

# Stereotactic Radiosurgery in Recurrent Brain Metastases After Prior Radiosurgery: A Case Report and Review of Literature

HENRY KODRAT<sup>1</sup>, RIMA NOVIRIANTHY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University Pelita Harapan, Karawaci, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, University Syiah Kuala, Dr. Zainoel Abidin Hospital, Banda Aceh, Indonesia.

Diterima: 28 Maret 2016; Direview: 4 April 2016; Disetujui: 18 April 2016

## ABSTRACT

Previously, all brain metastasis has been treated with whole brain radiotherapy and the survival is poor. Recently, the development of stereotactic radiosurgery (SRS) provides comparable efficacy with low toxicity, and in several cases have a better survival compared to historical data. We conducted a case review in brain metastasis, which has been treated with SRS previously and experienced distant brain recurrence, then re-treated with SRS.

**Keyword:** radiosurgery, brain metastases, relapse.

## ABSTRAK

Dahulu, semua metastasis otak ditangani dengan modalitas radiasi seluruh otak dan memiliki kesintasan yang tidak terlalu baik. Saat ini berkembang modalitas *stereotactic radiosurgery* (SRS). SRS memberikan efektivitas yang sebanding dengan toksisitas yang rendah dan pada beberapa kasus memiliki kesintasan yang lebih baik dibandingkan data sebelumnya. Berikut adalah tinjauan kasus metastasis otak dengan penanganan SRS sebelumnya dan mengalami kekambuhan di lokasi lain pada otak, kemudian ditatalaksana ulang dengan SRS.

**Kata Kunci:** radiosurgery, metastasis otak, kambuh.

## PENDAHULUAN

Metastasis otak merupakan salah satu masalah penting dalam kanker karena merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas pada pasien. Diperkirakan 20–40% pasien kanker akan mengalami metastasis otak dalam perjalanan penyakit kankernya. Insidensi metastasis otak lebih banyak dibandingkan tumor primer otak.<sup>1</sup>

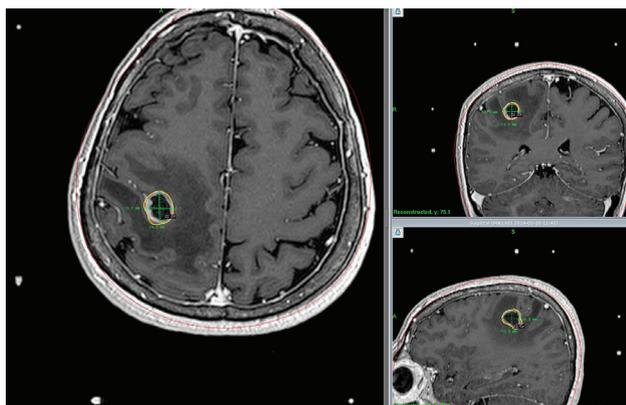
Terdapat beberapa modalitas dalam tatalaksana metastasis otak, yaitu reseksi, radiasi, terapi sistemik, dan steroid. Tatalaksana utama pada metastasis otak adalah radiasi seluruh otak (*whole brain radiotherapy* = WBRT). Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, *stereotactic radiosurgery* (SRS) menjadi salah satu modalitas penting dalam tatalaksana metastasis otak. Dasar penggunaan SRS dalam tatalaksana metastasis otak adalah karena tidak semua pasien dengan metastasis otak memiliki prognosis yang sama sehingga penggunaan pengobatan yang sama pada semua kasus dengan WBRT tidak sesuai lagi. WBRT terbukti menurunkan daya kognitif pasien. Hal ini menimbulkan kekhawatiran mengenai penurunan kualitas hidup sehingga SRS merupakan pilihan yang lebih disukai.<sup>1-8</sup> Laporan kasus ini menggambarkan peran SRS dalam tatalaksana metastasis otak.

## KORSPONDENSI:

dr. Henry Kodrat, SpRad  
Staf Pengajar Onkologi  
Radiasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Pelita Harapan  
Email:  
henrykodrat@gmail.com

## ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita, 51 tahun, datang dengan keluhan kejang lengan kiri pada Desember 2013 yang disertai kelemahan pada lengan dan tungkai kiri, muntah, serta sakit kepala. Tidak dijumpai penurunan kesadaran pada pasien ini. Pada pemeriksaan fisik dijumpai status performa Karnosky (*Karnosky performance scale/KPS*) 80%, kekekuatan motorik lengan dan tungkai kiri 4. Pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala dijumpai *massa* menyengat kontras 1,5 x 1,3 x 1,7 cm di daerah temporo parietal kanan disertai perifokal edema yang luas, yang mencurigakan dengan proses metastasis. Pada foto toraks dijumpai gambaran konsolidasi pada paru kiri. Pasien kemudian menjalani SRS pada Januari 2014 atas indikasi metastasis otak dengan kecurigaan primer dari paru untuk tujuan paliatif. Dosis yang diberikan adalah 22 Gy dengan volume tumor 1.67 cc.



**Gambar 1:** SRS pertama pada lesi metastasis otak pada daerah temporo parietal kanan. Dosis yang diberikan 22 Gy.

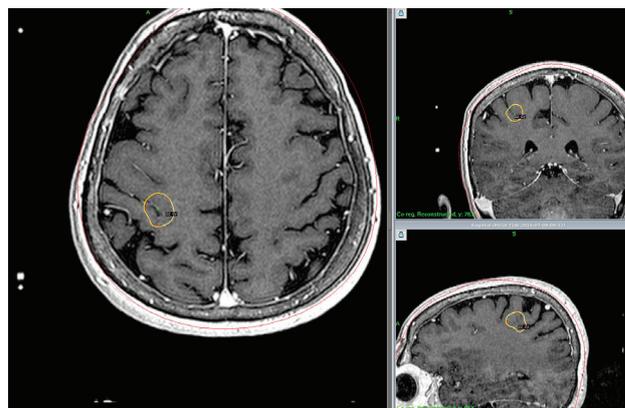
*Pasca-radiasi*, pasien menjalani pemeriksaan *Positron Emission Tomography-Computerized Tomography Scan* (PET-CT Scan) dan didapatkan *massa* yang hipermetabolik di lobus superior paru kiri berukuran 4,4 x 4,4 x 3,7 cm dengan *Standard Uptake Value* (SUV) 11.2, pembesaran kelenjar getah bening (KGB) perihiler kiri SUV 3, dan lesi dengan aktivitas metabolik di parietal kanan. Tidak dijumpai metastasis pada organ lain.

Dari pemeriksaan yang dilakukan saat *radiosurgery*, pasien ini diklasifikasikan sebagai *radiation therapy oncology group – recursive partitioning analysis*

(RTOG-RPA) kelas 2. Kemudian pasien menjalani biopsi trans torakal dan diperoleh hasil patologi berupa adenokarsinoma. Dari sediaan jaringan, juga dilakukan pemeriksaan imunohistokimia, yang diperoleh hasil berupa delesi pada ekson 19, disertai *point mutation* L858R pada ekson 21.

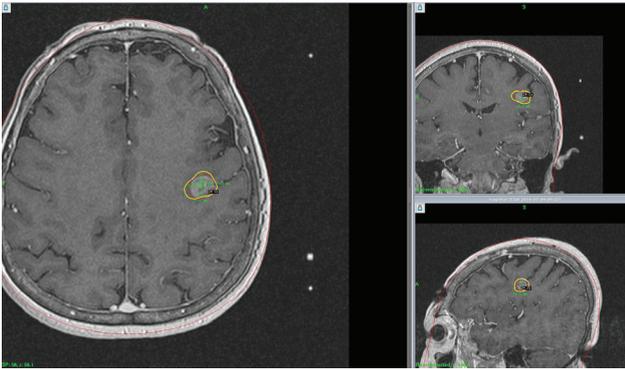
Pasien kemudian menjalani pengobatan terapi target dengan gefitinib selama 1 tahun, dilanjutkan dengan kombinasi erlotinib – bevacixumab selama 6 siklus, dan kemoterapi carboplatin-permetreksad sebanyak 3 siklus.

*Pasca-kemoterapi* siklus ke-3, pasien mengeluhkan nyeri kepala hebat disertai muntah. Pada pemeriksaan MRI 21 Juni 2015 atau 18 bulan *pasca-radiosurgery* pertama, didapatkan *massa* baru pada lobus parietal kiri berukuran 1,3 x 1,3 x 1,2 cm; tidak dijumpai residu *pasca-terapi* pada lesi lama. Pasien melakukan pemeriksaan penilaian stadium ulang dengan PET-CT Scan dan diperoleh *massa* pada paru kiri progresif, serta terdapat nodul baru di temporoparietal kiri. Tidak dijumpai metastasis pada KGB maupun organ lain.



**Gambar 2:** Pada MRI *follow-up* 18 bulan *pasca-SRS* pertama menunjukkan respons komplit dengan lesi pada temporo parietal kanan sudah hilang. (kurva kuning menunjukkan lokasi lesi awal)

Pada pemeriksaan fisik saat pasien dirujuk, dijumpai status performa Karnosky 90% dan tidak dijumpai defisit neurologi. Pada pemeriksaan *mini mental state examination* (MMSE), tidak dijumpai gangguan fungsi kognitif. Pasien diklasifikasikan sebagai RTOG-RPA kelas 2. Pasien menjalani SRS dengan dosis 24 Gy pada tumor yang terletak pada temporoparietal kiri dan memiliki volume 0,9 cc.



**Gambar 3:** SRS kedua pada lesi baru di daerah temporoparietal kiri yang dilakukan 18 bulan *pasca*-SRS pertama. Dosis yang diberikan 24 Gy.

## DISKUSI

Salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pada pasien kanker adalah metastasis otak. Saat ini insidensi metastasis otak meningkat sehubungan dengan meningkatnya kesintasan pasien kanker karena perkembangan pengobatan dan kemajuan deteksi dini metastasis otak dengan menggunakan MRI. Pada populasi dewasa, keganasan primer yang sering menyebabkan metastasis otak adalah kanker paru (50%), kanker payudara (15-25%), dan melanoma (5-20%). Kebanyakan metastasis otak terdiagnosis pada pasien yang sudah didiagnosis tumor primer (*metachronous*) dibandingkan terdiagnosis pada saat tumor primer didiagnosis (*synchronous*) atau sebelum tumor primer (*precocious*).<sup>1</sup>

Prognosis pasien dengan metastasis otak pada umumnya adalah buruk. Angka median dari kesintasan adalah 2,3–7,2 bulan. Ini dipengaruhi oleh kelas prognostik berdasarkan RTOG-RPA yang dapat dilihat pada tabel 1. Pengobatan pada umumnya bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan mencegah tumor kambuh. Pilihan pengobatan untuk metastasis otak meliputi reseksi bedah, SRS, WBRT, terapi sistemik, dan steroid. Reseksi pada metastasis lesi tunggal dapat dipertimbangkan pada pasien dengan sistemik terkontrol dan KPS yang baik yang bertujuan untuk meringankan keluhan yang berhubungan dengan tumor yang besar, penekanan aliran likuor serebrospinalis (hidrosefalus obstruksi), meningkatkan kontrol lokal, dan memperoleh sediaan untuk diagnosis histopatologik. SRS biasanya diberikan dengan lesi metastasis otak sampai dengan 4 lesi dengan diameter maksimum 3–3,5 cm. WBRT ajuvan setelah reseksi dan SRS secara bermakna mengurangi kekambuhan intrakranial, tetapi tidak meningkatkan

kesintasan dan tidak menurunkan ketergantungan fungsional. Pada pasien ini, indikasi dilakukan SRS sudah cukup tepat karena tumor berukuran kecil dan tunggal, tumor terletak di daerah motorik yang merupakan daerah eloquen sehingga tindakan invasif harus dihindari dan gambaran MRI sesuai dengan metastasis.<sup>1,3</sup>

Diagnosis histopatologik pada lesi metastasis otak dengan biopsi craniotomi atau biopsi stereotaktik hanya dilakukan apabila tumor primer tidak diketahui, penyakit kanker terkontrol dan pasien memiliki kesintasan yang panjang, serta kecurigaan lesi infeksi (seperti abses) dan lesi pada gambaran MRI tidak menunjukkan gambaran metastasis otak. Pada pasien dengan tumor primer yang belum diketahui, langkah berikutnya adalah mencari lokasi tumor primer. Hal ini dapat dilakukan dengan foto toraks, CT-Scan toraks, mammografi atau PET-CT Scan, namun CT-Scan toraks lebih sensitif dibandingkan dengan foto toraks untuk deteksi dini lesi pada paru. Pada pasien ini, deteksi dini dilakukan dengan foto toraks, walaupun pada saat sekarang kurang sesuai, namun pemeriksaan PET-CT Scan dilakukan segera *pasca*-SRS. Selain itu, biopsi pada pasien ini yang dilakukan *pasca*-SRS, sebaiknya dilakukan sebelum tindakan tatalaksana kanker sehingga tindakan SRS dilakukan *pasca*-diperolehnya konfirmasi histopatologi jenis kanker.<sup>1,3</sup>

**Tabel 1:** Radiation therapy oncology group – recursive partitioning analysis (RTOG-RPA)<sup>8,9</sup>

Kelas	Keterangan	Kesintasan
I	KPS $\geq$ 70, Umur < 65 tahun, Tumor primer terkontrol, tidak ada ekstrakranial metastases	7,2 bulan
II	Tidak termasuk kelas I dan III	4,2 bulan
III	KPS < 70	2,3 bulan

Meta-analisis dari berbagai studi fase III oleh Saghal dkk., menyimpulkan bahwa SRS menjadi pengobatan terpilih pada pasien metastasis otak berusia < 50 tahun dengan 1–4 lesi.<sup>10</sup> Hal ini disebabkan pada pasien < 50 tahun, SRS, selain tidak akan menambah kemungkinan risiko kambuh jauh di bagian otak yang lain, juga mempunyai kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi SRS dan WBRT. Sedangkan pada usia > 50 tahun, walaupun angka kekambuhan jauh lebih tinggi, namun kesintasan pasien yang sebanding pada yang menjalani SRS saja dibandingkan dengan kombinasi SRS dan WBRT. Menurut Chang dkk., hal ini mungkin disebabkan pada kelompok pasien yang

menjalani SRS dan WBRT memiliki keadaan penyakit sistemik yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok yang menjalani SRS saja.<sup>7</sup> Di samping itu, pengobatan sistemik juga memiliki peran untuk mengobati metastasis otak. Chang dkk., juga menyebutkan bahwa pasien yang menjalani SRS saja memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Pasien dengan penurunan fungsi daya ingat dan fungsi kognitif yang lain *pasca*-WBRT, sering dihubungkan dengan kualitas hidup yang jelek. Pada saat terdiagnosis dan dilakukan SRS pertama kali, pasien ini berusia 51 tahun dan *pasca*-SRS mengalami kekambuhan jauh di bagian otak yang lain. Ini sesuai dengan meta analisis dari Saghal dkk. Selain itu, berdasarkan pemeriksaan MMSE, tidak dijumpai gangguan fungsi kognitif pada pasien ini dan memiliki kesintasan yang lebih baik dibandingkan data sebelumnya. Kelebihan dari SRS adalah dapat diberikan berulang kali, berbeda dengan WBRT yang pada umumnya hanya dapat diberikan sekali. Menurut Kim dkk., dalam studi retrospektif, SRS ulangan mempunyai efektivitas yang cukup baik. Namun, kesintasan yang diperoleh tidak sebaik pada SRS pertama, yaitu 14,6 bulan pada SRS pertama dibandingkan dengan 7,9 bulan pada SRS ulangan. Pada studi ini, kekambuhan yang sering dijumpai adalah kekambuhan lokal dibandingkan pada lokasi lain di otak. *WBRT salvage* diberikan setelah terjadi kekambuhan -SRS ulangan. Pemberian re-iradiasi dengan WBRT harus dipertimbangkan dengan seksama, dengan membandingkan keuntungan dan kerugian. Untuk mengurangi penurunan kognitif, dapat dipertimbangkan pemberian *hippocampus avoidance* - WBRT.<sup>11-13</sup>

Yamamoto dkk., dalam studi prospektif fase 2 multi-institusional di Jepang terhadap 1.194 pasien menyimpulkan bahwa untuk metastasis otak dengan jumlah lesi 5-10 mempunyai kesintasan yang sebanding dengan jumlah lesi 2-4, yaitu dengan median 10,8 bulan; sedangkan untuk lesi tunggal mempunyai kesintasan 13,9 bulan.<sup>4</sup> Pada pasien dengan lesi metastasis tunggal yang ditatalaksana dengan SRS ini, diperoleh kontrol lokal 18 bulan sebelum muncul lesi baru di lokasi lain dan kesintasan di atas studi yang dilaporkan oleh Yamamoto dkk. Data historikal menyatakan metastasis otak memiliki kesintasan yang hanya 2-7 bulan. Namun, kontrol lokal pada otak tidak terlepas dari efek terapi sistemik yang dilakukan.

Selain itu, pada pemeriksaan MMSE tidak diperoleh penurunan fungsi kognitif. Penurunan

fungsi kognitif berupa daya ingat dan kemampuan belajar, dihubungkan dengan kerusakan zona subgranuler pada daerah hippocampus akibat radiasi. Zona subgranuler pada daerah hippocampus lebih sensitif terhadap radiasi dibandingkan dengan struktur otak yang lain. Hal ini kemudian melahirkan konsep WBRT yang baru, yaitu WBRT yang menghindari hippocampus. RTOG kemudian mengeluarkan protokol 0933 untuk menilai preservasi daya ingat dengan teknik *hippocampus avoidance* - WBRT. Pada studi fase II ini digunakan penilaian dengan *Hopkins Verbal Learning Test - Revised Delay Recall*. Hasilnya, terdapat perbedaan bermakna dalam hal preservasi memori 4 bulan *pasca*-radiasi *hippocampus avoidance* - WBRT dibandingkan dengan data dari studi WBRT. Pembatasan dosis hippocampus pada *hippocampus avoidance* - WBRT adalah dosis maksimum < 16 Gy. Pemeriksaan HVLTL memiliki sensitivitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi penurunan kognitif dibandingkan dengan MMSE, yaitu 96% berbanding 80%, sedangkan pemeriksaan HVLTL hanya menilai fungsi daya ingat.<sup>6,7,12,14</sup>

## KESIMPULAN

Saat ini, pada metastasis otak dengan jumlah lesi kurang atau sampai dengan 4 lesi, pengobatannya dapat menggunakan SRS karena memberikan kesintasan yang tidak lebih jelek dibandingkan radiasi seluruh otak, dengan kualitas hidup yang baik. Pada kasus metastasis otak dengan kekambuhan *pasca*-SRS di mana jumlah lesi kurang atau sampai dengan 4 lesi, dapat ditatalaksana ulang dengan SRS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soffiitti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13:674-681.
2. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis: An American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Prac Radiat Oncol*. 2012;2:210-225.
3. Berghoff A, Furtner J, Wuhler A, Gatterbauer B, Diekmann K, Preusser M. Management of brain metastases: A case study. *Eur Assoc Neurooncol Mag*. 2011;1(1): 33-34.

4. Yamamoto M, Serizawa T, Shotu T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15:387-395.
5. Li Jing, Bentzen SM, Li J, Renschler M, Mehta MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):64-70.
6. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiat Oncol.* 2010;97:370-376.
7. Chang EL., Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FL, Kornguth DG et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037–44.
8. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: An analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(2): 510-514.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillip 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):745-751.
10. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collete S, Tago 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(4):710-717.
11. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beane R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(1):48-59.
12. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-3816.
13. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, Badie B, Pezner RD. Clinical outcomes of patients treated with second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2013;115(1):37-43.
14. Velayudhan L, Ryu SH, Razcek M, Philpot M, Lindsay J, Critchfield M et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(8):1247-1262.