

## Retrospective evaluation of brain metastases in lung cancer patients treated with stereotactic radiosurgery alone

### Akciğer kanserine sekonder beyin metastazlarında sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan olguların retrospektif değerlendirilmesi

Serkan Değirmencioğlu<sup>1</sup>, Olcun Umit Unal<sup>2</sup>, Esin Oktay<sup>3</sup>, Atıke Gokçen Demıray<sup>1</sup>, Muhammet Arslan<sup>4</sup>, Halil Serdar Aslan<sup>4</sup>, Ergin Sağtaş<sup>4</sup>, Burcu Taşköylü<sup>1</sup>, Ilker Kiraz<sup>5</sup>, Gamze Gokoz Dogu<sup>1</sup>, Arzu Yaren<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

<sup>2</sup>İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

<sup>3</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

<sup>4</sup>Pamukkale Üniversitesi Radyoloji

<sup>5</sup>Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahisi

Dergiye Ulaşma Tarihi:15.02.2019 Dergiye Kabul Tarihi:13.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.30932

#### ÖZET

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Akciğer kanserinde gelişen sistemik tedavi seçenekleri nedeniyle yaşam süresi uzamakta ve bu nedenle beyin metastazı insidansı da giderek artış göstermektedir. Stereotaktik radyocerrahinin tek ve oligo (iki-dört adet) beyin metastazı tedavisinde kullanılmaya başlanması bu konuda hızlı bir tedavi alternatifi olmasını sağlamıştır. Takip ettiğimiz akciğer kanserine bağlı beyin metastazlı olgularda retrospektif olarak stereotaktik radyocerrahi tedavisi etkinliğini, stereotaktik radyocerrahi tedavisine yanıtın difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirmenin konvansiyonel MRG'ye ek yararını ve klinik parametreler arası ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı ile takip edilen, Batı Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans statüleri 0-1 ve 1-4 arası beyin metastazı olan, Ocak 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında stereotaktik radyocerrahi gören 79 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi.

**BULGULAR:** Hastaların medyan tanı yaşı 59 yıl (43-78) bulundu. Difüzyon MRG'nin tedavi yanıtını değerlendirmede ek yararı saptanmadı. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt gruplarında istatistiksel anlamlı mortalite farkı görülmemiştir. Beyin dışı diğer organlara metastaz varlığı tüm sağ kalım süresini azaltmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042).

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Akciğer kanserine bağlı gelişen beyin metastazlı olgular genetik ve histopatolojik olarak heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Çalışmamızda, sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan olgularda, çok değişkenli analiz sonucu beyin metastazı dışı metastaz varlığının tüm sağ kalım süresini olumsuz etkilediğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, beyin metastazı, radyocerrahi

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Due to new systemic treatment modalities, overall survival in lung cancer is increasing. Incidence of brain metastases in lung cancer are more common for this reason. The utilisation of stereotactic radiosurgery for one and oligo (two-four) brain metastases, has provided this treatment strategy as a prompt treatment alternative. In this study we aimed to investigate the efficiency of stereotactic radiosurgery in lung cancer patients with brain metastasis, the effectiveness of adding diffusion magnetic resonance imaging (MRI) to conventional MRI for treatment evaluation and the relationship between clinical parameters retrospectively.

**METHODS:** Seventy-nine lung cancer patients treated between January 2016 and December 2017 in our clinic with stereotactic radiosurgery whose eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status were 0-1 and had less than 5 brain metastases, has retrospectively analysed.

**RESULTS:** The median age of patients was 59 years (43-78). Diffusion MRI has provided no more benefit for evaluation of treatment. There was no statistically significant mortality difference between subgroups of small cell and non small cell lung carcinoma. The presence of extracranial metastases has shortened the overall survival time significantly (p=0,042).

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** The lung cancer patients with brain metastases have histopathological and genetic heterogeneity. Multivariate analysis showed the presence of extracranial metastases had only unfavorable impact on overall survival in our study.

Address for correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Serkan Değirmencioğlu, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi Üniversite sokak no: 7 Bağbaşı 20160 Denizli - Türkiye

e-mail: [sdegirmencioğlu@pau.edu.tr](mailto:sdegirmencioğlu@pau.edu.tr)

Available at [www.actaoncologica.turcica.com](http://www.actaoncologica.turcica.com)

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

**Keywords:** Lung cancer, brain metastasis, radiosurgery

## GİRİŞ

Akciğer kanserinde gelişen sistemik tedavi seçenekleri nedeniyle yaşam süresi uzamakta ve bu nedenle beyin metastazı insidansı da giderek artış göstermektedir. Akciğer kanserli hastalarda %30-35 oranında beyin metastazı gelişmektedir. Beyin metastazları hastanın yaşam kalitesini düşürmelerinin yanı sıra sağ kalım süresini de azaltmaktadır (1). Son 20 yılda tüm beyin radyoterapisi (TBR) ve beyin cerrahi teknikleri beyin metastazlarına yönelik tedavinin temelini oluşturmuştur. TBR'ye bağlı uzun dönem nörotoksisite riski, hastalarda sağ kalımın da uzaması nedeniyle daha sık gözlenmeye başlamıştır (2). Stereotaktik radyocerrahinin (SRC) tek ve oligo (iki-dört adet) beyin metastazı tedavisinde kullanılmaya başlanması bu konuda hızlı bir tedavi alternatifi olmasını sağlamıştır (3). Beyin metastazı gelişen olgularda sağ kalım süresi kısaldığı için temel amaç; yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak ve toksisite riskini azaltmak olmaktadır. Birçok yayın SRC'nin tedavide etkin olduğunu, düşük yan etki profiline sahip olduğu ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir (4). Daha düşük radyasyon dozu, hedefe yönelik seçici etki, non-invazif oluşu, birkaç kez tekrarlanabilir olması ve sağlıklı beyin parankiminin korunması SRC'nin sağladığı avantajlar arasında yer almaktadır (5).

Çalışmamızda akciğer kanserine sekonder beyin metastazı gelişen hastalarda SRC tedavisinin etkinliği, SRC tedavisine yanıtın difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirmenin konvansiyonel MRG'ye ek olarak klinisyene yararı ve SRC tedavisinde klinik parametreler arasındaki ilişkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı ile takip edilen, ECOG performans statüleri 0-1 ve 1-4 arası beyin metastazı olan, Ocak 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında SRC gören 79 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın dışlama kriterleri: akciğer kanseri dışı kanser tanısına sahip hastalar, ECOG

performans statüleri 2-3 olan hastalar, beş ve üzerinde beyin metastazı olması, cerrahi metastazektomi uygulanması, tek başına ya da SRC tedavisine ek olarak TBR uygulanmasıdır. Hastaların dosya taramalarında beyin metastazı saptanma tarihleri, beyin metastazı sayıları, akciğer kanserinin patolojik tipleri, diğer organlara metastaz varlığı, hastaların son durumu, son kontrol tarihleri ve eksitus oldularsa da eksitus tarihleri kaydedildi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel olmayan araştırmalar etik kurulunun 23/11/2018 tarihli ve 21 numaralı yazısı ile onay alındı. Akciğer kanseri nedeniyle beyin metastazı olan hastalara yapılan SRC sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kontrastlı konvansiyonel beyin MRG'ye sistemde daha önceden var olan difüzyon MRG'nin katkısı inceleneceği çalışmada tüm hastaların difüzyon MRG'li ve difüzyon MRG'siz sonuçları nöroradyologlar tarafından körlemesine karşılaştırıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik analiz paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile birlikte kategorik değişkenler; frekans tabloları ve yüzdeleri ile verildi. Kategorik değişkenler 2x2 çapraz tablolarla Pearson ki-kare veya Fischer exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier metodu ile değerlendirildi. Nümerik değerleri kıyaslamak için ise paired sample t test kullanılıp istatistiksel anlamlılık için  $p \leq 0,05$  değeri kriter olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Hastaların medyan tanı yaşı 59 yıl (43-78) bulundu. Yetmişdört erkek ve beş kadın hastadan oluşan hasta grubu, 70 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve 9 küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastası içermektedir. Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm sağ kalım üzerine etkili değişkenlerden; patoloji, KHDAK subtipi, ekstrakraniyal metastaz varlığı, beyin metastazı sayısı ve difüzyon MRG'nin tedavi yanıtını değerlendirmeye katkısı tablo 2'de incelenmiştir. Beyin dışı diğer organlara metastaz varlığı tüm sağ kalım

süresini azaltmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,042$ ).

**Tablo-1:** Hastaların klinik ve demografik verileri

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	74	93,7
Kadın	5	6,3
<b>Patoloji</b>		
Küçük hücre dışı	70	88,6
Küçük hücreli	9	11,4
<b>Küçük hücre dışı subtip</b>		
Adeno	35	50,0
Skuamöz	21	30,0
Diğer	14	20,0
<b>Diğer organ metastaz</b>		
Yok	31	39,2
Var	48	60,8
<b>Beyin metastazı sayısı</b>		
Tek	34	43,0
İki ve fazlası	45	57,0
<b>Son durum</b>		
Sağ	22	27,8
Exitus	57	72,2
<b>Difüzyon MR ile</b>		
<b>Yanıt</b>		
Yok	73	92,4
Var	6	7,6
	Mean $\pm$ S.D	Med (min - max)
<b>SRC sonrası tüm sağkalım süresi</b>	155,99 $\pm$ 107,22	139 (7 - 415)

(SRC: Stereotaktik radyocerrahi)

**Tablo-2:** Tüm sağkalım üzerine etkili değişkenlerin değerlendirilmesi.  $p \leq 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Özellik	Eksitüsü (n)	%95 güven aralığı	p	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	54 (%73)	151,23 - 217,34	0,9 91
	Kadın	3 (%60)	99,17 - 190,63	
<b>Patoloji</b>	KHDAK	49 (%70)	151,93 - 216,64	0,7 79
	KHAK	8 (%88,9)	73,63 - 270,29	
<b>KHDAK subtip</b>	Diğer	10 (%71,4)	105,23 - 246,62	0,9 35
	Adeno	23 (%65,7)	146,41 - 225,84	
	Skuamöz	16 (%76,2)	113,87 - 235,33	
<b>Beyin dışı metastaz</b>	Yok	19 (%61,3)	184,39 - 271,16	<b>0.0 42</b>
	Var	38 (%79,1)	98,33 - 186,74	
<b>Beyin met sayısı</b>	Tek	21 (%61,8)	134,72 - 207,45	0.1
	Çok	36 (%80)	100,94 - 226,78	
<b>Difüzyon MR ek yararı</b>	Yok	53 (%72,6)	142,72 - 200,14	0,0 95
	Var	4 (%66,7)	123,7 - 424,86	

KHDAK (küçük hücre dışı akciğer kanseri), KHAK (Küçük hücreli akciğer kanseri)

## TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Tam anında akciğer kanserli hastaların %10'unda beyin metastazı saptanırken takip sırasında bu oran %25-40'a yükselebilir. Beyin metastazı gelişmesi prognozu kötü etkilerken tedavi edilmeyen hastalarda medyan sağ kalım 1 ay civarındadır. Cerrahi tedavi komplikasyonları ve cerrahi sonrası akciğer kanserine yönelik sistemik tedavinin gecikmesi araştırmacıları cerrahi dışı tedavi yöntemlerine yönlendirmiştir. TBR ile medyan tüm sağ kalım 5 aya çıkarken, olguların %5'i bir yıldan fazla sağ kalım gösterir (6). Chang ve ark. 1-3 beyin metastazı bulunan 58 olguda, tek başına SRC ile SRC ve TBR kombinasyonunu değerlendirmiştir. Kombine tedavi ile lokal tümör kontrol oranı artmış ve başka beyin metastazı gelişme oranı azalmıştır. Ancak tek başına SRC ile tedavi edilen grubun sağ kalım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (7). Kombine tedavi alan olguların sayısı yetersiz olduğundan, tek başına SRC ile kombine tedavi gruplarının istatistiksel karşılaştırılması yapılamayacağı için, bu olgular çalışmamızın dışlama kriterleri arasında değerlendirilmiştir. Ayrıca TBR sonucu gelişebilecek akut ve kronik morbiditeler nedeniyle SRC sonrası hemen TBR uygulanması yerine, beyin metastazı relapsı gelişmesi durumunda kurtarma tedavisi olarak saklı tutulması görüşü de tartışılmaktadır.

Akciğer kanserli olguların tanı anında evrelemesinde ve izleminde, beyin MRG ile rutin metastaz takibi sayesinde küçük, nörolojik semptom vermeyen metastazların saptanma şansı artmaktadır. Yine tedavi sonrası takipte, difüzyon MRG'de ADC değerlerinde artış tedaviye yanıtı göstermektedir (8). Çalışmamızda kontrastlı konvansiyonel MRG'ye ek olarak yapılan difüzyon MRG, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamamıştır ( $p=0,095$ ). Ancak aynı seansta kısa sürede alınabilen difüzyon MRG, inceleme yapan radyologların tedaviye yanıt kararını verirken işlerini kolaylaştırabilir.

Akciğer kanseri histolojik alt tiplerine bağlı beyin metastazı gelişimi farklılık

göstermektedir. KHAK'ne bağlı gelişen beyin metastazları daha düşük lokal kontrol oranı ve daha yüksek mortalite hızına sahiptir. Mekanizması net olmamakla birlikte, radyorezistan hücrelerin çok olması ve beyin parankimine invazyon potansiyellerinin yüksek olması sorumlu tutulmaktadır (9). KHAK sonucu beyin metastazı gelişme oranı KHDAK'den yüksek olup, bu olgularda konvansiyonel profilaktik beyin ışınlanması standart tedavi yaklaşımıdır (10). Çalışmamızda beyin metastazı bulunan KHAK ile KHDAK arasında istatistiksel anlamlı mortalite farkı görülmemiştir. Kuremsky ve ark. KHDAK alt tipleri arasında; adenokanserde, skuamöz hücreli kansere göre daha yüksek 1 yıllık sağ kalım farkı gösterirken (11), Zairi ve ark. 89 hastayı içeren serilerinde alt tipler arasında anlamlı fark saptamamıştır (12). Çalışmamızda da KHDAK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı mortalite farkı görülmemiştir.

Çok değişkenli analizde beyin metastazı sayısının tüm sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmaması literatür ile uyumludur. Shin ve ark. beyin metastazlarına sadece SRC uygulanan 112 KHDAK hastasını değerlendirmiş, metastaz sayısı ile tüm sağ kalım arasında anlamlı ilişki tanımlanmamıştır (13). Bu durum tüm sağ kalımın primer tümör ve beyin dışı metastazların aktivitesinden daha fazla etkilendiği sonucunu çıkarmaktadır.

Literatürde beyin metastazı sayısı, beyin dışı organ metastazı varlığı, tanı yaşı gibi faktörler sağ kalımı etkileyen baskın faktörler olarak ön plana çıkmaktadır (14). Çalışmamızda ise, sadece beyin dışı organ metastazı varlığı mortaliteyi anlamlı oranda etkilemiştir. Hasta yaş grubu dağılımının bir noktada yığılım göstermesi, beş ve üzeri beyin metastazı sayısının çalışmamızdan dışlanma kriteri oluşu, bu parametrelerin istatistiksel anlama ulaşmasına engel olduğu görüşüne varılmıştır.

Gao ve ark. sadece SRC uygulanan 103 KHDAK hastasında medyan sağ kalım süresini 8 ay bulmuşlardır (15). Baykara ve ark. 138 KHDAK hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında cerrahi sonrası TBR eklenen olgularda 29,6 aya ulaşan tüm sağ kalım süresi elde etmişlerdir (16). Çalışmamızda SRC sonrası medyan sağ kalım 139 gün bulundu (7-450 günler). Çalışmamızda düşük medyan sağ kalım süresi bulunması hasta grubunun

heterojen olmasından, çalışmada hem KHAK hem de KHDAK olgularının bulunmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesidir. Retrospektif dosya taraması sonucu hasta seçimi olması nedeniyle seçim yanlılığı olasılığı da mevcuttur. Bu nedenle çok merkezli, prospektif ve daha çok sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akciğer kanserine bağlı gelişen beyin metastazlı olgular genetik ve histopatolojik olarak heterojen bir hasta grubundan oluşmaktadır. Hastalara uygulanan farklı tedavi modaliteleri de heterojeniteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda sadece SRC uygulanan olgular değerlendirilmiş ve çok değişkenli analizde beyin metastazı dışı metastaz varlığının tüm sağ kalım süresini olumsuz etkilediği bildirilerek literatüre katkıda bulunulmuştur.

## REFERANSLAR

1. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
2. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *RadiatOncol* 2014;9:139.
3. atchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
4. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Niranjan A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e21-7.
5. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:710-717.
6. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90:37-45.
7. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037-1044.
8. Chen, Zengai & Zu, Jinyan & li, Lei & Lu, Xiaojie & Ni, Jianming & Xu, Jianrong. Assessment of stereotactic radiosurgery treatment response for brain metastases using MRI based diffusion index. *European Journal of Radiology Open* 2017;4:84-88.



9. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathologybased substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:187-194.
10. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
11. Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, et al. Tumor histology predicts patterns of failure and survival in patients with brain metastases from lung cancer treated with Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery* 2013;73:641-647.
12. Zairi F, Ouammou Y, Le Rhun E, et al. Relevance of gamma knife radiosurgery alone for the treatment of non-small cell lung cancer brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:87-93.
13. Shin SM, Cooper BT, Chachoua A, et al. Survival but not brain metastasis response relates to lung cancer mutation status after radiosurgery. *J Neurooncol* 2016;126:483-491.
14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30:419-425.
15. Gao HX, Huang SG, Du JF, et al. Comparison of Prognostic Indices in NSCLC Patients with Brain Metastases after Radiosurgery. *Int J Biol Sci.* 2018;14(14):2065-2072.
16. Baykara M, Kurt G, Buyukberber S, Demirci U, Ceviker N, Algin E, Coskun U, Aykol S, Emmez H, Ozet A, Benekli M. Management of brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2014 Oct-Dec;10(4):915-21.