

Soliter Senkron Kranial Metastazlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Olguda Kombine Rezeksiyonunun Sağkalıma Katkısı

The Contribution of Combined Resection to Survival in a Patient With Non-Small Cell Lung Carcinoma Which Has Solitary Synchronous Cranial Metastasis

Evrım Eylem Akpınar¹, Erkmen Gülhan², Hakan Sabuncuoğlu³, Meral Gülhan¹

¹ *Ufuk Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara*

² *Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara*

³ *Ufuk Üniversitesi, Nöroşirurji AD, Ankara*

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların üçte birinde beyin metastazı görülür. Beyin metastazlı hasta tedavi edilmezse nörolojik semptomlar hızla ilerler ve ortalama sağkalım iki aydır. Seçilmiş bir hasta grubunda akciğer ve beyne cerrahi tedavi yaklaşımı ile uzun sağkalım elde edilebileceğini gösteren yayınlar vardır. Bu makalede, beyin metastazı nedeniyle evre IV olan bir KHDAK'li olgumuzda kombine cerrahi tedavi yaklaşımını irdeleyerek, küçük bir hasta grubu da olsa, benzer hastalarda cerrahi tedavinin önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: akciğer kanseri, beyin metastazı, tedavi

ABSTRACT

Brain metastasis are seen in 1/3'rd of non-small cell lung carcinoma (NSCLC). If brain metastasis is not treated, neurologic symptoms rapidly progress and median survival is two months. It is reported that surgical resection of brain metastasis and primary lung tumor provides long survival. In this report, we aimed to emphasize the importance of surgical treatment in similar patients, by investigating the combined surgical treatment approach in a NSCLC patient who is stage IV due to brain metastasis.

Keywords: brain metastasis, lung cancer, treatment

GİRİŞ

Akciğer kanserlerinde beyin metastazı, diğer organ kanserlerinden daha sıktır.¹ Beyin metastazlarının %50'si akciğer kanserinden kaynaklanır.² Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların üçte birinde beyin metastazı görülür.¹ Beyin metastazlı hasta tedavi edilmezse nörolojik semptomlar hızla ilerler^{3,4} ve ortalama sağkalım iki aydır.⁵ Nörolojik semptomların palyasyonu için, metastaz çevresindeki ödeme yönelik kortikosteroid tedavisi başlatılması

önerilir. Tümörün lokalizasyonu nedeniyle operasyona uygun olmayan veya yaygın sistemik hastalığı olan hastalarda tüm beyne radyoterapi standart tedavidir.⁶ Soliter ya da birkaç beyin metastazı olan olgularda seçilebilecek diğer tedavi yaklaşımları ise, cerrahi rezeksiyon ya da stereotaktik radyocerrahi uygulamasıdır. *Gamma-knife* cerrahi ile beyin metastazı olan KHDAK'li hastaların % 84'ünde lokal tümör kontrolü sağlandığı gösterilmiştir.⁷ Beyin metastazının cerrahi tedavisi sonrasında ise nörolojik belirtiler kısa zamanda geriler.⁸

Alındığı tarih: 30 Temmuz 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 10 Eylül 2009; **Kabul tarihi:** 26 Ocak 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Yard. Doç. Dr. Evrim Eylem Akpınar, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Konyayolu 88/86 Balgat/Ankara, Tel: 0 (312) 204 40 00; *E-posta:* drevrimeylem@gmail.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(3): 139–143

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Beyin metastazlı KHDAK'li olgularda ortalama sağkalım kısadır ama seçilmiş bir hasta grubunda, akciğer ve beyne cerrahi tedavi yaklaşımı ile uzun süreli sağkalım elde edilebileceğini gösteren yayınlar vardır. Bu makalede beyin metastazı nedeniyle evre IV olan bir olgumuzda küratif tedavi yaklaşımını irdeleyerek, küçük bir grup oluştursalar da benzer hastalarda cerrahi tedavinin önemine dikkat çekmeyi amaçladık.

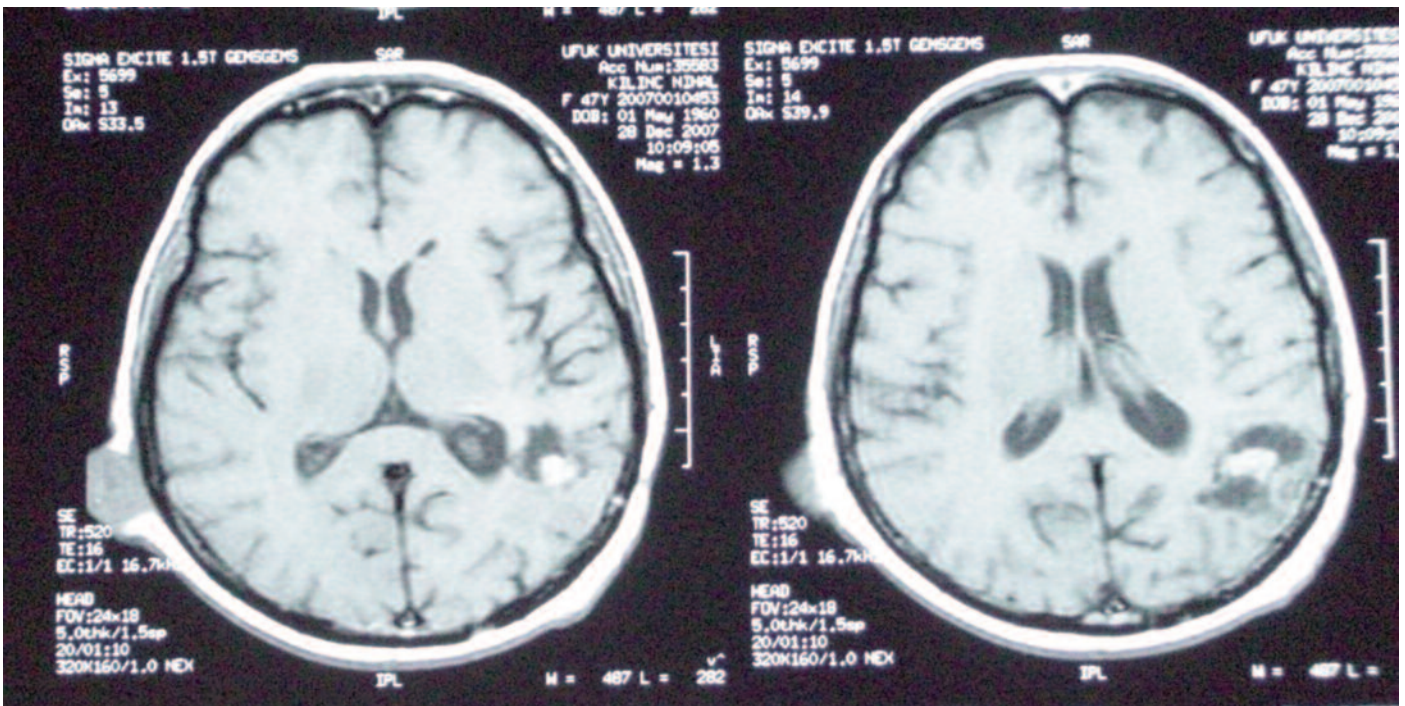
OLGU

Kırk dokuz yaşında kadın hasta, ilk olarak epilepsi nöbeti, baş ağrısı, bulantı, kusma, yürümede dengesizlik yakınmalarıyla beyin cerrahisi polikliniğine başvurmuş. Orada yapılan kranial magnetik rezonans (MR) incelemede sol parietooksipital bölgede 3×3×3 cm, santralinde nekroz, çevresinde ödem bulunan kitle lezyonu izlenmiş ve 12 Temmuz 2007 tarihinde sol parietooksipital *gross-total* kitle eksizyonu yapılmış (*Resim 1*). Patoloji sonucu metastatik adenokarsinom olarak raporlanan hastanın, primer odak araştırması için, toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş. Sağ akciğer alt lob medialinde paravertebral alanda 25×20 mm büyüklüğünde homojen nodüler dansite artışı ve sağ overde 22×25 mm hipodens lezyon izlenmiş. Batın ultrasonografisinde sağ overdeki lezyonun kistik natürde olduğu görülmüş. Yapılan jinekoloji konsültasyonu sonucu genital sistemle ilgili malignite düşü-

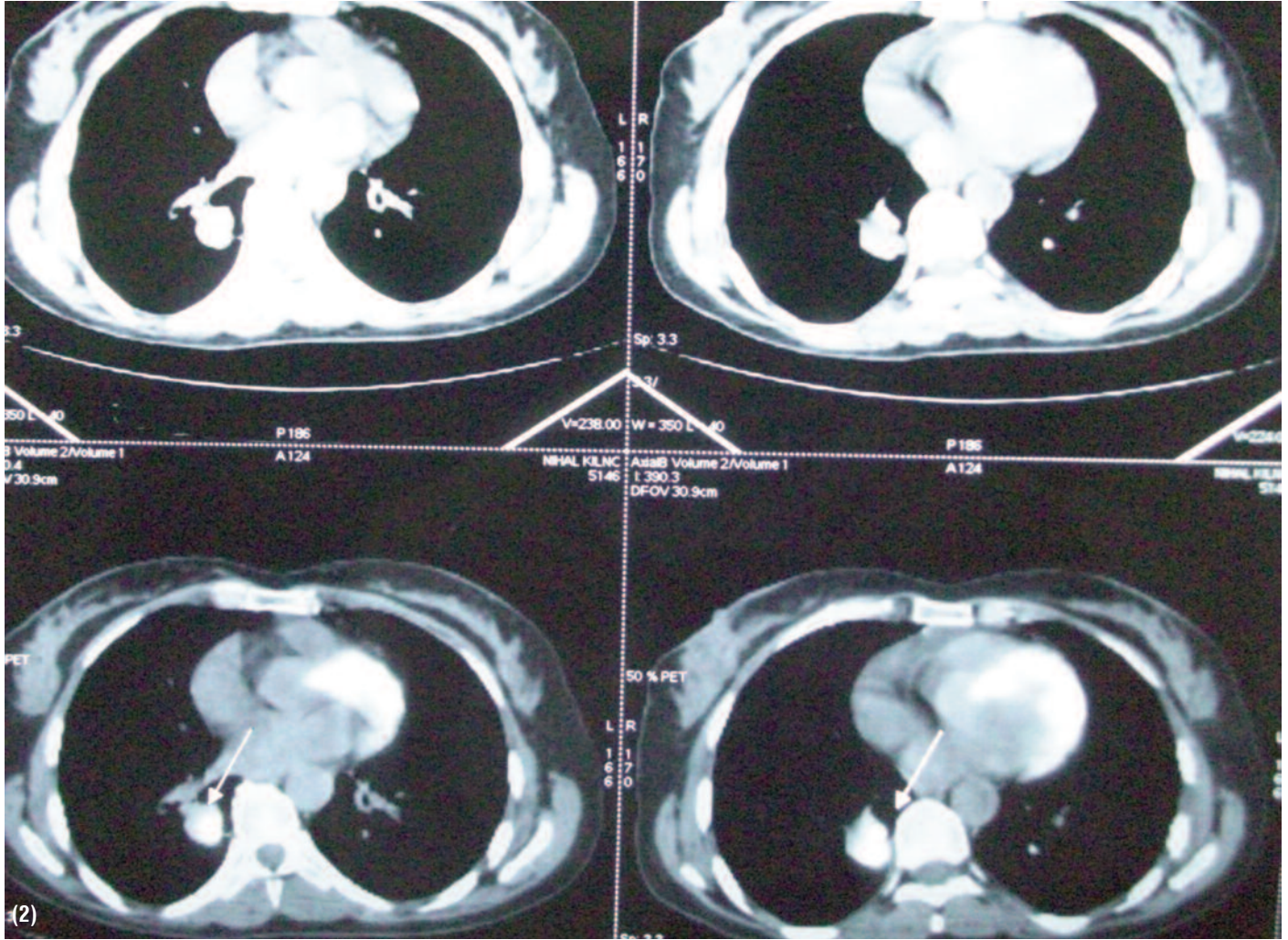
nülmemiş. Özefagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi normal olarak değerlendirilmiş.

Toraks BT'de saptanan nodül nedeniyle kliniğimizden konsültasyon istenen hastaya öncelikle pozitron emisyon tomografi (PET-BT) incelemesi yapıldı. Sağ akciğer alt lob superior segmentte paravertebral yerleşimli yumuşak doku lezyonunda fokal artmış 18F-FDG tutulumu (SUVmaks: 9.5) izlenirken, mediastende veya uzak organlarda metastaz ya da primer odak olabilecek başka bir lezyon saptanmadı (*Resim 2-3*). Bu PET-BT bulguları ile soliter beyin metastazlı akciğer adenokarsinomu olarak tanı konulan hastanın klinik evresi T1N0M1 olarak kabul edildi ve Göğüs Cerrahisi Kliniği ile cerrahi yaklaşım için konsültasyon yapıldı. Göğüs Cerrahisi Kliniği tarafından da operasyon için uygun bulunan hastaya, 07 Ağustos 2007 tarihinde sağ torakotomi, sağ alt lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Patoloji sonucu, iyi diferansiye adenokarsinom olarak raporlandı. Cerrahi sınırdaki tümör izlenmedi ama mediastende tek istasyonda (7 no'lu) ve hiler lenf nodlarında metastaz saptandı ve patolojik evre T1N2M1 olarak belirlendi.

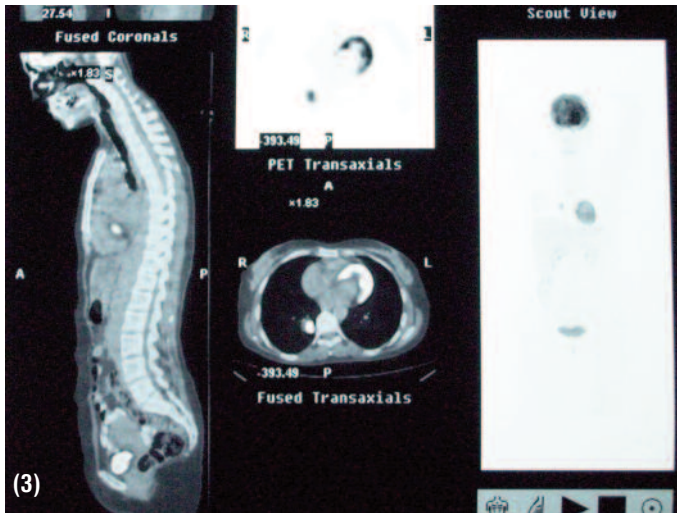
Postoperatif dönemde, 23 Ağustos 2007-13 Eylül 2007 tarihleri arasında, tüm beyne 30 Gy, ardından tümör yatağına 12 Gy kranial radyoterapi (RT) uygulandı. Kranial RT sonrasında ise "vinorelbin+sisplatin"den oluşan dört kür adjuvan kemoterapi verildi. En son kemoterapisini 17 Aralık 2007'de alan hasta takibe alındı. Halen tedavisiz takipte olan hastamızın herhangi bir şikayeti yoktur ve tanısından itibaren geçen 24 ayda lokal ya da uzak organlarda nüks saptanmamıştır.



Resim 1. Kranial metastazın komplet rezeksiyonu sonrası kranial MR



Resim 2-3. Primer tümör rezeksiyonu öncesi PET-BT



TARTIŞMA

Evre IV KHDAK'li olgularda temel tedavi yaklaşımı, performans durumu uygun hastalarda palyatif kemoterapi

+destek tedavisi, uygun olmayan hastalarda ise sadece destek tedavisidir.⁹ Bununla birlikte, soliter senkron beyin metastazı olan seçilmiş evre IV hastalarda hem akciğer, hem de beyin tümörünün rezeksiyonunun sağkalımı anlamlı derecede düzelttiği bildirilmiştir.¹⁰ Girard ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, KHDAK'li senkron beyin metastazına rezeksiyon uygulanan 51 hastanın bir grubunda primer tümöre de rezeksiyon uygulanırken, diğer gruba sadece palyatif tedavi uygulanmıştır. Primer tümöre küratif tedavi uygulanan grupta ortalama sağkalımın 22.5 ay, diğer grupta ise sadece 7.1 ay olduğu görülmüştür.² Bir başka çalışmada da, KHDAK ve beyin metastazı olan 70 hastadan primer tümör ve beyin metastazı rezeksiyonu yapılan grupta üç yıllık sağkalım, sadece primer tümör rezeksiyonu uygulanan hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%21.9'a karşılık %6.6, $p<0.034$). Nodal tutulum olmaması, tedavi başlangıcında CEA düzeyinin düşük oluşu ve adenokarsinom hücre tipi, iyi prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir.⁸

Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan KHDAK'li hastalarda, hem primer tümörün hem de beyin metastazının tam rezeksiyonunun prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir. Bifokal tedaviyle ortalama sağkalımın 23.12 ± 3.3 aya uzadığı, 1, 2, 5 yıllık sağkalımların ise sırasıyla $\%63.9 \pm 5.6$, $\%38.7 \pm 11$, $\%35.3 \pm 3.8$ olduğu belirtilmiştir.¹¹

American College of Chest Physicians (ACCP) rehberinde ise, küratif rezeksiyon düşünülen KHDAK'li ve izole soliter beyin metastazlı olgularda, invazif mediastinal evreleme ve ekstratorasik görüntüleme önerilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumu ve/veya başka metastatik hastalık varlığında cerrahinin kontrendike olduğu bildirilmiştir.¹² Bu önerilerde kanıt düzeyi yüksek değildir, çünkü akciğer kanseri ve soliter beyin metastazlı olgularda yapılmış prospektif, randomize faz III çalışma yoktur. Öneriler retrospektif ya da küçük prospektif olgu serilerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bizim olgumuzda PET-BT'de mediastinal lenf nodu veya ekstratorasik tutulum görülmemesine karşın, operasyon sonrasında mediastinal lenf nodu tutulumu olduğu patolojik olarak gösterilmiştir. Buna rağmen tanıdan itibaren geçen 24 ayda nüks saptanmamıştır. Bilindiği gibi N2 hastalık çok heterojen bir grup oluşturmaktadır. Bu olguların altgrupları ile ilgili, beyin metastazında tedavi yaklaşımı konusunda bilimsel kanıt yoktur. Bizim olgumuzda olduğu gibi, minimal N2'si olan olgularda da cerrahi yaklaşımla sağkalımda iyilik elde edilebilir. Bu nedenle PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan, iyi prognostik kriterlere sahip hastaların da kombine rezeksiyon için değerlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Kısa bir süre önce yayınlanan bir derlemede, KHDAK'li ve beyin metastazlı hastalarda bizim olgumuzda olduğu gibi tümör çapının küçük oluşu, beyin metastazının supratentorial oluşu, kadın cinsiyet, <60 yaş, Karnofsky performans durumunun >70 olması, adenokarsinom hücre tipi ve başlangıçta CEA düzeyinin normal oluşu, iyi prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir. Olgumuzdaki gibi beyin metastazının senkron oluşu ve mediastinal lenf nodu tutulumu saptanması, kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir.¹¹ Bu çalışmanın sonucuna göre olgumuz çok sayıda iyi prognoz göstergesine sahiptir.

Son yıllarda "kranial metastazların cerrahi rezeksiyonu yerine stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir mi?" sorusuna yanıt aranmaktadır. Flannery ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, KHDAK'li ve senkron soliter beyin metastazlı 43 hastada *gamma-knife* stereotaktik radyocerrahi uygulamasıyla ortalama sağkalımın 18 ay olduğu bulunmuş ve 64.5 ayın sonunda dokuz hastanın halen hayatta olduğu bildirilmiştir. KPS >90 olan, primer tümöre cerrahi veya kemoradyoterapi uygulanan hastaların prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir.¹³ *Gamma-knife* radyocerrahi yönteminin, cerrahiye üstün olduğu kararının verilmesi için

randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir. Stereotaktik radyocerrahi, komorbiditeler nedeniyle opere olamayan hastalarda ve cerrahi ile ulaşılamayacak lokalizasyonda olan⁶ veya multipl lezyonlar için⁸ güvenli ve etkin bir tedavi yöntemidir.

Beyin metastazına tam rezeksiyon uygulanan hastalarda adjuvan tüm beyin radyoterapi uygulaması önerilmektedir.¹² Rades ve arkadaşları tarafından yapılan 195 hastalık retrospektif bir çalışmada, beyin metastazına yönelik sadece tüm beyin ışınlama yapılan hastalarda ortalama sağkalımın altı ay olmasına karşılık, rezeksiyon sonrası tüm beyin ışınlama uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 11.5 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca, cerrahi sonrası radyoterapi uygulamanın, ekstrakranial metastaz gelişimi için de koruyucu olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Bizim olgumuzda da beyin metastazı rezeksiyonu sonrası tüm beyin ışınlama uygulanmıştır ve şimdiye kadar hastada ekstrakranial metastaz gelişmemiştir.

İzole beyin metastazı olan KHDAK'li hastalarda, primer tümör rezeksiyonu sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanabileceği belirtilmiştir.¹² Olgumuza da, hem beyin hem de akciğer cerrahisinden sonra adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Sonuç olarak, KHDAK'de beyin metastazı gelişmiş olması kötü prognoz göstergesi olmakla birlikte, soliter beyin metastazı rezeksiyonu sonrasında primer tümörün rezeksiyonu sağkalıma katkı sağlayabilir. Klinik evreleme sırasında PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastaların, T1-2 tümöre sahipse, başka uzak organ metastazı yoksa ve literatürde belirtilen diğer iyi prognostik kriterleri taşıyorsa, kombine rezeksiyon için değerlendirilmeleri yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Newman SJ, Hansen HH. Proceedings: frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1974;33:492-496.
2. Girard N, Cottin V, Tronc F, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer* 2006;53:51-58.
3. Andrews RJ, Gluck DS, Konchingeri RH. Surgical resection of brain metastases from lung cancer. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:382-389.
4. Kelly K, Bunn PA Jr. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998;20:85-91.
5. Galluzzi S, Payne PM. Brain metastases from primary bronchial carcinoma: a statistical study of 741 necropsies. *Br J Cancer* 1956;10:408-414.
6. Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2009;10:174-179; DOI:10.3816/CLC.2009.n.024
7. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long term outcome and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 2002;97:1276-1281.

8. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, et al. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:488-493. DOI:10.1016/j.ejcts.2004.05.049
9. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:277S-289S.
10. Alcantara P, Bezjak A, Pandellano LC. Lung cancer with synchronous solitary brain metastasis: palliative or radical treatment? *Rev Oncol* 2004;6:397-402.
11. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;8:467-473.
12. Shen KR, Meyers BF, Lamer JM, et al. Special treatment issues in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:290S-305S. DOI:10.1378/chest.07-1382
13. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. Long term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:19-23.
14. Rades D, Kieckebush S, Haatanen T, et al. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1319-1324.