

Beyin Metastazlarında Radyoterapi

Dr Gül KANYILMAZ
NEÜ Meram Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkoloji
Konya- 18 Ekim 2024

Sunum Akışı

- Beyin Metastazlarına Genel Bakış
- Beyin Metastazlarında hangi vakada hangi yaklaşım?
- Beyin Metastazlarında Tüm Beyin Radyoterapisi (TBRT)
- Beyin metastazlarında Stereotaktik Radyoterapi SRT/fSRT
- Beyin Metastazlarında Yeniden Işınlama Yapılabilir mi?
- Radyoterapi sonrasında gelişebilecek Yan Etkiler ve Yönetimi

Beyin Metastazlarına Genel Bakış

- Sistemik kanserlerin **en sık** görülen ve **en yıkıcı** komplikasyonu
- Yetişkinlerde görülen **en sık intrakranial tümör**
- Primer beyin tümörlerinden **x10 fazla**
- **Gri-ak madde** birleşim yerinde **vaskuler kalibrasyonun azaldığı bölgeler** yerleşen **tümör embolilerinin büyümesi** ile oluşmakta
- **Parankimal (en sık)** veya ekstraparankimal metastaz (intraventriküler, dural, leptomeningeal, oküler, pineal..)
  - **%80 serebral hemisfer**
  - %15 serebellum
  - %5 beyin sapı

Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am. 1996;7(3):337-44.
Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol.2004;22(14):2865-72.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış

- Sistemik malignensi tanısı olan hastaların **%15-40**
- Hastaların **%20'sinde** tanıda **senkron** olarak veya primer tümör **tanısından önce**
- En sık;
  - **Akciğer kanseri (%20-56)**
  - **Meme kanseri (%5-30)**
  - **Malign Melanom (%7-16)**
- Prognoz kötü ve **2 yıllık GS %2-8**
- Ortalama sağkalım **2-21 ay**

Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am. 1996;7(3):337-44.
Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol.2004;22(14):2865-72.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış
-Risk Faktörleri

- En önemli risk faktörü **primer tümör yeri** (akc> meme> malign melanom)
- **Hastalık yükü**
- Primer tümörün **moleküler alt tipi** riski değiştirmekte
    - Triple (-) meme Ca (%30)
    - Her2 (+) meme Ca (%28)
    - HR (+) meme Ca (%19)
    - EGFR, ALK, ROS-1 ve BRAF mut olan akc Ca risk 
- **Etnik köken** ve **sosyoekonomik durum**
- **Yaş**

Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. Handb Clin Neurol. 2018;149:27-42.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış

-Klinik Prezentasyon

- Semptomların en sık nedeni "**Kitle etkisine bağlı ödem"**
- İntratümöral kanama
- Obstrüktif hidrosefali
- Tümör embolisi

Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol. 1992;31(3):268-73.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış

-Klinik Prezentasyon

- **Çoğunlukla asemptomatik**
- Baş ağrısı (%49)
- Fokal nörolojik defisit (%30)
- Nöbet (%18)
- Kişilik değişiklikleri
- Kognitif disfonksiyon
- Afazi
- Görme Bozuklukları
- İnme

Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol. 1992;31(3):268-73.

Tedavi Öncesi Semptom Tedavisi Nasıl Olmalı?

-Deksametazon

- Rutin kullanım önerilmez
- Mümkün olan en düşük dozda başlanmalı
- Semptomların şiddetine göre 8-40 mg/gün
- **Posterior fossa tm** veya **geniş ödem alanı varlığında** semptom olmasa da
- İkiye bölünmüş dozlar yeterli
- Doz azaltılarak kesilmeli
  - 3 günde 1, üçte bir
  - 4 günde 1, %50 doz azaltım
- Hipertonik salin veya mannitol

Semptom Tedavisi

-Antiepileptik

- Nöbet varsa başlanmalı
  - Levetiracetam ilk tercih (Keppra)
- Profilaksi önerilmemekte

Glantz Mj, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al.Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(10):1886-93.

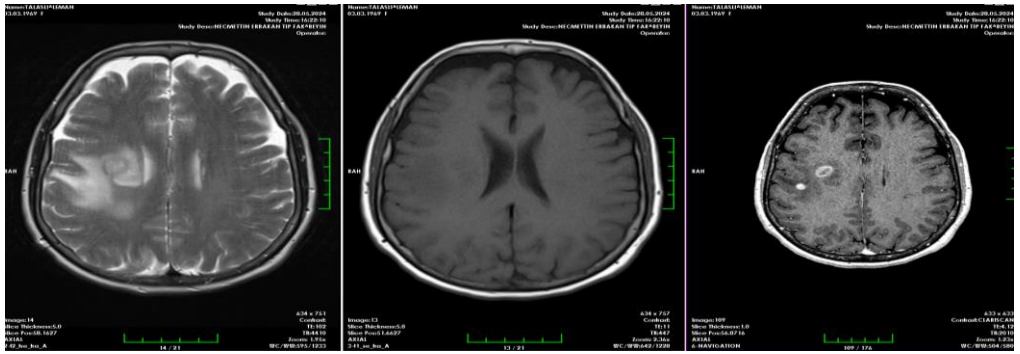
Beyin Metastazlarına Genel Bakış

- Kanser hastasında **yeni gelişen** **nörolojik semptom/bulgu** saptandığında **beyin metastazı** mutlaka dışlanmalı

- **Ayrıcı tanıda**
  - Primer beyin tm
  - Enfeksiyon
  - İlerleyici multifokal lökoensefelopati
  - Demiyelizan hastalıklar
  - Serebral infarktüs
  - Kanama
  - Radyasyon nekrozu

Beyin Metastazlarına Genel Bakış
-Görüntüleme

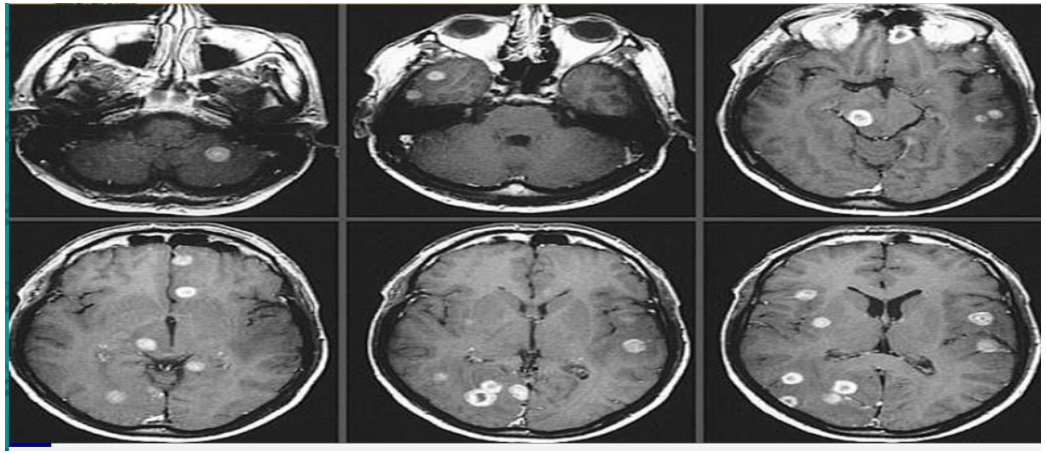
- Kontrastlı Beyin MRG, BT ile karşılaştırıldığında üstün duyarlılık ve özgüllük sunmakta
- MRG,
  - **T1A** görüntülerde genellikle **parankim ile eş veya daha düşük** sinyal intensitesinde
  - **T2** ağırlıklı (T2A) ve FLAIR sekansları, **hem metastatik lezyon** tespiti, hem de morfolojisi, içerik değerlendirmesi ve eşlik eden **ödem** gibi parankimal değişikliklerin görüntülenmesinde faydalı

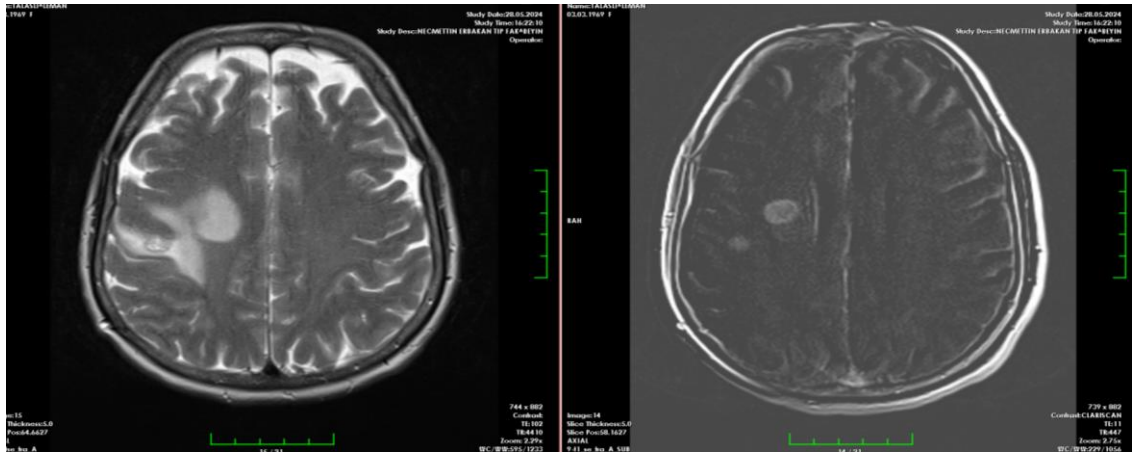


Chakrabarty N, Mahajan A, Patil v, Noronha v, Prabhash K. ımaging of brain metastasis in non-small-cell lung cancer: indications, protocols, diagnosis, post-therapy imaging, and implications regarding management. Clin Radiol. 2023;78(3):175-86. doi: 10.1016/j.crad.2022.09.134.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış
-Görüntüleme

- Sıklıkla metastaz sayısı multiple saptanmakta
- Soliter metastaz görülme sıklığı %25-30
  - Meme, kolorektal, RCC
- Kitleye eşlik eden ödem genellikle kitle boyutuyla orantısız geniş ve beyaz cevher yerleşimlidir.
- Kontrast tutulumu sıklıkla solid veya periferal kontrastlanma (halkasal) şekilde

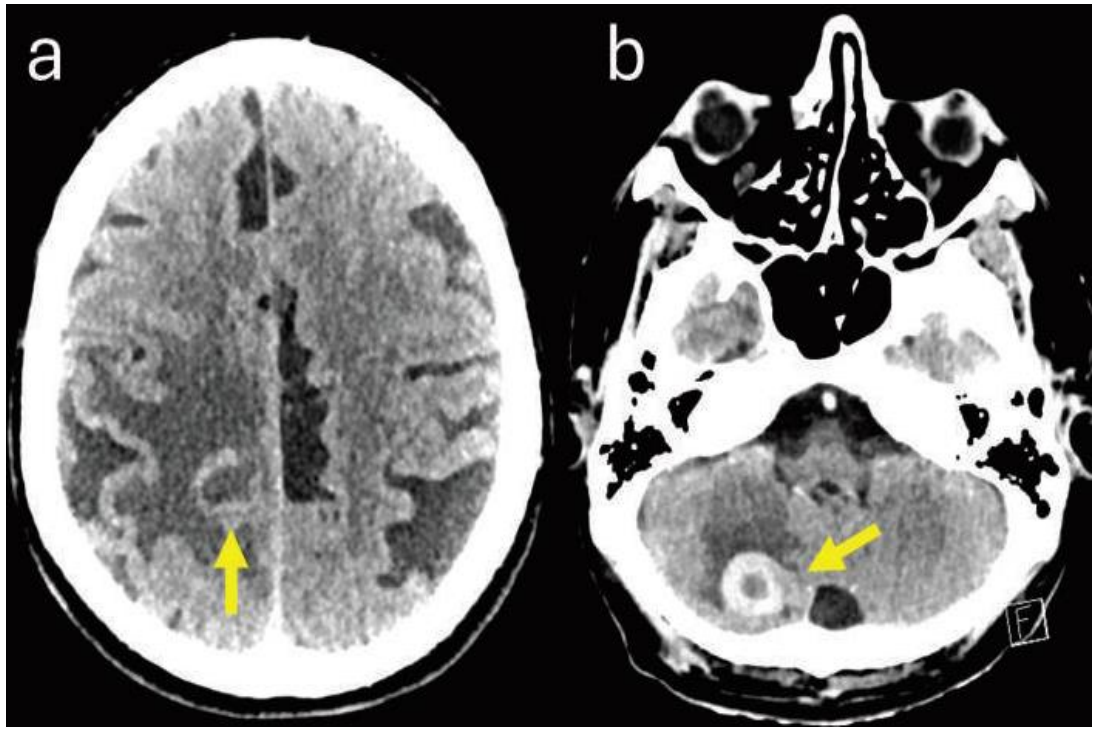




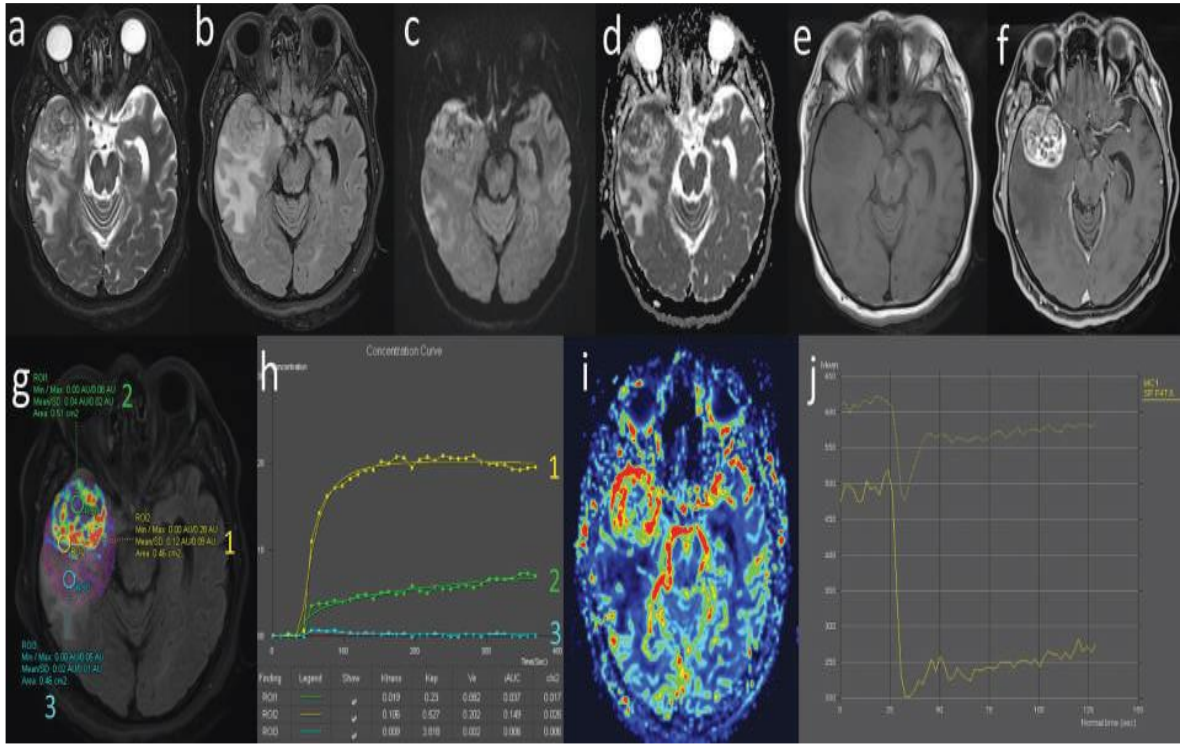
Takano K, Kinoshita M, Takagaki M, Sakai M, Tateishi S, Achiha T, et al. Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. Neuro oncol. 2016;18(5):716-24.

Beyin Metastazlarına Genel Bakış

-Görüntüleme



RESİM 1: Kontrastsız (**a**) ve kontrastlı BT'de (**b**) iki farklı hastaya ait sırasıyla meme kanseri ve akciğer kanseri metastazları izlenmekte. Kontrastsız BT'de (**a**) metastaz beyaz cevhere göre hafif hiperdens görünümde, çevresel belirgin ödem ile uyumlı hipodens alan mevcut. Kontrastlı BT'de (**b**) sağ serebellar hemisferde periferik halkasalkontrast tutulumunun izlendiği metastaza ait lezyon izlenmekte.



RESİM 2: 55 yaşında akciğer kanseri tanılı kadın hastaya ait T2A (**a**), FLAıR (**b**), DWı (**c**), ADC haritası (**d**), kontrast öncesi (**e**) ve sonrası (**f**) T1A aksiyal planda elde olunmuş MRG'de, sağ temporal pol yerleşimli, santrali kistik-nekrotik, diğer kesimlerinde yüksek selülaritesini yansıtır düşük ADC değerleri ile karakterize, geniş ödem alanı eşlik eden, yoğun heterojen kontrastlanan parankimal metastatik kitle izlenmekte. Kitle etkisine ikincil unkal herniasyon mevcut. Kontrast madde enjeksiyonu takiben aynı seansta elde olunan DCE ve DSC perfüzyon incelemelerine ait, sırasıyla renkli kTRANS haritası (**g**), kantitatif permeabilite ölçümleri ve grafiği (**h**), renkli rCBv haritası (**i**) ve zaman-sinyal eğrisi (**j**) kitlenin nekrotik ve kistik bileşenleri haricindeki kesimlerinde yüksek rCBv ve permeabilite değerleri ölçülmekte. Zaman-sinyal eğrisi, metastazı destekler nitelikte, taban çizgisinin altında kalmakta ancak taban çizgisine ulaşma eğilimi göstermektedir. Kitleyi çevreleyen vazojenik karakterde ödem alanında ise metastatiklezyonun non infiltratif özelliği ile uyumlu olarak anlamlı perfüzyon ve permeabilite değişikliği izlenmemekte

Prognostik Faktörler

- Performans durumu
- Yaş
- Primer tümör tipi
- Ekstrakranial yaygınlık

RTOG- RPA (Recursive partioning analyses) modellemesi

Sınıf	Prognostik Faktörler	Ortalama Sağ Kalım (Ay)
1	KPS ≥70 Yaş <65 Primer hastalık kontrol edilmiş durumda Ekstrakranial başka metastaz yok	7.1
2	KPS ≥70 Yaş >65 Primer hastalık kontrol edilmiş durumda değil Ekstrakranial metastaz var	4.2
3	KPS <70	2.3

KPS: Karnofsky performans durumu.

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(4):745-51.

DS-GPA (Diagnosis Specific Graded prognostic assestment) skorlama sistemi

Meme kanserinde "moleküler alt tipler« Her-2 veya Luminal B

TABLO 2: GPA Meme Kanseri Prognostik Skorlama Modeli.

Kanser Tipi	0	0.5	1	1.5	2
Meme kanseri					
KPS	≤60	70-80	90-100	NA	NA
Yaş	≥60	<60	NA	NA	NA
Beyin met sayısı	≥2	1	NA	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	Yok	NA	NA	NA
Meme kanseri alt tipi	Bazal	Luminal A	NA	Her-2 veya Luminal B	NA

KPS: Karnofsky performans durumu.

Akciğer kanserinde "mutasyon durumu« EGFR ve ALK mut

Kanser tipi	0	0.5	1	1.5	2
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (adeno kanser)					
KPS	≤70	80	90-100	NA	NA
Yaş	≥ 70	<70	NA	NA	NA
Beyin met sayısı	≥ 5	1-4	NA	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	NA	Yok	NA	NA
EGFR ve ALK mutasyonutaşıma durumu	İkisi de yok veya bilinmiyor.	NA	İkisinden biri pozitif	NA	NA

KPS: Karnofsky performans durumu; EGFR: Epidermal büyüme faktörü; ALK: Anaplastik lenfoma kinaz.

TABLO 4: GPA Adenokanser dışı Akciğer Kanseri Prognostik Skorlama Modeli.

Kanser tipi	0	0.5	1	1.5	2
Küçük hücreli dışı akciğer (adeno kanser olmayan)					
KPS	≤70	80	90-100	NA	NA
Yaş	≥70	<70	NA	NA	NA
Beyin met sayısı	≥5	1-4	NA	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	NA	Yok	NA	NA

KPS: Karnofsky performans durumu.

TABLO 5: GPA Renal Hücreli Kanser Prognostik Skorlama Modeli.

Kanser tipi	0	0.5	1	1.5	2
Renal hücreli karsinom					
KPS	≤70	NA	80	NA	90-100
Beyin met sayısı	≥5	1-4	NA	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	Yok	NA	NA	NA
Hemoglobin	≤11.1	11.1-12.5	≥12.5	NA	NA

KPS: Karnofsky performans durumu.

RCC' de "hemoglobin" ≥12,5

TABLO 6: GPA Melanom Prognostik Skorlama Modeli.

Kanser Tipi	0	0.5	1	1.5	2
Melanom					
KPS	≤70	80	90-100	NA	NA
Yaş	≥70	<70	NA	NA	NA
Beyin met sayısı	≥ 5	2-4	1	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	NA	Yok	NA	NA
BRAF mutasyonutaşıma durumu	Negatif veya bilinmiyor	Pozitif	NA	NA	NA

KPS: Karnofsky performans durumu.

M.Melanom' da "BRAF mutasyonu"

TABLO 7: GPA Gastrointestinal Sistem Kanserleri Prognostik Skorlama Modeli.

Kanser tipi	0	0.5	1	1.5	2
Gastrointestinal Kanserler					
KPS	≤70	NA	80	NA	90-100
Yaş	≥60	<60	NA	NA	NA
Beyin met sayısı	≥4	2-3	1	NA	NA
Beyin metastazı harici metastazlar	Var	NA	Yok	NA	NA

KPS: Karnofsky performans durumu.

Beyin Metastazlarına yaklaşımda tarihsel gelişim

- İlk kez 1891 yılında ilk beyin metastazı vakası
- 1950 yılına kadar cerrahi morbidite nedeniyle cerrahi nadir
- **1950** yılından beri **tüm beyin RT** (WBRT) yaygın
- **1970** yıllarında **mikro-cerrahideki** gelişmeler
- 1990 TBRT+ Cerrahi katkısı
- Son 20 yıldır Stereotaksik radyocerrahi/radyoterapi (SRC/SRT) gelişmeler
- Santral sinir sistemine geçişi olan sistemik ajanlardaki gelişmeler

Vecht Cj, Haaxma-reiche H, noordijk EM, Padberg GW, voormolen jH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann neurol. 1993;33(6):583-90.

Hangi vakada hangi yaklaşım?

Cerrahi vs Radyocerrahi vs TBRT vs KT/sistemik tedavi

- Primer hastalığın türü ve moleküler alt tipi
- Primer hastalığın kontrol durumu
  - Yaygın met
  - Primer kontrol altında
- Hastanın semptom durumu ve performansı
  - Semptomatik vs non-semptomatik
  - Kitle etkisi, herniasyon riski
- Metastaz sayısı
  - Tek
  - Oligo
  - Multiple
- Metastazların lokalizasyonu-boyutu (<2 cm vs 2-3 cm vs >3 cm)
- Metastaz gelişme zamanı
  - senkron
  - metakron
- Diğer metastazların durumu ve yeri (solid organ met vs kemik met)

BM ‘da Primer Cerrahi kime?

- Beyin metastazının neoplastik doğası hakkında **şüphe**
- Primer tümör **bilinmiyor**
- Bilinen **birden fazla tümör**
- Primer tümörünün **metastaz riski düşük**
- Primer tümörle karşılaştırıldığında **moleküler profildeki değişiklikler** klinik kararı etkileyecek
- **İntrakranyal basınç artışının** akut semptomları varlığı
- Çoklu beyin metastazında **acil teropotik etki** gerekiyorsa
- Posterior fossa tm olan hastada **obstruktif hidrosefali riski**
- Kistik veya negrotik kitlerlerde **radyoterapi yanıtının az** olacağı düşünülüyorsa

Le rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer r, Bachelot T, Sahm F, et al.; EAno Executive Board and ESMo Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. EAno-ESMo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Ann oncol. 2021;32(11):1332-47.

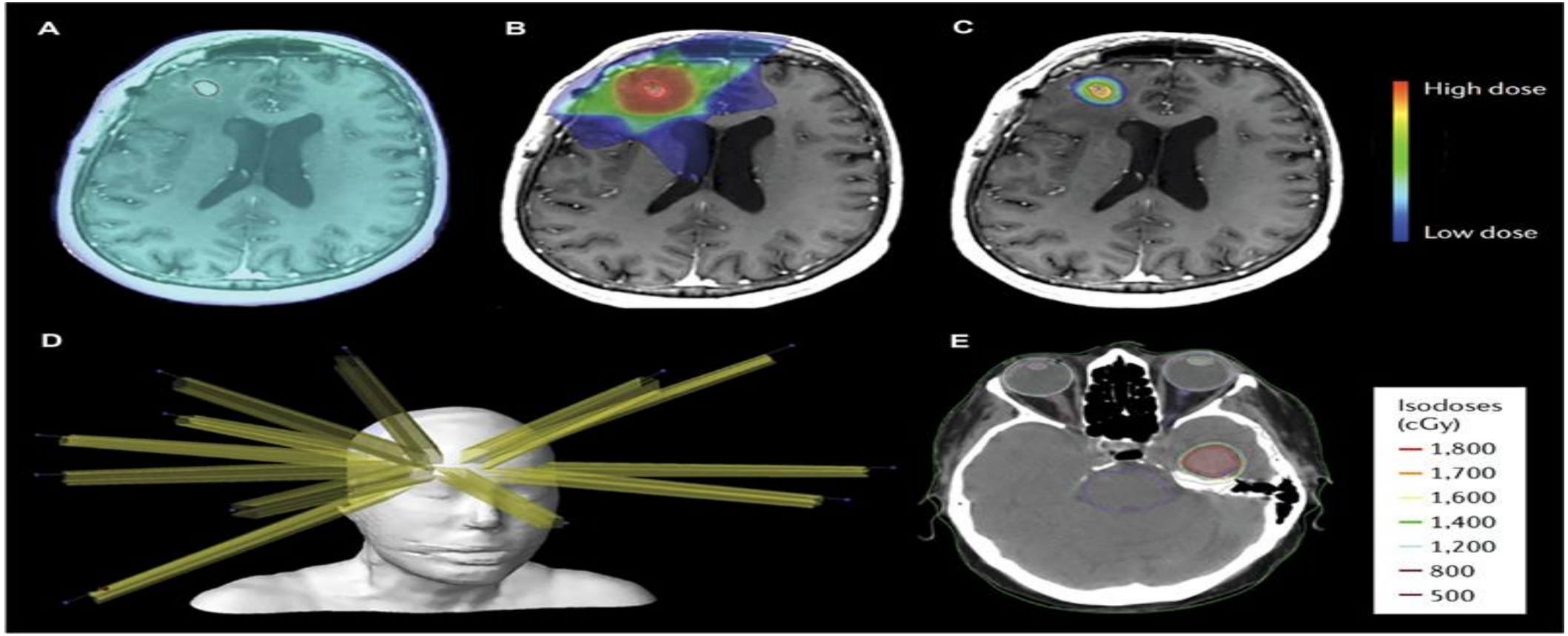
BM Primer Radyoterapi kime?

- Primer hastalığın türü ve moleküler alt tipi
- Primer hastalığın kontrol durumu
  - Yaygın met
  - Primer kontrol altında
- Hastanın semptom durumu ve performansı
  - Semptomatik vs non-semptomatik
  - Kitle etkisi, herniasyon riski
- Metastaz sayısı
  - Tek
  - Oligo
  - Multiple
- Metastazların lokalizasyonu-boyutu (<2 cm vs 2-3 cm vs >3 cm)
- Metastaz gelişme zamanı
  - senkron
  - metakron
- Diğer metastazların durumu ve yeri (solid organ met vs kemik met)

- Tüm Beyin RT (TBRT)
- Sterotaktik radyocerrahi/terapi (SRS/SRT)
- Fraksiyone SRT (fSRT)
- Postop
- Preop



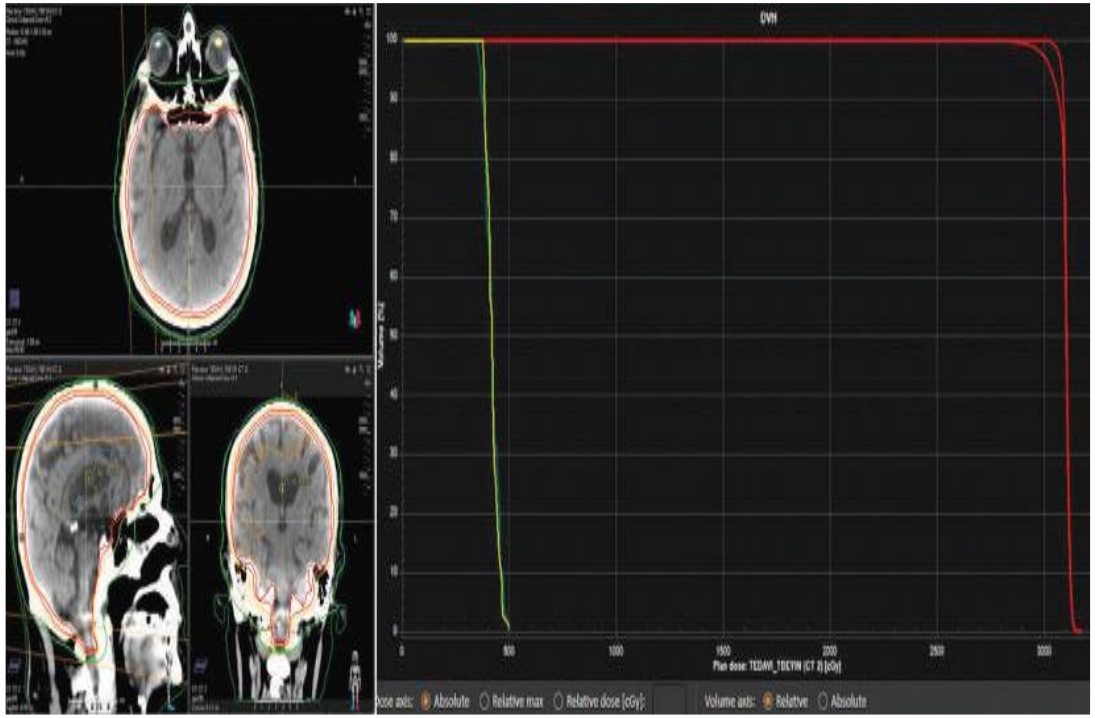
Beyin Metastazında Radyoterapi Uygulamaları



Radiation therapy modalities for BMs. (**A**) Whole-brain radiation therapy. (**B**) Three-dimensional-conformal radiation therapy. (**C–E**) Stereotactic radiosurgery. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):5.)|

Tüm Beyin Radyoterapisi (TBRT)

- Çoklu beyin metastazlı hastada en önemli tedavi yaklaşımı
- Cerrahi veya SRS/SRT'ye uygun olmayan iyi prognoz beklentili tüm hastalarda standart önerilmeli
  - Tümör progresyonunu sınırlandırma
  - Mikrometastazları ortadan kaldırma
  - Yeni metastaz oluşumunu geciktirme
  - Steroid bağımlılığını azaltma
- KHAK ve meme kanserli hastalarda yanıt iyi
- RCC ve melanomalarda yanıt kötü



- **Dezavantaj:**
  - Gereksiz sağlıklı beyin dokusu ışınlama
  - Kognitif bozulma

Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. Int j Radiat Oncol Biol Phys.1997;39(1):25-30.

Tüm Beyin Radyoterapisi (TBRT)

Table 2 Different dose/fractionation schedules of WBRT

First author (year)	Study design/ evidence class	WBRT total dose/fractionation	Population	Median survival	# Pts with recurrence/ progression[a]	Median time to recurrence/progression
Randomized trials						
Borgelt (1981) [12]	RCT Evidence class I	*First RCT*: G1: 10 Gy/1 fraction ($n = 26$) G2: 30–40 Gy over 2–4 weeks ($n = 112$)	BM	*First RCT*: G1: 15 weeks G2: 21 weeks (Survival curves: log-rank; P = NS)	NR	Median time to progression (measured by deterioration in neurologic function): First RCT: Initial NF 1: G1: 9 weeks; G2: 14 weeks Initial NF 2: G1: 9 weeks; G2: 10 weeks Initial NF 3: G1: 7 weeks; G2: 12
		Second RCT: G3: 12 Gy/2 fractions ($n = 33$) G4: 20 Gy over 1 week ($n = 31$)		*Second RCT*: G3: 13 weeks G4: 12 weeks (Survival curves: log-rank; P = NS)		
Chantani (1994) [13]	RCT Evidence class I	*Normal LDH*: G1: 30 Gy/10 fractions ($n = 46$) G2: 50 Gy/20 fractions ($n = 46$) *High LDH*: G3: 30 Gy/10 fractions ($n = 35$) G4: 20 Gy/5 fractions ($n = 35$)	Lung cancer BM	G1: 5.4 months G2: 4.8 months (Survival curves G1 vs. G2: log-rank; P = NS) G3: 3.4 months G4: 2.4 months (Survival curves G3 vs. G4:log-rank; P = NS)	NR	
Chantani (1985) [14]	RCT Evidence class I	G1: 30 Gy/10 fractions ($n = 35$) G2: 50 Gy in 20 fractions ($n = 34$)	Lung cancer BM	G1: 4 months G2: 3 months (Survival curves: log-rank; P = NS)	NR	NR
Davey (2008) [15]	RCT Evidence class I	G1: 20 Gy/5 daily fractions ($n = 45$) G2: 40 Gy/20 fractions/twice daily ($n = 45$)	BM	G1: 19.1 weeks G2: 19.1 weeks (Survival curves: log-rank; P = NS)	NR	NR

Table 2 continued

First author (year)	Study design/ evidence class	WBRT total dose/fractionation	Population	Median survival	# Pts with recurrence/ progression[a]	Median time to recurrence/progression
Haie-Meder (1993) [16]	RCT Evidence class I	G1: 18 Gy/3 fractions ($n = 110$) G2: 18 Gy/3 fractions; 4 weeks later a second identical course or 25 Gy/10 fractions ($n = 106$)	BM from lung, breast, head and neck or unknown primaries	G1: 4.2 months G2: 5.3 months (Survival curves: log-rank; P = NS)	NR	NR
Komarnicky (1991) [17]	RCT Evidence class I	G1: 30 Gy/10 fractions ($n = 193$) G2: 30 Gy/6 fractions ($n = 200$) G3: 30 Gy/6 fractions + MISO ($n = 196$) G4: 30 Gy/10 fractions + MISO ($n = 190$)	BM	G1: 4.5 months G2: 4.1 months G3: 3.1 months G4: 3.9 months (Survival curves: log-rank; P = NS)	# of pts retreated for BM after protocol therapy: G1: 54/179 (30%) G2: 54/180 (30%) G3: 33/173 (19%) G4: 54/163 (33%) (P = NS)	NR
Kurtz [18] (1981)	RCT	G1: 30 Gy/10 fractions	BM with no extra-cranial metastases	G1: 18.2 weeks G2: 16.9 weeks (Survival curves: log-rank; P = NS)	*Overall in brain*: G1: 109/124 (88%) G2: 105/118 (89%) (P value not reported)	*Overall in brain*: G1: 11 weeks G2: 10 weeks (P value not reported)
			BM	G1: 4.5 months G2: 4.5 months (Survival curves: Prentice modified Wilcox on; P = NS)	NR	NR
		($n = 263$)	BM	G1: 77 days G2: 84 days (Survival curves: log-rank; $P = 0.04$)	NR	NR
Sause [21] (1993)	Randomized phase I/II trial Evidence class I	G1: 32 Gy in 1.6 Gy fractions + boost to 48.0 Gy] ($n = 62$) G2: 32 Gy in 1.6 Gy fractions + boost to 54.4 Gy] ($n = 115$) G3: 32 Gy in 1.6 Gy fractions + boost to 64.0 Gy] ($n = 104$)	BM	G1: 4.2 months G2: 5.2 months G3: 4.8 months G4: 6.4 months (Survival curves: log-rank; P = NS)	NR	NR

En sık kullanılan dozlar:
30 Gy/10 fx
20 Gy/5 fx

Doz-fraksiyon çalışmaları

TBRT hangi hastada daha etkin

ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 37, No. 4, pp. 745–751, 1997
Copyright © 1997 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/97 $17.00 + .00

PII S0360-3016(96)00619-0

● *Clinical Investigation*

RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) OF PROGNOSTIC FACTORS IN THREE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) BRAIN METASTASES TRIALS

M.D.,* Charles Scott, M.S.,† Marvin Rotman, M.D.,‡
D.,§ Theodore Phillips, M.D.,¶ Todd Wasserman, M.D.,#
c Kenna, M.D., Ph.D.** and Roger Byhardt, M.D.††

TABLO 1: Recursive partitioning analysis modellemesi.

Sınıf	Prognostik Faktörler	Ortalama Sağ Kalım (Ay)
1	KPS ≥70 Yaş <65 Primer hastalık kontrol edilmiş durumda Ekstrakranial başka metastaz yok	7.1
2	KPS ≥70 Yaş >65 Primer hastalık kontrol edilmiş durumda değil Ekstrakranial metastaz var	4.2
3	KPS <70	2.3

(PS: Karnofsky performans durumu.

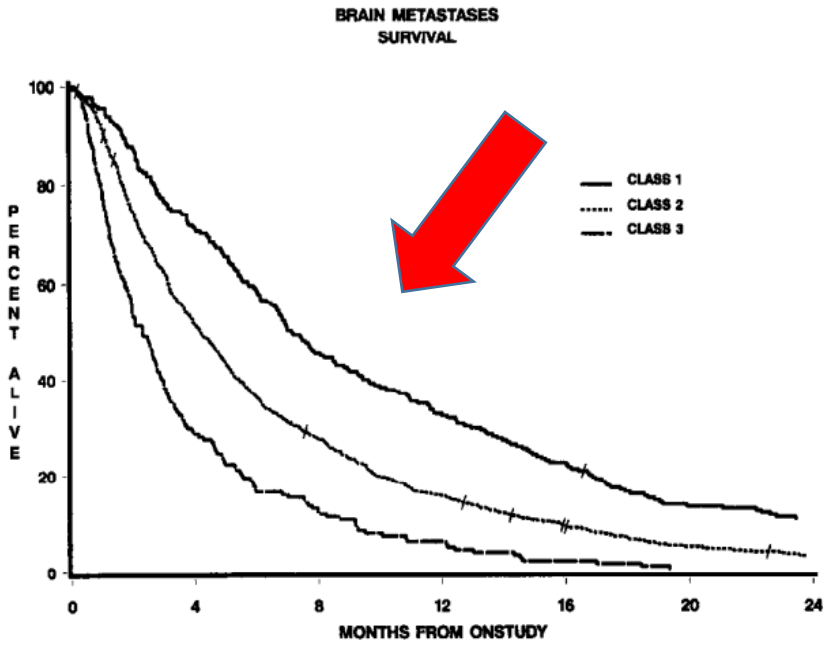


Fig. 3. Survival curves for Class I, II, III.

TBRT vs Destek Tedavi?

- RPA, GPA, DS-GPA gibi prognostik indekslere bakılmalı
- Her hasta TBRT almak zorunda değil
- Sağkalım ve nörolojik katkı olmayacak performansı düşük hastalarda destek tedavi optimal

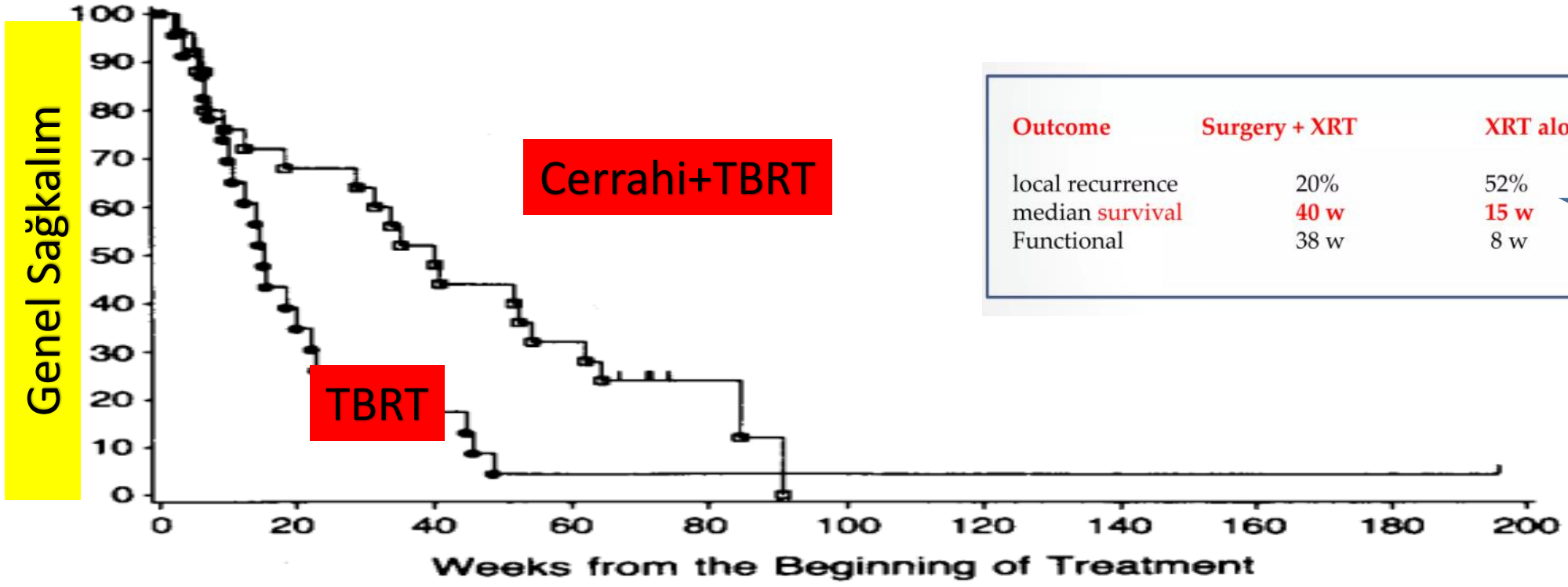
Tek beyin metastazında TBRT vs Cerrahi+TBRT?

1990

Tek beyin metastazı

A RANDOMIZED TRIAL OF SURGERY IN THE TREATMENT OF SINGLE METASTASES TO THE BRAIN

Roy A. Patchell, M.D., Phillip A. Tibbs, M.D., John W. Walsh, M.D., Robert J. Dempsey, M.D., Yosh Maruyama, M.D., Richard J. Kryscio, Ph.D., William R. Markesbery, M.D., John S. Macdonald, M.D., and Byron Young, M.D.



Outcome	Surgery + XRT	XRT alone
local recurrence	20%	52%
median survival	40 w	15 w
Functional	38 w	8 w

Figure 2. Actuarial Survival According to Treatment Group.

Tek beyin metastazında Cerrahi Sonrası TBRT Uygulanmalı mı?

1998
Tek beyin met
Cerrahi vs Cerrahi+TBRT

Clinical Trial › JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485.

Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial

R A Patchell [1], P A Tibbs, W F Regine, R J Dempsey, M Mohiuddin, R J Kryscio, W R Markesbery, K A Foon, B Young

Outcome	Surgery	Surgery + Postop Whole Brain XRT
recurrence in brain	70%	18%
recur original site	46%	10%
other brain sites	37%	14%
neurologic death	44%	14%
Median survival	43 weeks	48 weeks

Sonuç olarak, Tek beyin metastazında Cerrahi+TBRT standart

Beyin Metastazlarında Stereotaktik Radyoterapi Yaklaşımları

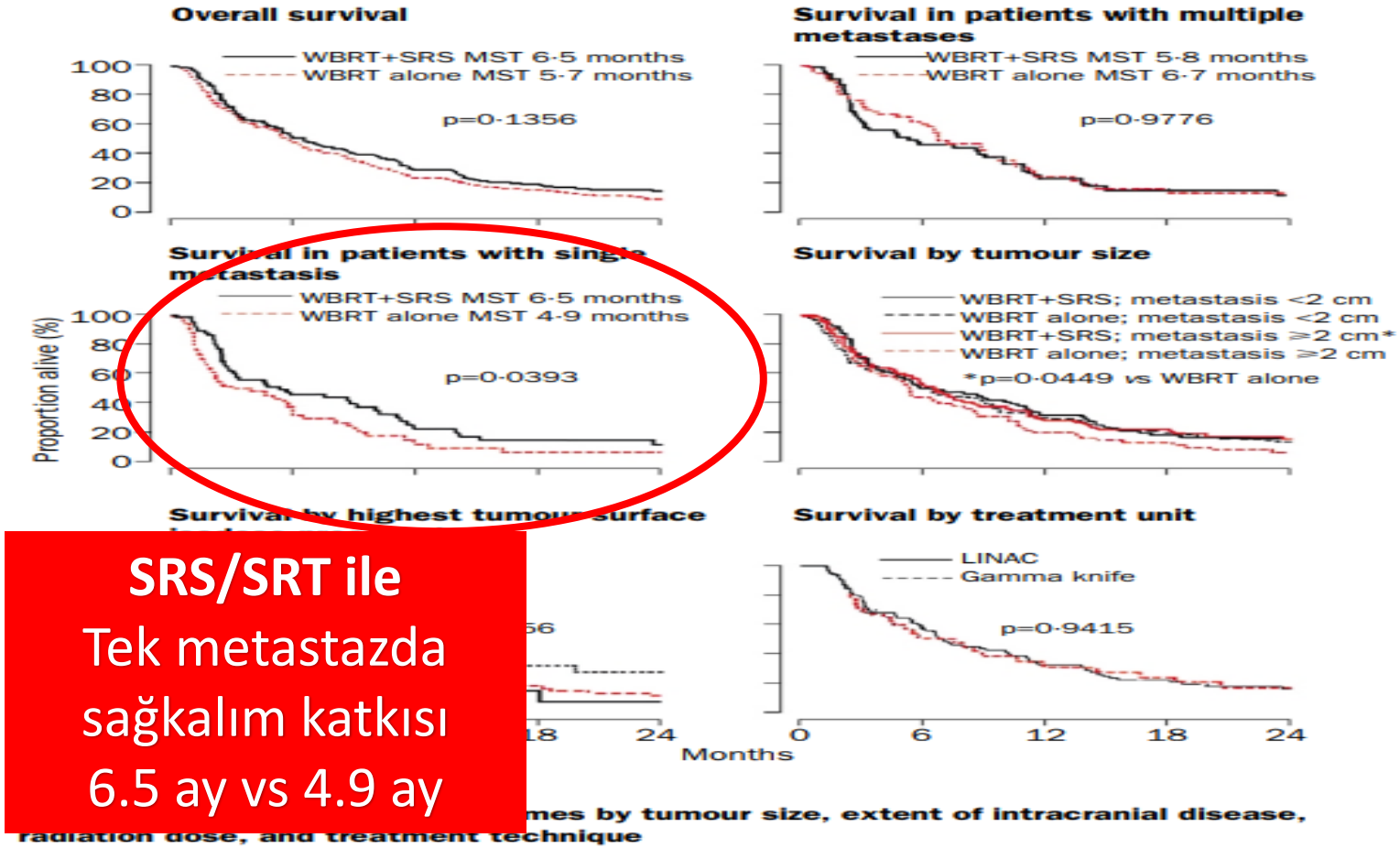
- Stereotaktik Radyocerrahi (SRC)
  - Tek fraksiyon
  - Gama-Knife (kaynak: Co 60)
- Stereotaktik Radyoterapi (SRT)
  - Tek fraksiyon
  - LINAC
  - Tomoterapy
- Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (fSRT)
  - >3 cm tümörlerde; 2-5 fx

1-3 met
TBRT' ye SRT/SRS eklenmeli mi?
TBRT tek başına yeterli mi?

Articles

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

David W Andrews, Charles B Scott, Paul W Sperduto, Adam E Flanders, Laurie E Gaspar, Michael C Schell, Maria Werner-Wasik, William Demas, Janice Ryu, Jean-Paul Bahary, Luis Souhami, Marvin Rotman, Minesh P Mehta, Walter J Curran Jr



mes by tumour size, extent of intracranial disease, radiation dose, and treatment technique

RTOG 9508, 2004
1-3 met, ≤4 cm
KPS≥70
TBRT vs TBRT+ SRS/SRT

SRS/SRT ile
Tek metastazda sağkalım katkısı
6.5 ay vs 4.9 ay

SRS/SRT ile
Genel sağkalım Ø
Gamma knife veya LINAC Ø
Multiple met Ø
Tümörün boyutu Ø

1-4 met
SRS'ye TBRT eklenmeli mi?
SRS tek başına yeterli mi?

2006, 132 hasta
1-4 metastaz
<3 cm, KPS >70
SRS vs SRS+TBRT

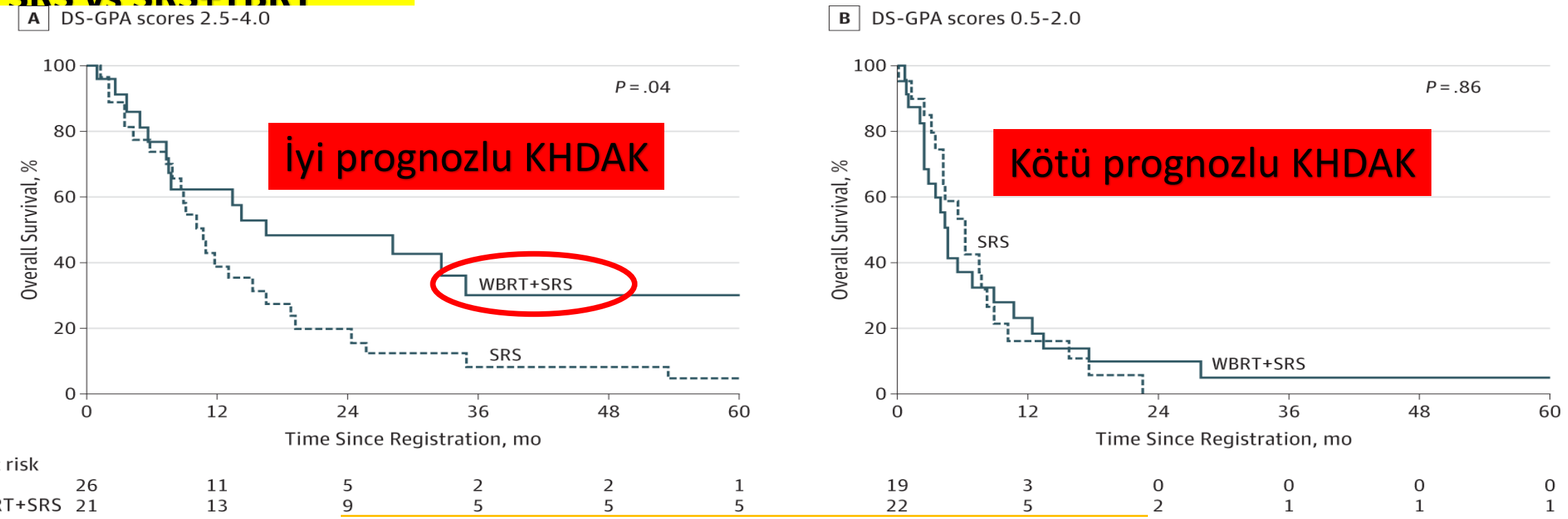
Clinical Trial > JAMA Oncol. 2015 Jul;1(4):457-64. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1145.

Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial

Hidefumi Aoyama [1], Masao Tago [2], Hiroki Shirato [3];
Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 26181254 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1145

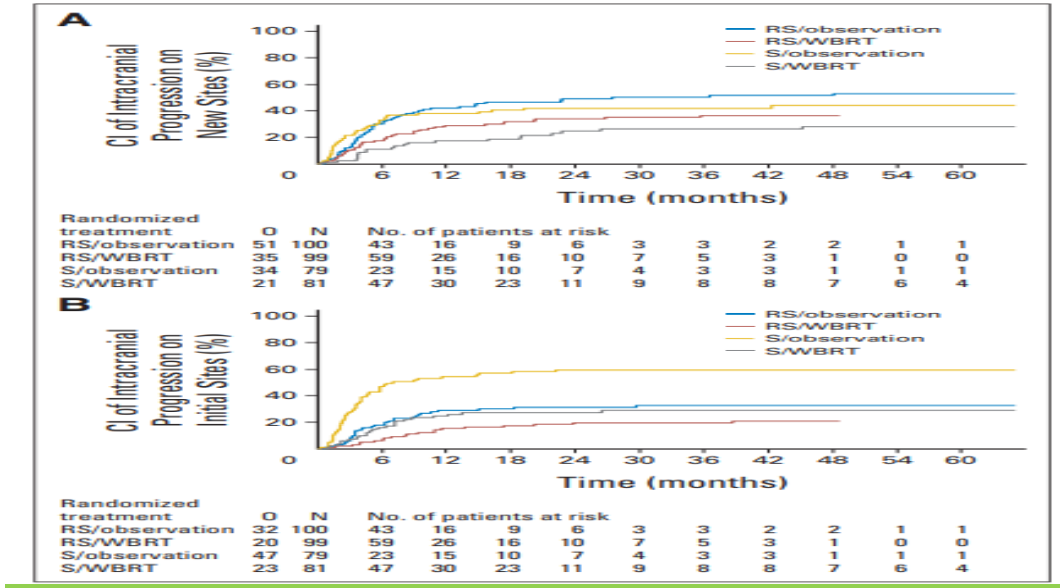


Cerrahi/SRS sonrası TBRT Uygulanmalı mı?

VOLUME 29 · NUMBER 2 · JANUARY 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

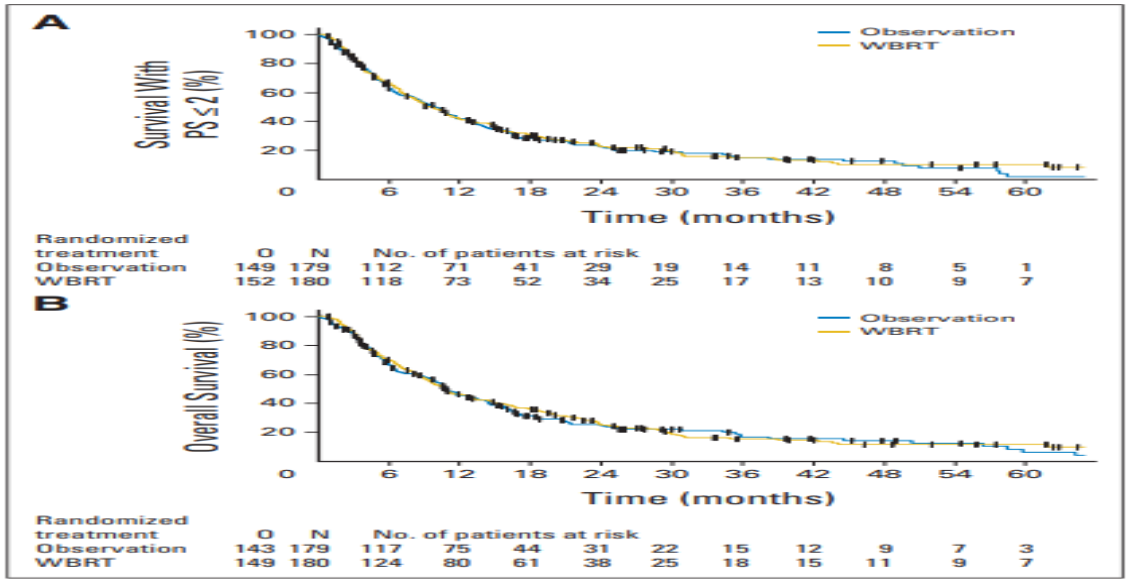
2011, EORTC
1-3 beyin met
C/SRC vs **C/SRC+TBRT**



TBRT ile lokal nüks ve beyin içi nükslerde azalma
Salvaj gereksiniminde azalma
Progresyon ilişkili ölümlerde azalma

Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study

Martin Kocher, Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Salvador Villà, Francois Fauchon, Brigitta G. Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Sandra Collette, Laurence Collette, and Rolf-Peter Mueller



TBRT ile genel sağkalım katkısı yok

SRS vs SRS+TBRT Metaanaliz?

1-4 met

International Journal of Radiation Oncology biology • physics
www.redjournal.org

Clinical Investigation

Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis

Arjun Sahgal, MD,* Hidefumi Aoyama, MD, PhD,† Martin Kocher, MD,‡ Binod Neupane, PhD,§ Sandra Collette, PhD,|| Masao Tago, MD,¶ Prakesh Shah, MD,# Joseph Beyene, PhD,§ and Eric L. Chang, MD*,**,††

2015

SRS

SRS+TBRT

Table 2 Hazard [illegible]timates for SRS plus WBRT at dif[illegible]ges for overall [illegible] brain failure

Age*	HR (95% CI) for† Over[illegible]urvival (GS)	Distant failure (DFS)
35	**0.46 (0.24-0.9)**	0.90 (0.42-1.94)
40	**0.52 (0.29-0.92)**	1.05 (0.56-1.98)
45	**0.58 (0.35-0.95)**	1.23 (0.73-2.05)
50	**0.64 (0.42-0.99)**	1.43 (0.95-2.15)
55	0.72 (0.49-1.05)	**1.67 (1.19-2.35)**
60	0.80 (0.56-1.14)	**1.95 (1.40-2.71)**
65	0.90 (0.62-1.29)	**2.27 (1.55-3.33)**
70	1.0 (0.67-1.49)	**2.65 (1.64-4.27)**
75	1.12 (0.71-1.76)	**3.09 (1.70-5.61)**
80	1.24 (0.73-2.11)	**3.60 (1.75-7.44)**

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

* Because treatment effect depends on the patient's age (as it was a significant effect modifier), estimates of effects (HRs and corresponding 95% CIs) are presented at patients' ages from 35 to 80 years at intervals of 5 years.

† Estimates were obtained from adjusted analysis for important confounders and prognostic factors. Significant estimates (boldface) with HR < 1 and HR > 1 suggest protective and harmful effects, respectively, of SRS alone at the corresponding age on the respective outcome.

≤50 yaş, SRS ile GS ↑
Uzak beyin relapsına etkisi yok

>50 yaş, SRS+TBRT ile uzak beyin relaps ↓
Genel sağkalım katkısı yok

SRS ±TBRT
Nörokognitif sonuç?

Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial

Eric L Chang, Jeffrey S Wefel, Kenneth R Hess, Pamela K Allen, Frederick F Lang, David G Kornguth, Rebecca B Arbuckle, J Michael Swint, Almon S Shiu, Moshe H Maor, Christina A Meyers

RPA sınıf I-II
1-3 met
SRS vs SRS+TBRT

Çalışma 4. ayda kapatılmış

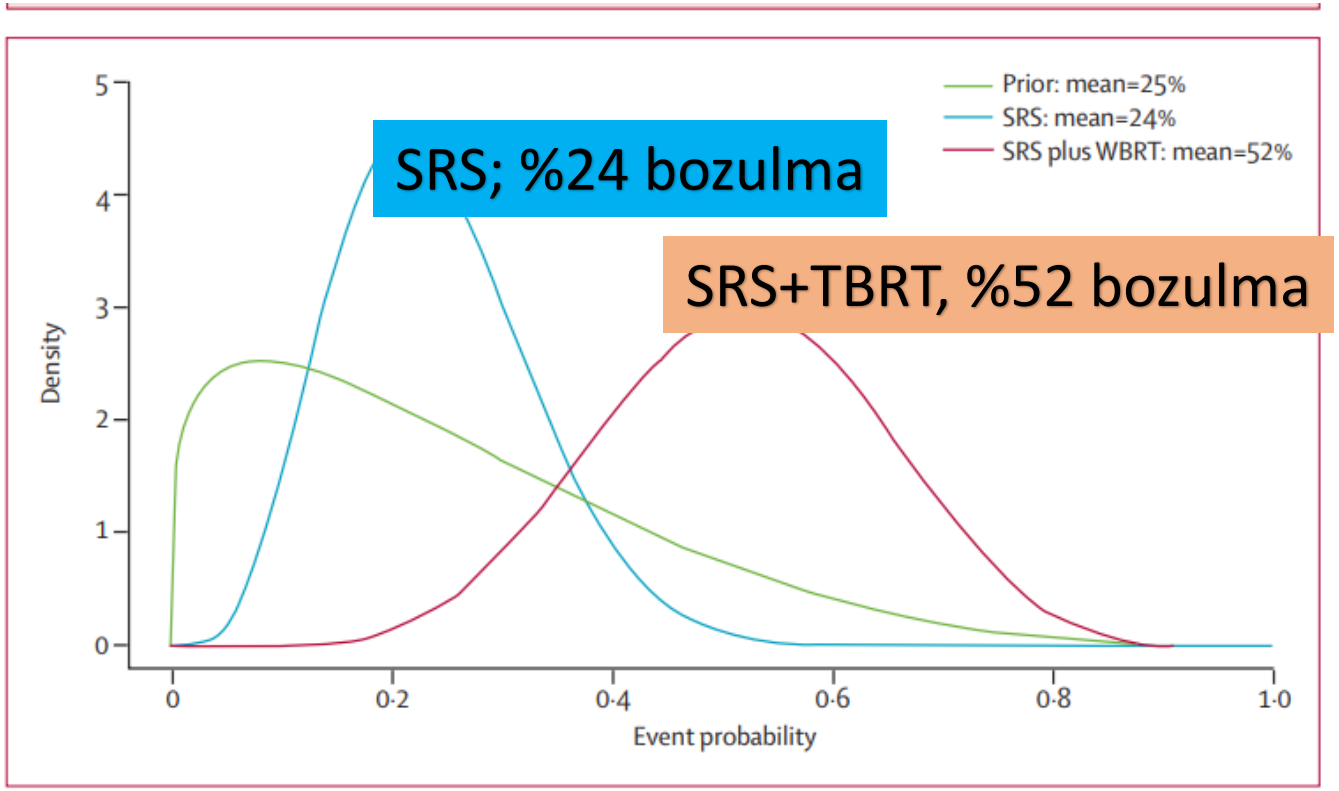


***Figure 2*: Prior and posterior distributions of probability of cognitive decline (5 points or greater fall from baseline) assessed by HVLT–R (total recall)**
SRS=stereotactic radiosurgery. WBRT=whole-brain radiotherapy.

Çoklu beyin metastazında SRS?

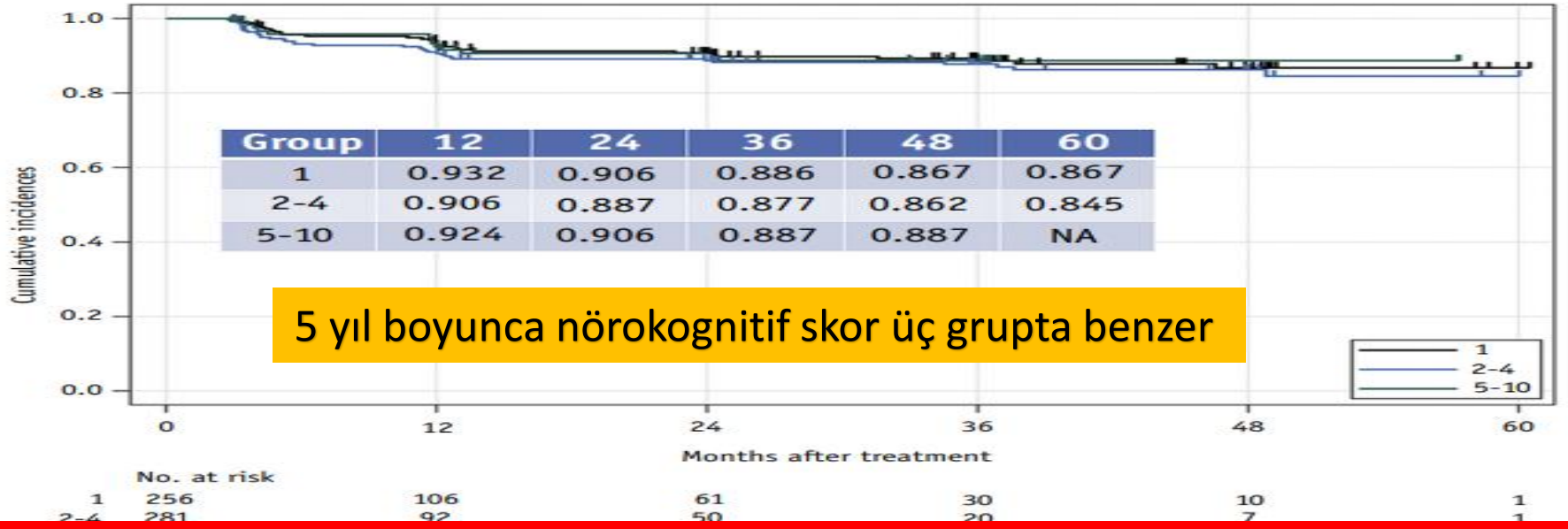
2014
Multiple beyin metastazı olan
1194 hasta
Grup A: 1 tümör
Grup B: 2-4 tümör
Grup C: 5-10 tümör

International Journal of Radiation Oncology biology • physics
www.redjournal.org

Clinical Investigation

A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores

Masaaki Yamamoto, MD, PhD,* Toru Serizawa, MD, PhD,† Yoshinori Higuchi, MD, PhD,‡ Yasunori Sato, PhD,§ Jun Kawagishi, MD, PhD,|| Kazuhiro Yamanaka, MD, PhD,¶ Takashi Shuto, MD, PhD,# Atsuya Akabane, MD, PhD,** Hidefumi Jokura, MD, PhD,|| Shoji Yomo, MD, PhD,†† Osamu Nagano, MD, PhD,‡‡ and Hidefumi Aoyama, MD, PhD§§



Group	12	24	36	48	60
1	0.932	0.906	0.886	0.867	0.867
2-4	0.906	0.887	0.877	0.862	0.845
5-10	0.924	0.906	0.887	0.887	NA

5 yıl boyunca nörokognitif skor üç grupta benzer

Fig.
(A)

Bu çalışma sonucuna göre KPS >70 olan 5-10 metastazda SRS uygulanabilir

Sonuç olarak; SRS’ ye TBRT eklenmeli mi?

- TBRT eklenmesinin **sağkalıma katkısı yok**
- TBRT eklenmesi ile **nörolojik toksiste artmakta**
- **Bu hastalara standart olarak TBRT eklenmesine gerek yok**
- Yakın takip edilemeyecek hastada düşünülebilir
- Prognozu iyi olan mutasyonu olan hastalarda düşünülebilir

İntakt Tümör
SRT/fSRT Dozları- ASTRO Kılavuz önerileri

Öneri	Öneri Niteliği	Kanıt düzeyi
ECOG performans durumu 0-2 ve en fazla 4 adet olan hastalar için SRS önerilir.	Güçlü	Yüksek
ECOG performans durumu 0-2 ve 5-10 adet metastazı olan hastalar için SRS koşullu olarak önerilir.	Koşullu	Düşük
Çapı ≤2 cm olan metastazlar için tek seans SRS ile 20-24 Gy doz önerilir. Uygulamaya ilişkin açıklama: Multifraksiyon SRS seçilirse, 27 Gy 3 fraksiyon veya 30 Gy 5 fraksiyon seçenekler arasındadır.	Güçlü	Orta
Çapı ≥2 cm ve <3 cm olan metastazlar için, tek seans SRS (örneğin, 18 Gy) veya multifraksiyon SRS (örneğin, 27 Gy 3 fraksiyonda veya 30 Gy 5 fraksiyonda) koşullu olarak önerilir.	Koşullu	Düşük
Çapı ≥3 cm ve ≤4 cm olan metastazlar için, multifraksiyon SRS (örneğin, 27 Gy 3 fraksiyonda veya 30 Gy 5 fraksiyonda) koşullu olarak önerilir. Uygulamaya ilişkin açıklama: - Tek seans SRS seçilirse, doz 15 Gy'e kadar kullanılabilir. - Tümör boyutuna bakılmaksızın, kitle etkisine neden olan tüm tümörler için cerrahi rezeksiyonu değerlendirmek üzere nöroşirürji ile multidisipliner tartışma önerilmektedir.	Koşullu	Düşük
Çapı >4 cm olan metastazlar için cerrahi şartlı olarak önerilir ve mümkün değilse tek fraksiyonlu SRS'den ziyade multifraksiyon SRS tercih edilir. Uygulamaya ilişkin açıklama: Yetersiz kanıt nedeniyle, >6 cm boyutlar için SRS önerilmemektedir.	Koşullu	Düşük
Semptomatik metastazı olup, lokal tedavi ve MSS-aktif sistemik tedavi için aday olan hastalar için upfront lokal tedavi önerilir.	Güçlü	Düşük
MSS-aktif sistemik tedavi için uygun asemptomatik hastalarda, lokal tedavinin güvenli bir şekilde ertelenip ertelenemeyeceğini belirlemek için multidisipliner ve hasta merkezli karar verme koşullu olarak önerilmektedir. Uygulamaya ilişkin açıklama: Lokal tedaviyi erteleme kararı, metastaz boyutu, yerleşimi, sayısı, spesifik sistemik tedaviye yanıt olasılığı, yakın nöroonkolojik gözetime erişim ve kurtarma tedavilerinin mevcudiyeti gibi faktörleri dikkate almalıdır.	Koşullu	Uzman görüşü

<2 cm: 20-24 Gy/1 fx

2-2.9 cm: 18 Gy/1 fx veya 27 Gy/3 fx, 30 Gy/5 fx

3-4 cm : 15 Gy/1 fx veya 27 Gy/3 fx, 30 Gy/5 fx

≥4 cm: Tek fraksiyon SRT/SRS çalışmalarından çıkarılmıştır.

Cerrahi uygun değilse çoklu fraksiyon uygun

Tek beyin metastazında Cerrahi Sonrası TBRT standart olduğunu biliyoruz

Cerrahi sonrası SRT?

Clinical Trial › JAMA. 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485.

Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial

R A Patchell [1], P A Tibbs, W F Regine, R J Dempsey, M Mohiuddin, R J Kryscio, W R Markesbery, K A Foon, B Young

Outcome	Surgery	Surgery + Postop Whole Brain XRT
recurrence in brain	70%	18%
recur original site	46%	10%
other brain sites	37%	14%
neurologic death	44%	14%
Median survival	43 weeks	48 weeks

Cerrahi Sonrası Adjuvan TBRT mi SRS mi ?

2017

Tek beyin met veya kavitesi <5 cm

Cerrahi+SRS vs Cerrahi+TBRT

Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

Paul D Brown, Karla V Ballman, Jane H Cerhan, S Keith Anderson, Xiomara W Carrero, Anthony C Whitton, Jeffrey Greenspoon, Ian F Parney, Nadia N I Laack, Jonathan B Ashman, Jean-Paul Bahary, Costas G Hadjipanayis, James J Urbanic, Fred G Barker II, Elana Farace, Deepak Khuntia, Caterina Giannini, Jan C Buckner, Evanthia Galanis, David Roberge

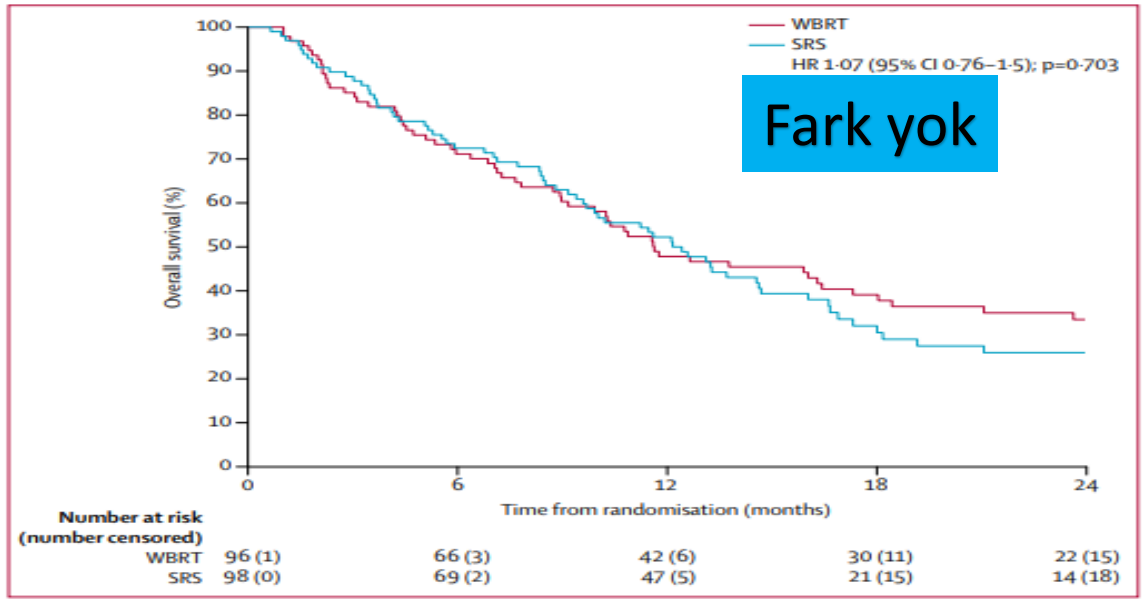


Figure 3: **Overall survival**
WBRT=whole brain radiot

Genel Sağkalım

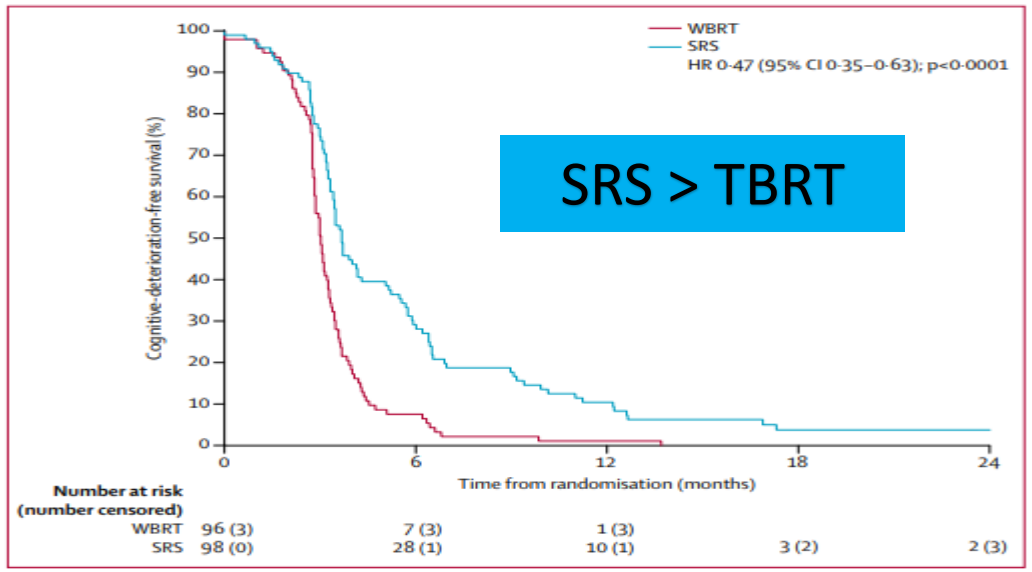


Figure 2: **Cognitive-deterioration-free survival**
WBRT=whole brain radiotherapy. SRS=stereotactic radiosurgery.

Kognitif bozulmasız sağkalım

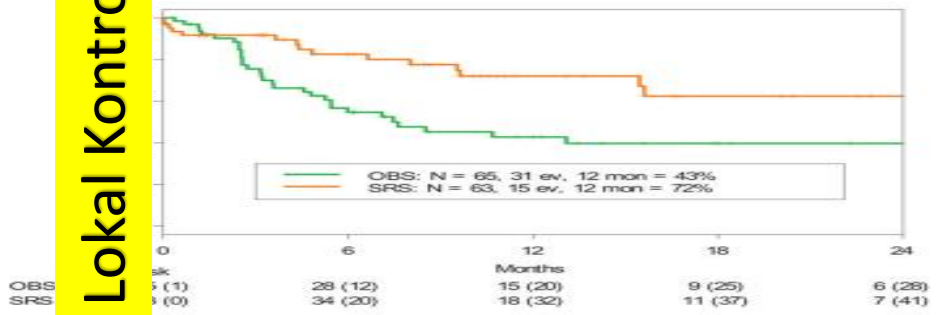
Cerrahi Sonrası Adjuvan SRS mi Gözlem mi?

2017
Tam rezeke BM
Cerrahi vs Cerrahi+SRS

Prospective Randomized Trial of Post-operative Stereotactic Radiosurgery versus Observation for Completely Resected Brain Metastases

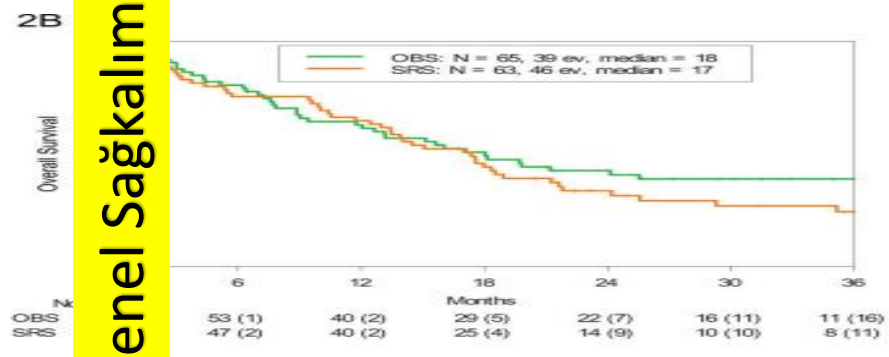
Anita Mahajan, M.D., Salmaan Ahmed, M.D., Mary Frances McAleer, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weinberg, M.D., Jing Li, M.D., Paul Brown, M.D., Stephen Settle, M.D., Sujit S. Prabhu, M.D., Frederick F. Lang, M.D., Nicholas Levine, M.D., Susan McGovern, M.D., Ph.D., Erik Sulman, M.D., Ph.D., Ian E. McCutcheon, M.D., Syed Azeem, M.D., Daniel Cahill, M.D., Ph.D., Claudio Tatsui, M.D., Amy B. Heimberger, M.D., Sherise Ferguson, M.D., Amol Ghia, M.D., Franco Demonte, M.D., Shaan Raza, M.D., Nandita Guha-Thakurta, M.D., James Yang, Ph.D., Raymond Sawaya, M.D., Kenneth R. Hess, Ph.D., and **Ganesh Rao, M.D.**
Departments of Radiation Oncology (A.M., M.F.M., J.L., P.B., S.S., S.M., E.S., A.G., J.Y.), Radiology-(Section of Neuroradiology; S.Ah., N.G-T.), Biostatistics (K.H.), and Neurosurgery (J.S.W., S.S.P., F.F.L., N.L., I.E.M., S.Az., D.C., C.T., A.B.H., S.F., F.D., S.R., R.S., G.R.) at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030

Lokal Kontrol



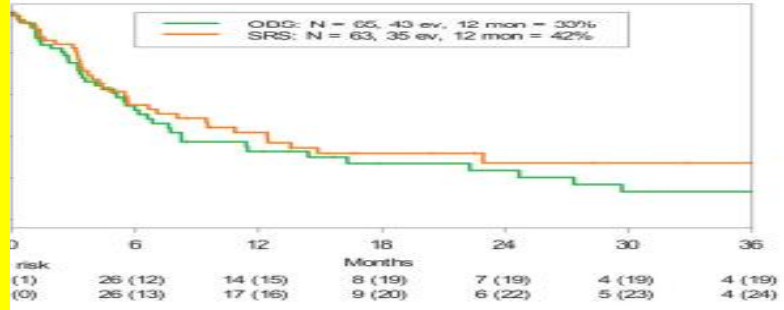
SRS > Gözlem

Genel Sağkalım



Fark yok

Uzak Beyin rekürrensi



Fark yok

Rezeke edilmiş Kavite
SRT/fSRT Dozları- ASTRO Kılavuz önerileri

	[b]Tek fraksiyon postoperatif stereotaktik	Fraksiyone postoperatif stereotaktik	
[a]Kavite hacmi	radyocerrahi dozu	radyocerrahi dozu	Planlanan hedef hacim marjı
<10 cc	18-20 Gy	27 Gy/3 fr	2 mm
10-20 cc	15-17 Gy	27 Gy/3 fr	2 mm
20-30 cc	14 Gy	27-30 Gy/3-5 fr	2 mm
>30 cc	12 Gy	27-30 Gy / 3-5 fr	2 mm

[a]Tedavi hacmi, bitişik durayı içerir, rezeksiyondan sonra 3 ila 4. haftada tedavi uygulanır.

[b]Doz azaltımı, kritik bölgelerde gerçekleştirilir (beyin sapı, optik yola yakınlık vb.).

27-30 Gy/3-5 fx

Sonuç Olarak, Cerrahi Sonrası Adjuvan RT Uygulanmalı mı?

- **Evet** uygulanmalı
- Rezeke edilmiş beyin metastazlarında intrakranial kontrolü artırmak amacıyla adjuva SRS/SRT veya TBRT uygulanması güçlü kanıt düzeyiyle önerilmektedir.
- Sınırlı sayıda metastazı olan hastalara ise SRS/SRT tercih edilmeli

Cerrahi Sonrası Adjuvan SRS ile…

- Yüksek lokal rekürrens oranları (%44'e kadar)
- Radyasyon nekrozu (2 yılda %49' a kadar)
- Leptomeningeal hastalık (%31'e kadar, çoğunlukla ilk yılda)
- Değişken kavite dinamiği

Preoperatif SRS ?

Preoperatif SRC/SRT vs Postoperatif SRC/SRT

Avantajlar

- Tümör kontrol oranlarında üstünlük veya eşdeğerlilik
- Tümör ekilimi riskinde azalma
- Tümör hücresi sterilizasyon oranlarında artış
- Daha güvenli doz artışı imkânı
- Eş değer etkinlik ile potansiyel doz azaltımı
- Daha doğru hedef hacmi tanımı
- Planlanan hedef hacim marjlarına gerek olmaması
- Genel toksisite riskinde azalma
- Potansiyel antitümör bağışıklık yanıtının aktivasyonu
- Radyasyon nekrozu riskinde azalma
- Leptomeningeal yayılma riskinde azalma
- Hastanede yatış süresinin kısalması
- Tedavi iptali veya erteleme ihtimalinin azalması
- Sistemik tedavinin gecikmemesi

Dezavantajlar

- Patolojik doğrulamanın eksikliği
- Hedefli tedaviler için mutasyon durumu bilgisinin bulunmaması
- Gereksiz yere tümöral olmayan lezyonların ışınlanma riski
- Primer iyi huylu veya kötü huylu beyin tümörleri (menenjiyom, gliom vb.) için doğru olmayan ışınlama tekniği veya dozu
- Yara yeri iyileşme sorunları ve enfeksiyonu riskinde tartışmaya açık artış

Preoperatif SRT/SRC çalışmaları

LK: %75- 100
RN: %1.5-9.9
LMH: %1.9-%6.2

Yazar	Çalışma dizaynı	Hastalar (n)	Cerrahi öncesi süre	1-yıl LC (%)	RN (%)	LMD (%)
Yamamoto ve ark. 2011[55]	Retrospektif Preoperatif SRS vs. postoperatif SRS	32	NR	75.0	NR	6.2
Patel ve ark. 2016[50]	Retrospektif Preoperatif SRS vs. postoperatif SRS	180	<2 gün	94.1	1.5	3.2
Patel ve ark. 2017[51]	Retrospektif Preoperatif SRS vs. adjuvan WBRT	102	< 2 gün	75.5(2 yıl)	9.9	3.5
Prabhu ve ark. 2017[20]	Retrospektif Preoperatif SRS vs. postoperatif SRS vs. tek başına SRS	223	< 2 gün	77.5	5.0	5.9
Prabhu ve ark. 2018[52]	Retrospektif	117	Median 48 saat	80.1	4.3	5.1
Diehl ve ark. 2019[60] (Devam eden çalışma)	Prospektif, Faz 1 preoperatif SRS doz artırımı	72	NR	NR	NR	NR
Takami ve ark. 2020[61] (Devam eden çalışma)	Prospektif, faz 2 Preoperatif SRS vs. postoperatif SRS	30	NR	NR	NR	NR
(Prabhu ve ark. 2021[57]	Retrospektif, çok merkezli	242	1-3	85.0	6.8 (Tüm toksisite olayları)	7.9
Ginzac ve ark. 2021[58] (Devam eden çalışma)	Prospektif, faz 2 Preoperatif SRS'nin etkinlik ve toksisitesi	17	NR	NR	NR	NR
Palmer ve ark. 2022[59]	Retrospektif, çok merkezli FSRT'nin etkinlik ve toksisitesi	53	FSRT son gün	100.0	5.7	1.9
Udovicich ve ark. 2022[56]	Retrospektif, FSRT'nin etkinlik ve toksisitesi	28	5.0	91.3	5.0	4.0

FSRT: Fraksiyone stereotaktik radyoterapi; LC: Lokal kontrol; LMD: Leptomeningeal dissemination; NR: Not reported; RN: Radyasyon nekrozu; WBRT: Tüm beyin radyoterapi.

Preop vs Postop SRT

Preoperative Versus Postoperative Radiosurgery of Brain Metastases: A Meta-Analysis

Rajiv Dharnipragada[1], Kathryn Dusenbery[2], Clara Ferreira[2], Mayur Sharma[3], Clark C. Chen[3]

Table 3. Proportional Meta-Analysis Primary Outcomes

	Preoperative *N*	Postoperative *N*	Neoadjuvant Mean [95 CI%]	Adjuvant Mean [95%]	Moderator Effect Preoperative vs. Postoperative SRS Q	d.f.	*P* Value
Local recurrence	517	2847	11.0% [8.3–13.7]	17.5% [15.1–19.9]	6.015	1	0.014*
Overall survival	476	2527	60.2% [55.8–64.6]	60.5% [56.9–64.0]	0.001	1	0.9742
Radiation necrosis	471	2523	6.4% [3.1–9.6]	8.9% [6.4–11.6]	0.729	1	0.3931
Leptomeningeal disease	495	2204	4.4% [2.6–6.2]	12.3% [8.9–15.7]	5.45	1	0.019*

CI, confidence interval; SRS, stereotactic radiosurgery.
*indicates $P < 0.05$ significance.

Preop vs Postop
Henüz Faz III data yok

Postoperatif Yaklaşım
ASTRO Kılavuz önerileri

Rezeke edilmiş metastazlarda gözlem, preop SRT, postop SRT veya TBRT endikasyonları		
Öneri	**Öneri Niteliği**	**Kanıt düzeyi**
Rezeke edilmiş BM olan hastalarda intrakraniyal hastalık kontrolünü iyileştirmek için SRS veya TBRT önerilir.	Güçlü	Yüksek
Rezeke edilmiş BM'ları ve sınırlı ek BM'ları olan hastalarda, nörokognitif işlevi ve hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesini korumak için TBRT yerine SRS önerilmektedir.	Güçlü	Orta
BM rezeksiyonu planlanan hastalar için preoperatif SRS, postoperatif SRS'ye potansiyel bir alternatif olarak koşullu olarak önerilmektedir.	Koşullu	Düşük

Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, Dunn IF, Gaspar LE, Gatson NTN, Gondi V, Jordan JT, Lassman AB, Maues J, Mohile N, Redjal N, Stevens G, Sulman E, van den Bent M, Wallace HJ, Weinberg JS, Zadeh G, Schiff D. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. J Clin Oncol. 2022 Feb 10;40(5):492-516. doi: 10.1200/JCO.21.02314. Epub 2021 Dec 21. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Apr 20;40(12):1392.

Beyin Metastazlarında Yeniden Işınlama Yapılabilir mi?

- **TBRT** yapılan hastalarda ort. **6-13 hafta sonra** klinik progresyon
- **SRT/SRC** sonrası **lokal yineleme oranı %10-20**, uzak beyin metastazı oranı **%40-50**
- Sistemik tedaviler ve hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler ile sağkalım ↑
- Yeniden ışınlama gereksinimi ↑
- Yeniden ışınlama arasında interval kısaldıkça **radyo-nekroz** ↑

TBRT sonrası yeniden ışınlama

Original Article

Outcomes of reirradiation in the treatment of patients with multiple brain metastases of solid tumors: a retrospective analysis

Meryem Aktan, Mehmet Koc, Gul Kanyilmaz, Yilmaz Tezcan

Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: M Aktan, M Koc; (III) Provision of study materials or patients: M Aktan; (IV) Collection and assembly of data: M Aktan; (V) Data analysis and interpretation: M Aktan, M Koc; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Meryem Aktan. Necmetin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, 42090 Konya, Turkey. Email: meryemaktan@gmail.com.

© Annals of Translational Medicine. All rights reserved.

Table 3 Published results for re-WBRT of brain metastases

Variables	Shehata *et al.* (10)	Kurup *et al.* (11)	Hazuku *et al.* (12)	Cooper *et al.* (13)	Wong *et al.* (14)	Adbel-Wahab *et al.* (15)	Sadikov *et al.* (16)	Son *et al.* (8)	Ozgen *et al.* (17)	Scharp. *et al.* (19)	Present study
n	35	56	44	52	86	15	72	17	28	134	34
Initial RT	1×10 Gy; 10×3 Gy	3×6 Gy	10×3 Gy	10×3 Gy	10×3 Gy	15×2 Gy	5×4 Gy	14×2.5 Gy	10×3 Gy	15×2 Gy	10×3 Gy
Re-RT	1×10 Gy	10×2 Gy	8×3.125 Gy	10×2.5 Gy	10×2 Gy	20×1.5 Gy (twice a day)	10×2.5 Gy	12×1.8 Gy	10×2.5 Gy	10×2 Gy	10×2.5 Gy
Interval (months)	–	6.3 (mean)	7.8 (median)	>4	7.6 (median)	10 (median)	9.6 (median)	15 (median)	9.5 (median)	13.4 (median)	12.8 (median)
Response											
Improved	68%	75%	27%	42%	70%	60%	40%	80%	39%	39%	62%
Stable	25%	12.5%	41%	52%	29%	27%	33%	20%	–	44%	62%
None	–	12.5%	14%	6%	–	–	33%	20%	–	17%	38%
Survival after re-RT (months)	–	3.5 (mean)	2 (median)	4 (median)	4 (median)	3.2 (median)	4.1 (median)	5.2 (median)	3 (median)	2.8 (median)	5.3 (median)

WBRT, whole brain radiation therapy; re-WBRT, re-irradiation WBRT; RT, radiotherapy.

ortalama sağkalım $4-5$ *ay*

SRT sonrası yeniden ışınlama

- SRT/SRC sonrası lokal yineleme sonrası kurtarma tedavisinin standartı yok
- SRS/SRT sonrası **psödoprogresyon- tümör progresyonu- radyonekroz** ayrımını yapmak zor ve önemli
- 2. seri SRS/SRC verileri hızla artmakta

SRC ile tedavi edilen hastaların nüksünde ikinci seri SRC uygulanan retrospektif çalışmalar.

Yazar /Yıl	Hasta/Lezyon Sayısı	Lokal Kontrol (1 yıllık)	Medyan Doz	Medyan Sağ kalım	Radyasyon Nekrozu
Minniti 2016[27]	43/47	%70	21-24Gy/3fr	10 ay	%19 asemptomatik %14 semptomatik
McKay 2017[28]	32/48	%79	20Gy/1fr	%70	%30.4 asemptomatik %23.9 semptomatik
Holub 2021[29]	47/55	%80	%79'unda Fraksiyone SRC	9.2 ay	%21.8 asemptomatik
Kowalchuk 2022[25]	102/123	%79	18Gy/1fr	Belirtilmemiş	%73.9semptomatik %20.3 asemptomatik %7.3 semptomatik
Yan 2023[26]	91/120	%72.3	20-35Gy/5fr	15.9 ay	%19.2 asemptomatik %7.5 semptomatik
Touati 2023[30]	32/34	%60	21-27Gy/3fr 30Gy/5fr	25 ay	%12.5 asemptomatik %6.3semptomatik

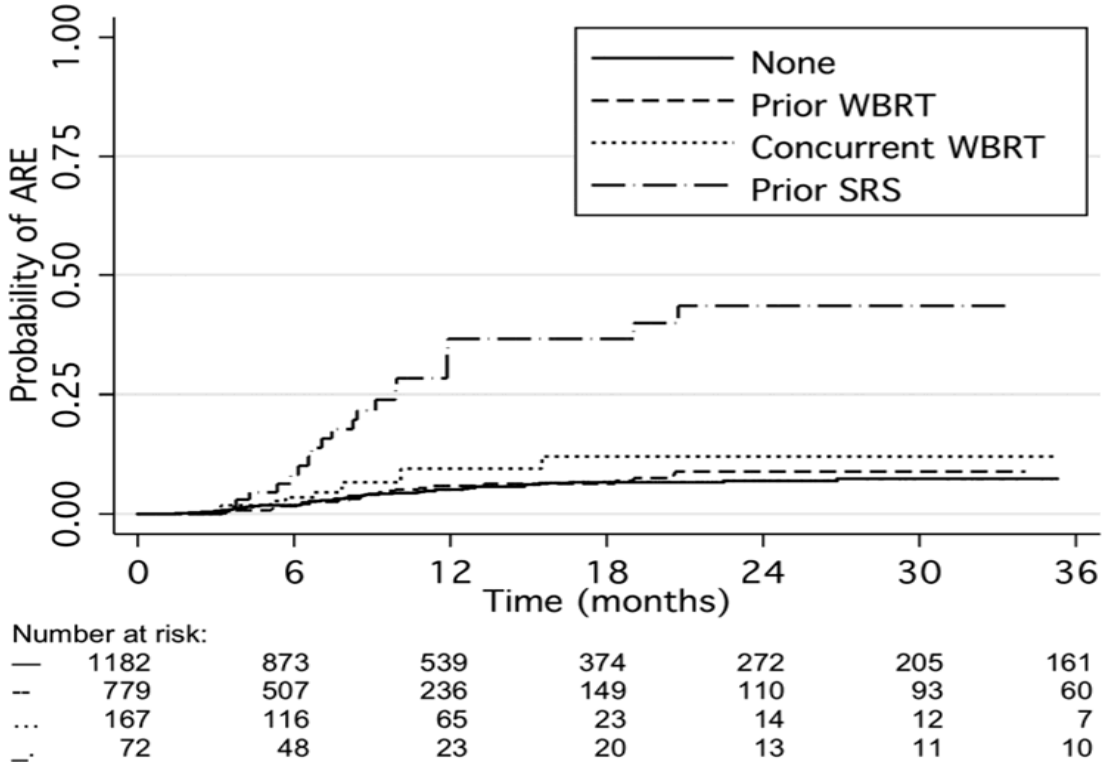
$ortalama\ sağkalım\ 9-25\ ay$

RT sonrası yeniden ışınlama

J Neurosurg. 2015 Aug;123(2):373-86. doi: 10.3171/2014.10.JNS141610. Epub 2015 May 15.

Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors

Penny K Sneed [1], Joe Mendez [2], Johanna G M Vemer-van den Hoek [3], Zachary A Seymour [1], Lijun Ma [1], Annette M Molinaro [4], Shannon E Fogh [1], Jean L Nakamura [1], Michael W McDermott [1 4]



Radyo-nekroz insidansı

2200 hasta

Tek SRS sonrası: %3

TBRT sonrası SRS: %4

TBRT eş zamanlı SRS: %8

SRS/SRT sonrası SRS/SRT: **%20**

Sonuç olarak, Beyin Metastazlarında Yeniden Işınlama Yapılabilir mi?

- Evet, yapılabilir
- 1-4 met ve boyutu ≤ 4cm^3 lezyonlarda SRT tercih edilebilir
- **Performans durumu iyi** ve **ekstrakranial hastalığı kontrol altında** olanlarda katkı
- Gelişebilecek yan etkiler ve hastanın primer hastalığının dinamiği dengelenmeli

RT sonrasında gelişebilecek Yan Etkiler ve Yönetimi

TBRT ve SRC/SRT sonrası gelişebilecek yan etkiler birbirinden farklı

- **En sık görülen akut yan etkiler**
  - Halsizlik
  - İştahsızlık
  - Baş ağrısı
  - Alopesi
  - Radyasyon dermatiti
  - Yorgunluk
- **Geç yan etkiler**
  - **Radyonekroz** (≥3 Gy dozlarda daha fazla)
  - **Nörokognitif hasar**
  - Lökoensefalopati
  - Somnolans sendromu
  - Hafıza kaybı
  - Demans

Nörokognitif Bozulmayı Önlemek için:

Hipokampus koruma gibi nöroprotektif stratejiler

Memantin kullanımı gibi hedefe yönelik tedavi

SRT sonrasında gelişebilecek Yan Etkiler

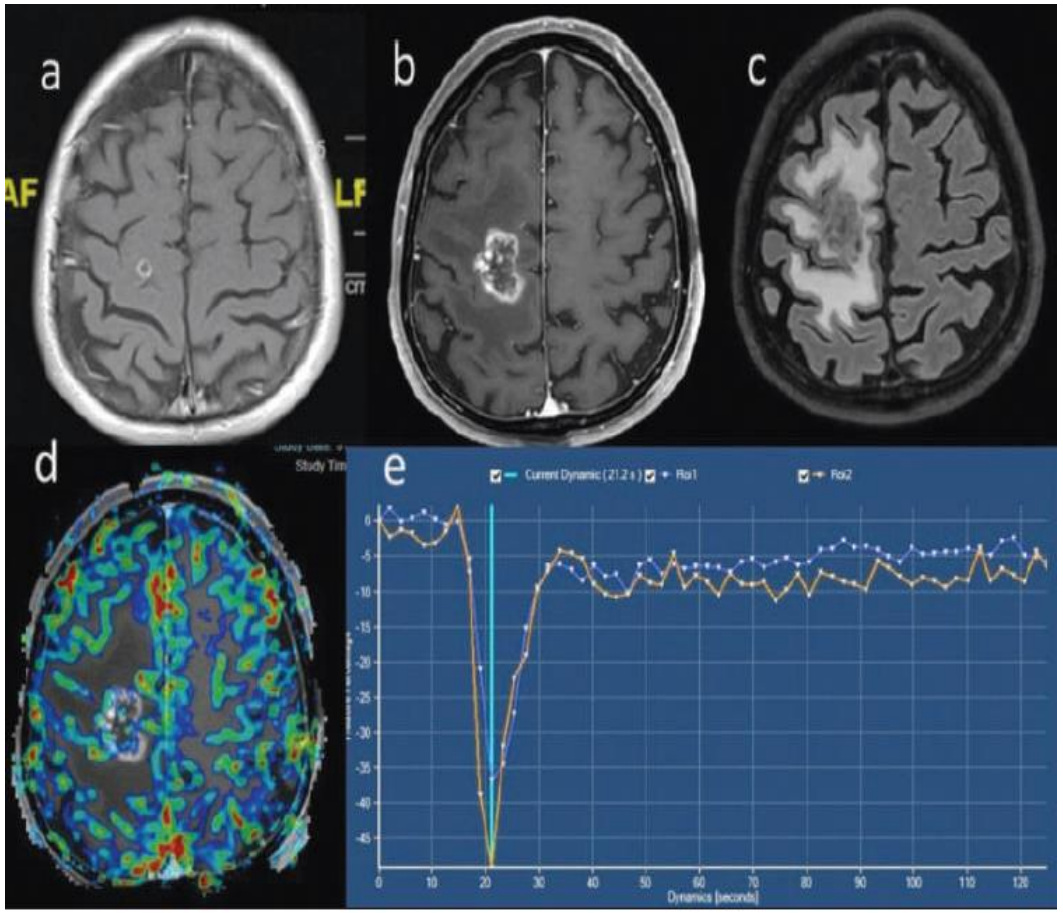
- **Radyasyon Nekrozu** ve **Ödem**
- **Semptomatik RN** oranı **%10-15**
- Ortalama **1. yılda** gelişmekte
- **Frontal lob, periventriküler alan ve corpus kallosum daha hassas**
- Multiparametrik Beyin MRG
- Sadece semptomatik vakalar tedavi edilmeli

RN gelişimi azaltılabilir mi?

- Hedef hacim doğru belirlenmeli
  - Planlama BT **kontrastlı** çekilmeli
  - Güncel tarihli **ince kesitli navigasyon MRG ile füzyon** yapılmalı
- Büyük tümörlerde **fSRT** tercih edilmeli
- Dozimetrik parametrelere dikkat edilmeli
  - Özellikle **sağlam beyin dokusu dozları**
- Postop kavite SRT yerine preop SRT tercih edilebilir
- Bazı sistemik tedaviler ile risk artmakta
  - TKI ve ado-trastuzumab emtansine

Vaka Örneği :

Akciğer kanseri beyin metastazlı hastada SRS sonrası radyasyon nekrozu.



a: SRS uygulanan sağ frontal lezyon;
b: SRS sonrası 15. ayda el ve ayaklarda güçsüzlük gelişmesi üzerine çekilen beyin MR, T1 kontrastlı görüntülemede 25x21 mm santrali nekrotik kontrastlanan kitle;
c: Flair görüntüde perilezyonel geniş ödem- gliozis;
d,e: Perfüzyon görüntüleme ve rCBV ölçümlerinde radyasyon nekrozu ile uyumlu hipoperfüzyon.

Radyonekroz Tedavisi

- Kortikosteroid
  - Dexametazon (mümkün olan en düşük dozda başla 4-8 mg/g)
- Bevacizumab (VEGF inh)
  - 5 mg/kg/2 hft veya 7.5 mg/kg/3 hft
- Pentoksifilin ve vitamin E
- Hiperbarik Oksijen
- Refraktör vakalarda cerrahi gerekebilir

ÖZETLE

- **RT,** hem tek hem de multiple metastazlarda tedavinin **temel tedavilerden biri**
- Her bir hastanın tedavisi **multidisipliner yaklaşımla** planlanmalıdır

Sabırla dinlediğiniz için teşekkür ederim..

drgulgun@yahoo.com