

## KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ BAŞLANGIÇ EVRELEMESİNDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE LABORATUVAR İLİŞKİSİ

THE CORRELATION OF CLINICAL JUDGEMENT AND LABORATORY  
ASSESSMENT IN THE INITIAL STAGING OF NONSMALL CELL LUNG  
CANCER

Tuba ÇINAR

Ceyda ANAR

İpek ÜNSAL

Ufuk YILMAZ

Erdal OZANTÜRK

Hüseyin HALİLÇOLAR

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları, İzmir

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücre dışı akciğer karsinomu, semptom, evrelendirme, metastaz

**Key words:** Non-small cell lung cancer, smptom, staging, metastasis

Geliş tarihi: 20 / 12 / 2009

Kabul tarihi: 25 / 01 / 2010

### ÖZET

Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan hastalarda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, görüntüleme bulgularının, ileri evreyi ve metastaz varlığını öngörmedeki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırma, Ocak 2006 ve Mart 2007 tarihleri arasında KHDAK tanısı alan 112'si erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 120 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların organa spesifik bulguları ve organ spesifik olmayan bulguları sorgulandı. Hastaların TNM evresi; kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile, uluslararası TNM evreleme sistemi kullanılarak belirlendi. Uzak organ metastaz taraması beyin BT, kemik sintigrafisi ve batin ultrasonografisi (USG) ile yapıldı.

Histopatolojik alt tip ve ECOG performans skoru ile ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Organ spesifik semptomlardan herhangi biri ile kemik ve beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlılık

### SUMMARY

The objective of this study was to assess the value of clinical, laboratory, and radiological findings in predicting progressive and metastatic disease in patients with non-small cell lung cancer.

We designed a prospective study including 120 patients (112 male, 8 female) followed between January 2006 and March 2007. Clinical organ specific symptoms and nonspecific symptoms were evaluated. TNM staging was performed by international TNM staging system, using thoracic computed tomography, bronchoscopy and PET/CT, when necessary. Distant metastasis were detected by brain/abdominal computed tomography, bone scintigraphy, and abdominal ultrasonography.

There was no statistical difference between progressive disease and histological subtypes. Eastern Cooperative Oncology Group Performance States (ECOG, PS) also did not show significant difference in relation to progressive disease ( $p>0.05$ ).

bulunurken, karaciğer metastazı arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Nonspesifik semptom ve bulgulardan herhangi biri ile (ses kısıklığı, vena kava süperior sendromu (VCSS), hipoalbuminemi, anemi, trombositoz) sırasıyla kemik, karaciğer, beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. T3-4 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında sayısal olarak anlamlılık bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı N1-2-3 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ancak N2 grubunda metastaz sayılarının daha fazla olduğu görüldü. T ve N grupları herhangi bir organ metastazı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak KHDAK hastalarında ileri evreyi öngören belirgin nonspesifik semptom ve bulgu saptanmamasına rağmen, özellikle organ spesifik semptom ve bulguların değerlendirilmesinin, metastazları öngörmede yardımcı olabileceği görülmüştür ancak bu konuda, daha geniş hasta grupları ile yapılacak, daha fazla sayıda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### GİRİŞ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara kullanımındaki artış ile birlikte görülme sıklığı artan ve dünyada en sık görülen kanser haline gelen ciddi bir sağlık sorunudur (1).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda lokal ileri evre ya da ileri evrede saptanmaktadır ve olguların %70'i radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (1). Ülkemizde ise Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların %86.7'si ileri evre olarak saptanmıştır (2). Akciğer kanserinin erken tanısında kullanılacak testler için henüz bir fikir birliği de yoktur. Mortaliteyi azalttığı gösterilemediğinden semptomsuz hastaların, seri akciğer grafisi ya da balgam sitolojisi ile taranması önerilmemektedir (3). Ancak erken evrede tanı konulan olguların uygun

Organ specific symptoms were significantly correlated with bone ( $p=0.01$ ) and brain metastasis ( $p=0.01$ ), whereas there was no relation with liver metastasis ( $p=1$ ). There was also no significant relation between organ metastasis and nonspecific symptoms and findings such as VCSS, hypoalbuminemia, anemia and thrombocytosis. There was no statistically difference in bone, brain and liver metastasis between two groups, when T1 and T2 are grouped as one, and T3 and T4 are grouped as the other. The results were the same regarding the lymph node involvement, namely N1, N2 and N3.

Determination of organ specific symptoms and findings might have predictive value in the evaluation of metastases in patients with non-small cell lung cancer. Further prospective studies with a larger group of patients are needed.

tedavi sonra sı, olgu bazında yaşam süresinde uzama olduğu bir gerçektir (3).

KHDAK hastaların başlangıç klinik değerlendirilmesinde semptomların, fizik muayene bulgularının ve rutin kan testlerinin yaklaşık %50 gibi bir oranda normal olmayan görüntüleme bulguları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Bazı çalışmalarda anormal klinik faktör sayısı ile normal olmayan görüntüleme sonuçları arasında semi kantitatif bir ilişki olduğu ve diğer yandan tüm klinik faktörlerin yokluğunda metastaza ait görüntüleme bulgularının daha düşük olduğu saptanmıştır (4,5).

Bu çalışmada; KHDAK tanısı almış olgular da, başlangıç evrelemesi ile epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Erken ve geç evrede tanı alan olguların bu özellikler açısından kıyaslanarak, akciğer kanserli

olguların tanı aşamasındaki evrelere etkili olabilecek ayırt edici özelliklerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Ocak 2006 ve Mart 2007 tarihleri arasında İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Servisinde KHDAK tanısı alan 112'si erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 120 hasta ile gerçekleştirildi. Bronkoskopi veya transtoraksik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ile KHDAK tanısı aldıktan sonra, hastaların klinik olarak metastaz ile ilişkili semptom ve bulguları sorgulandı ve fizik muayenesi yapıldı. Hastalardan hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler (laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfat (ALP), kalsiyum, albumin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), bilirubin) için kan alındı.

Hastaların semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilirken doğrudan akciğer dışı organ tutulumuna bağlı gelişen değişiklikler (kilo kaybı, ses kısıklığı, anemi, hipoalbuminemi, trombositoz, VCSS) ile karakterize organa özgü semptom ve bulgular kullanıldı (6,7). Kilo kaybı olarak %10 üzerinde kilo kaybı dikkate alındı. Değerler anemi için hematokrit değerinin erkekte ve kadında <11.0 gr/dl, hipoalbuminemi için <3.5 gr/dl, trombositoz için ise >450.000/mm<sup>3</sup> olması kabul edildi. Organa özgü semptom ve bulgular değerlendirilirken; beyin için nörolojik semptomlar (baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, hemiparezi, fokal güçsüzlük, yürürken denge bozukluğu, kişilik değişikliği), batin için; karın ağrısı veya hassasiyeti, hepatomegali, sarılık, artmış AST (>37 U/l), ALT (>37 U/l), ALP (>120 U/l), LDH (>248 U/l), bilirubin (>1.1 mg/dl) ve kemik için de lokal kemik ağrısı, serum ALP ve kalsiyum yüksekliği (>10.6 mg/dl) gibi semptomlar ve

bulgular kayıt edildi. Laboratuvar sonuçlarının normal referans değerleri aralığı esas alındı. Hemen sonrasında rutin olarak tarama amacıyla kemik sintigrafisi, kontrastlı beyin BT veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), batin USG, daha önce çekilmemiş ise kontrastlı toraks BT ve hastaların bir kısmına pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) çekildi. Sonuçlar radyolog ve nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Hastaların TNM evresi; kontrastlı toraks BT ve fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile, AJCC tarafından 1997 yılında kabul edilen uluslararası akciğer kanseri sınıflamasına göre belirlendi (8). BT'de kısa çapı 1 cm ve üzerinde olan lenf nodları patolojik kabul edildi.

## Sistemlere göre metastaz kararı vermede kullanılan görüntüleme teknikleri

**Beyin metastazı tayini:** Beyin metastazı tanısı için öncelikle kontrast madde destekli BT çekildi. Beyin metastazını düşündürülen semptomu veya fizik muayene bulgusu olan hastalara tomografik olarak lezyon gösterilemedi ise ya da tomografide kuşkulu görünüm varsa MRG tetkiki yapıldı. BT incelemesi, Philips Brilliance CT 6 dedektör cihazı ile yapıldı. Tüm BT incelemelerinde 50 cc noniyonik iyotlu kontrast madde intravenöz (IV) olarak uygulandı. Beyin MRG incelemesi 1.5 T'lik görüntüleme aleti (MRT 200/RX; Toshiba; Tokyo, Japan) ile yapıldı.

**Kemik metastazı tayini:** Tüm hastalara Tc 99 ile kemik sintigrafisi çekildi. Kemik sintigrafisinde metastaz varlığı kuşkusu olan bölgeler direkt grafi ile de incelendi. Eğer sintigrafik bulguya, bölgenin klinik veya radyolojik bulgusu da aynı yönde katkı sağlıyorsa burası metastaz kabul edildi. Kuşkulu olgular BT veya MRG ile incelendi. Metastaz kabulünde göğüs hastalıkları, radyoloji ve nükleer tıp uzmanının ortak kararı arandı.

**Batın metastazı tayini:** Tüm hastalar batın metastazı için kontrast madde destekli batın BT'si ve/veya USG ile değerlendirildi. Batın USG taramaları, Logic Pro.5 ultrason cihazı ile 3-6 MHz arasında çalışan multifrekans konveks probe ve 5-15 MHz arasında çalışan multifrekans lineer probe ile ayrıca Toshiba Famio 8 ultrason cihazı ile 3-4-6 MHz TH 4.6 ve 5 MHz'lik probe ile yapıldı.

**PET-BT:** Siemens Biograph Duo LSO PET/CT ile yapıldı. 18FDG-PET çalışması yapılan olgulara, intravenöz yoldan 125 Ci/kg FDG (F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz) bileşiği verildikten sonra, kafa tabanından uyluk üst kısmına kadar, 7 yatak pozisyonunda yaklaşık 60 dakika süreli, 2D modunda emisyon ve transmisyona görüntüleme; detaylı beyin incelemesi için kranial bölgeden toplam 15 dakika süreli 3D modunda emisyon ve transmisyona görüntüleme yapıldı. Standart uptake value (SUV) değerinin 2.5'den yüksek olması, özellikle akciğer ve mediasten lezyonlarında malignite lehine değerlendirildi.

**İstatistiksel Analiz:** Araştırma verileri SPSS 13.0 istatistik programına kaydedildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde sayı-yüzde dağılımı, t-test, ki kare testi ve fisher's exact test kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 olgunun yaş ortalaması; 63.9±9.61 (minimum 41, maximum 84) ve %93.4'ü erkek, %6.6'sı kadındı. Hastaların histopatolojik alt tiplerine ve evrelerine bakıldığında %46.7'si KHDAK (alt tipi belirlenemeyen), %30'u skuamöz hücreli karsinom (SHK), %21.7'si adenokarsinom (AK), %1.7'si büyük hücreli karsinom (BHK), %6.7'si Evre 1, %8.3'ü Evre 2, %41.7'si Evre 3 ve %50'si ise Evre 4 olarak saptandı. Metastaz bölgesi olarak en sık kemik (%18.5), daha

sonra sırasıyla; beyin (%12.6) ve karaciğer (%9.2) bulundu. Hastalar ECOG performans skoruna göre; %5'i ECOG 0, %41.7'si ECOG 1, %29.2'si ECOG 2, %20.8'i ECOG 3, %3.3'ü ECOG 4 olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Hastaların kemiğe özgü bulgulara göre dağılımı incelendiğinde ise; %58.3'ünde kemik ağrısı ve hassasiyeti, %50.8'inde ALP yüksek-

**Tablo 1.** Hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, evre ve ECOG performansına göre dağılımı.

Özellik	n	%
Yaş		
41-62 yaş	52	43.3
63-84 yaş	68	56.7
Cinsiyet		
Kadın	8	6.6
Erkek	112	93.4
Histopatolojik tip		
KHDAK	56	46.7
SHK	36	30
AK	26	21.7
BHK	2	1.7
Evre		
Evre 1	8	6.7
Evre 2	2	1.7
Evre 3	50	41.7
Evre 4	60	50
Metastaz yeri		
Kemik	22	18.5
Beyin	15	12.6
Karaciğer	11	9.2
ECOG		
ECOG 0	6	5
ECOG 1	50	41.7
ECOG 2	35	29.2
ECOG 3	25	20.8
ECOG 4	4	3.3

KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, AK: Adeno karsinom, BHK: Büyük hücreli karsinom, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

liği, %2.5'inde hiperkalsemi saptandı. Bu bulgulardan kemik ağrısı ve hassasiyeti ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0.01$ ) ancak ALP yüksekliği ve hiperkalsemi ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hastaların karaciğere özgü bulgularının dağılımı incelendiğinde %6.9'unda sağ üst kadran ağrısı, %0.8'inde sarılık, %50'sinde ALP yüksekliği, %16.6'sında SGOT yüksekliği, %12.5'inde SGPT yük-

sekliği, %14.1'inde LDH yüksekliği %5.8'inde bilirubin yüksekliği, %1.6'sında hepatomegali saptandı. Bu bulgulardan ALT yüksekliği ile karaciğer metastazı arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p=0.002$ ). Sağ üst kadran ağrısı, ALP yüksekliği, AST yüksekliği, LDH yüksekliği, bilirubin yüksekliği, hepatomegali, sarılık ile karaciğer metastazı arasında ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hastaların kranyuma özgü bulgulara göre dağılımına bakıldığında; %16.6'sında

**Tablo 2.** Kemige, karaciğere ve beyne özgü semptomlar.

Bulgular	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
<b>Kemige özgü</b>					
Kemik ağrısı ve hassasiyeti	70	58.3	50	41.7	
ALP	61	50.8	59	49.2	<b>0.01</b>
Hiperkalsemi	3	2.5	117	97.5	1
Kemik sintigrafisi bulgusu	39	32.5	81	67.5	0.4
<b>Karaciğere özgü</b>					
Sağ üst kadran ağrısı	10	6.9	110	93.1	0.10
AST	20	16.6	100	83.4	0.20
ALT	15	12.5	105	87.5	<b>0.002</b>
*Bilirubin	7	5.8	113	94.2	-
*Hepatomegali	2	1.6	116	98.4	-
LDH	17	14.1	103	85.9	0.20
*Sarılık	1	0.8	119	99.2	-
ALP	60	50	60	50	0.30
Üst Batın US/BT tutulumu	56	46.6	64	53.4	
<b>Beyne özgü</b>					
Baş ağrısı	20	16.6	100	83.4	<b>0.000</b>
Kusma	13	10.8	107	89.2	<b>0.045</b>
Hemiparezi	4	11.6	116	96.7	<b>0.040</b>
Duyu kaybı	1	3.3	119	99.2	1
Ataksi	11	9.1	109	90.9	0.60
**Afazi	-	-	120	100	-
Fokal güçsüzlük	8	6.6	112	93.4	<b>0.043</b>
Mental bozukluk	5	4.1	115	95.9	0.10
**Epilepsi	-	-	120	100	-
Yürüyüş bozukluğu	10	8.3	110	91.7	1
Konuşma bozukluğu	2	1.6	118	98.4	0.20
Beyin BT/ MR tutulumu	14	11.6	106	88.4	

\*İstatistiksel çalışma yapılmadı. \*\* Afazisi ve epilepsisi olan hasta yoktu.

baş ağrısı, %10.8'inde kusma, %9.1'inde ataksi, %8.3'ünde yürüyüş bozukluğu, %6.6'sında fokal güçsüzlük, %4.1'inde mental bozukluk, %3.3'ünde hemiparezi, %1.6'sında konuşma bozukluğu, %0.8'inde duyu kaybı saptandı. Bu bulgulardan; baş ağrısı, kusma, fokal güçsüzlük ile beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (sırasıyla p=0.000, 0.045, 0.043) (Tablo 2).

Hastalar organ spesifik olmayan semptom ve bulguları yönünden incelendiğinde; %61.6'sında kilo kaybı, %15.8'inde ses kısıklığı, %1.6'sında VCSS saptandı. Laboratuar bulgularında ise %17.5'inde anemi, %46.6'sında hipoalbuminemi, %37.5'inde trombositoz tespit edildi. İleri evre ile ses kısıklığı, kilo kaybı ve VCSS semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.3,1,1). Ayrıca laboratuar bulgularından anemi, hipoalbuminemi ve trombositoz ile ileri evre arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.2, 0.1,0.08) (Tablo 3).

Çalışmamızda organ spesifik semptomlardan herhangi biri ile kemik metastazı ve beyin metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla p=0.01, 0.01) ancak organ spesifik semptomlardan herhangi biri ve karaciğer metastazı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark

**Tablo 3.** Hastaların evreleri ile organ spesifik olmayan bulgularına göre dağılımı.

Bulgular	Evre 1 ve 2		Evre 3 ve 4		p
	n	%	n	%	
Kilo kaybı	6	8.1	68	91.9	1
Ses kısıklığı	0	-	19	100	0.3
VCSS	0	-	2	100	1
Anemi	0	-	21	100	0.2
Hipoalbuminemi	2	3.6	54	96.4	0.1
Trombositoz	1	2.2	44	97.8	0.08

**Tablo 4.** Organ spesifik veya spesifik olmayan bulgularla metastaz dağılımının ilişkisi.

		Metastaz yeri					
		Karaciğer		Kemik		Beyin	
		n	%	n	%	n	%
Organ spesifik	Var	11	9.5	22	22.4	12	26.7
	Yok	-	-	-	-	3	4.1
	p		1		0.012		0.01
Organ spesifik olmayan	Var	10	9.9	17	17.3	13	13.3
	Yok	1	4.8	5	23.8	2	9.5
	p		0.6		0.5		1

saptanmadı (p=1). Nonspesifik bulgulardan herhangi birine sahip olanlarda kemik metastazı saptanma oranı %17.3, karaciğer metastazı saptanma oranı %9.9, beyin metastazı saptanma oranı %13.3 idi. Nonspesifik bulgular ile sırasıyla kemik, karaciğer, beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.5, 0.6, 1) (Tablo 4).

Araştırmamızda kemik metastazına özgül semptom ve bulguların kemik metastazını öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %14, PKD %21, NKD %100, doğruluğu %30 olarak saptanmıştır. Karaciğer metastazına özgül semptom ve bulguların karaciğer metastazını öngörmedeki duyarlılığının %100, özgüllüğünün %0.5, PKD'nin %0.9, NKD'nin %100, doğruluğunun %13 olduğu belirlenmiştir. Beyin metastazına özgül semptomların beyin metastazını öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %68, PKD %31, NKD %100, Doğruluğu %72 olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Çalışmamızda T faktör ve N faktörleri ile metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında T1-2 faktörü olan hastaların 2'sinde (%13.3) kemik metastazı, 1'inde (%6.7) beyin metastazı, 2'sinde (%13.3) karaciğer metastazı görülürken, T3-4 faktörü olan hastaların ise 19'unda (%18.4) kemik metastazı, 14'ünde

(%13.6) beyin metastazı, 9'unda (%8.5) karaciğer metastazı saptandı. T3-4 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=1,0.6,0.6). N0 faktörü olan hastaların 8'inde (%17.4) kemik metastazı, 4'ünde (%8.7) beyin metastazı, 4'ünde (%8.7) karaciğer metastazı görülürken, N1-2-3 faktörü olan hastaların 14'ünde (%19.2) kemik metastazı, 11'inde (%15.1) beyin metastazı, 7'sinde (%9.2) karaciğer metastazı saptandı. N1-2-3 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=1, 0.4,1). T1-2 olan hastaların 4'ünde (%10.5), T3-4 olan hastaların 34'ünde (%89.5) her-

hangi bir organ (kemik, beyin, karaciğer metastazlarından en az biri) metastazı mevcuttu. T3-4 faktörü ile herhangi bir organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.7). N0 olan hastaların 12'sinde (%30.8), N1-2-3 olan hastaların 27'sinde (%69.2) herhangi bir organ metastazı mevcuttu. N1-2-3 faktörü ile herhangi bir organ metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.2). Asemptomatik olan hastalardaki herhangi bir organ metastazı, T ve N faktörler açısından karşılaştırıldığında T1-2 olan hastaların 1'inde (%6.3), T3-4 olan hastaların 15'inde (%93.7) herhangi bir organ metastazı saptandı ancak asemptomatik hastalarda T3-4

**Tablo 5.** Organ spesifik semptomların ve bulguların metastaz belirlemede duyarlılık ve özgüllüklerinin dağılımı.

		Metastaz (-)	Metastaz (+)	Duyarlılık	PKD	Özgüllük	NKD	Bulgu vermeyen metastaz oranı
Kemik	Bulgu vermeyen	21	0					
	Bulgu veren	77	22	%100	%22	%21	%100	-
	Toplam	<b>98</b>	<b>22</b>					
Beyin	Bulgu vermeyen	72	3					
	Bulgu veren	33	12	%80	%26	%68	%95	4.1
	Toplam	<b>105</b>	<b>15</b>					
Karaciğer	Bulgu vermeyen	6	0					
	Bulgu veren	103	11	%100	%1	%0.5	%100	-
	Toplam	<b>109</b>	<b>11</b>					

PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri

**Tablo 6.** T ve N gruplamalarına göre metastaz oranlarının dağılımı.

T ve N	Beyin met			KC met			Kemik met			Herhangi organ met			Asemptomatik olan herhangi organ met		
	n	%	*p	n	%	*p	n	%	*p	n	%	*p	n	%	*p
T1-T2	1	6.7	0.6	2	13.3	0.6	2	13.3	1	4	26.7	0.7	1	6.3	1
T3-T4	14	3.6		9	8.5		19	18.4	34	33			15	93.7	
N0	4	8.7	0.4	4	8.7	1	8	17.4	1	12	26.1	0.2	4	25	0.2
N1-N2-N3	11	15.1		7	9.2		14	19.2	27	37			12	75	

faktörü ile herhangi bir organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1$ ). N0 olan hastaların 4'ünde (%25), N1-2-3 olan hastaların 12'sinde (%75) herhangi bir organ metastazı saptandı. Asemptomatik hastalarda nodal tutulum ile herhangi bir organ metastazı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.2$ ) (Tablo 6).

### TARTIŞMA

Akciğer kanseri, diğer birçok solid tümörde olduğu gibi genellikle geç tanı konulan bir hastalıktır. 5 yıllık mortalite, tanı konduğu andan itibaren %85-90'dır. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların % 80'i tanı konduğu anda inoperabl'dır ve ancak yaklaşık %20'si rezeksiyona adaydır (9). Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası tanı aldığı anda semptomatiktir.

KHDAK'li hastaların başlangıç klinik değerlendirilmesinde, anormal semptomlar, fizik muayene bulguları ve rutin kan testlerinin yaklaşık %50 gibi bir oranda, anormal görüntüleme bulguları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Bazı çalışmalarda, anormal klinik faktör sayısı ile anormal görüntüleme sonuçları arasında semikantitatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (4,5). Diğer yandan tüm klinik faktörlerin yokluğunda, metastaza ait görüntüleme bulguları daha düşüktür. (4,5). Metastaz varlığı ile ilişkili diğer önemli değişkenler, primer lezyon üzerine odaklanmıştır. Görüntüleme deki anormal bulgular, ilerlemiş torasik lezyonlarla ilişkilidir (T ve N faktörleri). Bu, kısmen asemptomatik metastazların tahmin edildiğinden de fazla dökümente edildiği N2 hastalık için doğrudur (10).

Ramsdell ve ark. hastalarda semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile metastazları karşılaştırdıkları 100 operabl akciğer

kanserli hastada, organa özgül bulgular ile karaciğer, beyin ve kemik metastazları arasında ilişkiyi değerlendirmişler ve asemptomatik hastalarda yanlış pozitiflikler olabildiğinden, hastaların öncelikle klinik olarak değerlendirilmelerini, rutin metastaz taramasının yapılmamasını önermişlerdir (11). Bilgin ve arkadaşları (7) uzak metastaz varlığı ile organa özgül semptom ve bulguların korele olmadığını, sessiz metastaz oranının %12.2 olduğunu ve tüm yeni tanı konulan akciğer kanserli hastalarda rutin olarak tüm taramaların yapılması gerektiğini belirtmektedir. Michel ve ark. çalışmalarında hastaları kemik sintigrafisi ile değerlendirmişler başlangıçta metastaz saptanmayan hastaların %6'sında bir yıllık izlemde kemik metastazı geliştiğini saptamışlar ve asemptomatik hastalarda rutin kemik sintigrafisi yapılmasının yanlış negatiflikler nedeniyle gereksiz olduğunu belirtmişlerdir (12). Cole ve ark. operabl ve nörolojik olarak asemptomatik 42 KHDAK'li hastayı tomografi ve manyetik rezonans ile taramış ve hiç metastaz saptamamışlardır. Semptomu olmayan hastalarda rutin beyin taraması yapılmasının gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır (13). Çalışmamızda ise organ spesifik semptomlardan herhangi biri ile kemik ve beyin metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunurken, organ spesifik semptomlardan herhangi biri ile karaciğer metastazı arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, karaciğer metastazı için çok belirgin organ spesifik semptom olmaması ile açıklanabilir.

Bazı çalışmalar ise asemptomatik hastalarda metastaz saptanması nedeniyle, tarama yapılmasını gerekli görmektedir. Kanada Onkoloji Grubu'nun yaptığı çalışmada 634 operabl, KHDAK'i bulunan, semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgusu olmayan hastaların yarısı kemik sintigrafisi, karaciğer,

adrenal gland ve beyin tomografileri ile değerlendirilmiş, diğer yarısına tüm tetkikler yapılmamıştır. Bu çalışmada taraması tam olarak yapılan hastalarda metastazların saptanması ve gereksiz torakotomi yapılmasını önlemesi nedeniyle, rutin tarama önerilmiştir (14). Earnest, T1N0M0'dan ileri evredeki operabl sınırdaki nörolojik semptomu olmayan 29 KHDAK hastayı kontrastlı MR ile değerlendirdiğinde, hastaların %22'inde beyin metastazı saptamıştır (15). Nörolojik semptomu olmayan hastaların değerlendirildiği bazı çalışmalarda, yüksek oranlarda beyin metastazı saptanmış ve KHDAK'de rutin olarak beyin BT'nin yapılması önerilmiştir (16,17). Aynı şekilde asemptomatik hastalarda tomografik olarak adrenal metastazlar saptanmış ve rutin tarama önerilmiştir (18, 19). Salvatierra ve ark. potansiyel operabl olan KHDAK tanılı 146 hastayı beyin ve üst abdomen BT, abdominal USG ve kemik sintigrafisi ile değerlendirmiş. Beyin metastazlarının %21'inin, kemik metastazlarının %3.4'ünün, batin metastazlarının %61'inin asemptomatik olduğu bulunmuştur (20). Çalışmamızda kemik ve karaciğer metastazı olan hastalardan hiçbiri (%0) asemptomatik değilken, beyin metastazlılardan ise 3 kişi (%4.1) asemptomatik olarak değerlendirilmiştir.

Metastaz taramasında, hangi klinik durumların ileri inceleme gerektirdiği ve değişik klinik belirteçlerin kullanımı önemli bir sorudur. Başağrısı gibi organa spesifik şikayetler ile kilo kaybı gibi organa spesifik olmayan şikayetlerin her ikisi de önemlidir (5,21). Günümüzde önerilen kapsamlı klinik değerlendirme; organa spesifik ve konstitüsyonel bulgu ve semptomların değerlendirilmesi ve bazı laboratuvar testlerini içermektedir (4). Organ spesifik olmayan semptomlardan biri olan kilo kaybı tümör yükünün fazlalığı ile uyumludur. Son 6 ay içerisinde vücut ağır-

lığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi, metastatik hastalığa işaret eden bir bulgudur (4). Tammemagi ve ark.'nın 1154 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, semptomatik hastaların, semptomatik olmayanlara göre, daha ileri evrede saptandıkları bulunmuş ayrıca çalışmada; ses kısıklığı, kilo kaybı, nörolojik semptomlar gibi semptomların ileri evre ve kötü sürvi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22). Çalışmamızda kilo kaybı olan hastaların (n=74), 68'inin (%91.9) ileri evre, 6'sının (%8.1) erken evrede olduğu belirlendi. İleri evre ve kilo kaybı arasında sayısal olarak anlamlılık varken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda ses kısıklığı olan hastaların hepsinin ileri evrede olduğu ancak ileri evre ve ses kısıklığı semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. VCSS olan 2 hasta da ileri evrede olmasına rağmen, VCSS ile ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda nonspesifik semptom ve bulgulardan herhangi biri ile (ses kısıklığı, VCSS, hipalbuminemi, anemi, trombositoz) metastatik hastalık (sırasıyla kemik, beyin, karaciğer) ve ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve hasta popülasyonunda, ileri evredeki hasta sayısının fazla olması ile açıklanabilir.

Ferrigno ve ark. 284 KHDAK tanılı hastada, beyin metastazına özgül semptomların tomografik olarak saptanan beyin metastazlarını öngörmedeki duyarlılığını %92, özgüllüğünü %99 bulmuştur (17). Alpar ve ark. organa özgül semptomların beyin metastazını belirlemede duyarlılığını %74, özgüllüğünü %76 olarak bulmuşlardır (6). Toloza ve ark. KHDAK ve KHAK olan hastalarda yapılmış toplam 17 çalışmanın metaanalizinde klinik nörolojik değerlendirmenin NKD %79-100, PKD %54,

duyarlılığı % 76, özgüllüğü %87 olarak saptamışlar (23). Silvestri ve ark. evresi belirlenen, beyin tomografisi ve klinik değerlendirmesi yapılan hastaların değerlendirildiği 7 çalışmayla metaanaliz yapmış, klinik bulguların metastazı öngörmede duyarlılığı %79, özgüllüğü %91, NKD %94, PKD %58 olarak saptanmıştır (4). Çalışmamızda beyin metastazına özgül semptomların beyin metastazını öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %68, PKD %31, NKD %100, Doğruluğu %72, bulgu vermeyen metastaz oranı %4.1 olarak bulunmuştur. Semptom ve klinik bulguların beyin metastazını öngörmede duyarlılığı; çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek, NKD'i ise diğer çalışmalarda saptananlara benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda organ spesifik semptom ve bulguların beyin metastazını öngörmedeki özgüllüğü (%68) kemik ve karaciğer metastazına göre daha yüksek bulunduğundan dolayı beyin metastazlarında klinik değerlendirmenin, kemik ve karaciğer metastazlarına göre metastazı tahmin etmede ve metastaz olmadığını ortaya koymada daha etkili olduğunu göstermektedir.

Toloz ve ark. 7 çalışmanın metaanalizi ile akciğer kanserli hastalarda, kemik metastazının klinik değerlendirmesini yapmış, klinik bulguların duyarlılığını %87, özgüllüğünü %67, NKD heterojen, PKD %70-100 olarak bulmuştur (23). Silvestri ve ark.'nın kemiğe ait klinik bulguları ve sintigrafik bulguları değerlendirdikleri 7 çalışmanın olduğu metaanalizlerinde; klinik bulguların metastaz öngörmede duyarlılığı %90, özgüllüğü %46, NKD %70-100, PKD %40 olarak saptanmıştır (4). Ancak bu iki metaanalizde semptom ve bulgu vermeyen hasta oranı rakam olarak verilmemiş ve özgüllük rakamları da yeterli değerlerde çıkmamıştır. Dolayısıyla o rakamlara bakılarak bir öneride bulunmak

uygun olmayabilir. Yurdakul ve ark.'nın çalışmasında klinik değerlendirmenin kemik metastazlarını tahmin etmedeki sensitivitesi %39.7, spesifitesi %79.4, PKD %64.1, NKD %58.7 olarak bulunmuştur (24). Araştırmamızda kemik metastazına özgül semptom ve bulguların kemik metastazını öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %14, PKD %21, NKD %100, doğruluğu %30, bulgu vermeyen metastaz oranı da %0 olarak saptanmıştır. Elde edilen bulgular kemik metastazını saptamada duyarlılığımızın kısmen yüksek, özgüllüğün ise düşük olduğunu göstermektedir. NKD diğer serilerle uyumlu gözükmemektedir. Nitekim araştırmamızdaki NKD'ne, duyarlılığa ve bulgu vermeyen metastaz oranına bakıldığında, her hastada tarama yapma önerisi kuvvetli gözükmemektedir. Ancak %14 gibi düşük oranda özgüllüğün olması bu öneriyi tam olarak desteklememektedir.

Silvestri ve ark. abdominal tomografi çekilen ve klinik değerlendirme yapılan 9 çalışmanın metaanalizinde; klinik bulguların batın metastazı öngörmede NKD %97, PKD %20 bulmuşlardır (4). Toloz, abdomene ait klinik bulgular ile tomografi bulgularını değerlendirdiği 12 çalışmanın metaanalizinde klinik bulguların metastazı öngörmede duyarlılığını %92, özgüllüğünü %49, NKD %82-100 arasında heterojen, PKD %20-59 olarak bulmuştur (23). Yurdakul ve ark. ise klinik değerlendirmenin, karaciğer metastazlarını tahmin etmedeki sensitivitesi %37.1, spesifitesi %82.7, PKD %35.7, NKD %83.5 olarak bulmuştur (24). Ancak bu verilerde semptom ve bulgu vermeyen metastaz oranı belirtilmemiş, sadece NKD'nin yüksek olmasına dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda karaciğer metastazına özgül semptom ve bulguların karaciğer metastazını öngörmedeki duyarlılığının %100, özgüllüğünün %0.5, PKD'nin %0.9, NKD'nin % 100, doğruluğunun %13,

bulgu vermeyen metastaz oranı %0 olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular duyarlılığımızın kısmen yüksek, özgüllüğümüzün ise yüksek oranda düşük olduğunu göstermektedir. NKD'nin burada da yüksek çıkması dikkat çekmekte olup literatürlerle uyumlu bulunmuştur. Bir çalışmada ise batin metastazı için KHDAK'nde organa özgül bulguların metastaz belirlemede duyarlılığı %75.7, özgüllüğü %44.6, PKD'i %19.7, NKD %91.1, semptom ve bulgu vermeyen metastaz oranı %24.3 olarak saptanmıştır (25). Burada NKD'nin yüksek olmasına rağmen semptom ve bulgu vermeyen metastaz oranının yaklaşık %25 olması, metastaz taraması yapmada NKD kullanmanın çok yanıltıcı olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise bulgu vermeyen metastaz oranının %0, NKD'nin %100 olması rutin batin metastaz taraması yapılması gerekliliğini düşündürmektedir. Fakat özgüllüğün çok düşük olması (%0.5) ve çalışmamızdaki hasta sayısının az olması bu düşünceyi kolaylıkla önermemektedir.

Tanaka ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada T1-2 N0 olan 755 KHDAK tanılı hastanın uzak metastazını değerlendirmişler, T1 olgularda uzak metastazın %2.1, T2 olgularda %5.4 oranında olduğunu bulmuşlardır. Asemptomatik metastaz ise T1'de %0.5, T2'de %0.9 oranlarında bulunmuştur. Maliyet ve zaman kaybı nedenleriyle T1 ve T2 olgularda ve N0'da uzak metastaz taraması yapılmasının gereksiz olduğunu savunmuşlardır (26). Çalışmamızda T1-2 faktörü olan hastaların 2'sinde (%13.3) kemik metastazı, 1'inde (%6.7) beyin metastazı, 2'sinde (%13.3) karaciğer metastazı görülürken, T3-4 faktörü olan hastaların ise 19'unda (%18.4) kemik metastazı, 14'ünde (%13.6) beyin metastazı, 9'unda (%8.5) karaciğer metastazı saptandı. T3-4 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında sayısal olarak anlamlılık bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmadı. N0 faktörü olan hastaların 8'inde (%17.4) kemik metastazı, 4'ünde (%8.7) beyin metastazı, 4'ünde (%8.7) karaciğer metastazı görülürken, N1-2-3 faktörü olan hastaların 14'ünde (%19.2) kemik metastazı, 11'inde (%15.1) beyin metastazı, 7'sinde (%9.2) karaciğer metastazı saptandı. N1-2-3 faktörü ile kemik, beyin, karaciğer metastazı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ancak N2 grubunda metastaz sayılarının daha fazla olduğu görüldü. T ve N grupları herhangi bir organ metastazı açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. N faktör için literatürle uyumlu ancak T faktör için literatürle uyumlu olmayan bu sonuç T3-4 grubundaki hasta sayısının fazla olması ile açıklanabilir. Asemptomatik olan hastalardaki herhangi bir organ metastazı, T ve N faktörler açısından karşılaştırıldığında T3-4 faktörü ile herhangi bir organ metastazı arasında sayısal olarak anlamlılık varken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1). N1-2-3 faktörü ile herhangi bir organ metastazı arasında da sayısal olarak anlamlılık varken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.2). Genel olarak çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından dolayı T,N faktörlerinin durumuna göre, uzak organ metastazı tayini için rutin taramanın yapılması konusunda net bir fikir söylemek mümkün olmasa da T3-T4 ve N2 faktörüne sahip olgularda metastaz taramasının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak KHDAK'i hastalarında ileri evreyi öngören belirgin nonspesifik semptom ve bulgu saptanmamasına rağmen özellikle organ spesifik semptom ve bulguların değerlendirilmesinin, metastazları öngörmeye yardımcı olabileceği görülmüştür ancak bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak, daha fazla sayıda prospektif çalışmaya gereksinim vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-96.
2. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
3. Kubik A, Haerting J. Survival and mortality in a randomized study of lung cancer detection. *Neoplasma* 1990; 37: 467-75.
4. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225-30.
5. Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, et al. Computed tomographic scanning in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85(6): 774-6.
6. Alpar S, Uçar N, Turgut A, ve ark. Akciğer kanseri hastalarda uzak metastaz ile organa özgül semptomları ilişkisi. *Tüberküloz ve Toraks* 2004; 52: 14-8.
7. Bilgin S, Yılmaz A, Özdemir F, ve ark. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002; 7: 57-61.
8. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
9. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 86-119.
10. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1988; 43(11): 883-6.
11. Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, et al. Multi organ scans of staging lung cancer-correlation with clinical evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 653-9.
12. Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991; 46: 469-73.
13. Cole FH, Thomas JE, Wilcox AB, Halford HH. Cerebral imaging in the asymptomatic pre-operative bronchogenic carcinoma patients: Is it worthwhile? *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 838-40.
14. Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 425-34.
15. Earnest IF, Ryu JH, Miller GM, et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. *Radiology* 1999; 211: 137-45.
16. Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992; 47:106-8.
17. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-9.
18. Sandler MA, Pearlberg JL, Madrazo BL, et al. Computed tomographic evaluation of the adrenal gland in the preoperative assessment of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1982; 145: 733-6.
19. Chapman GS, Kumar D, Redmond J, et al. Upper abdominal computerized tomography scanning in staging non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1541-3.
20. Salvatierra A, Baamonde C, Lamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
21. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, et al. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Chest* 1986; 89(2): 270-5.
22. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Lung carcinoma symptoms-an independent predictor of survival and an important mediator of African-American disparity in survival. *American Cancer Society* 2004; 101: 1655-63.
23. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Non-invasive staging of non small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137-46.

24. Yurdakul A, Öztürk C, Taşkın D. Akciğer kanserli hastalarda akciğer dışı metastaz ile klinik değerlendirmenin ilişkisi. Solunum 2006 ; 3(1): 9-13.
25. Şahin İ, Ak G, Metintaş M ve ark. Akciğer kanserli hastalarda uzak metastaz dağılımı, klinik özellikleri ve uzak metastazların tayini. Osmangazi Tıp Dergisi 2007; 29(1): 13-28.
26. Tanaka K, Kubota K, Kodama T, et al. Extrathoracic staging is not necessary for nonsmall-cell lung cancer with clinical stage

T1-2 N0. Ann Thorac Surg. 1999; 68(3): 1039-42.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Ceyda ANAR  
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,  
İZMİR  
e-posta: drceydaanar@hotmail.com

---