

Klinik Çalışma

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA BEYİN METASTAZI SAPTANMASINDA NÖROLOJİK SEMPTOMLARIN TANIYA KATKISI

Ayşin DURMAZ¹, Hüseyin Cem TİGİN¹, Murat KIYIK¹, Çiğdem BAŞKARA¹, Saadettin ÇIKRIKÇIOĞLU¹

Özet

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış olgularda beyin metastazı taraması öncesinde yapılan nörolojik semptom sorgulamasının tanıya katkısını araştırmayı planlandı.

Materyal ve metod: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan 152 olgu çalışmaya alındı. Tüm hastalar nörolojik açıdan sorgulandı. Tüm hastalara beyin MR çekirildi. Beyin metastazı olanlar tespit edilerek nörolojik semptomla beyin metastazı arasındaki ilişkiye bakıldı.

Bulgular: Olguların 17'sinde (%11.2) beyin metastazı saptandı. Olguların 134'ünde (%88.2) nörolojik semptomla rastlanmazken ; 18'inde (%11.8) nörolojik semptom mevcuttu. Nörolojik semptomların varlığının beyin metastazı için duyarlılığı %44, özgüllüğü %90, negatif prediktif değeri %92, pozitif prediktif değeri %47 olarak saptandı.

Sonuç: Nörolojik semptom varlığının negatif prediktif değerinin yüksek olmasına rağmen nörolojik semptomu olmayan erken evre akciğer kanserlerinde tek metastaz yerinin beyin olabilmesi nedeniyle KHDAKevrelendirmesinde beyin MR'ın semptomlu, semptomsuz tüm evrelerde rutin olarak kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

THE CONTRIBUTION OF NEUROLOGICAL SYMPTOMS ON DETECTING BRAIN METASTASIS IN PATIENTS WITH NON SMALL CELL LUNG CANCER

SUMMARY

AIM: We planned to investigate the contribution of neurological symptoms on the diagnosis of brain metastasis before scanning.

MATERIAL AND METHODS: We included 152 patients with NSCLC in the study. We interrogated all patients about neurological symptoms. We performed brain MRI to all patients. We detected patients with brain metastasis and experienced the relation between neurological symptoms.

FINDINGS: We detected brain metastasis in 17 of all (11.2%). There was no neurological symptoms in 134 patients (88.2%) but there were neurological symptoms in 18 patients (11.8%). The sensitivity of presence of neurological symptoms on detecting brain metastasis was 44% and the specificity was 90%; negative predictive value was 92 % and the positive predictive value was 47%.

CONCLUSION: The negative predictive value of neurological symptoms is high but in patients with early NSCLC brain is the only metastasis region.

1. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göğüs Hastalıkları Kliniği

So we think that brain MRI must be performed in all patients with NSCLC (neurological symptoms either present or absent).

GİRİŞ VE AMAÇ:

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanserle ilişkili ölümlerin en yaygın nedenidir. Her yıl yaklaşık üç milyon yeni olgu tanı almaktadır. Görüntüleme yöntemleri akciğer kanseri tanısının konulması, evrelendirmesi ve olguların takibinde önemli rol oynamaktadır¹. Tanı anında, %25 olguda mediastinal ya da hiler lenf nodlarına yayılım mevcuttur, %35-45 olgu ise uzak metastaz ile kendisini göstermektedir^{2,3}. Küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda toraks dışı görüntülemenin amacı; adrenal bezler, karaciğer, beyin, iskelet sistemi gibi metastazların sık görüldüğü alanlarda metastatik hastalık araştırması yapmaktır.

Tanı aşamasında akciğer kanserli olguların %10'unda santral sinir sistemi metastazları bulunmaktadır ve % 15-20'lik diğer bir grupta da hastalık seyri sırasında gelişmektedir. Beyin metastazları sıklıkla kafatası, leptomeninksler ve beyin parankiminde görülür. Batı ülkelerinde popülasyondaki sıklığından dolayı akciğer kanserleri, beyin parankiminde yer alan kitlelerin % 40-60'a varan oranlarıyla en sık karşılaşılan primer tümör odağıdır. Beyin parankim metastazlarının yaklaşık %80-85'i supratentorial bölgede, sıklıkla da frontal loblarda görülmektedir. Serebellar metastazlar ise olguların % 10-15'inde saptanmaktadır. Beyin metastazı saptanan akciğer kanseri olgularının çoğunluğu küçük hücreli karsinom olup bunu büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom izler⁷. Santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi ve genel düşkünlük halidir. Daha az sıklıkla tek taraflı hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular, fokal epilepsi, kraniyal sinir patolojileri, serebellar fonksiyonlarda bozulma veya afazi saptanır⁷. Çeşitli çalışmalardan elde edilen verilere göre klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda beyin metastazı olguların %3'ünden azında bulunmuştur. Buna rağmen bazı araştırmacılar evrelemede rutin beyin BT çekilmesini önermektedir, çünkü asemptomatik bir olguda pozitif BT bulgusu gereksiz torakoto-

miyi önleyebilir^{9,10}. Ancak beyin BT, beyin sapını çok iyi görüntüleyememektedir ve beyin BT'de özellikle tek lezyon saptanan olguların %11'inde BT'nin yanlış pozitif sonuç verdiği bildirilmiştir^{5,8}. BT'de birden çok, çevresel kontrast tutan lezyonların metastaz için daha yüksek pozitif prediktif değeri vardır¹¹. Bu nedenle beyin BT sadece pozitif klinik bulgusu (baş ağrısı, nöbet) olan yeni tanı almış KHDAK'li olgulara ya da başka bir yerde metastatik hastalık saptanmamış ancak yaygın hastalık düşündüren nonspesifik bulguları (belirgin kilo kaybı, ciddi anemi) olan olgularda önerilmektedir⁵. Belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MR en duyarlı yöntemdir. Beyin MR özellikle gadolinium kontrast infüzyonu ile çekildiğinde, küçük metastatik lezyonları göstermede BT'den daha hassastır⁸. Spinal kord basısı bulguları olan olgularda direkt grafi çekilmeli, buradaki bulgulara ve lokalizasyona göre MR, tercih edilecek yöntem olmalıdır⁴. "National Comprehensive Cancer Network" ün (NCCN) algoritminde kombine tedavilerin gündeme geldiği lokal ileri olgularda asemptomatik olsa da (özellikle N2 olmak üzere Evre III'te) rutin kraniyal MR ve kemik sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir⁴. MR beyin için BT'den daha sensitiftir ve daha fazla ve daha küçük lezyonları gösterir¹². Fakat bazı çalışmalarda bu, sağkalım bağlamında klinik olarak anlamlı bir fark değildir¹³. Çalışmalar MR'ın metastazlı olgularda ek lezyonları tanımladığını gösterse de MR'ın BT'ye göre beyin metastazı olan daha çok olgu tanımladığına dair bir çalışma yoktur. Bu yüzden beyin BT, beyin metastazını değerlendirmede kabul edilebilir bir modalitedir. Eğer primer lezyon T1N0M0'dan daha ileri evrede ise kontrastlı kraniyal MR, KHDAK'li ve cerrahi olarak rezektabl olguların %22'sinde beyindeki asemptomatik ve kanıtlanabilir metastazları tanımlayabilir¹⁴. Fakat negatif klinik değerlendirme bulguları olan KHDAK olgularının evrelemede rutin MR kullanımı günümüze kadar henüz yeterli biçimde çalışılmamıştır¹⁵. Bu çalışmamızda KHDAK tanısı almış olgularda beyin metastazı taraması öncesinde yapılan nörolojik semptom sorgulamasının tanıya katkısını araştırmayı planladık.

MATERYAL-METOD: Ağustos 2008-Mart 2010

tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.göğüs hastalıkları kliniğinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan 152 olgu çalışmaya alındı. Olguların cTNM'i kontrastlı toraks BT ve FOB ile uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılarak belirlendi. Toraks BT de kısa çapı 1 cm ve üzerinde olan lenf nodları patolojik olarak kabul edildi Beyin metastazı taraması öncesinde tüm hastalarda beyin metastazını düşündürülen semptom sorgulaması ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Nörolojik semptomlardan en az birine sahip olan hastalar nörolojik semptomu var olarak, hiçbir semptomu olmayan hastalar nörolojik semptomu yok olarak kaydedildi. Beyin MRG incelemesi 1.5 T'lik görüntüleme aleti (MRT 200/RX; Toshiba; Tokyo, Japan) ile yapıldı. Pre-contrast T1-ağırlıklı (600 ms/15 ms) ve T2-ağırlıklı (3000 ms/80 ms) spino-echo axial kesitler elde edildi. Görüş alanı 20 x 20 cm idi. Tüm kesitler koronal ve sagittal olarak alındı. Komşu kesitler arası 1.6 mm olmak üzere 9 mm idi. Matris 256 x 256 idi. 0.2 mmol/kg gadopentetatedimeglumine (Shering) çift kontrast olarak verildikten sonra T1-ağırlıklı sekanslar tekrarlandı. Metastaz kriteri olarak, T1'de hipointens, T2'de hiperintens olması metastaz kriteri olarak yorumlandı. Tüm hastalara kontrastlı beyin MR çektilirdi. Beyin metastazı olan ve olmayan olgularda nörolojik semptom olup olmamasına göre tanı anında nörolojik semptom varlığının tanıya katkısı araştırıldı. BULGULAR: Olguların yaş dağılımı en küçük 35 en büyük 83 olmak üzere ortalama yaş 59.61 ± 9.90 idi. Olguların 144'ü erkek (%94.7), 8'i kadın (%5.2) idi. 96 olguda (%63.1) tanı fiberoptik bronkoskopi ile, 54 olguda

(%35.5) TTİA ile 2 olguda (%1.3) eksploratris torakotomi ile tanı konuldu. Klinik evrelere göre olgu dağılımı; 5 olgu (%3.2) evre IA, 21 olgu (%13.8) evre IB, 12 olgu (%7.8) evre IIA, 24 olgu (%15.8) evre IIB, 31 olgu (%20.3) evre IIIA, 18 olgu (%11.8) evre IIIB, 41 olgu (%26.9) evre IV idi (tablo 9). Olguların 17'sinde (%11.2) beyin metastazı saptandı. Olguların 134'ünde (%88.2) nörolojik semptomla rastlanmazken; 18'inde (%11.8) nörolojik semptom mevcuttu. Nörolojik semptomların varlığının beyin metastazı için duyarlılığı %44, özgüllüğü %90, negatif prediktif değeri %92, pozitif prediktif değeri %47 olarak saptandı. Beyin metastazı saptanan 17 olgunun 4'ünde tek metastaz yeri beyindi (Bu olgulardan 3'ü T3, diğeri ise T1a idi). Beyin metastazı saptanan olguların 2'si T1a, 8'i T3, 2'si T4, 5'i M1a idi.

Tablo 1 Olguların nörolojik semptom ve beyin metastazı saptanma durumları

	Beyin metastazı var	Beyin metastazı yok	Toplam
Nörolojik semptomu	8	10	18
Nörolojik semptomu yok	9	125	134
Toplam	17	135	152

Tablo 2 Tanı anındaki nörolojik semptom durumunun tanıya katkısı

Nörolojik semptom varlığının beyin metastazındaki	
Duyarlılık	%44
Özgüllük	%90
Pozitif prediktif değer	%47
Negatif prediktif değer	%92

Tablo 3 Beyin metastazı saptanan olguların T faktörüne göre değerlendirildi

	Beyin metastazı saptanan olgu
T1a	2
T3	8
T4	2
M1a	5
Toplam	17

TARTIŞMA:

Akciğer kanseri olgularının, gerek başlangıç tanısı sırasında gerekse cerrahi sonrası nükslerde olmak üzere, yaklaşık %80'inde uzak metastaz gelişebilmektedir. Klinisyen metastatik hastalık için araştırma yapmalıdır. KHDAK'li olgularda toraks dışı görüntülemenin amacı KHDAK'in en sık metastaz yaptığı adrenal bezler, karaciğer, beyin, iskelet sisteminde metastatik hastalık araştırması yapmaktır. Böylece olgulara gereksiz cerrahi müdahale yapılması önlenmiş olur⁵. 2002'de KHDAK'li olguların evrelemesinde önerilen görüntüleme yöntemleri toraks BT, kontrastlı beyin MR ya da BT, iskelet sisteminin 99m Tc ile nükleer görüntülemesidir.

Nörolojik yakınması olmayan olgularda beyin metastazı saptama oranı %3(0-21),bu çalışmalarda NPD %97 dir. Klinik semptomları olan ve olmayan diğer çalışmalarda beyin metastazı %14 (6-32) oranında saptanmıştır. Beyin MR, BT ye göre daha çok lezyon ve daha küçük lezyon saptaması açısından daha duyarlıdır. Ama bazı çalışmalarda survi açısından klinik olarak bir yarar getirmediği gösterilmiştir. Eğer primer lezyon T1NOMO dan daha ileriye, kontrastlı MR cerrahi açıdan rezeke edilebilecek asemptomatik olguların %22' sinde metastaz tespit edildiği bildirilmiştir.Ancak klinik bulguları olmayan KHDAK evrelendirilmesinde MR'ın rutin kullanımını gösteren çalışma günümüze değin yapılmamıştır(büyük hücreli ve evre III adenokarsinomlu olgular dışında)⁶.

FDG-PET beyin metastazlarının saptanması için uygun bir yöntem değildir. Normal beyin dokusuna özgü yüksek glukoz uptake' i nedeniyle duyar-

lılığı düşüktür(%60). BT ve/veya MR beyin metastazlarının saptanmasında seçilecek olan geçerli yöntemdir¹⁶.Yaptığımız çalışmada beyin metastazlarının saptanmasında MR kullanıldı. 17 olguda MR ile beyin metastazı saptandı. PET-BT ile bu olguların sadece 3'ünde beyin metastazı saptandı.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda beyin için spesifik klinik faktörlerin negatif prediktif değeri %92 olarak saptandı. Nörolojik semptomu olmayan olguların %8'inde beyin metastazı saptandı. Beyin metastazı saptanan olguların T faktörleride göz önünde bulundurulduğunda (17 olgunun ikisinde T1a, beşinde ise T3 idi).

KHDAKevrelendirmesinde beyin MR'ın semptomlu, semptomsuz tüm evrelerde rutin olarak kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç

Asemptomatik ve erken evrelerde beyin metastazı saptanması nedeniyle KHDAK evrelemesinde tüm olgulara rutin olarak beyin MRçekilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Cance L, Schrevers, N, Lorent, C, Doms. The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung. The Oncologist 2004;9:633-643
- 2-Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. CA Cancer J Clin 1992;42:19-38
- 3-Parker SL, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47:5-27
- 4-Savaş R, Alper H. Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme. ed. Haydaroğlu A; Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 121-37.
- 5-Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Jul;152(1):225-30
- 6-Silvestri GA et al. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer ACCP evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007;132:178-201
- 7- Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. ed. Haydaroğlu A; Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:57-76
- 8-Margolis ML. Non-small Cell Lung Cancer-Clinical aspects, Diagnosis, Staging and Natural History. In: Fishman AP; ed: Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill; 1998;1759-1781
- 9-American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical prac-

tice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1997 Aug;15(8):2996-3018

10-Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, Silvestri GA. Lung cancer: Invasive staging: the guidelines. Chest. 2003 Jan;123(1 Suppl):167S-175S

11-Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. ed. Akkoçlu A, Öztürk C; Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22

12-Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Mar-Apr;12(2):293-300

13-Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a compa-

ison of CT and MRI. Chest. 1999 Mar;115(3):714-9

14- Earnest F 4th, Ryu JH, Miller GM. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. Radiology. 1999 Apr;211(1):137-45

15-Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment Lung Cancer. 2003 Nov;42(2):189-93

16-Krüger S, Buck A.K, Mottaghy F.K. Detection of bone metastases in patient with lung cancer: 18F-fluoride PET or 18F-FDG/PET-BT.