

Bölüm 28

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ UYGULAMALARI

Sedenay OSKEROĞLU KAPLAN¹

Beyin metastazları yetişkinlerde en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir (1). İleri evre kanser tanısı almış hastaların yaklaşık olarak %20-40' ında beyin metastazına rastlanılmaktadır (2). En sık sorumlu primer hastalıklar sırasıyla akciğer kanseri, meme kanseri, malign melanom ve kolon kanseri olarak izlenmektedir (3,4). Tüm beyin metastazı olgularının ise yaklaşık %70'i oligometastatik iken yaklaşık %40-50 si de küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) kaynaklı olmaktadır (5-7).

Kan-beyin bariyerinin birçok sistemik ajanın konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltması nedeniyle SSS birçok solid tümör için sığınak haline gelmektedir. Ayrıca görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler ile primer tümörün tanısı daha erken konulabilmekte, hastalar daha uzun yaşatılabilmekte ve sonucunda beyin metastazlarının görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Beyin metastazı gelişen bir hastada ortalama sağ kalım süresi herhangi bir müdahale ya da steroid uygulaması olmadığında yaklaşık 1-2 ay iken radyoterapi alan hastalarda 4-6 aya ulaşmaktadır (8-10). Radyoterapi ile palyasyon amaçlanan hastaların yaklaşık üçte birinde progresyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle hasta kaybı görülebilse de kalan hasta grubunda tedaviye bağlı iyileşmiş ya da stabil nörolojik durum sağlanabilmektedir (11).

Bu bölümde KHDAK kaynaklı beyin metastazlarındaki radyasyon onkolojisi güncelinde olan tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

TANI

Primerinden bağımsız olarak beyin metastazlarında öncelikli tanı aracımız kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemidir (MRG). Beyin metastazları tek ya

¹ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği oskarum@gmail.com

da ise cerrahi kavite ve varsa rezidüel tümör hedef volümü oluşturmaktadır. Bu grup hastada tümörün preoperatif dura ve venöz sinüs ilişkisine dikkat edilmelidir. Solingen ve ark. tarafından 2018' de yayınlanan postoperatif SRS kontürlama konsensusuna göre dura ile ilişkisi olan tümörlerde klinik hedef volüm (CTV) dura boyunca 5-10mm ve sinüs ilişkisi olanlarda ise <5 mm venöz sinüs boyunca genişletilmelidir. Ayrıca tüm cerrahi yol tedavi volümü de göz önünde bulundurulurken hedef volüme dahil edilmelidir.

Tedavi dozlarına tümör boyutuna göre karar verilir. Tek fraksiyonlu tedavilerde 2 cm altındaki lezyonlar 20-24Gy, 2-3 cm 18Gy ve 3-4 cm 15Gy sıklıkla kullanılan dozlar iken çok fraksiyonlu tedavilerde ise 24-30Gy/3 fraksiyon ya da 25-30Gy/5 fraksiyon sıklıkla kullanılmaktadır (30,31). Planlamada ise doz reçetelendirmesi %50-80 izodoz hattına tanımlanırken hedef volüm içindeki maksimum doz reçetelendirilen dozun %120-200' üne ulaşabilmektedir.

SONUÇ

Sistemik tedavilerdeki gelişmeler sonucu metastatik hastalardan beklenen yaşam süresinin uzaması ile beyin metastazlarına yönelik tedavi seçeneklerinin etkinliğine ilişkin beklentiler de artmaktadır. Gelişmekte olan modern radyoterapi teknolojileri ile lokal tedavide elde edilen kazanımlar, özellikle sınırlı sayıda metastatik hastalarda palyatif tedavi kalıplarından bireyselleştirilmiş multidisipliner bir yaklaşım gereksinimi yaratmaktadır. Tek ya da sınırlı sayıda asemptomatik metastatik hastalarda SRS tek başına ön plana çıkarırken yaygın metastatik hastalarda genel durum ve tümör yüküne göre TBRT +/- SRS ya da SRS yakın takip uygun tedavi seçenekleri olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases, Curr. Oncol. Rep. 2012;14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
2. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):745-751.
3. Zimm S, Wampler GL, Stablein D et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer, 1981;48:384-394.
4. Wen PY, Loeffler JS. Brain metastases. Curr Treat Options Oncol. 2000;1(5):447-458.
5. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol.1988;45(7):741-4.
6. Norden, AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. Curr Opin Neurol, 2005;18(6):654-661.
7. Rahmathulla G, Toms SA, Weil RJ. The molecular biology of brain metastasis. J Oncol. 2012;723541. doi: 10.1155/2012/723541.
8. Chin LS, Regine FW. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer; 2008.

9. Norden, AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*, 2015;18(6):654-661.
10. Ellis TL, Neal, MT, Chan MD. (2011). The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. *International journal of surgical oncology*. 2012: 952345. doi: 10.1155/2012/952345
11. Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 1995;9(11):1205-12
12. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:510-4.
13. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30:419-25.
14. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol*. 2017;3:827-31.
15. Sneed PK, Larson DA, Wara WM: Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 1996;7(3):505-515.
16. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280:1485-9.
17. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-91. doi:10.1001/jama.295.21.2483.
18. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radio-surgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
19. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after Central Nervous System Cancers 128 radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
20. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65-72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639.
21. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(4):401-9. doi: 10.1001/jama.2016.9839.
22. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, et al. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *J Clin Oncol*. 2018; 10;36(5):483-491. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
23. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429-37. doi: 10.1093/neuonc/not114.
24. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neuralstem-cell compartment during whole brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3810-6. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
25. 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*. 1990;322(8):494-500.
26. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(4):711-7.
27. Qin H, Wang C, Jiang Y, Zhang X, Zhang Y, Ruan Z. Patients with single brain metastasis from

- non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2015;21:144–52. doi: 10.12659/MSM.892405.
28. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1665–72. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
 29. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):387–95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
 30. Robin TP, Camidge DR, Stuhr K, et al. Excellent outcomes with radiosurgery for multiple brain metastases in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(5):715–720. doi: 10.1016/j.jtho.2017.12.006.
 31. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jan 1;88(1):130–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.051.
 32. Soltys SG, Seiger K, Modlin LA, et al. A Phase I/II Dose-Escalation Trial of 3-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Large Resection Cavities of Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93(3):38. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.093.
 33. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol (90-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(3):647–54.
 34. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291–8.