

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kranial Metastaz Gelişen Olgularda Metastazektomi Yapılan ve Sistemik Tedavi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Adem DELİGÖNÜL<sup>1</sup>, Ahmet BEKAR<sup>2</sup>, Hüseyin MELEK<sup>3</sup>, Erdem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Süreyya SARIHAN<sup>4</sup>, Ahmet Bilgehan ŞAHİN<sup>1</sup>, Türkkhan EVRENSEL<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
- <sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin en sık metastaz yaptığı organlardan biri beyindir. Beyin metastazı olan hastalar tedavi edilmediğinde ortalama yaşam süresi aylarla sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı beyin metastazı yapmış evre 4 KHDAK hastalarda beyin metastazı için cerrahi tedavi uygulamasının onkolojik sonuçlarını göstermektir. Kliniğimizde 2004-2012 yılları arasında KHDAK tanısı konan ve BM nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 59 hastanın verileri prospektif olarak kaydedildi ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların cerrahi ve onkolojik sonuçları irdelendi. Sağ kalım süresi beyin metastazı tanısı konulduğu tarih ile ölüm tarihi veya mevcut en son takip arasındaki zaman olarak hesaplandı. Hastaların 51'i erkek, 8'i kadın, ortalama yaş 56.92 (37-81) yıl idi. Cerrahi olarak 55 hastaya total eksizyon, 4 hastaya subtotal eksizyon yapıldı. Ameliyat sonrası mortalite saptanmadı. Patolojik inceleme sonucunda 55 hastada cerrahi sınırlar tümörsüz, 4 hastada ise cerrahi sınır mikroskopik pozitif olarak bildirildi. Ameliyat sonrasında tüm hastalara palyatif kranial radyoterapi ve sistemik kemoterapi verildi. 11 hastaya(%18,6) akciğerdeki primer kitleye kemoradyoterapi verildi. 8 hastaya akciğere yönelik cerrahi lobektomi, 7 hastaya pnömonektomi uygulandı. Medyan genel sağkalım süresi 12,00 (1,0-159,0) aydı. Hastaların 12, 24 ve 60 aylık sağkalım oranları sırasıyla %47,5, %28,8 ve %13,5 olarak bulundu. Üç olguya ise 10 yılın üzerinde genel sağ kalım elde edildi. Beyin metastazı yapmış KHDAK'lu hastalarda kranial metastazektomi hastaların sağkalımına olumlu katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer Kanseri, Beyin Metastazi.

### Retrospective Evaluation of Metastasectomy and Systemic Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Cranial Metastasis

### ABSTRACT

The brain is one of the organs that non-small cell lung cancer (NSCLC) metastasizes most frequently. The life expectancy is limited to months in patients with brain metastasis (BM), which is not treated. This study aims to show the oncological outcomes of surgical treatment of cranial lesion in patients with stage 4 NSCLC. The data of 59 patients who were diagnosed with NSCLC and underwent surgical treatment of BM between 2004 and 2012 in our clinic were prospectively recorded and analyzed retrospectively. The surgical and oncological outcomes of the patients were studied. Survival was calculated as the time between the diagnosis of BM and the date of death or the last follow-up. Fifty-one of the patients were male, and eight were female, and the median age was 56.9 (37-81) years. Fifty-five patients underwent total excision, and four patients underwent subtotal excision. No postoperative mortality was detected. As a result of the pathological examination, the surgical margins were reported as tumor-free in 55 patients, and microscopically positive in 4 patients. Palliative cranial radiotherapy and systemic chemotherapy were given to all patients after surgery. Eleven patients (18.6%) underwent chemoradiotherapy to the primary mass in the lung. Lobectomy and pneumonectomy were performed in 8 and 7 patients. The median overall survival was 12.00 (1.0-159.0) months. The 12, 24, and 60-month survival rates of the patients were 47.5%, 28.8%, and 13.5%, respectively. In three cases, overall survival over ten years was obtained. Cranial metastasectomy may contribute positively to the survival of patients with NSCLC.

**Keywords:** Lung Cancer, Brain Metastasis.

Geliş Tarihi: 06.Mart.2020  
Kabul Tarihi: 20.Mart.2020

Dr. Adem DELİGÖNÜL  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.  
Tel.:0530 844 92 32  
E-posta:ademdeligonul@yahoo.com

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturur ve hem kadın hem erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.<sup>1</sup>En sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Beyin metastazı, KHDAK hastalarının %13-54'ünde görülür.<sup>2</sup> Beyin metastazı varlığında genel olarak prognoz kötüdür. Ancak medyan sağ kalım süresi 3 ila 14 ay arasında değişen ile heterojen bir gruptan oluşur.<sup>3</sup>Cerrahi rezeksiyon, tüm beyin radyoterapisi (TBRT), sterotaktik radyocerrahi, sistemik kemoterapi önerilen tedavi yaklaşımlarıdır. Palyatif tedavinin sağ kalıma katkısı 1-2 ay, tek başına TBRT'nin 4-6 ay iken cerrahi rezeksiyonun sağ kalıma katkısının 10-24 ay olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>4-6</sup>Soliter BM olan olgularda, hem beyin hem de primer akciğerdeki tümörün tedavisi ile hastalarda uzun süreli sağkalımı bildiren birçok retrospektif çalışma yayınlanmıştır.<sup>7-10</sup>

Bu çalışmada beyin metastazı yapmış evre 4 KHDAK hastalarda beyin metastazı için cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızın cerrahi ve onkolojik sonuçlarını saptamayı amaçladık.

## Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2020-4110 no'lu etik kurul onayıyla başlandı.

Çalışmamıza 2004-2012 yılları arasında BM yapmış evre 4 KHDAK tanısı konulan, ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda cerrahi uygulanan sonrasında Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda radyoterapi ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda sistemik kemoterapi uygulanan ve takipleri multidisipliner yapılan hastaların verileri prospektif olarak kayıt edildi ve retrospektif olarak incelendi. 51'i (%86.4) erkek, 8'i(%13.6) kadın toplam 59 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların cinsiyet, tanı anında yaşı,şikayetleri, tümör lokalizasyonu, operasyon tipi, akciğer kanseri alt tipleri, aldığı onkolojik tedavileri analiz edildi.

BM tanısı aldığı andan ölüme kadar geçen zaman veya son kontrol tarihi ortalama genel sağ kalım hesaplanması için kullanıldı. Çalışmada verilerin istatistiksel analizi SPSS sürüm 22.00 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Sağ kalım hızlarının tespitinde Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Tümör alt tiplerinin ve RT bölgelerinin sağkalım üzerine etkileri log-rank testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular ve Sonuç

Olguların yaş ortalaması 56.92 (37-81) yıl; kadınların yaş ortalaması 58, erkek olguların yaş ortalaması 56 yıldır. Olguların 16'sı (%27.1) 50 yaş altında, 17'si

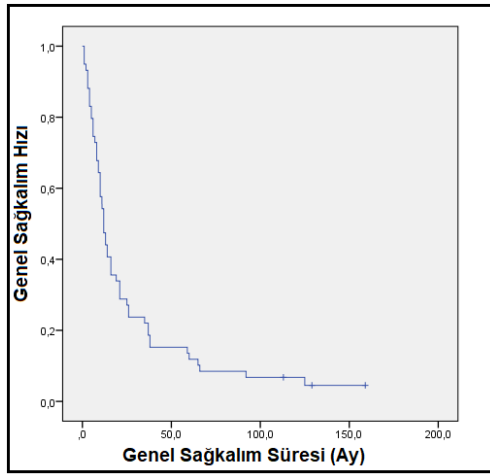
(%28.8) 50-60 yaş arası, 20'si (%33.8) 60-70 yaş arası, 6'sı (%10.1) 70 yaş üzerindedir. Hastaların tanı sırasında şikayetleri değerlendirildiğinde; en sık semptom baş ağrısıydı (%30,5). Baş ağrısını sıklık sırasına göre; hemiparezi, dengesizlik ve nöbet izlenmekteydi. Birden fazla nörolojik semptom 13 hastada gözlenirken; iki hasta ise asemptomatikti. Asemptomatik olgular, rutin tarama sırasında tespit edilen olgulardı. Hastaların 41'inde (%69.5) adenokarsinom, 16 (%27.1) hastada skuamöz hücreli karsinom ve 2 (%3.4) hastada büyük hücreli karsinom mevcuttu. 55 hastaya total, 4 hastaya ise subtotal kitle eksizyonu yapıldı. Postoperatif dönemde 48 hastaya sadece kranial, 11 hastaya ise hem kranial hem de akciğerdeki primer kitleye RT uygulandı. Ayrıca hastalara anti ödem tedavisi uygulandı. Tüm hastalar platin bazlı kemoterapi aldı.(**Tablo.I**). 15 hastaya akciğerdeki primer kitleye yönelik cerrahi işlem yapıldı.

**Tablo I.** Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

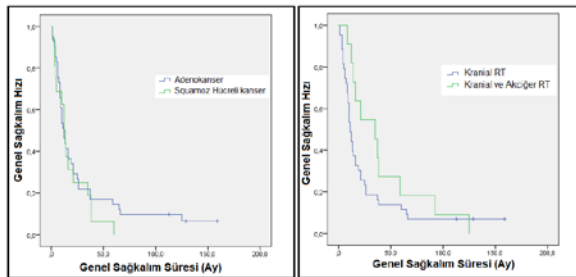
		N	(%)
<b>Yaş (Ortalama ± Standart Sapma)</b>		56,9 ± 9,7	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	8	(13,6)
	Erkek	51	(86,4)
<b>Şikâyet</b>	Baş Ağrısı	18	(30,5)
	Hemiparezi	12	(20,3)
	Dengesizlik	8	(13,6)
	Nöbet	6	(10,2)
	Birden Fazla Nörolojik Semptom	13	(22,0)
Asemptomatik		2	(3,4)
<b>Ek Hastalık</b>	Hipertansiyon	8	(13,6)
	Diyabetes Mellitus	3	(5,1)
	Koroner Arter Hastalığı	1	(1,7)
	Birden Fazla Ek Hastalık	6	(10,2)
Ek Hastalık Yok		41	(69,4)
<b>Son Durum</b>	Yaşıyor	3	(5,1)
	Ex	56	(94,9)
<b>Tümör Alt Tipi</b>	Adenokarsinom	41	(69,5)
	Skuamöz Hücreli Karsinom	16	(27,1)
	Büyük Hücreli Karsinom	2	(3,4)
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	Parietal Lob	18	(30,4)
	Frontal Lob	17	(28,8)
	Serebellum	8	(13,6)
	Pons	7	(11,9)
	Oksipital Lob	5	(8,5)
Temporal Lob		4	(6,8)
<b>Operasyon</b>	Total Eksizyon	55	(93,2)
	Subtotal Eksizyon	4	(6,8)
<b>Ektrakranial metastaz</b>	Var	48	(81,4)
	Yok	11	(18,6)
<b>Birinci Seçim Kemoterapi Rejimi</b>	Karboplatin + Paklitaksel	30	(50,8)
	Sisplatin + Dosetaksel	13	(22,1)
	Sisplatin + Etoposid	9	(15,2)
	Sisplatin + Gemcitabin	7	(11,9)
<b>Radyoterapi</b>	Aldı	59	(100)
	Almadı	0	(0)
<b>Radyoterapi Bölgesi</b>	Sadece Kranial	48	(81,3)
	Kranial ve Akciğer	11	(18,7)

## Akciğer Kanseri Kranial Metastaz

Hastaların medyan genel sağkalım süresi 12 (1.0–159.0) aydı (Şekil-1). Altı, 12, 24, 36 ve 60 aylık sağ kalım oranları sırasıyla %74.6, %47.5, %28.8, %18.6 ve %13.5 olarak bulundu. Kadın cinsiyette genel sağ kalım 16 aydı fakat cinsiyetin sağkalıma etkisi istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.41$ ). Kanseri alt tipine göre yapılan Kaplan-Meier analizinde genel sağ kalım süreleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarında benzer saptandı ( $p=0.49$ ). Sadece kranial RT alan hastalar ile hem kranial hemde akciğerde primer tümöre RT alan hastaların genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; her iki bölgeye RT alan hastaların medyan sağ kalım süreleri daha uzun olsa da istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.172$ ) (Şekil-2). Post op kısa sürede kaybedilen hastalar yaşlı, komorbiditesi birden fazla olan ve kranial dışı metastaz progresyonu olan hastalardı.



Şekil 1:  
Genel Sağ kalım



Şekil 2:  
Tümör alt tip ve RT lokalizasyonuna göre sağ kalım

## Tartışma

Beyin metastazı gelişen KHDAK'ı genellikle kötü prognoza sahiptir ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

İnal ve ark<sup>11</sup>. ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmada metastatik KHDAK'inde ekstrakranial sistemik hastalık kontrolü olanlarda kranial metastazektomi

yapılmasının, metastazektomi yapılmayanlara göre genel sağ kalımı uzattığını gösterdiler.

Bonnette ve ark<sup>12</sup>. yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada kranial metastazektomi yapıldığı tarihten itibaren yapılan sağ kalım analizinde 12 aylık sağ kalım oranı %56, 24 aylık sağ kalım oranı %28 ve 60 aylık sağ kalım oranı %11 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 12, 24 ve 60 aylık sağ kalım oranları sırasıyla %47.5, %28.8 ve %13.5 olarak bulundu. 24 ve 60 aylık sağkalım oranları benzer olmakla birlikte 12 aylık sağ kalım oranı çalışmamızda daha düşüktür. Bu farklılık hasta yaşı ve diğer komorbid nedenlere bağlı olabilir.

Niemiec ve ark<sup>13</sup> yaptığı çalışmada sadece BM gelişen hastalardan metastazektomi yapılmayanlarının 3 yıllık sağ kalım oranının yalnızca %2 olduğu gösterdiler. Metastazektomi yapılanlar ve primer tümörü kontrol altında olanlarda bu oranın daha yüksek olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise 3 yıl ve üzerinde hayatta kalan hasta oranı %18.6 olduğu görüldü. Niemiec ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim olgularımızda 3 yıllık sağ kalım oranı daha yüksekti.

Iwasaki ve ark<sup>14</sup> yaptığı retrospektif çalışmada da, BM gelişen ve başka ekstrakranial tutulumu olmayan 70 KHDAK hastaya metastazektomi ve primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grup ile sadece primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grup karşılaştırıldığında; üç yıllık sağ kalım, metastazektomi ve primer akciğer tümör rezeksiyonu yapılan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%21.9'a karşılık %6.6,  $p=0.034$ ). Bizim çalışmamızda sadece metastazektomi yapılan grup alındığı için bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Kombine tedavilerin tek başına cerrahi tedaviye göre sağ kalımı uzattığını gösteren çalışmalar da vardır. Saito ve ark<sup>15</sup> yaptığı çalışmaya baktığımızda BM'li olgularda cerrahi sonrası TBRT'nin tek başına cerrahiye göre anlamlı bir şekilde sağ kalım avantajı sağladığı görüldü. Bizim çalışmamızda da postoperatif TBRT alan hastaların sağkalım süresi literatürle uyumluydu. Kranial metastazlı olgularda ölümler en sık santral sinir sistemi progresyonuna bağlı olsa da kranial lezyonda RT ve cerrahi ile lokal kontrol sağlanan hastalarda genellikle ölümler ekstrakranial hastalığın progresyonuna bağlı olarak meydana gelmektedir.<sup>16,17</sup>

Son yıllarda akciğer kanseri özellikle adenokarsinom alt tipinde; Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonları ve ekinoderm-miktotubul-asosösiye protein 4 (EMLK4) ile anaplastik lenfoma kinaz (ALK) arasındaki füzyonların, ROS1 mutasyonları ve diğer nadir görülen mutasyonların keşfedilmesi ve bu mutasyonlara yönelik (erlotinib, afatinib, gefitinib, krizotinib ve alektinibvs) ajanların kullanılması hastaların prognoz ve yaşam kalitesini kemoterapi ve palyatif tedavilere göre arttırmıştır<sup>18-20</sup>. Çalışmamızda hastalarımızın hiç biri hedefe yönelik ajanları kulla-

namamıştır. Bunun sebebi ise o dönemde ilaçların ödenme koşulları ve maliyetlerinin pahalı olması bazı ilaçların ise henüz kullanıma sunulmamasından kaynaklanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yanlarına baktığımızda; hasta sayısının az olması, sadece metastazektomi yapılanların dahil edilmesi, karşılaştırma kolunun olmaması olarak sayabiliriz.

---

## Sonuç

Sonuç olarak KHDAK Beyin Metastazı gelişen hastaların uzun süreli sağ kalımı nadirdir ve seçilmiş hasta gruplarında cerrahi tedavi ile lokal kontrol sağlandıktan sonra RT, sistemik tedavilerin uygulanması hastaların yaşam süresini uzatabilir ve hayat kalitesini arttırabilir.

---

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018Jan;68(1):7-30.
2. Bovi J.A., White J. Radiationtherapy in theprevention of brainmetastases. *Curr. Oncol. Rep.* 2012;14:55-62
3. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al. Diagnosis-specificprognosticfactors, indexes, andtreatmentoutcomesforpatientswithnewlydiagnosedbrainmetastases: amulti-institutionalanalysis of 4,259 patients. *Int J RadiatOncol-BiolPhys.*2010 Jul 1;77(3):655-61
4. Langer CJ, Mehta MP. Currentmanagement of brainmetastases, with a focus on systemicoptions. *J ClinOncol* 2005;23:6207-19.
5. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of singlebrainmetastasis: radiotherapyaloneorcombinedwithneurosurgery? *AnnNeurol.* 1993 Jun;33(6):583-90.
6. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinarymanagement of brainmetastases. *Oncologist* 2007;12:884-98.
7. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgicalmanagement of non-smallcelllungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
8. Getman V, Devyatko E, Dunkler D, et al. Prognosisof patientswithnon-smallcelllungcancerwithisolatedbrainmetastasesundergoingcombinedsurgicaltreatment. *Eur J CardiothoracSurg* 2004;25:1107-13.
9. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgicaltreatment of primarylungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *J Thorac-CardiovascSurg* 2001;122:548-53.
10. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, et al. Resection of singlebrainmetastasis in non-small-celllungcancer: prognosticfactors. *J ThoracCardiovascSurg* 1996;112:146-53.
11. Inal A, Kodaz H, Odabas H, et al.Prognosticfactors of patientswhoreceivedchemotherapyaftercranialirradiationfor non-smallcelllungcancerwithbrainmetastases: A retrospectiveanalysis of multicenterstudy (AnatolianSociety of MedicalOncology). *J CancerResTher.* 2018 Apr-Jun;14(3):578-82
12. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. GroupeThorax. Surgicalmanagement of non-smallcelllungcancerwithsynchronousbrainmetastases. *Chest.* 2001 May;119(5):1469-75.
13. Niemiec M, Głogowski M, Tyc-Szczepaniak D, Wierchowski M, Kępa L. Characteristics of long-term survivors of brainmetastasesfromlungcancer. *RepPractOncolRadiother.* 2011 Feb 1;16(2):49-53.
14. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of thetreatment of non-smallcelllungcancerwithbrainmetastasisandthe role of risk score as a survivalpredictor. *Eur J CardiothoracSurg.* 2004 Sep;26(3):488-93.
15. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, et al. Wholebrainradiationtherapy in management of brainmetastasis: resultsandprognosticfactors. *RadiatOncol* 2006;1:20.
16. Arbit E, Wroński M, Burt M, Galicich JH. Thetreatment of patientswithrecurrentbrainmetastases. A retrospectiveanalysis of 109 patientswithnon-smallcelllungcancer. *Cancer* 1995;76(5):765-73.
17. Wen PY, Loeffler JS. Management of brainmetastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7):941-54, 957-69.
18. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. ALEX Trial Investigators. Alectinibversuscrizotinib in Untreated ALK-PositiveNon-Small-Cell LungCancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-38.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinibversuscisplatin-basedchemotherapyfor EGFR mutation-positive lungadenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from tworandomised, phase 3 trials. *LancetOncol.* 2015 Feb;16(2):141-51.
20. Gadgeel S, Peters S, Mok T et al. Alectinibversuscrizotinib in treatment-naïveanaplasticlymphomakinase-positive (ALK+) non-small-celllungcancer: CNS efficacyresultsfromthe ALEX study. *AnnOncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-22.