

Tek Beyin Metastazlı Hastalarda Tüm Beyin + Simültane Entegre Boost Radyoterapisi

¹Alaattin Özen, ¹Melek Akçay, ²Suzan Şanlısoy, ¹Evrin Metcalfe, ¹Durmuş Etiz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı.

*email: dralovettin@gmail.com

Makale Gönderimi: 05 Mayıs 2016; Düzeltme: 27 Mayıs 2016; Kabul: 01 Haziran 2016
Online: 06 Haziran 2016

ÖZET: Bu çalışmanın amacı tek beyin metastazına sahip küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planlama yöntemi ile tüm beyin radyoterapisi + simültane entegre *boost* (TBRT + SEB) tekniğini kullanarak hedef dokuda doz yükseltilmesinin erken dönem sonuçlarının değerlendirmesidir. Tek beyin metastazına sahip ve TBRT + SEB tedavisi uygulanan KHDAK tanılı hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Temmuz 2015 - Ocak 2016 arasında toplamda 11 hastaya ulaşıldı. Hasta ve tümöre ait özellikler, demografik veriler, tedavi bilgisi ve özellikleri incelendi. Tedavi süresince tüm hastalara antiödem tedavi rutin başlandı. Hastalarda grade III-IV toksisite gözlemlenmedi. Hastaların radyoterapiden 1 ay sonra çekilen beyin MR görüntüleri değerlendirildi ve tedavi öncesi beyin MR görüntüleri ile karşılaştırılarak 7 (%63) hastada tam yanıt, 4 (%37) hastada ise kısmi yanıt elde tespit edildi. Sonuç olarak TBRT + SEB tekniği radyocerrahi uygulamasına göre teknik olarak daha basit uygulanabilir, oldukça etkin ve hastalar tarafından tolere edilebilir bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELE: Tüm beyin radyoterapisi (TBRT), Simültane entegre *boost* (SEB), akciğer kanseri, tek beyin metastazı

WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY (WBRT) WITH SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST (SIB) IN PATIENTS WITH SINGLE BRAIN METASTASIS

ABSTRACT: The aim of this study is to evaluate the early phase treatment results of dose escalation using by whole brain radiotherapy (WBRT) with simultaneous integrated boost (SIB) in non-small cell lung cancer patients with single brain metastasis. We evaluated retrospectively non-small cell lung cancer patients treated with WBRT + SIB. We achieved the data of 11 non-small cell lung cancer patients who were treated between July 2015 and January 2016. Patient and tumor characteristics, demographic data and treatment features have been evaluated. We prescribed antiedema treatment to all patients in whole duration of radiotherapy. We did not observe any grade III-IV toxicity. Cranial MRI images in the first month after radiotherapy has been evaluated and compared with preradiotherapy images. Complete response was identified in 7 (63%) patients and partial response was identified in 4 (37%) patients. In conclusion, WBRT + SIB technique is easier to apply when compared with radiosurgery, an effective and tolerable method for patients.

KEYWORDS: Whole brain radiotherapy (WBRT), simultaneous integrated boost (SIB), lung cancer, single brain metastasis

1. Giriş

Beyin metastazı tüm kanser olgularında %10-40 oranında görülmekte olup gelişen görüntüleme yöntemleri ile erken tanı olasılığı artmakta ve multidisipliner yaklaşımlar ile daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir (1). Beyin metastazlı hastalarda sağkalım yaş,

hasta performansı, sistemik hastalığın varlığı ve yaygınlığı, mevcut metastazların sayısı ile ilişkili olmakla birlikte medyan sağkalım 2-15 ay arasında değişmektedir (1,2). En sık metastaz nedeni akciğer (%40-50) ve meme (%20-30) kanseridir ve beyin metastazlı olguların %70-80'inde 1-3 adet metastaz (oligometastaz) mevcuttur (3,4).

Yaygın beyin metastazı varlığında antiödem tedavi ile birlikte tüm beyin radyoterapisi sıklıkla tercih edilen tedavi yöntemi olup oligometastaz varlığında ise cerrahi ya da radyocerrahi ± tüm beyin radyoterapisi seçenekleri primer tümör ve hasta karakteristikleri gibi farklı özellikler göz önünde bulundurularak tercih edilmektedir (5). Tüm beyin radyoterapisinde farklı fraksiyonasyonlar denenmiş ve medyan 4-7 aylık sağkalım sonuçları elde edilmiştir (1,2). Genç yaş, iyi performans durumu ve ekstrakranial hastalığın bulunmaması durumunda tüm beyin radyoterapisine radyocerrahinin eklenmesi ile daha iyi lokal kontrol ve sağkalım elde edildiği gösterilmiş olup bu nedenle daha yüksek radyoterapi dozlarına çıkılması önerilmektedir (5-7). Aynı zamanda *Cyber Knife* ya da *Gamma Knife* gibi üst teknolojiye sahip radyoterapi cihazları kullanılarak yapılan bu radyocerrahiye alternatif olarak mevcut oligometastazlarda konformal radyoterapi tekniği kullanılarak dozun artırılmasının lokal kontrolü arttırdığı çok merkezli bir çalışma ile gösterilmiştir (8). Konformal teknik kullanılarak tüm beyin radyoterapisi tamamlandıktan sonra (ardışık) yapılan bu doz yükseltilmesinin yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi konformal radyoterapiye göre daha üst teknolojiler kullanılarak lineer akseleratör cihazı ile simültane entegre *boost* (SEB) tekniği ile verilebileceği gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada tek beyin metastazına sahip küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda YART planlama yöntemi ile tüm beyin radyoterapisi + simültane entegre *boost* (TBRT + SEB) tekniğini kullanarak hedef dokuda doz yükseltilmesinin erken dönem sonuçlarını ve hastaların tolerabilitesini değerlendirmeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Hasta seçimi

Tek beyin metastazına sahip ve TBRT + SEB tedavisi uygulanan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Temmuz 2015 - Ocak 2016 arasında toplamda KHDAK tanılı 11 hastaya ulaşıldı. Hasta ve tümöre ait özellikler ve demografik veriler, tedavi bilgisi ve özellikleri incelendi.

Radyoterapi

Tüm hastalara radyoterapi onam formu imzalatılarak supin pozisyonunda radyoterapi planlaması amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı ve tüm kranyumu kapsayacak şekilde 3 mm kalınlığında aksiyel görüntüler elde edildi. Sonrasında radyoterapi planlaması amacıyla elde edilen bu BT görüntülerine tedavi öncesi çekilen beyin MR görüntülerinin füzyon işlemi yapıldı. Füzyonu yapılan bu MR görüntüleri kullanılarak gross tümör volümü (GTV) konturlandı. Sonrasında risk altındaki organlar (RAO) olarak her iki göz, lens ve optik sinir, her iki kohlea ve beyin dokusu konturlandı. Tüm beyin konturuna herhangi bir marj verilmeden PTV30, GTV'ye 3 mm marj verilerek PTV39 oluşturuldu. Bu PTV30 ve PTV39 volümleri üzerinden *Eclipse* Versiyon 13 Tedavi Planlama Sistemi (TPS) kullanılarak 9 alan YART ya da 2 tam tur volümetrik ark tedavisi (VMAT) planı hesaplatıldı (Resim 1). Hastalara ait doz volüm histogramı (DVH) bilgileri Tablo 2'de yer almaktadır. Tüm hastalar *Varian Trilogy* (RapidArc) cihazında tedavi edildi.

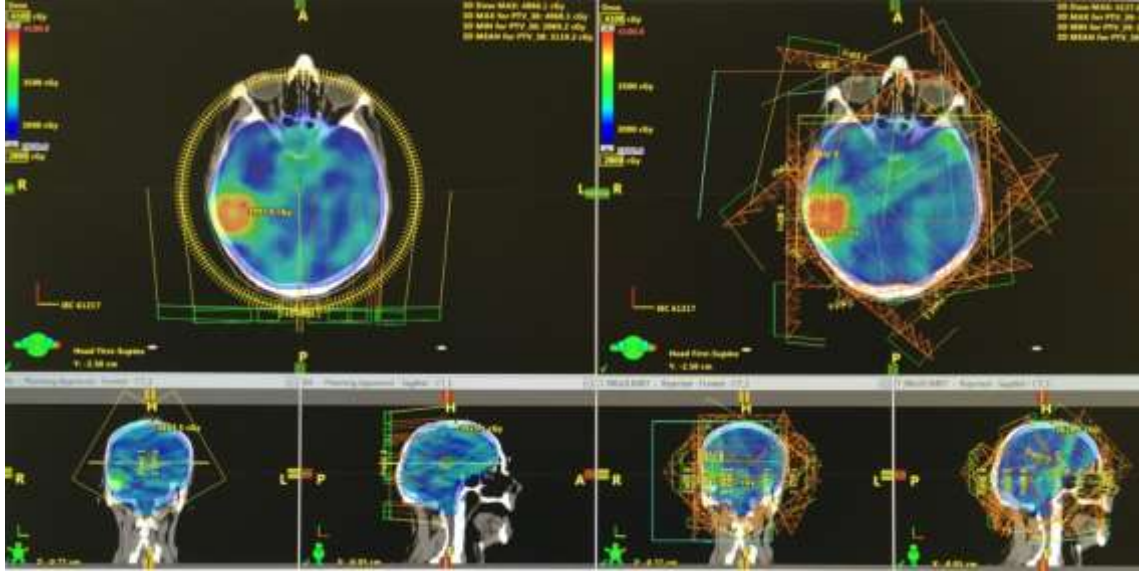
Hasta takibi ve yanıt değerlendirmesi

Hastalar radyoterapi süresince haftada bir defa olmak üzere toplamda 2 defa poliklinikte görüldü. Tedavi süresince her hastaya antiödem tedavi rutin olarak tedavinin 1. günü itibari ile uygulandı. Radyoterapi tedavisi sonrası antiödem tedavi doz azaltılarak kesildi ve radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesi için 1. ayda kontrol beyin MR çekildi. Bu MR görüntüleri tedavi öncesi çekilen bazal beyin MR görüntüleri ile karşılaştırılarak yanıt değerlendirilmesi yapıldı (Resim 2). Boyutsal olarak yanıt oranı >%75 ise tam yanıt, %25-75 ise kısmi yanıt ve <%25 ise yanıtız olarak değerlendirildi.

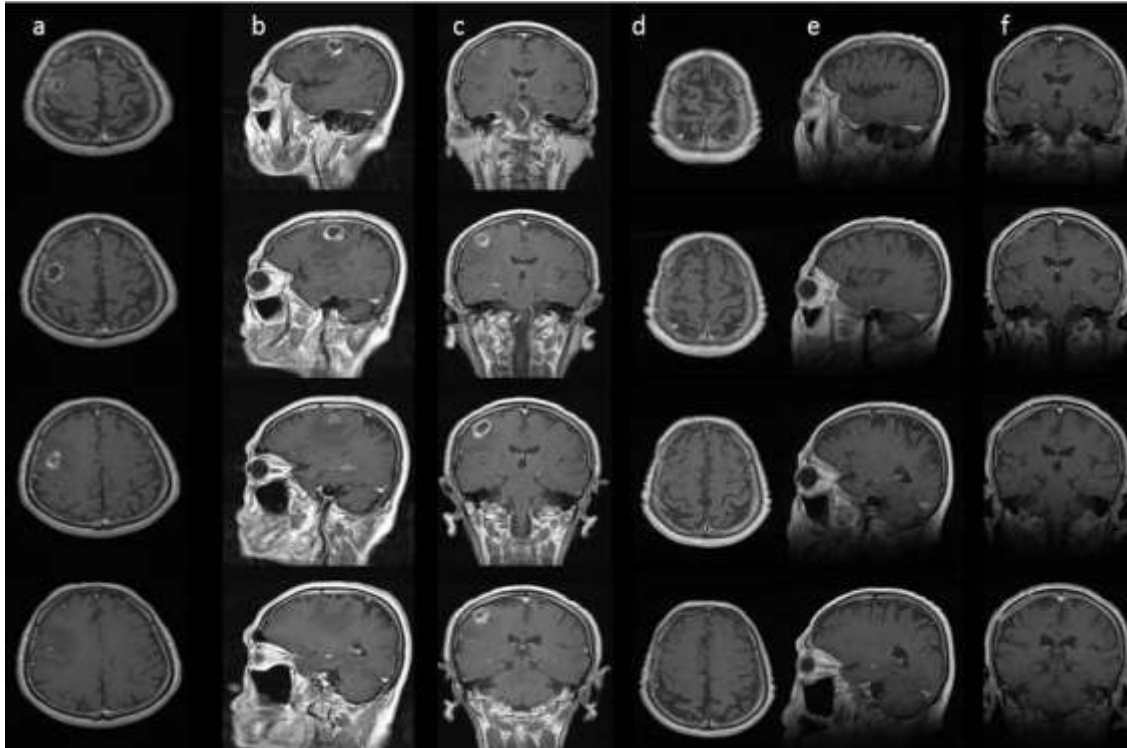
İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada sürekli değişkenler ortalama (min-max) ile kategorik değişkenler ise

frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) Tanımlayıcı istatistikler için IBM SPSS programı kullanıldı.



Resim 1. PTV30 ve PTV39 için Eclipse Versiyon 13 Tedavi Planlama Sistemi (TPS) ile hesaplatılan 2 tam tur volümetrik ark terapi (VMAT) ve 9 alan yoğunluk ayarlı radyoterapiye (YART) ait bilgisayarlı tomografi kesiti



Resim 2. Rayoterapi sonrası tam yanıtı bir hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası çekilen Kranial MR'a ait transvers, sagittal ve coronal kesit görüntüleri

3. Bulgular

Çalışmaya 11 hasta dahil edilmiş olup bu hastalara ait özellikler Tablo 1'de

gösterilmektedir. TBRT + SEB tekniğini kullanarak 10 fraksiyonda tüm beyine 30 Gy ve metastazına yönelik olarak 39 Gy YART planlarına ait DVH'larından elde edilen hedef

ve risk altındaki organ dozları Tablo 2’de değerlendirilmiş ve 7 (%63) hastada tam verilmiştir. Hastaların radyoterapiden 1 ay sonra çekilen beyin MR görüntüleri edilmiştir.

Tablo 1.
Hasta karakteristikleri

Değişkenler	n (%)
Yaş	61 (49-79)
Cinsiyet	Erkek 9 (%81.2) Kadın 2 (%18.8)
Performans Skoru	0-1 11 (%100)
Primer Patoloji	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri 11 (%100)
Ek Ekstrakranial Metastaz	Var 5 (%45.5) Yok 6 (%54.5)
Gross Tümör Volümü Hacmi (cc) ort (min-max)	23 (2.9-56.8)

Tablo 2.
Hedef ve risk altındaki organ dozları

Değişkenler	Ortalama± SD	(min-max)
PTV ₃₀ maksimum doz (Gy)	39.86 ± 1.62	(37.87-41.94)
PTV ₃₀ mean doz (Gy)	31.80 ± 0.62	(30.98-32.55)
PTV ₃₉ maksimum doz (Gy)	41.03 ± 0.78	(40.00-41.98)
PTV ₃₉ mean doz (Gy)	40.25 ± 0.72	(39.54-41.37)
Sağ Lens maksimum doz (Gy)	4.65 ± 0.63	(3.71-5.61)
Sol Lens maximum doz (Gy)	4.63 ± 0.54	(3.86-5.50)
Sol Göz maksimum doz (Gy)	12.43 ± 2.33	(8.30-15.70)
Sol Göz mean doz (Gy)	6.14 ± 1.09	(4.66-7.72)
Sağ Göz maksimum doz (Gy)	11.36 ± 3.58	(7.20-14.94)
Sağ Göz mean doz (Gy)	6.09 ± 1.02	(4.33-7.78)
Sağ Optik Sinir maksimum doz (Gy)	26.70 ± 4.98	(20.55-31.06)
Sol Optik Sinir maksimum doz (Gy)	27.89 ± 5.11	(21.84-32.11)
Sağ Kohlea maksimum doz (Gy)	20.77 ± 7.62	(11.62-28.72)
Sağ Kohlea mean doz (Gy)	16.40 ± 7.44	(9.08-23.95)
Sol Kohlea maksimum doz (Gy)	21.69 ± 8.02	(11.57-30.59)
Sol Kohlea mean doz (Gy)	17.66 ± 7.38	(9.87-24.44)

4. Tartışma

Beyin metastazlı hastaların tedavisinde cerrahi ve/veya radyoterapi, steroid ve antikonvülsanların kombinasyonu ile birlikte esas teşkil etmekte olup hangi tedavi kombinasyonunun ya da seçeneğinin tercih edileceği konusunda primer tanı, metastaz sayısı ve yerleşimi ve hastanın performans durumu gibi farklı etkenler rol oynamaktadır (10). Multiple beyin metastazlarının tedavisinde ilk seçenek tüm beyin radyoterapisidir (11). Semptom palyasyonunda oldukça etkili olmakla birlikte

1 yıllık lokal kontrol % 30-100 arasında değişkenlik gösterir (7).

Oligometastaz varlığında tüm beyin radyoterapisine ilave ek doz (*boost*) verilerek hedef tümörlü dokuda dozun artırılmasının lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir (12-14). Metastaz varlığının nörokognitif fonksiyonlara ve yaşam kalitesine olumsuz katkısı olduğu bilinmektedir. Doz artışının lokal kontrole olan katkısı genel sağkalıma yansımazdır. Ancak genç yaş ve iyi performans durumuna sahip, primer hastalığın kontrol altında olduğu ve ekstrakranial başka

bir metastazın olmadığı hastalarda nörolojik fonksiyonların korunması ayrı bir öneme sahiptir ve bu hastalar doz artışından bu yönde de fayda görmektedirler (5). Seçilmiş olgularda radyocerrahi sonrası 1 yıllık lokal kontrol oranının %80 olduğu bildirilmiştir. Ancak doğal olarak radyocerrahi yöntemi ile radyoterapi uygulanan bölge dışında nüks gelişimi önlenememektedir (15). RTOG 9508 çalışmasında oligometastatik ve iyi performans durumuna sahip hastalarda tüm beyin radyoterapisine radyocerrahi eklenmesinin medyan sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (6). Ancak burada tüm beyin radyoterapisi sonrası farklı fazlar şeklinde ardışık olarak bir doz artışına gidildiği için tedavi süresi oldukça uzundur.

Tüm bunlara ek olarak radyocerrahinin maliyeti oldukça fazla tutmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle palyatif radyoterapi için yüksek maliyete sahip bu tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. Ayrıca bu tedavileri yapabilecek cihazların sayısının az

olması nedeni ile hastaların birçoğunun radyocerrahi tedavisine ulaşılabilirliği oldukça düşüktür.

YART gibi modern radyoterapi teknikleri ile tüm beyin radyoterapisine eşzamanlı olarak hedef tümörlü dokuda doz artışına gidilmesi toplam tedavi süresini kısaltmakta ve aşırı yüksek tedavi maliyetlerini önlemektedir. Çalışmamızda 11 hastanın erken dönem tedavi sonuçları değerlendirilmiş olup herhangi bir grade III-IV toksisite gözlemlenmeksizin 7 (%63) hastada tam, 4 (%37) hastada ise kısmi olmak üzere tüm hastalarda radyoterapi yanıt elde edilmiştir.

5. Sonuç

TBRT + SEB tekniği radyocerrahi uygulamasına göre teknik olarak daha basit uygulanabilir, oldukça etkin ve hasta tarafından tolere edilebilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Ellis, T. L., Neal, M. T., & Chan, M. D. (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.
2. Norden, A.D., Wen, P.Y., Kesari, S. (2005). Brain metastases. *Curr Opin Neurol*, 18(6):654-661.
3. Rahmathulla, G., Toms, S. A., & Weil, R. J. (2012). The molecular biology of brain metastasis. *Journal of oncology*, 2012.
4. Gupta, T. (2005). Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all?. *Annals of oncology*, 16(11), 1749-1754.
5. Weber, D. C., Caparrotti, F., Laouiti, M., & Malek, K. (2011). Simultaneous in-field boost for patients with 1 to 4 brain metastasis/es treated with volumetric modulated arc therapy: a prospective study on quality-of-life. *Radiation Oncology*, 6(1),
6. Kondziolka, D., Patel, A., Lunsford, L. D., Kassam, A., & Flickinger, J. C. (1999). Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 45(2), 427-434.
7. Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C., ... & Souhami, L. (2004). 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. *The Lancet*, 363(9422), 1665-1672.
8. Casanova, N., Mazouni, Z., Bieri, S., Combescure, C., Pica, A., & Weber, D. C. (2010). Whole brain radiotherapy with a conformational external beam radiation boost for lung cancer patients with 1-3 brain metastasis: a multi institutional study. *Radiation oncology*, 5(1), 1.
9. Bruzzaniti, V., Abate, A., Pedrini, M., Benassi, M., & Strigari, L. (2011). IsoBED: a tool for automatic calculation of biologically equivalent fractionation schedules in radiotherapy using IMRT with a simultaneous integrated boost (SIB) technique. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1), 1.
10. Tsao, M. N., Khuntia, D., & Mehta, M. P. (2012). Brain metastases: what's new with an old problem?. *Current opinion in supportive and palliative care*, 6(1), 85-90.
11. Khuntia, D., Brown, P., Li, J., & Mehta, M. P. (2006). Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(8), 1295-1304.
12. Assouline, A., Levy, A., Chargari, C., Lamproglou, I., Mazon, J. J., & Krzisch, C. (2011). Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator. *Radiation Oncology*, 99(2), 214-217
13. Akhtar, M. S., Kousar, F., Fatmi, S., Jabeen, K., & Akhtar, K. (2012). Quality of life and symptoms control in brain metastasis after palliative whole brain radiotherapy using two different protocols. *J Coll Physicians Surg Pak*, 22(5), 311-316.

14. Rades, D., Kueter, J. D., Gliemroth, J., Veninga, T., Pluemer, A., & Schild, S. E. (2012). Resection plus whole-brain irradiation versus resection plus whole-brain irradiation plus boost for the treatment of single brain metastasis. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(2), 143-147.
15. Edwards, A.A., Keggin, E., Plowman, P.N. (2010). The developing role for intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the non-surgical treatment of brain metastases. *Br J Radiol*, 83(986):133-136.