

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE KEMİK İLİĞİ METASTAZI

Berna KÖMÜRCÜOĞLU, M. BÜYÜKŞİRİN, I. ÖZTUNA, K. PERİM.

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR.

ÖZET

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), genel olarak sistemik bir hastalık olarak kabul edilen son derece hızlı seyirli bir akciğer karsinomudur. KHAK' da kemik iliği metastazının (KİM) sıklığını, biyokimyasal ve radyolojik verileri ile ilişkisini belirlemek, evreleme ve tedavi planlamadaki yararını saptamak amacıyla, 32 KHAK' lu hastaya sternal kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. 32 hastadan 5' inde (%14) tanı anında KİM saptandı. Sadece 2 (%6.2) hastada KİM tek metastaz bölgesiydi. KİM olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, KİM olgularının yaş ortalaması anlamlı olarak daha genç ve survive süresi daha kısaydı (Mann-Whitney U=,019). Biyokimyasal ve radyolojik bulguları arasında ise farklılık saptanmadı. KHAK' da kemik iliği incelemesinin, başka metastaz alanı saptanmayan, özellikle cerrahi ve radikal radyoterapi planlanan hastalarda, tam evrelemeden sonra uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer karsinomu, kemik iliği metastazı

(Solunum 2002:4:463-467)

SUMMARY

BONE MARROW METASTASIS IN SMALL CELL LUNG CANCER

Small cell lung cancer (SCLC) is an extremely rapidly progressive lung cancer which is nearly always considered a systemic disease. In this study, sternal bone marrow aspiration biopsy was performed to 32 SCLC patients to determine the frequency of bone marrow involvement, its correlation with biochemical, radiological data and to evaluate its efficacy in cancer staging and treatment modalities. Bone marrow involvement was found to be present in 5 of the 32 patients (14%) at the time of diagnosis. Only 2 (6.2%) of the 32 patients had bone marrow involvement as the only site of metastatic disease. When patients with bone marrow metastasis were compared to those whose bone marrow was normal, patients with bone marrow metastasis were younger and had shorter survival times, the differences being statistically significant (Mann-Whitney U=,019). There was no statistically significant difference between the biochemical and the radiological data.

We conclude that in SCLC, bone marrow examination should be performed when no other metastatic sites are found after complete staging study and especially when surgery and radical radiotherapy are planned.

Key words: Small cell lung cancer, bone marrow metastasis

(Solunum 2002:4:463-467)

Yazışma Adresi: Dr.Berna KÖMÜRCÜOĞLU, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

550 sk no:35/15 Bornova/ İZMİR.

Tel: 0.232.3747095, Fax: 0.232.4587262

Email: bernaeren@hotmail.com

*Ulusal Akciğer Sağlığı (6-9 Kasım 2000,Antalya) Kongresinde Sunulmuştur

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 25 'ini oluşturur. Agresif seyri, erken ve multipl metastaz yapma özelliği nedeniyle, KHAK primer tümörün boyutuna ve yaygınlığına bakılmaksızın multisistemik bir malignite olarak kabul edilmektedir.

KHAK'da evrelemede TNM sınıflamasının yanısıra VALG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group) sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır. VALG evrelemesi ile sınırlı veya yaygın hastalık ayırımı, tedavi yönteminin seçilmesi, survive ve prognoz tahmininde yararlıdır. Yaygın evre hastalıkta kombine kemoterapi tedavi seçeneğiyle, sınırlı evre hastalıkta radyoterapi ve seçilmiş olgularda cerrahi tedavi de uygulanabilir. Ancak tanı anında gerçek sınırlı hastalık nadirdir, sıklıkla bölgesel lenf nodları ve karaciğer, kemik, kemik iliği, santral sinir sistemi gibi uzak metastazlar saptanır (1-3).

KHAK'da kemik iliği metastazı (KİM) çeşitli serilerde değişimle beraber, % 6-45 arasında bildirilmiştir(4). Otopsi serilerinde ve immuno-histokimyasal yöntemlerle yapılan araştırmalarda daha yüksek KİM oranlarının saptanması, gerçek KİM oranının daha da yüksek olduğunu düşündürmektedir (5,6). KİM sık rastlanmasına rağmen, kemik iliği aspirasyonu biyopsisi evrelemede bir çok merkezde rutin olarak uygulanmamaktadır. KİM saptanan olgular yaygın evre hastalık olarak evrelenir, KİM ayrıca hastalığın evresi dışında tedavinin planlanması, survive ve pronozun tahmininde yararlı bilgiler sağlar (3-7).

Çalışmamızda KHAK'de KİM sıklığını saptamak, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ilişkisini, evrelemeye ve tedavinin planlanması katkısını belirlemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1997-1999 yılları arasında İzmir Göğüs Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde yatarak tetkik edilen 65 küçük hücreli akciğer karsinomlu olgudan, daha önce herhangi bir tedavi almamış 49 erkek olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Kemik iliği aspirasyonu ile yeterli materyal alınamayan 6 olgu (%12.2) ve evrelemesi tam olarak yapılamayan 11 olgu (%22.4) çalışma dışı bırakılarak 32 olgu değerlendirildi. Olgulardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Olguların evrelemesinde, hemogram ve biyokimyasal tetkikler (SGOT, SGPT, alkalın fosfataz (ALP), LDH, kalsiyum (Ca) düzeyleri), PA akciğer

grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), beyin BT, batin ultrasonografisi (USG), tüm vücut radyonüklit kemik sintigrafisi (KS) ve fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Tüm olgulara sternal kemik iliği aspirasyonu biyopsisi uygulandı. Biyokimyasal parametreler (SGOT, SGPT, ALP, LDH, Ca) Dacos XL cihazıyla çalışıldı.

KS'de bir ve birden çok aktivite artımı izlenen olgularda, öykü, fizik muayene bulguları ALP, iskelet grafileri ve/veya kemik MRI çekilerek artrit, Paget hastalığı, travma ve enfeksiyon ekarte edildikten sonra metastaz olarak yorumlandı (7).

Evreleme VALG sınıflaması ile, "Sınırlı Evre Hastalık" (SH); unilateral akciğer ve plevra ile ipsilateral veya kontrlateral mediasten ve/veya supraklaviküler nodlara yayılım gösteren tümör olarak tanımlandı. Karşı akciğer ve uzak metastazlar ve diğer olasılıklar "Yaygın Evre Hastalık" (YH) olarak tanımlandı (1).

Olgular kemik iliği aspirasyonu biyopsisi öncesi (I) ve sonrası (II) VALG sınıflaması ile yeniden evrelendi ve tedavi bitiminden sonra aylık kontrollerle izlendi. İstatistiksel analizlerde SPSS for windows paket programı, karşılaştırmalı analizlerde Mann-Whitney nonparametrik test kullanıldı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 32 erkek olgunun yaş ortalamaları 63±7,8 (44-78) idi. 32 olgudan 5'inde (% 14) KİM saptandı. I. evrelemede olguların 16'sı SH (%50), 16'sı YH olarak evrelendi. I.evreleme sonucunda KİM oranları Tablo I'de gösterildi.

Tablo I: KHAK olgularda I. evreleme sonucunda KİM oranları

	Olgu sayısı	KİM
Tüm olgularda	32	5 (% 14)
Sınırlı Evre Hastalık (SH)*	16	2 (% 12.5)
Yaygın Evre Hastalık (YH)*	16	3 (% 18.7)

*Kemik iliği aspirasyonu sonuçları dikkate alınmadan yapılan I. evrelemeye göre SH ve YH.

Birinci evrelemede SH olarak evrelenen ve tek metastaz bölgesi KİM olan iki hasta (% 6.2), ikinci evrelemede yaygın hastalık grubuna alındı.

KİM saptanan olguların yaş ortalaması düşük ve survive daha kısaydı (Mann-Whitney U=,019). KİM olan ve olmayan gruplar arasında hemogram ve diğer biyokimyasal parametreleri arasında farklılık izlenmedi. KİM saptanan ve saptanmayan olgularda yaş, biyokimyasal parametreler ve survive süreleri Tablo II'de gösterildi.

Tablo II: KİM metastazı saptanan ve saptanmayan olgularda yaş, biyokimyasal parametreler ve survive süreleri

Parametreler	KİM (-)	KİM(+)	Tüm olgular
Yaş	64.7±7 (44-83)	54.6±8 (44-66)	63.1±8 (44-83)
Hemoglobin(g/dL)	13.4±2.2 (11.3-14.3)	13.9±2.6(12.1-15.5)	13.6±2.9(11.3-15.5)
Lökosit (103 u/L)	7.76±2.36(4.80-14.6)	7.58±3.5 (4.5-11.2)	7.62±3.1 (4.5-14.6)
Trombosit (103u/L)	299±106 (165-616)	341±310 (260-710)	298±156(165-710)
SGOT (U/L)	48.8±46 (12 - 235)	35.2±16 (20-61)	46.7±43 (12-235)
SGPT (U/L)	38±41 (5-159)	38.6±27 (11-75)	38±39 (5-159)
ALP (U/L)	191±124 (73-639)	155.6±20 (121-173)	185.5±115(73-639)
LDH (U/L)	392.9±188(165-879)	425±183 (260-670)	397.9±184(165-879)
Ca (mg/dL)	10.4±1 (8.2-12.9)	10.5±1.7 (7.7-12)	10.4±1.2 (7.7-12.9)
Survive (ay)	7.6±2 (5-11)	4.6±2 (1-9)	5.1±2 (1-11)

YH'la KİM arasında anlamlı ilişki vardı (Fisher's Exact test=, 043). Beş KİM izlenen hastanın 2'sinde kemik metastazı da vardı. Kemik metastazı ile KİM varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo III'de KİM saptanan olguların özellikleri ve diğer metastaz bölgeleri görülmektedir.

Tablo III: KİM (+) saptanan olguların özellikleri

	Yaş	Levre	Kemik metastazı	Diğer metastazı	LDH (IU/L)	ALP (IU/L)
1.olgu	57	SH	-	-	256	171
2.olgu	44	SH	-	-	370	121
3.olgu	50	YH	+	Santral sinir sistemi	560	173
4.olgu	66	YH	+	Karaciğer Sürrenal	670	157
5.olgu	56	YH	-	Karaciğer	260	156

Kemik sintigrafisiyle 14(%43.8) hastada kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı saptanan hastalarda serum ALP, SGOT ve LDH düzeyleri daha yüksekti (sırasıyla Mann-Whitney U test, p=0.045, p=0.035, p= 0.01) (Tablo IV). KİM saptanan ve saptanmayan olguların uzak metastaz bölgeleri Tablo V'de gösterildi.

Tablo IV: Sintigrafik kemik metastazı (SKM) saptanan olgularda ALP, SGOT, LDH düzeyleri

	ALP*	SGOT**	LDH***
SKM (+) (n=14)	239.1±144 (119-639)	57.2±24 (16-89)	545±151(318-879)
SKM (-) (n=18)	159.6±89 (73-362)	50.5±74.8 (17-235)	293±146 (180-634)

Mann-Whitney U test, p*=0.045, p**=0.035, p***= 0.01

Tablo V: KİM saptanan ve saptanmayan olgularda uzak metastaz bölgeleri

	KİM(+) (n=5)	KİM(-) (n=27)
Kemik metastazı	%40	%44
Karaciğer	%40	%22
Santral sinir sistemi	%20	%11
Sürrenal	%20	%11
Diğer*	----	% 7

*Karşı akciğer, cilt, karşı plevra, periferik LAP metastazı

TARTIŞMA

Tanı konusunda KHAK'larının yaklaşık 1/3'ü sınırlı, 2/3'ü ise yaygın evredir. KHAK'da klasik tedavi protokolu kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapidir (RT). Ancak seçilmiş sınırlı evre olgularda (T1N0M0 gibi) cerrahi tedavi ve sonrasında KT ile yüz güldürücü sonuçlar bildirilmiştir (1-3). Tedavinin planlanması ve prognoz tahmininde hastalığın doğru evrenmesi, özellikle sınırlı ve yaygın evre hastalık ayırımı önemlidir. SH'da KT'ye RT eklenmesi lokal kontrolü artırır ancak survive'a katkısı yoktur. (1-3). Evrelemede toraks BT, beyin BT, batin USG ve kemik sintigrafisi yanısıra kemik iliği metastazını saptamak için kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisi uygulanabilir. Pratikte klinik yakınması olmayan, laboratuvar tetkikleri normal olan ve diğer bölgelerde metastaz saptanmayan olgularda, kemik iliği incelemesi sıklıkla uygulanmamaktadır (3-5,7-9).

KHAK'de KİM otopsi çalışmalarında %35-55, tanı anında ise %6-45 sıklığında bildirilmiştir. İzole KİM ise %1-5 arasındadır. Çeşitli çalışmalar saptanan KİM oranları TabloVI'da gösterildi (2,4-13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KİM %14, izole KİM ise % 6.2 saptandı. İzole KİM metastaz oranımızın fazla olması olgu sayısının az olmasına bağlanabilir. KİM saptanması 2 (%6.2) olguda evrenin ilerlemesine (upstage) yol açtı.

Tablo VI: Çeşitli çalışmalarda kullanılan tekniklere göre KİM oranları

KİM	Kİ Aspirasyon biyopsisi %	Kİ biyopsisi %	Kİ aspirasyonu + biyopsisi %	İzole KİM %
Kelly BW. (3)			19.7	
Hirsch FR. (4)	11.6	16	17	
Bezвода WR. (5)	5	14		4
Levitani N. (6)		17		
Feilu (8)	11	16	17	4
Tritz DB. (9)			30.2	2.3
Hamrick RM. (10)		29		
Balaban EP. (12)			26	1.7
Beiske K. (13)			32	
Terzi A. (14)	53.5			
Kömürçüoğlu B. (14)	14			6.2

KİM'da beyaz kan hücre sayısında artış, lökomoid reaksiyon, trombositlerde sayısal değişiklikler gibi hematolojik parametrelerde bozukluk oluşabilir, ancak birçok çalışmada hematolojik değişikliklerin KİM'ni göstermede güvenilir olmadığı bildirilmiştir (2). Ancak lökö-eritroblastozisle KİM arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalar da vardır (9-11). Çalışmamızda trombositöz KİM olgularda daha sık olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. KİM ile hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişkili gösterilmedi.

KİM araştırmasında uygulanan yöntemler, çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi mi, kemik iliği biyopsisi mi daha etkilidir, unilateral ya da bilateral, sternal ya da ilyak kemik iliği örneklemelerinden hangisinin daha yararlı sonuç verdiği tartışmalıdır. Kelly ve ark. (9) % 19.7 hastada KİM saptadıkları çalışmalarında, olguların % 98'inde metastazın bilateral ilyak aspirasyon ve biyopsilerde pozitif olması nedeniyle, unilateral girişimin yeterli olduğu bildirmişlerdir. Eş zamanlı uygulanan kemik iliği biyopsi ve aspirasyonun %78.8 olguda metastaz saptadığını, istatistiksel olarak biyopsiyle aspirasyonun tanı değerinin birbirine yakın olduğu bildirilmişlerdir. Bazı çalışmalarda aspirasyonun daha tanı koydurucu olduğu bildirilse de, aspirasyon ve biyopsinin birlikte kullanımıyla en yüksek tanı oranları bildirilmiştir (3,4,8,9). Çalışmamızda uygulayıcıların daha tecrübeli olması nedeniyle tek seferde sternal kemik iliği aspirasyonu uygulandı.

Kemik iliği biyopsisi yanısıra kemik sintigrafisi (KS) ve direkt iskelet grafileri de ossöz metastazları saptamada yardımcıdır. Ancak KHAK'de KİM ile kemik metastazlarının ilişkisi açık değildir. Te 99 radyoisotopları immatür kemikte kristal yüzeylerde tutulur, etiyolojiden bağımsız olarak artmış kemik yapımını gösterir. Bu nedenle metastazın yanısıra artmış osteoblastik aktiviteye neden olan fiziksel travma, artrit, infeksiyon yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği gibi, maligniteye bağlı osteolitik aktivite de yanlış negatif sonuç verebilir (5). Çalışmamızda KS verileri klinik ve radyolojik bulgularla korele edilerek, yanlış pozitif sonuçlar ekarte edilmeye çalışıldı. KİM saptanan 5 olgudan, 2'sinde sintigrafik olarak kemik metastazı saptadık. KİM varlığı ile kemik metastazı arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. KİM saptanmayan 12 olguda ise kemik metastazı saptandı. Levitan ve ark. (7) kemik sintigrafisi negatif hastalarda %8, kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hastalarda ise % 9 KİM metastazı saptamışlardır. % 22 olguda sadece kemik sintigrafisi ile metastaz saptanırken, % 8 hastada izole KİM saptamışlar ve çalışmamıza benzer

şekilde sintigrafik kemik metastazı ile KİM varlığı arasında pozitif ilişki bildirilmemiştir. Balaban ve ark. (12) çalışmalarında kemik sintigrafisinin sadece %5 hastada KİM saptadığı göstermiştir. Çalışmamızda KİM varlığının laboratuvar ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleriyle ilişkili bulunmadı. Kemik metastazı düşünülen olan olgularda serum ALP yüksekliği ve kemik ağrıları uyarıcı olabilir. ALP, osteoblastik kemik metastazları yanında karaciğer metastazlarına ya da primer akciğer malignitesine bağlı olarak da yükselebilir. Ancak kemik metastazlı olguların 1/3'ünde ALP yüksekliği yoktur ve olguların çoğu başlangıçta semptomsuzdur (2). Çalışmamızda kemik metastazı saptanan olgularda ALP yanısıra, SGOT ve LDH anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kemik metastazlarında SGOT ve LDH artışı nedeni açık değildir, bu enzimlerdeki yükselme kemik metastazından çok, primer maligniteye veya karaciğer patoloji ve metastazına bağlanabilir(1,11). YH'da prognoz SH'a göre, özellikle karaciğer ve kemik iliğini içeren multipl metastazlarda ise tek bölge metastazlarına göre daha kötüdür. Kötü performans düzeyi, %5-10'un üzeri kilo kaybı, LDH yüksekliği, Cushing sendromu varlığı, albumin ve sodyum düşüklüğü kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Performans düzeyi, yaygın hastalık, hemoglobin, seks, LDH, ALP, CEA, tümör boyutu ve mediastinal tutulum da çeşitli çalışmalarda belirtilen prognostik faktörlerdir (3,9). Tritz ve ark. (10) KHAK'da serum sodyum,albumin, SGOT ve ürik asit düzeylerinin prognostik faktörler olduğunu vurgulamışlardır. Hirch ve ark. (4) KİM olan olgularda YH'a göre daha kısa yaşam süresi ve kemoterapi sonrası daha erken nüks saptamış ve kötü prognoz göstergesi olarak bildirmiştir. Ancak Kelly ve ark. (3) KİM'li olguların survive'larını değişiklik saptamamışlardır. Çalışmamızda KİM olan olgularda survive süresi belirgin olarak daha kısaydı, KİM'nin kısa survive ile ilişkili olabileceğini düşündük. KHAK olgularda yarısından fazlasında tanı konulduğunda mutisistemik bir hastalıktır. İzole KİM metastazı %1-5 gibi küçük bir oranlarda rastlanmasına rağmen, diğer laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle saptanamaması nedeniyle evrelemede başka bir metastazı olmayan, özellikle cerrahi ve/veya radyoterapi planlanacak olgularda uygulanmalıdır. KİM saptanması tedavi ve prognoz konusunda da yönlendirici olacaktır. Kemik sintigrafisi ve kemik iliği aspirasyon biyopsisi ossöz kemik metastazlarını saptayan bağımsız tetkikler olup birbirinden ayrı yorumlanmalıdır. Sternal kemik iliği aspirasyon biyopsisinin KİM saptamada etkin ve yararlı bir yöntem olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA (eds.) Textbook of Respiratory Medicine Second edition. Philadelphia, W.B. Saunders 1994; Vol II. 1528-1596.
2. Blanke CD, Johnson DH. Treatment of small cell lung cancer. Sem Thor Cardio Surg 1997;9:101-110.
3. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. Chest 2000; 117 (suppl):156-161.
4. Hirsch FR, Hansen HH. Bone marrow involvement in small cell anaplastic carcinoma of the lung. Cancer 1980;46:206-211.
5. Bezova WR, Lewis D, Livini N. Bone marrow involvement in anaplastic small cell lung cancer. Cancer 1986;58:1762-1765.
6. Beiske K, Myklebust AT, Aamdal S, R et al. Detection of bone marrow metastasis in small cell lung cancer. Am J Pathol 1992;141:531-538.
7. Levitan NL, Byrne RE, Bromer RH, et al. The value of bone scan and bone marrow biopsy in staging small cell lung cancer. Cancer 1985;56:652-654.
8. Feliu J, Baron MG, Artal A, et al. Bone marrow examination in small cell lung cancer - When is it indicated?. Acta Oncologica 1991;30:587-591.
9. Kelly BW, Morris JF, Harwood BP, Bruya TE. Methods and prognostic value of bone marrow examination in small cell carcinoma of the lung. Cancer 1984;53:99-102.
10. Tritz DB, Doll DC, Ringenberg QS, et al. Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Cancer 1989;63:763-766.
11. Hamrick RM, Murgo AJ. Lactate dehydrogenase values and bone scans as predictors of bone marrow involvement in small cell lung cancer. Arch Intern Med 1987;147:1070-1071.
12. Balaban EP, Walker BS, Cox JV, et al. Radionuclide imaging of bone marrow metastases with a Tc-99m labeled monoclonal antibody to small cell lung carcinoma. Clin Nucl Med 1991;16:732-735.
13. Terzi A, Albayrak A, Erhan N. Çeşitli 30 malign tümör vakasında kemik iliği aspirasyon sonuçları. Bezmî Alem Valide Sultan Vakfı Gureba Hastanesi Dergisi 1991;18:50-55.