; 2: 1091-1094.
- 11 Turalba CIC, El-Mahdi AM, Peeples WJ. Palliatif irradiation of brain metastases. Acta Radiologica Oncology 1980; 19: 335-341.
- 12 Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN. et al. Multipl brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. J.Clin.Oncol. 1993; 11:369-373.

- 13 D'elia F, Bonucci I, Biti P, Pirtoli L. Different fractionation schedules in radiation treatment of cerebral metastases. *Acta Radiologica Oncology* 1986; 25: 181-184.
- 14 Hindo WA, Detrana FA, Lee MS, Hendrickson FR. Large dose increment irradiation in treatment of cerebral metastases. *Cancer* 1970; 26: 138-141.
- 15 Shehata WM, Hendrickson FR, Hindo WA. Rapid fractionation technique and re-treatment of cerebral metastases by irradiation. *Cancer* 1974; 34: 257-261.
- 16 Young DF, Posner JB, Chu F, Nisce L. Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: Result and complications. *Cancer* 1974; 34: 1069-1076.
- 17 Hendrickson FR. The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1977;2: 165-168.
- 18 Nisce LZ, Hilaris BS, Chu FCH. A review of experience with irradiation of brain metastasis. *Radiology* 1971; 111: 329-333.
- 19 Hoskin PJ. Changing trends in palliative radiotherapy. In: Tobias J, ed. *Current Radiation Oncology*. 1994: 342-361.
- 20 Sham JST, Lau WH, Tung Y. Radiotherapy of brain metastases from carcinoma of the bronchus. *Clinical Radiology* 1989; 40: 193-194.
- 21 Şen M, Demiral A, Osma E ve ark. Beyin metastazında prognostik faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994; 9: 1537.
- 22 Altay R, Dinçbaş F, Koca S, Sübütay B. Akciğer kanseri beyin metastazlarında radyoterapi sonuçları. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994; 9 : 1538
- 23 Şen M, Alanyalı H, Çetingöz A ve ark. Beyin metastazı yapmış akciğer kanserinde prognostik faktörler( DEAKG). *Türk Onkoloji Dergisi* 1995;10:73
- 24 Newman SJ, Hansen BS. Frequency, diagnosis and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 492-496.
- 25 Chatani M, Teshima T, Hata T. ve ark. Whole brain irradiation for metastases from lung carcinoma. *Acta Radiol.Oncol.* 1985; 24: 311-314.
- 26 Nieder C, Niewald M, Schnabel K. Strahlentherapie von himmetastasen des bronchialkarzinoms. *Strahlentherapie und Onkologie* 1994; 170: 335-341.
- 27 Fishman RA, Brain edama. *N. Eng. J. Med.* 1975; 293: 707-711.

- 28 Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 1985; 35: 219-226.
- 29 Bomford CK. In: Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB, eds. *Cancer of The Lung. Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy. fifth edi.* 1994: 361-382.
- 30 Wright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 1993: 2170-2185.
- 31 Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1992; 23: 229-238.
- 32 Robin E, Bitran JD, Colomb HM. et al. Prognostic factors in patients with non small cell bronchogenic carcinoma and brain metastases. *Cancer* 1982; 49: 1916-1919.
- 33 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.
- 34 Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases results and effects of re-irradiation. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1988; 15: 433-437.
- 35 Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Röntgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954; 7: 682-688.
- 36 West J, Maor M. Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1980; 6: 11-15.
- 37 Fishman RA. Steroids in the treatment of brain edema. *N.Eng. J. Med.* 1982; 306: 359-360.
- 38 Order SE, Hellman S, Von Essen CF et al. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastases. *Radiology* 1968; 91: 149-153.
- 39 Chu FCH, Hilaris BB. Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases. *Cancer* 1961; 14: 577-581.
- 40 Coia LR, Aaronson N, Linggood R et al. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1992; 23: 223-227.
- 41 Potchen EJ, Schonbein WR, Harris Gi. Radiologic approaches to the diagnosis of cerebral metastasis. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1977; 2: 173-178.
- 42 Sze G, Milaro E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: Comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced. *Am. J. Neuroradiol.* 1990; 11: 785-791.

- 43 Sculier JP, Feld R, Evans WF. et al. Neurologic disorders in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 2275-2283.
- 44 Baglan RJ, Marks JE. Comparison of symptomatic and prophylactic irradiation of brain metastases from oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1981;47: 41-45.
- 45 Choi CH, Carey RW. Small cell anaplastic carcinoma of lung Reappraisal of current management. *Cancer* 1976; 37: 2651-2657.
- 46 Hornback NB, Einhorn L, Shidnia H. et al. Oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1976; 37: 2658-2664.
- 47 Komaki R, Cox JD. The lung and thymus. In: Cox JD, ed. *Radiation Oncology. Rationale, Technique, Results.* 1994: 320-347.
- 48 Nugent JL, Bunn PA, Mathews MJ. et al. CNS Metastases in small cell Bronchogenic carcinoma. Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; 44: 1885-1893.
- 49 Gutin PH. Corticosteroid therapy in patients with cerebral tumor: Benefits, mechanisms, problems. *Semin. Oncology* 1975; 2: 49-56.
- 50 Wilson CB. Brain metastases: The basis for surgical selection. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1977;2: 169-172.
- 51 Winston KR, Walsh JW, Fischer EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. *Cancer* 1980; 45: 2639-2645.
- 52 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N.Eng. J. Med.* 1990; 322: 494-500.
- 53 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP. et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastases. *Cancer* 1996; 78: 1470-1476.
- 54 Katz HR. The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1981;7: 897-906.
- 55 Posner JB. Surgery for metastases to be brain. *N. Eng. J. Med.* 1990; 322: 544-545.
- 56 Hankins J, Miller J, Saleman M, Ferraro F. Surgical management of lung cancer with solitary cerebral metastases. *Annals. Thorac.surg.* 1988; 46: 24-28.
- 57 Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung. *Cancer* 1986; 58: 641-649.
- 58 Smalley SR, Schray MF, Laws ER. et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: Association with pattern of failure and survival. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1987; 13: 1611-1616.

- 59 Sarma DP, Weilbaecher TG. Long-term survival after brain metastasis from lung cancer. *Cancer* 1986; 58: 1366-1370.
- 60 Hendrickson FR. Comment. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1977;2: 179-180.
- 61 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1989; 16: 669-673.
- 62 Borgelt B, Gelber R, Larson M et al. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the RTOG. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1981; 7: 1633-1638.
- 63 Kurtz JM, Gelber R, Brady LW et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1981; 7: 891-895.
- 64 Sturm V, Kober B, Höver KH. et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear acceleratör. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1987; 13: 279-282.
- 65 Lucas GL, Luxton G., Cohen D. et al. Treatment results of stereotactic interstitial brachytherapy for primary and metastatic brain tumors. *Int.J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 1991; 21: 715-721.
- 66 Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY. Ve ark. Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear acceleratör: a Study of early and late effects. *Radiother. and Oncol.* 1990;17: 311-321.
- 67 Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K et al. A randomize phase iii protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 53-58.
- 68 Galicich JH, sundaresan N, Arbit E. et al. Surgical treatment of single Brain metastasis factors associated with survival. *Cancer* 1980; 45: 381-386.
- 69 Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlentherapie und Onkologie* 1994; 170: 155-161.
- 70 Nieder C, Berberich W, Nestle U. et al. Relation Between local Result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; 33: 349-355.
- 71 Phillips TL, Scott CB, Leibel Sa et al. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: Report of RTOG trial 89-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 339-348.