

Metastatik Meme Kanserlerinde Radyoterapi

Radiation Therapy in Metastatic Breast Cancer

Şükran Ülger

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

ÖZET

Meme kanserli hastaların %25-40'ında hastalık süreci boyunca metastaz gelişmektedir. Metastatik meme kanserinde prognoz pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Her hasta için bireysel değerlendirme ve tedavi kararı önemlidir. Oligometastatik olarak nitelendirilen, soliter veya birkaç tane metastatik lezyonu olan genç yaşta ve performansı iyi olan metastatik meme kanserli hastaların lokal (meme ve lenfatik) tedavisinde günümüz için önerilen tedavi cerrahi ve/veya radyoterapidir. Kemik metastazları ya da beyin metastazları olan hastalarda, farklı fraksiyasyon şemaları ile uygulanabilen lokal radyoterapi ile oldukça etkin semptom palyasyonu sağlanabilmektedir.

Anhtar Sözcükler: Meme kanseri, metastaz, radyoterapi

Geliş Tarihi: 15.07.2013

Kabul Tarihi: 25.08.2013

ABSTRACT

Metastasis develops in 25-40% of breast cancer patients beyond their disease process. The prognosis of metastatic breast cancer differs depending on various factors. The evaluation of the patient and the decision of the treatment must be individualized. Locally treatment of oligometastatic breast cancer is, radical treatment including surgery and/or radiation therapy, if the patient has good performance status. Radiation therapy which can be applied with different fractionation schedules and dose concepts, provides effective symptom palliation on patients with bone or brain metastasis.

Key Words: Breast cancer, metastasis, radiotherapy

Received: 07.15.2013

Accepted: 08.25.2013

GİRİŞ

Meme kanserli hastaların %25-40'ında hastalık süreci boyunca metastaz gelişmektedir. Bunun yanında meme kanserli hastaların %5'inden daha azında, tanı anında metastaz görülmektedir. Hastaların 5 yıllık sağkalım %23.3 olarak belirtilmektedir (1). Metastatik meme kanserli hastalarda ortalama sağkalım 2-4 yıl olmakla birlikte, sınırlı metastatik hastalığı olanlarda hayat beklentisi çok daha fazla olmaktadır. Lenf nodu, cilt, izole akciğer metastazı ve kemik metastazı sınırlı metastatik hastalık olarak kabul edilmektedir. Beyin ve çoklu viseral metastazı olanlar yaygın metastatik hastalık olarak kabul edilmekte ve bu hasta grubunda ortalama sağkalım 4-13 ay arasında değişmektedir (2).

Metastatik meme kanserinde prognoz pek çok faktöre bağlıdır. Bu faktörler, hastanın yaşı, performans durumu, eşlik eden hastalıklar, metastaz yaygınlığı, hormonal sensitivite ve HER2 durumudur. Tedavide amaç, her hasta için bireysel değerlendirme ve tedavi kararı şeklinde olmalıdır (3).

Metastatik Meme Kanserlerinde Lokal Radyoterapi

Günümüze kadar kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilen metastatik meme kanseri, her geçen yıl %1-2 oranında azalan ölüm oranları ile artık potansiyel kür olabilen hastalıklar sınıfına girmektedir (4).

Modern sistemik tedavilerin etkinliği ve tanı alanında olan teknolojik gelişmelerle hastaların erken metastatik dönemde tanı alabiliyor olması, tedavi yanıtına paralel kür oranlarını da artırmaktadır. Özellikle oligometastatik olarak nitelendirilen, soliter veya birkaç tane metastatik lezyonu olan metastatik meme kanserli hastalarda yoğun multidisipliner tedavi yaklaşımı ile kür sağlanabilen %10'luk bir hasta grubu bulunmaktadır (2). Lokalize metastatik hastalarda tedavi opsiyonları, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir.

MD Anderson Cancer Center çalışmalarında, toplam 285 hastada lokal tedavi ve ardından sistemik tedavi uygulanmış ve %26 seviyelerine kadar ulaşan 20 yıllık genel sağkalım elde edilmiştir. Bu hastalardan uzak metastazı bulunan 53 olgunun 12'sinde (%23) uzun dönem hastalık kontrolü sağlanabilmiştir (5).

Colorado Üniversitesinden yapılan 60 vakalık seride, lokal küratif tedavi uygulanan hastalarda otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Primere lokal tedavide cerrahi ve/veya RT uygulanmıştır. Beş yıllık hastaliksız sağkalım %52 ve genel sağkalım %62 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada beyin ve karaciğer metastazı olan hastalar dahil edilmemiştir (6).

Bu konuda yapılmış çok sayıda retrospektif data metastatik meme kanserinde optimal primer lokal tedavi ile yüksek lokal kontrol ve sağkalım oranları elde edilebildiğini göstermiştir. Bu çalışmalara özellikle sınırlı metastatik hastalığı olanlar dahil edilmiştir. Bu seçim çalışma sonuçları da biasa neden olmuş olabilir ama yine de elde edilen sağkalım oranları oldukça yüz güldürücüdür. Bu konuda Breast International Group ve North American Intergroup tarafından yürütülen randomize çalışma sonuçları, hangi grubunda lokal tedavinin en etkin olacağı sorusuna yanıt verebilecektir (3).

Metastatik meme kanserinde günümüz için önerilen tedavi, genç yaşta ve performansı iyi olan hasta grubunda, sınırlı metastatik hastalığı varsa (özellikle soliter metastaz ya da tek organda birkaç metastaz) cerrahi ve/veya RT ile radikal lokal tedavidir.

Kemik Metastazlarında Radyoterapi

Metastatik meme kanserli hastaların büyük kısmında kemik metastazı gelişmekte ve ağrı, kırık oluşumu, hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ve performans durumunda bozulma gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Lokal alan eksternal radyoterapi, kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu ve bunun çoğu zaman uzun süreli olması, bifosfonat kullanımıyla birlikte iyileşmeye yardımcı olması ve minimal toksik etki oluşturması nedenleriyle, bu semptomların kontrolünde etkin olarak kullanılmakta ve meme kanserinin kemik metastazlarının tedavisinde ilk tercih edilen palyatif yöntem olmaktadır (7,8). Ağrılı kemik metastazlarında radyoterapi %80-90 hastada parsiyel yanıt, %50 hastada tam yanıt ile oldukça etkin olmaktadır. Bu sonuç çalışmalarda klinisyenlerin ağrı değerlendirmesi ile elde edilmiştir. Direkt hasta tarafından değerlendirildiğinde parsiyel yanıtın %60-80, tam yanıtın ise %15-40 olduğu bildirilmektedir (9).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Şükran Ülger, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı 06500 Besevler, Ankara, Turkey Tel: 90-312-2026591, Faks: 90-312-3097620 E-posta: sulger@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.30>

Tedaviye yanıtı belirleyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Cinsiyet, hastanın primer tümörü ve histolojisi, performans durumu, lezyonun tipi (osteolitik ve osteoblastik), metastazın lokalizasyonu, yük taşıyan kemik olup olmaması, metastazın yaygınlığı, ağrılı metastaz sayısı, ağrının derecesi, hastanın medeni durumu gibi. Tedavi etkinliğindeki hedefler; ağrının kesilmesi, patolojik kırığın engellenmesi, hastalığın lokal kontrolü ve ilerideki ek tedavi gereksinimlerini engelleyebilmektir. İstenilen ana hedefe göre gerekli doz ve tedavi edilecek hacim değişkenlik göstermektedir (10).

Tedavi tekniği, doz preskripsiyonu ve fraksinasyon hastanın prognozu, tedavi hedefimiz, metastazın lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre her hasta için ayrı olarak belirlenmelidir.

Kemik metastazlarında radyoterapi, ağrı, hareket kısıtlılığı, kırık riski ve cerrahi girişim sonrası durumlarında kullanılmaktadır. Vertebra metastazı olan hastalarda ise, spinal kord kompresyonunda, parapleji başlangıcında (steroidle yanıt veriyor ve cerrahi yapılmayacaksa), inoperabl hastalarda ve cerrahi girişimlerden sonra kullanılmaktadır. Cerrahi uygulanmayacak vertebra metastazlarında ilk tercih RT olmalıdır. Çünkü, yan etki oranı düşüktür, kısa süreli tedaviler ve meme kanseri RT'ye duyarlıdır.

Komorbidesi ve kısa yaşam beklentisi olan hastalarda radyoterapi öncelikli tercih olmalıdır çünkü laminektomi ile RT fonksiyonel başarı açısından eşit olmaktadır. Cerrahi sonrası lokal tümör kontrolünün sağlanması için RT tedaviye kısa süre içinde eklenmelidir (11,12).

Kemik metastazlarının palyatif RT'sinde farklı doz ve fraksinasyon ile ilgili tarihsel değeri olan retrospektif seriler bulunmaktadır. Hasta sayısı oldukça geniş olan T. Delosier'nin çalışmasında 245 kemik metastazlı hastanın radyoterapi retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada ağrılı kemik metastazı nedeniyle hastalara 2x6.5-7 Gy, 10x3 Gy ve 20x2 Gy dozlarda palyatif radyoterapi uygulanmıştır. Hasta gruplarında tedavi sonrası değerlendirilmede kısa dönemli tedavi gören hasta grubunda %80, uzun süreli tedavi gören grupta ise %95 genel yanıt oranı elde edilmiştir. Bu sonuçlar istatistiki açıdan farksız bulunmuştur (13).

Koswig ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 176 hastada uygulanan beş farklı palyatif radyoterapi şeması incelenmiş ve aralarında genel tedavi yanıt oranları ve tam tedavi yanıt oranları açısından fark görülmemiştir (Tablo 1). Ancak fraksiyone radyoterapi sonrası remineralizasyonun ve rekalsifikasyonun tek doz tedaviye göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (14).

Douglas tarafından bildirilen KT ve hormonoterapiye dirençli meme ve prostat kanserli kemik metastazı tanılı 53 olguya yönelik tek doz 6-10 Gy radyoterapi uygulamasında ağrıda %70 tam, %24 kısmi yanıt elde edilmiştir (15).

Tablo 1. Kemik metastazlarında radyoterapi- retrospektif çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Fraksiyon/doz	Genel Yanıt Oranı(%)	Tam Yanıt Oranı(%)
1-T.Delosier ve ark. (13)	245	2x6.5-7Gy	80	
		10x3 Gy 20x2 Gy	95	
2-Douglas ve ark. (15)	53	1x6 Gy 1x10 Gy		70
3-Koswig ve ark. (14)	176	4 x 5 Gy	75	35
		10 x 3 Gy	75	32
		6 x 5 Gy	75	30
		7 x 3 Gy	75	35
		10 x 2 Gy	75	33
		2 x 8 Gy.	75	33

Oldukça fazla sayıda olan prospektif randomize çalışmalarda kemik metastazlarının tedavisinde değişik fraksinasyon ve doz şemaları incelenmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla tek doz 800 cGy ile 10 fraksiyonda toplam 3000 cGy RT grupları arasında randomize edilmiştir. Oldukça geniş seriler de içeren bu randomize çalışmaların hiç birinde uzun tedavi ile kısa tedavi arasında fark görülmemiştir. Ağrının palyasyonu yanında, radyolojik cevap ve yan etkiler yönünden de benzer sonuçlar elde edilmiştir (16,17).

Tek fraksiyon tedavide etkin dozu değerlendirmek için Hoskin ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada ağrılı kemik metastazı olan 270 olguda 8Gy/1 fraksiyon ve 4 Gy/1 fraksiyon karşılaştırılmış, iki grup arasında tedavi etkinliği açısından belirgin fark görülmemiştir. Tek doz 8 Gy RT uygulanan olgularda yanıt %69 iken 4 Gy RT uygulananlarda %44'e düşmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) kabul edilmiştir. Yeterli ağrı palyasyonu için tek doz uygulanan tedavide 8 Gy'in etkin olduğu belirtilmiştir (18).

Doz ve fraksinasyonun karşılaştırıldığı ve 759 hastanın dahil edildiği ilk geniş randomize çalışma, RTOG 74-02 çalışması, 1982 yılında Tong ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada tek metastazı olanlar ve çoklu metastazı olanlar ayrı tedavi şemalarına randomize edilmiş ve gruplar arası fark olmadığı belirtilmiştir (19). Ancak bu çalışmanın 1985 yılında Blitzer tarafından yayınlanan reanalizinde, tedavi tekrarları ve tam yanıt değerlendirmesine ağrı olmaması ve analjezik kullanılmaması kriterleri eklendiğinde, 15 fraksiyonda verilen toplam 40.5 Gy'in soliter metastazlarda,

10 fraksiyonda verilen toplam 30 Gy'in de çoklu metastazlarda çok daha etkin olduğu belirtilmiştir. Bu reanaliz sayesinde, özellikle ilk tedavisinde düşük doz alan hastalarda tedavi tekrarının önemi ortaya çıkmıştır (20).

Rasmusson ve arkadaşlarının meme kanseri kemik metastazı tanılı olgulara yönelik 10x3 Gy ve 3x5 Gy randomize radyoterapi çalışmasında palyasyon oranları sırasıyla %67-%74 olarak bulunmuş, aynı etkiyi gösteren iki farklı tedavi şemasından, sosyal ve ekonomik boyut da ele alındığında 3x5 Gy RT'nin daha üstün olduğu belirtilmiştir (21).

Bu konuda yapılmış en büyük randomize çalışma olan 1157 hastayı içeren Hollanda serisinde, tek doz 8 Gy ile 6 fraksiyonda 24 Gy karşılaştırılmış tedavi yanıtı gruplar arası benzer bulunmuştur. Bu çalışmada iki önemli istatistiksel anlamlı fark, tekrar tedavi gereksinimi ve patolojik kırık oranlarında tespit edilmiştir (Tablo 2) (22).

İkinci en büyük hasta sayısı içeren seri, Hartsell ve arkadaşlarının yaptığı RTOG 97-14 çalışmasıdır. Bu çalışmaya sadece primeri meme ya da prostat kanseri olan ve 1-3 arası metastatik lezyonları olanlar dahil edilmiştir. Tedavi yanıt oranları açısından gruplar arası fark görülmemiştir. Hollanda çalışmasına paralel olarak tekrar tedavi gereksinimi tek doz tedavi grubunda istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada patolojik kırık oranları yönünden iki grup arasında fark görülmemiştir (Tablo 2) (23).

Tablo 2'de verilen diğer randomize çalışmalarda da eşit tedavi etkinliği konusunda paralel sonuçlar elde edilmiştir (24-26).

Tablo 2. Çoklu fraksiyon ile tek fraksiyonu karşılaştıran randomize çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Fraksiyon/ Doz	Genel Oranı(%)	Yanıt	Tam Yanıt Oranı(%)	Reirradiyasyon oranı(%)	Patolojik kırık(%)
1-Steenland ve ark. (22)	1157	1 x 8 Gy.	72	37		25	4
		6x4	69	33		7	2
						p<0.0001	p<0.05
2-Hartsell ve ark. (23)	898	1 x 8 Gy	65	15		18	5
		10 x 3 Gy	66	18		9	4
						p<0.001	
3-Koswig ve ark. (24)	107	1 x 8 Gy	81	33			
		10 x 3 Gy	78	31			
4-Kaasa ve ark. (25)	376	1 x 8 Gy	Fark yok	bulunamadı		16	4
5-Arnalot ve ark. (26)	160	10 x 3 Gy				4	11
		1 x 8 Gy	75	15		28	
		10 x 3 Gy	86	13		2	
						P<0.001	

Doz ve fraksinyasyon ile ilgili yapılmış çalışmaların meta-analizlerinde uzun tedavinin etkinlik açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Bu meta-analizlerden 2003 ve 2007 yıllarında Sze ve Chow tarafından yayınlanan iki meta-analizde toplam incelenen randomize çalışma sayısı 28'dir. Tüm bu çalışmaların analizi sonucunda analjezik etki açısından, tek fraksiyon tedavi ile çok fraksiyon tedavi arasında fark görülmemiştir.

Bu çalışmalarda 1x8 Gy ile 10 x3 Gy karşılaştırılmıştır. Sze ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde toplam 3435 kemik metastazı bulunan 2476 hastanın incelendiği 12 çalışmada, hastaların 1350'sinde primerin meme kanseri olduğu belirtilmiştir. Tekrar RT uygulama gereksiniminin ve patolojik kırık oranlarının tek doz tedavide daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Tablo 3) (27,28).

Tablo 3. Meta-analizler

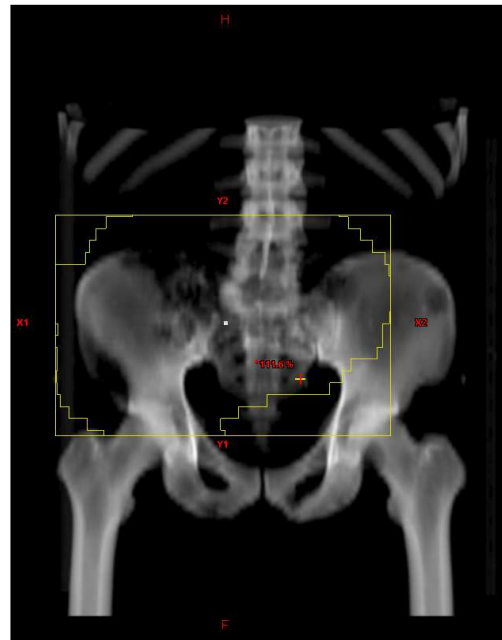
Çalışma	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Tedavi şeması	Genel yanıt oranı(%)	Reirradiyasyon oranı(%)	Patolojik kırık(%)
1-Sze ve ark. (27)	12	2476	Tek fraksiyon	60	21.5	3
			Çoklu fraksiyon	59	7.4 (OR 3.44 [95% CI 2.67-4.43])	1.6 (OR1.82 [95%CI 1.06-3.11])
2-Chow ve ark. (28)	16	5000	Tek fraksiyon	58	16.3	3.2
			Çoklu fraksiyon	59	6.4 p<0.00001	2.8

Bütün çalışmalar ve meta-analiz verilerine göre ortak yorum, kemik metastazlarının palyatif tedavisinde uzun tedavinin ağrı kontrolünde üstün olmadığı, ancak tedavi tekrarlarını azaltmada üstün olduğu yönündedir.

Performans durumu kötü, kısa yaşam beklentisi ve yaygın kemik dışı metastazı olan hastalarda kısa süreli tedaviler tercih edilmelidir. Sadece kemik metastazı olan performansı iyi ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda tedavi tekrarlarını engellemek için uzun tedavi rejimleri seçilmelidir. Soliter kemik metastazı olan seçilmiş hastalarda daha yüksek dozlar verilebilir.

Klinik hedef hacim tanımı kemik metastazında daha çok klinik deneyimlere dayalıdır. Alan geniş olmayacaksa metastazın bulunduğu tüm kemik tedavi edilebilir. Etkilenen kemik kısmına 1-2 cm yeterli sınır ve kemik dışı uzanım dahil edilerek hastanın anatomisine uygun tedavi alanı oluşturulmalıdır. Semptomatik vertebral lezyonlar için radyoterapi tüm vertebraya yönelik planlanmalıdır (29).

Kemik metastazlarının tedavisinde modern tedavi planlama teknikleri kullanılmalıdır (Şekil 1). Bu sayede normal doku ışınlanması en aza indirilebilir ve daha konformal tedavi yapılabilecektir. Ağrılı ve genel durumu iyi olmayan hastalarda yorucu olmayan basit teknikler ve kısa tedavi süreleri istediğimiz ağrı palyasyonunu sağlamada yeterli olacaktır. Ekstremitelerde metastazlarında karşılıklı paralel alanların kullanımı uygundur. Belirgin yumuşak doku komponenti olan kemik metastazlarında üç boyutlu tedavi planlama yapılması önerilmektedir.



Şekil 1: Kemik metastazlı hastada RT alanı.

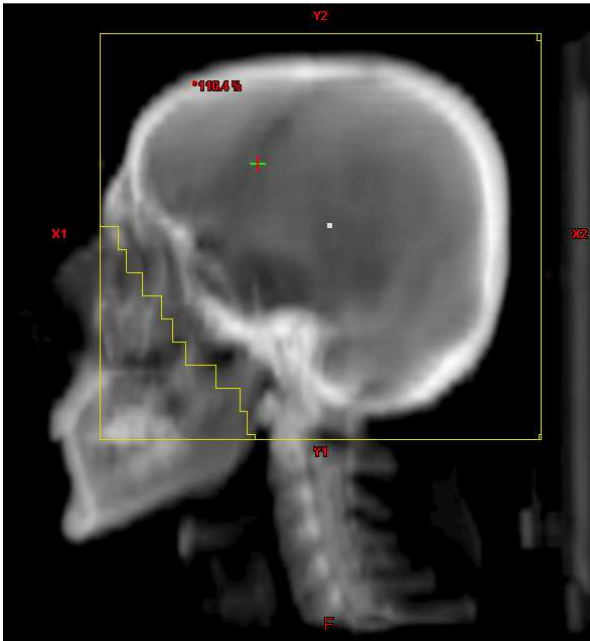
Kemik metastazlarında palyatif radyoterapi sırasında ağrı alevlenmesi sık olabilmekte ve özellikle tek yüksek dozda RT alan hastalarda risk daha da artmaktadır. Bu yan etkiyi azaltabilmek için, kortikosteroid veya non-steroidal antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir (30). Bulantı ve kusma palyatif RT'de özellikle midenin tamamı veya bir kısmı tedavi alanına giriyorsa sık karşılaşılan diğer yan etkilerdir. Tedavi öncesi anti-emetiklerin kullanımı etkin olmaktadır.

Çok sayıda metastazı olan hastalarda lokal RT uygun olmayabilir. Bu hastalarda yarım vücut ışınlanması önerilmektedir. Üst yarım vücut (ÜYV) ve alt yarım vücut (AYV) şeklinde yapılabilmektedir. Üst yarım vücut tedavisinde akciğer toksitesi nedeniyle 6 Gy tek doz, AYV'de ise 8 Gy tek doz tedavi kullanılmaktadır. RTOG 78-10 çalışmasında primeri meme kanseri olan kemik metastazlı hastalarda tek doz yarım vücut ışınlamasının %80 oranında ağrıya düzelmeyi sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca genel tedavi yanıtının %73, tam tedavi yanıtının %19 olduğu belirtilmiştir (31).

Yarım vücut ışınlamasının hematolojik ve gastrointestinal yan etkileri olmaktadır. Bu akut toksiteler nedeniyle fraksiyone yarım vücut ışınlaması konusunda çalışmalar yapılmış ancak etkin medikal tedavilerle yan etki kontrolünün sağlanması fraksiyone tedavinin tek doza herhangi bir avantajı olmadığı sonucunu doğurmuştur. Bulantı ve kusma RT öncesi yapılacak steroid, anti-emetik ve hidrasyonla etkin bir şekilde engellenebilmektedir. Hematolojik yan etki gelişirse sitokinlerin kullanımı önerilmektedir (32).

Beyin Metastazlarında Radyoterapi

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra en sık beyin metastazı yapan ikinci kanserdir. Primerinden bağımsız olarak tüm beyin metastazlı hastalarda tedavi yaklaşımı benzerdir. Beyin metastazında standart tedavi tüm beyin radyoterapisidir (TBRT) (Şekil 2). Beyin metastazı tespit edildiğinde öncelikle peritümöral ödem için kortikosteroid başlanmalı ve kısa süre içerisinde TBRT uygulanmalıdır (33). Tüm beyin radyoterapi ile oldukça düşük oranda morbiditenin yanında nörolojik bulguların ve fonksiyonel kapasitenin anlamlı ölçüde düzeldiği gösterilmiştir (34).



Şekil 2: Tüm beyin RT alanı

Beyin metastazı olan hastalarda tedavi yaklaşımını belirleyen önemli prognostik faktörler bulunmaktadır. Bunlar, yaş, performans durumu, ve beyin dışında hastalığın yayılımıdır. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), beyin metastazında değişik fraksiyon –doz şemaları ile tüm beyin radyoterapi ve radyoduyarlayıcı birlikte kullanımını değerlendiren üç RTOG çalışmasından toplam 1200 hastayı prognostik faktörler açısından analiz etmiştir. Bu analiz sonucunda, RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) sınıflaması olarak adlandırılan üç prognostik sınıf belirlenmiştir. Bunlar; RPA sınıf I,II ve III olarak ayrılmıştır (41): Sınıf I; 65 yaş altı, Karnofski Performans Statüsü (KPS) en düşük 70 olan ve sadece beyin metastazı olan hastalar; Sınıf II; RPA sınıf I ve sınıf II'ye dahil olmayan tüm hastalar; Sınıf III; KPS 70'den az olan hastalardır.

En iyi sağkalımın ortalama 7.1 ay ile RPA sınıf I'de, en kötü sağkalımın ise ortalama 2.3 ay ile RPS sınıf III'de olduğu tespit edilmiştir. RPA sınıf III için belirtilen ortalama sağkalım 4.2 aydır (41). RTOG RPA sınıflamasına göre tedavi önerileri; sınıf I için cerrahi veya SRC+TBRT; sınıf II için TBRT+/-SRC ve sınıf III için ise TBRT şeklindedir.

Non-randomize çalışmalarda TBRT'nin ortalama sağkalımı 3-6 ay arasında uzattığı gösterilmiştir. Genel yanıt oranı belirtilen semptomlara bağlı olarak, %64-85 olarak bildirilmiştir (33). Ancak TBRT'ye rağmen hastaların yarısı beyin metastazlarının progresyonundan ölmektedir. Etkinliği artırabilmek adına TBRT'nin kemoterapi ya da radyoduyarlayıcılar ile kombine edilmesi konusunda çalışmalar yapılmıştır. Beraberinde farklı doz fraksiyasyon protokolleri de araştırılmıştır. Tek metastazı olan hastalarda TBRT cerrahi ile kombine edilebilme veya seçilmiş hastalarda stereotaktik radyocerrahi (SRC) tedavie eklenmektedir (35). Tek metastatik lezyona cerrahi sonrası TBRT eklenmesi sağkalımı etkilememekte ancak hem primer rezeksiyon yerinde hem de tüm beyinde lokal kontrolü anlamlı ölçüde artırmaktadır (36).

Tüm beyin radyoterapisinde yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen doz ve fraksiyon şeması ile ilgili net ortak görüş oluşmamıştır. Bu çalışmalarda farklı şemalar arası ortalama sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu konuda yapılmış 9 randomize çalışma bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalar sonrasında çoğu hastada 10x3 Gy standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Çünkü yüksek fraksiyon dozlu tedavide geç radyasyon toksitesi oranları artmakta ve uzun süre yaşayan hastalarda toksisite gelişmesi istenmemektedir. Performansı düşük, uzun yaşam beklentisi olmayan hastalarda kısa tedavi şemaları kullanılabilir. Tablo 4'de doz fraksiyon şemalarının incelendiği randomize çalışmalardan örnek 4 çalışma gösterilmiştir (37-40).

Tablo 4. Tüm Beyin Radyoterapide Farklı Tedavi Şemalarının Karşılaştıran Randomize Çalışmalar

Çalışma/yazar	Fraksiyon / Doz	Hasta Sayısı	Ortanca Sağkalım	P değeri
1-Borgelt ve ark. (37)	10X3 Gy	233	21 hafta	Anlamlı değil
	15x2 Gy	217	18 hafta	
	15x2.7 Gy	233	18 hafta	
	20x2 Gy	227	16 hafta	
2-Haie-Meder ve ark. (38)	10x2.5 Gy	110	4.2 ay	Anlamlı değil
	6x6 Gy (3x6 Gy, 1 ay sonra 3x6 Gy)	106	5.3 ay	
3-Priestman ve ark. (40)	10x3 Gy	263	84 gün	0.04
	2x6 Gy	270	77 gün	
4-Murray ve ark. (39)	10x3 Gy	213	4.5 ay	Anlamlı değil
	34x1.6(2xgün)	216	4.5 ay	

Stereotaktik radyocerrahi, tek, yüksek doz RT'nin beyindeki 1 ya da daha fazla odağa milimetrik emniyetle uygulandığı özel bir RT tekniğidir. Radyocerrahi, cobalt ünitesini içeren gamma knife ve lineer akseleratör tabanlı SRC cihazı ve cyber knife tedavi cihazları ile uygulanmaktadır. Cyber knife cihazının diğer iki cihaza üstünlüğü, kafa çerçevesi takılmaması ve fraksiyone olarak uygulanabilmesidir (42).

Stereotaktik radyocerrahi yöntemi, konvansiyonel RT'ye iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi ile SRC'yi karşılaştıran randomize çalışma olmamakla birlikte, TBRT'ye SRC eklenmesi cerrahi ile eşit lokal kontrol oranları göstermektedir.

Stereotaktik radyocerrahi ek doz uygulaması ile ilgili üç randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ilki Kondziolka tarafından yapılan tek merkezli çalışmadır. TBRT 30Gy/12 fraksiyonda, SRC 16Gy tümör çevresine ek doz olarak uygulanmıştır, SRC eklenen grupta anlamlı lokal kontrol katkısı görülmesi üzerine 27 hastadan sonra çalışma kapatılmıştır. Çalışmaya 2-4 metastazı ve 25 mm'den küçük veya eşit olan hastalar alınmıştır. Sadece TBRT ve TBRT+SRC olan her iki grupta sağkalımın aynı olmasına rağmen SRC grubunda lokal kontrol istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (43).

En büyük hasta sayısına sahip ve tek çok merkezli randomize kontrollü çalışma olan Andrews ve arkadaşlarının 331 hasta içeren RTOG 95-08 çalışmasıdır. Bu çalışmada 1-3 beyin metastazı ve KPS>70 olan erişkin hastalar alınmıştır. TBRT, 2. 5 Gy günlük dozlarla toplam 37. 5 Gy olarak uygulanmıştır. SRC, TBRT'den 1 hafta sonra, 15-24 Gy ek doz olarak uygulanmıştır. RPA prognostik sınıflamasına göre gruplandırılan hastalarda, en belirgin sağkalım RPA sınıf I olan hasta grubunda izlenmiştir. (TBRT grubunda 9.6 ay, TBRT+SRC grubunda 11.6 ay, p = 0.045). Tek beyin metastazı olan hastalarda da SRC eklenmesi ile sağkalım katkısı sağlanmıştır. (TBRT grubunda 4.9 ay, TBRT +SRC grubunda 6.5 ay, p=0.04) (Tablo 5) (44).

Tablo 5. SRC ek doz randomize çalışmaları

Çalışma/yazar	Gruplar	Lokal kontrol (1 yıllık)	Genel sağkalım
1- Kondziolka ve ark. (43)	TBRT+SRC	%92	11 ay
	TBRT	%0	7.5 ay
	P değeri	P=0.0016	Anlamli değil
2-Andrew ve ark. (44)	TBRT+SRC	%82	5.7 ay
	TBRT	%71	6.5 ay
	P değeri	P=0.01	Anlamli değil
3- Chougule ve ark. (45)	TBRT+SRC	%91	5 ay
	TBRT	%62	9 ay
	SRC	%87	7 ay
	P değeri	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

Üçüncü randomize çalışmada (Chougule ve ark.) diğer çalışmalardan farklı olarak, sadece SRC tedavi grubu da çalışmaya dahil edilmiştir. TBRT 30Gy/10 fraksiyonda, SRC 20Gy tümör çevresine ek doz olarak belirlenmiştir. Lokal kontrolde TBRT+SRC grubunda, sadece TBRT grubuna göre oldukça yüksek oranlar elde edilmiş ancak istatistiksel değerlendirme belirtilmemiştir (TBRT %62, TBRT+SRC %91, SRC %87) (45).

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham SP. Treatment of Breast Cancer. American Family Physician 2010;81:1339-46.
2. Guarneri V, Franco P. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. Conte European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2004;31:149-61.
3. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? 2010;102:456-63.
4. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004;100:44-52.
5. Hanrahan EO, Broglio KR, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Cristofanilli M, et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors. Cancer 2005;104:1158-71.
6. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Matthes S, Barón A, Jones RB, et al. Phase II trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease. Clin Cancer Res 1999;5:1731-7.
7. Clavel M. Management of breast cancer with bone metastases. Bone 1991;12:11-2.
8. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, Solomou E, Leotsinides M, Kardamakis D. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:264-72.
9. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:594-605.
10. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1986-1999.
11. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. Eur J Pain 2002;6:323-30.
12. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003; 15:345-52.
13. Delozier T. Radiotherapie palliative des metastases osseuses; J Eur Radiother 1984;2: 99-104.
14. Koswig S, Buchali A, Böhmer D, Schlenger L, Budach V. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. Strahlenther Onkol 1999;175:509-14.
15. Douglas P, Rossier P, Mirimanoff R-O, Coucke PA. Third-body irradiation as an effective palliative treatment for painful multiple bone metastases resistant to chemo or hormonal treatment. Radiotherapy and Oncology 1993;28:76-8.

Üç randomize çalışma sonuçlarına göre tek metastazı olanlarda SRC ek doz önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda sağkalım katkısı göstermektedir. Bir-dört metastatik lezyonu olanlarda lokal kontrol katkısı olmasına rağmen, birden fazla metastazı olan hastalarda SRC ek dozun belirgin yüz güldürücü katkısı gösterilememiştir.

SONUÇ

Beyin RT'si sonrası görülen yan etkiler, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık olmaktadır. Tedaviye bağlı olan bu akut etkiler tedavi bitiminden sonra 12 haftaya kadar devam edebilmektedir. Genellikle RT'ye bağlı beyin ödemi dolayısı ile olan akut etkiler kortikosteroid tedavisine oldukça iyi yanıt vermektedir. TBRT sonrası beyaz maddede olan geçici demyelinizasyon, tedavi sonrası 6 aya kadar somnolens sendromuna sebep olmaktadır. Ayrıca geçici alopesi hastaların hemen tamamında olmaktadır. Geç dönem yan etkiler hastaların %10 kadarında görülebilmektedir. Kognitif fonksiyon bozukluğu, ataksi, idrar inkontinansı özellikle yüksek fraksiyon dozlu tedaviler sonrası artmaktadır. Uzun yaşam beklentisi olan hastalarda uzun fraksiyone tedavi şemalarının kullanılması önemlidir (46). SRC çalışmalarında, TBRT+SRC gruplarında, sadece TBRT'ye göre, akut ve geç yan etkiler açısından fark görülmemiştir.

16. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer S, Yarnold JR. Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: A pilot study. Radiother Oncol 1988;12:297-300.
17. Dirier A, Karadayı B. Kemik Metastazı Yapmış Meme Kanseri Hastalarının Tedavi Sonuçları. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33:8-10.
18. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, Yarnold JR. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiotherapy and Oncology 1992;23:74-8.
19. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982;50:893-9.
20. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. Cancer 1985;55:1468-72.
21. Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow up. Radiotherapy and Oncology 1995;34: 179-84.
22. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999;52:101-9.
23. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005; 97:798-804.
24. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 1999;175:500-8.
25. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol 2006;79:278-84.
26. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89:150-5.
27. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy: A systemic review of randomized trials. Clin Oncol 2003;15:345-52.
28. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25:1423-36.
29. Feyer P, Sautter-Bühl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol 2010;186:63-9.
30. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, Panzarella T, Smith K, Aslanidis J, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy--a nested randomized control trial. Support Care Cancer 2007;15:451-5.

31. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
32. Sarin R, Budrukkar A. Efficacy, toxicity, and cost-effectiveness of single-dose versus fractionated hemibody irradiation (HBI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1146; author reply 1146-7.
33. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003869.
34. Posner JB. Management of central nervous system metastases. *Seminars in Oncology* 1977;4: 81-91.
35. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson H. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003292.
36. Lim LC, Rosenthal MA, Maartens N and Ryan G. Management of brain metastases. *Internal Medicine Journal* 2004;34: 270-84.
37. 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* 1980;6:1-9.
38. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nogues C, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993;26:111-6.
39. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, 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;39:571-4.
40. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. 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)* 1996;8:308-15.
41. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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;37:745-51.
42. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Evidence-based Review of the role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63:37-46.
43. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1999;45:427-34.
44. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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.
45. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, Zheng Z, Ponte B, Noren G, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000;48(3S):114.
46. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12: 627-42.