

Beyin Metastazlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Serap AKYÜREK*, Özden ALTUNDAĞ**, Banu YAĞMURLU***, Kadri ALTUNDAĞ****

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

** MD Anderson Kanser Merkezi, Houston, USA

*** Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

**** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Beyin metastazları, en sık görülen beyin tümörleridir. Tedavide nörolojik fonksiyonları koruyarak palyasyon sağlamak hedeflenir. Beyin metastazlarında tüm beyin radyoterapisi standart tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte teknolojik gelişmelere bağlı olarak cerrahi girişim ve metastatik bölgelere stereotaktik radyocerrahi ile lokal yüksek doz radyoterapi vermek mümkün olabilmektedir. Bu derlemede, beyin metastazlarında dört ana tedavi yaklaşımı; tüm beyin radyoterapisi, cerrahi, radyocerrahi ve kemoterapinin yeri tartışılmıştır..

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazları, Radyoterapi, Kemoterapi, Cerrahi

ABSTRACT

Current Treatment of Brain Metastases

Brain metastases are the most common form of brain cancer. Treatment is aimed at palliation of symptoms and preservation of neurologic function. Historically, conventional radiation therapy has been the mainstay of palliative treatment for brain metastases. However, additional treatment options for brain metastases have been brought about by technological advances in surgery to resect brain metastases, and stereotactic radiosurgery to focally irradiate metastases. In this review, we discussed the four main treatment modalities; whole brain radiotherapy, surgery, radiosurgery and chemotherapy.

Key Words: Brain metastases, Radiotherapy, Chemotherapy, Surgery

GİRİŞ

Beyin metastazları en sık görülen beyin tümörleri olması yanında kanserli hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Tüm kanserli hastaların yaklaşık %25'inde beyin metastazı gelişir. En sık olarak akciğer (%40-50), meme (%15-25), melanom (%5-20) ve böbrek (%5-10) tümörlerinden kaynaklanır. Beyin metastazlarının yaklaşık %80'i serebral kortekste, %15'i serebellumda ve %5'i ise beyin sapında lokalizedir (1). Hastaların yaklaşık %40-50'si baş ağrısı, %15-20'i epileptik nöbet, %40'ında ise çeşitli nörolojik bozukluklar (hemiparezi, afazi, hemianopsi vb gibi) görülür (2).

Beyin metastazlarının tedavi yaklaşımı arasında tüm beyin radyoterapisi (TBRT), cerrahi yaklaşım, radyocerrahi ve kemoterapi yer alır. Hastaların prognostik faktör özelliklerine göre tedavi seçeneklerine karar verilir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörlerin belirlenmesinin, beyin metastazlı hastalara yaklaşımda invaziv tedavi girişimleri ya da gereksiz tedavilerden kaçınılması açısından önemi vardır. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre prognoz analizlerinin yapıldığı pek çok çalışma vardır. Bunlardan birisi 1200 hasta içeren RTOG (Radiotherapy Oncology Group) çalışmasıdır. Bu çalışmada hasta verilerinin recursive partitioning analizi (RPA) yapılmış ve 3 prognostik grup belirlenmiştir (Tablo 1) (3,4).

Radyocerrahi ile tedavi edilen hastalar için ise skor indeks adı verilen başka bir prognostik analiz kullanılmaktadır. Belirlenen 5 prognostik faktör (yaş, KPS, ekstrakranial hastalık varlığı, beyin metastazlarının sayısı ve en büyük beyin metastaz volümü) skorlanmış ve skorların toplamı ve sağkalım ilişkilendirilmesi ile 3 ayrı prognostik grup tanımlanmıştır (Tablo 2) (5,6).

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tüm Beyin Radyoterapisi (TBRT)

Multipl beyin metastazlarında, nörolojik semptomların kontrol altına alınması ve progresyonun önlenmesinde standart tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak kabul edilen fraksiyon şeması 30Gy/10 fraksiyon şeklindedir. 50Gy/20 fraksiyon veya akselere hiperfraksiyone şemaların bir üstünlüğü gösterilememiştir (7,8). Daha kısa TBRT'i (12 Gy/2 fraksiyon) ile konvansiyonel RT şemasının (30 Gy/10 fraksiyon) karşılaştırıldığı randomize çalışmada medyan sağkalımlar benzer bulunmuştur (9). Ancak bu tür çalışmalarda yaşam kalite analizi de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların nörokognitif becerilerinin de değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi

Görüntüleme ve lokalizasyon tekniklerinin gelişmesi ile beraber özellikle iyi prognostik özelliklere

Tablo 1. RPA sınıflamasına göre prognostik faktörler

	Median Sağkalım (ay)
RPA sınıf I	
KPS \geq 70, yaş < 65, primer kontrolde, ekstrakranial metastaz yok	7.1
Tek metastaz	13.5
Multipl metastaz	6
RPA sınıf II	
Sınıf I ve III e girmeyen tüm durumlar	4.2
Tek metastaz	8.1
Multipl metastaz	4.1
RPA sınıf III	
KPS < 70	2.3

Tablo 2. Radyocerrahi ile tedavi edilen beyin metastazlarında skor indeks hesaplaması ile prognostik faktörlerin sınıflaması

Skor	Yaş (yıl)	KPS	Sistemik hastalık durumu	En büyük tümör hacmi (cm ³)	Lezyon sayısı
0	≥ 60	≤ 50	Progressif	> 13	≥ 3
1	51-59	51-70	Parsiyel yanıt veya stabil	5-13	2
2	≤ 50	>70	Tam yanıt	< 5	1

Skor index prognostik faktörlere karşılık gelen değerlerin toplanması ile elde edilir. Toplam skor 1-3 ise median sağkalım 2.9 ay; 4-7 ise 7 ay; 8-10 ise 31.4 aydır

sahip hastalarda cerrahi yaklaşım giderek artmaktadır. Özellikle kitle etkisi ve obstruktif hidrosefalide cerrahi ile kısa sürede semptomatik yanıt alınabilir (10). Posterior fossa yerleşimli beyin metastazları genellikle bulantı-kusma, denge bozukluğu, obstruktif hidrosefali gibi ciddi semptomlara neden olur. Cerrahi ile kısa zamanda semptomatik iyileşme sağlanır. Tartışmalı konulardan birtanesi, birden fazla beyin metastazlı hastalara cerrahi yaklaşımla ilgilidir. Bazı araştırmacılar iyi prognostik özelliklere sahip, birden fazla beyin metastazlı hastalarda cerrahinin olumlu etkisini gösterirken, diğerleri perioperatif morbiditenin artabileceğini bildirmişlerdir (11,12).

TBRT ± Cerrahi

Bu konuda yapılmış 3 randomize çalışmanın 2 tanesinde TBRT'sine cerrahinin eklenmesi median sağkalımı iyileştirmiştir (9-10 ay vs 3-4 ay) (13,14). Bu iki çalışmadaki hastalar, genç ve ektrakranial hastalığı kontrol altında olan hastalardı. Negatif sonuç veren diğer çalışmada ise hastaların büyük kısmı aktif sistemik hastalığı olan düşük performanslı hastalardı (15). Özetle, 65 yaştan genç, KPS≥70 ve ektrakranial hastalığında son 3 aydır progresyon olmayan hastalar TBRT + cerrahi ile tedavi edilmelidir.

Cerrahi ± TBRT

Cerrahi eksizyon sonrası TBRT'sinin eklenmesinin gerekçesi, lokal tümör nüksünü ve henüz saptanmamış mikrometastazların progresyonunu önle-

mektir. Patchell ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada 95 tek beyin metastazlı olgu, cerrahi sonrası TBRT veya gözlem kolu olarak randomize edilmiştir. TBRT'sinin cerrahiye eklenmesi radyolojik olarak tümör rekürrensini önlediği ancak sağkalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir (16). İyi prognozlu (yaş <65, aktif ektrakranial hastalığı olmayan, iyi performanslı) tek beyin metastazlı hastalarda TBRT'sinin uzun-dönem yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi sonrası MRG ile takip ya da konvansiyonel fraksiyonlarda (≤2 Gy) RT önerilmektedir.

Radyocerrahi (Sterotaktik Radyoterapi)

Yüksek doz radyasyonun mutipl kobalt kaynağı (gamma knife), veya linear akseleratör (linac) ile uygulanmasıdır. Hedef volüm dışında hızlı doz düşmesi sağlanabildiğinden cerrahiye alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi olarak ulaşılması güç bölgelere rahatlıkla uygulanabilir. Ancak tümör 3-4 cm'den büyük ise veya acil kitle etkisinin giderilmesi gerekiyorsa ya da histolojik confirmasyon için cerrahi tercih edilir. Cerrahi ve radyocerrahinin karşılaştırıldığı pek çok retrospektif çalışmada median sağkalımlar benzer bulunmuştur ve lokal ve uzak rekürrensler arasında fark gözlenmemiştir (17,18). Sterotaktik radyocerrahinin avantajı hemoraji, enfeksiyon ve tümör ekilim riskinin az olması yanında düşük maliyetli olmasıdır. Öte yandan cerrahi ile de kısa zamanda kitle etkisi ortadan kaldırılarak erken yanıt alma ve patolojik tanı elde edilir.

TBRT vs Radyocerrahi

Literatürde iki tedavi yaklaşımını karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak retrospektif bir çalışmada 1-3 metastazlı olan radyocerrahi ile tedavi edilen 117 hasta, 138 TBRT alan historik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Radyocerrahi RPA grup I ve II hastalarda belirgin olarak sağkalım yararı göstermiştir (sırası ile grup I ve II için 25 vs 5 ay; 6 vs 4 ay) (19).

TBRT ± Radyocerrahi

RTOG 9508 çalışmasında 1-3 beyin metastazlı olgular TBRT'sini (37.5 Gy/15 fraksiyon) takiben radyocerrahi ve gözlem olarak randomize edilmişlerdir (20). Tek beyin metastazlı olgularda TBRT'sine radyocerrahi eklenmesi sağkalım avantajı gösterirken, 2 ve 3 beyin metastazlı olgularda radyocerrahi gerek lokal kontrol gerekse sağkalım açısından bir avantaj sağlamamıştır.

Radyocerrahi ± TBRT

Radyocerrahi sonrası TBRT uygulaması güncel tartışmalı konulardan birtanesidir. Araştırmacıların çoğu radyocerrahi sonrası TBRT'sinin gerek lokal kontrol gerekse sağkalım açısından katkısının olmadığına inanmaktadır. Randomize olmayan prospektif bir çalışmada 4 ve daha az beyin metastazlı bulunan 41 hasta radyocerrahi ile tedavi edilmiş, median sağkalım 10 ay ve lokal kontrol oranı ise %76 olarak bulunmuştur (21). Hastaların %56'sında intrakranial progresyon gelişmiş ve bunların %51'i kurtarma RT'si almıştır. Araştırmacılar %70 hastada TBRT'sinden kaçınılabileceği sonucuna varmıştır. Retrospektif başka bir çalışmada 121 beyin metastazlı hasta sadece radyocerrahi ile tedavi edilmişler, median sağkalım 8 ay, lokal kontrol oranı %87 olarak bulunmuş ve ileri yaş, düşük KPS ve primerin malign melanoma olması kötü prognoz olarak nitelendirilmiştir (22). Radyocerrahi + TBRT'sini sadece radyocerrahi ile karşılaştıran başka bir çalışmada 2 yıllık intrakranial hastalısız yaşam oranı sırası ile %60 ve %34 olarak bulunmuştur. Yine çok merkezli 569 vakalık başka bir benzer çalışmada sağkalım açısından fark görülmemiştir (23).

Özet olarak, sadece radyocerrahi ile tedavi edilen hastaların %50'sinde rekürrens gelişmektedir ve TBRT'sinin sağkalıma katkısı net değildir. EORTC tarafından yürütülen faz III randomize çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

Kemoterapi

Kan-beyin bariyeri nedeni ile beyin metastazlarında kemoterapi (KT) daha az sıklıkla başvurulan bir yaklaşımdır. Fakat son yıllarda bu sorgulanmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile kontrast tutan bir lezyon görüldüğünde bu kan-beyin bariyerinin bozulduğuna işaret etmektedir ve kemoterapiye vücudun herhangi bir yerindeki metastaz kadar yanıt verebilir. Rosner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 100 meme kanseri beyin metastazlı hasta değerlendirilmiştir. En sık kullanılan KT rejimi CFP (siklofosfamid, 5FU ve prednizon) ve CFPMV (CFP ve methotreksat, vinkristin) idi. Hastaların %50' sinde objektif yanıt alınmıştı (%10 tam yanıt, %40 parsiyel yanıt), %9 hasta stabildi. Median remisyon süresi 10 aydı (24).

Son yıllarda temozolamid üzerine araştırmalar artmaktadır. Temozolamid kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve hastalar tarafından da minimal yan etki ile iyi tolere edilebilmektedir (25). Faz II bir çalışmada parsiyel yanıt ve hastalığın stabilizasyon oranları sırası ile %4 ve %17 olarak bulunmuştur (26).. Başka bir faz II çalışmada rekürren ve progressif beyin metastazlı hastalarda parsiyel yanıt %6 ve hastalık stabilizasyonu %44 olarak bulunmuştur (27).

KAYNAKLAR

1. Delatre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 45:741-44, 1988.
2. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. J Clin Oncol 21:2529-36, 2003.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 745-51, 1997.
4. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:795-803, 1999.
5. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 1155-61, 2000.
6. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases:

- estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:218-24, 2004.
7. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1-9, 1980.
 8. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus Standard in patients with unresected brain metastases: A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:571-74, 1997.
 9. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 8:308-15, 1996.
 10. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: Diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 5:1107-15, 1987.
 11. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210-16, 1993.
 12. Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 11: 369-73, 1993.
 13. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990.
 14. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastases: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-90, 1993.
 15. 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 metastasis. *Cancer* 78: 1470-76, 1996.
 16. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Post-operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 280:1485-89, 1998.
 17. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1169-76, 2003.
 18. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: The influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14: 1085-92, 1996.
 19. Kocher M, Maarouf M, Bendel M, et al. Linear radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 180: 263-267, 2004.
 20. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boosts for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 363: 1665-72, 2004.
 21. Chitapanarux I, Goss B, Vongtama R, et al. Prospective study of stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy in patients with four or less brain metastases: incidence of intracranial progression and salvage radiotherapy. *J Neurooncol* 61: 143-49, 2003.
 22. Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 52: 1066-73, 2003.
 23. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 519-26, 2002.
 24. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 58: 832-39, 1986.
 25. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 20: 3644-50, 2002.
 26. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 12: 249-54, 2001.
 27. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 53: 259-65, 2001.

Yazışma Adresi

Serap Akyürek M. D.
MD Anderson Cancer Center
1515 Holcombe Unit No: 97
77030 Houston, TX, USA

Tel: (713) 794 5818