

Bölüm 47

BEYİN VE SPİNAL METASTAZLARDA RADYOTERAPİ

Berna Akkuş YILDIRIM¹

GİRİŞ

Kanser tanısı almış hastaların hastalıklarının seyri sırasında beyin metastazı (BM) gelişme riski %40 olup, bu oran primer beyin tümörlerinin yaklaşık on katından daha fazladır^(1,2). Kanserın histolojisine göre malign melanomda %50 ve akciğer kanserlerinde ise %64 bu sıklık değişebilmektedir^(3,4). Metastazların %85'i serebrumda, %10-15'i serebellumda ve ancak %1-3'ü beyin sapında yer almaktadır⁽⁵⁾. BM sayısı ve büyüklüğüne göre hastaların yaşam kalitesi ve genel yaşam beklentileri değişebilmektedir.

1950'lerden beri multiple beyin metastazlı hastalarda tüm beyin radyoterapisi (TBRT) sınırlı toksisitesi, etkili palyasyon sağlaması, ulaşılabilir olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir⁽⁶⁾. Son yıllarda hem lokal hem de sistemik tedavilerin gelişmesi ile BM'li hastalarda prognoz düzelmiş, TBRT'nin toksisitesi klinik çalışmalarda daha iyi tanımlanmıştır^(7,8). Ancak 4'den az sayıda metastazlı olan hastalarda sınırlı hedef hacime tek fraksiyonda yüksek doz tedavi verilebilmesi ve hedef hacim dışındaki normal beyin dokusunda hızlı doz düşüşü sağlanabilmesi nedeniyle stereotaktik radyocerrahi (SRS) daha fazla tercih edilmektedir⁽⁹⁾.

BEYİN METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ

Biyolojik olarak BM'ı hem malign tümör hücrelerinin hem de tümör mikro çevresinin yer aldığı

çok aşamalı ve karmaşık olaylar sonucu gelişir. Normal şartlar altında sağlıklı epitel hücreleri birbirine sıkı bağlıdır. Ancak normal hücrelerin tersine tümör hücrelerinde hücreler arasında sıkı bağlantıyı sağlayan adezyon proteinleri azalmıştır. Adezyonun azalması uzak organlara metastaz eğiliminin artmasına neden olmaktadır⁽¹⁰⁾. Tümör hücreleri proteolitik enzimlerle malign dokunun bazal membranı kırar ve invaze olur. Bu olay tümör hücrelerinin sistemik kan ve lenfatik dolaşıma ulaşması açısından kritiktir⁽¹¹⁾. Bu sayede primer tümör kütesinden tümör hücrelerinin kaçarak genellikle arteriyel sistemden kan dolaşımına karışabilmesine olanak sağlar. Beyin damarlarının dallarında tümör hücre yığınları endotelial yüzey molekülleri tarafından kan beyin bariyerine taşınır ve invaze olur⁽¹²⁾.

Tümör hücrelerinin damardan geçişini takiben büyüme hormonu ve sitokine benzer moleküllerle çevredeki extrasellüler yapılar, astrosit ve diğer stromal hücrelerle etkileşime girer. Bu etkileşim metastatik bölgede tümör hücrelerinin yaşaması için temel olaydır⁽¹²⁾.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

BM'ı kanser tedavisinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir ve genel yaşam beklentisi ve kalitesini olumsuz etkiler. Ortalama yaşam beklentisi destek tedavisi ile 1-2 ay iken, bu süre agresif multi-modalite tedavilerle bile ancak 4-7 aydır⁽¹³⁾.

¹ Doçent Doktor, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., bernaakkus@yahoo.com

hi tedavi tercih edilmesi tavsiye edilmektedir⁽⁵⁹⁾. Randomize kontrollü bir çalışmada cerrahi sonrası adjuvan EBRT tedavisi nörolojik sonuçları ve sağkalım açısından tek başına uygulanan EBRT den daha üstün bulunmuştur. Aynı zamanda tek başına uygulanan EBRT tedavisinde lokal başarısızlık oranları 1 ve 4 yıllık yüksek olduğu görülmüş (sırasıyla %69.3 ve %96)⁽⁵¹⁾. Bu nedenle seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası SBRT tedavisi gündeme gelmiştir. Altı çalışmanın incelendiği adjuvan SBRT uygulanan 20 hastalık bir derlemede bir yıllık lokal kontrol oranları %84-%100 olarak bulunurken⁽⁶⁰⁾, bir diğer 4 çalışmadan oluşan seride %90'dan fazla hastanın ağrısı ≥ 6 aydan fazla süre kontrol altında kaldığı saptanmış⁽⁶¹⁾.

Son yıllarda ayrıca epidural tümörlerde cerrahi yöntemi yaklaşımı gündemdedir. Amaç bu yaklaşımda proksimal spinal kordda bulunan epidural tümör rezektü edilecek, tümör kenarı ile spinal kord arasındaki tampon bölge yaratılmasıdır. Böylece SBRT yöntemi ile makroskopik tümör bölgesi kolaylıkla kavranırken spinal kordun korunması sağlanabilmektedir⁽⁶¹⁾. Ancak bu yöntemde operasyon sonrası SBRT uygulama zamanının en uygun ne zaman olması gerektiği henüz bilinmemektedir.

Spinal metastazlarda spinal kord tedavi alanında yer aldığı için kümülatif spinal kord dozu kRT sonrası başarısızlık olduğunda re-RT kararını zorlaştırmaktadır. Son yıllarda yayınlanan 10 çalışmanın yer aldığı derlemede kRT sonrası SBRT uygulanan hastalarda 1 yıllık lokal kontrol %69-%90 saptanırken, ağrı azalma %65-81 oranında, vertebral kompresyon %12, radyasyon myelopati'si ise %1'in altında bulunmuş⁽⁶²⁾.

SONUÇ

Son yıllarda sınırlı sayıda beyin metastazı olan hastalarda uygun tedavi yaklaşımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve TBRT'sinin potansiyel yan etkilerinden dolayı SRS tedavisi level 1 seviyesinde önerilmektedir.

Spinal metastazlarda da tedaviye uygun seçilmiş hastalarda spinal SBRT etkin ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazı, spinal metastaz, SRS, TBRT, SBRT

KAYNAKÇA

1. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al: The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:37-46,
2. Shaffrey ME, Mut M, Asher AL, et al: Brain metastases. *Curr Probl Surg.* 2004;41:665-741
3. Sorensen JB, Hansen HH, Hansen M, et al: Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol* 1988;6:1474-80
4. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, et al: Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer.* 1978; 42:660-8
5. Arbit E, Wronski M. The treatment of brain metastases. *Neurosurgery Quarterly* 1995;5:1
6. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ: Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer.* 1954; 7:682-689
7. 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; 3:827-831
8. 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; 316:401-409.
9. Tsao MN, Rades D, Wirth A. Radio therapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radial Oncol.* 2012; 2: 210-225.
10. Langley RR, Fidler IJ. The biology of brain metastasis. *Clin Chem.* 2013;59(1):180-9.
11. Barsky SH, Siegal GP, Jannotta F, Liotta LA. Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab Invest.* 1983;49(2):140-7.
12. Arvatz G, Shafat I, Levy-Adam F, et al: The heparanase system and tumor metastasis: is heparanase the seed and soil? *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:253-68.
13. Berk L: An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 9:1205-12; discussion 1212-6, 1219, 1995
14. Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer.* Vol. 37, Philadelphia: FA Davis, 1995;311.
15. Abrahams JM, Torchia M, Putt M, Kaiser LR, Judy KD. Risk factors affecting survival after brain metastases from non-small cell lung carcinoma: a follow-up study of 70 patients. *J Neurosurg.* 2001; 95: 595-600.
16. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC. Radio surgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46: 1155-1161.
17. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 745-751

18. Park Jy, Moon KS, Lee KH, et al: Gamma knife radiosurgery for elderly patients with brain metastases: evaluation of scoring systems that predict survival. *BMC Cancer* 15:54, 2015.
19. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B. Radio surgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 218-224.
20. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radio surgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 1665-1672
21. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol.* 2015; 4: 18.
22. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. 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: 510-514.
23. 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;3;0: 419–4125.
24. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:75-88.
25. Coia LR: The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:229-38.
26. Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K et al. A randomized phase III protocol for the evaluation of mis- onidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20: 53–58.
27. Sause WT, Scott C, Krisch R et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26: 653–657.
28. 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.
29. 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* 1997;39: 571–574.
30. Aoyama H, Tago M, Shirato H et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1: 457–464.
31. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29: 134–141.
32. Ogawa K, Yoshii Y, Nishimaki T et al. Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2008;86: 231–238.
33. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016;388: 2004–2014.
34. Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884-98.
35. Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al: Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001;12:249-54.
36. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al: Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644-50.
37. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280: 1485–1489.
38. Brown PD, Ballman KV, Cerhan J et al. N107C/ CEC.3: A phase III trial of post-operative stereotactic radiosurgery (SRS) compared with whole brain radiotherapy (WBRT) for resected metastatic brain disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96: 937.
39. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10: 1037–1044.
40. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al: Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049-1060
41. Mahajan A, Ahmed S, McAleer ME, et al: Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: A single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1040-1048
42. Thompson BG, Coffey RJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery of small intracranial tumors: neuropathological correlation in three patients. *Surg Neurol.* 1990;33(2):96-104.
43. Kim YJ, Cho KH, Kim JY, et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81:483-489
44. 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;88(1):130-6.
45. Al-Omar A, Soliman H, Xu W, Karotki A, Mainprize T, Phan N, Das S, Keith J, Yeung R, Perry J, Tsao M and Sahgal A. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in five daily fractions for post-operative surgical cavities in brain metastases patients with and without prior whole brain radiation. *Technol Cancer Res Treat.* 2013; 12:493-499

46. Asher AL, Burri SH, Wiggins WF, et al. A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):899-906.
47. Kurtz G, Zadeh G, Gingras-Hill G, et al. Salvage radiosurgery for brain metastases: prognostic factors to consider in patient selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(1):137-42.
48. Noel G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol.* 2001;60(1):61-7.
49. Chin LS, Regine F.W. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery 2008.
50. Vellayappan BA, Chao ST, Foote M, et al. The evolution and rise of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for spinal metastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(9):887-900
51. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366 (9486):643-648.
52. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-2058.
53. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases—equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer.* 2013;119(4): 888-896.
54. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):524-530
55. Tseng CL, Soliman H, Myrehaug S, et al. Imaging-based outcomes for 24 Gy in 2 daily fractions for patients with de novo spinal metastases treated with spine stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):499-507
56. Guckenberger M, Hawkins M, Flentje M, Sweeney RA. Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS—a phase II trial. *BMC Cancer.* 2012;12:530
57. Sprave T, Verma V, Förster R, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;128(2):274-282.
58. Husain ZA, Sahgal A, DeSalles A, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2017;27(3):295-302
59. Nater A, Sahgal A, Fehlings M. Management—spinal metastases. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:239-255
60. Tao R, Bishop AJ, Brownlee Z, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases in the postoperative setting: a secondary analysis of mature phase 1-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(5):1405-1413.
61. Redmond KJ, Lo SS, Fisher C, Sahgal A. Postoperative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for spine metastases: a critical review to guide practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95 (5):1414-1428.
62. Barzilai O, Laufer I, Robin A, Xu R, Yamada Y, Bilsky MH. Hybrid therapy for metastatic epidural spinal cord compression: technique for separation surgery and spine radiosurgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019;16(3):310-318.
63. Myrehaug S, Sahgal A, Hayashi M, et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2017;27(4):428-435.