İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2020;34(2):71-6
doi:10.5222/İGH.2020.70288

Özgün Araştırma / *Research Article*

Akciğer Karsinomu Tedavisi Sırasında Beyin Metastazı Gelişimini Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Occurence of Brain Metastasis During Lung Carcinoma Treatment

Eylem YILDIRIM, Berna KÖMÜRCÜOĞLU, Tülin BOZKURT, Bilge SALIK, Günseli BALCI, Aydan MERTOĞLU

Cite as: Yıldırım E, Kömürcüoğlu B, Bozkurt T, Salık B, Balcı G, Mertoğlu A. Akciğer karsinomu tedavisi sırasında beyin metastazı gelişimini etkileyen faktörler. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2020;34(2):71-6.

ÖZ

Amaç: Beyin metastazı gelişimi akciğer karsinomlarında sıklıkla görülmekte ve mortaliteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda akciğer karsinomu tanısı ile izlenen hastalarda beyin metastazı gelişimine etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi ve beyin metastazı sonrasında sağ kalımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.
Yöntem: Ocak 2013-Aralık 2017 tarihlerinde akciğer karsinomu tanısı alan, tanı anında beyin metastazı saptanmayan ve takiplerinde beyin metastazı gelişen 72 hasta çalışmaya alındı.
Bulgular: Adenokarsinom %40,3 oranında saptanırken, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) %31,9, skuamoz hücreli karsinom %26,4 idi. Tanı anında hastaların %30,6'sı evre IVB, %29,2'si evre IIIB ve %18,1'i evre IIIA grubundaydı. Evre I ve II grubundan toplam 5 (%6,9) hasta bulunmaktaydı. Hastaların %66,7'sinde N2 tutulumu bulunurken, %23,6'sında N3 tutulumu saptanmıştı. İlk tanıda uzak metastaz hastaların %63,9'unda bulunmamaktaydı. Hastaların tanı anından itibaren beyin metastazı gelişme süresi 11,9±8,5 aydı. Beyin metastazı geliştikten sonra hastaların yaşam süresi 3,77±4,0 aydı. Hastaların sadece %8,3'ü (n: 6) halen yaşamaktadır. Yaşamakta olan hastaların tümünün adenokarsinom tanısı aldığı saptandı.
Sonuç: Çalışmamızda primer tümörde yeterli tedavi yanıtlarına rağmen yaklaşık bir yıl içinde hastalarda beyin metastazı geliştiği ve iki ay içinde hayatlarını kaybetmesine neden olduğu izlendi. Mediastinal lenf nodu tutulumu, lokal ileri ve metastatik evre hastalık ve adeno kanser histolojisi akciğer karsinomunda beyin metastazı gelişiminde etkili faktörlerdendir.

Anahtar kelimeler: akciğer karsinomu, beyin metastazı, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Brain metastases are frequently seen in lung carcinomas and increase mortality. The aim of this study is to evaluate the factors affecting brain metastases occurrence and to determine survival after brain metastases in patients with lung cancer.
Method: The study included 72 patients who were diagnosed with lung carcinoma and had no brain metastasis at the time of diagnosis.
Results: The diagnosis of adenocarcinoma was 40.3%, while small cell lung carcinoma (SCLC) was 31.9% and squamous cell carcinoma was 26.4%. At the time of diagnosis 30.6% of patients were in stage IVB, 29.2% in stage IIIB and 18.1% in stage IIIA group. There were 5 (6.9%) patients in stage I and II. N2 involvement was found in 66.7% of the patients and N3 involvement was found in 23.6% of the patients. In the initial diagnosis, distant metastasis was not present in 63.9% of the patients. The time to brain metastasis development was 10.0 months. The survial of the patients was 2.0 months after the development of brain metastasis. Only 8,3% (n: 6) of the patients are still alive. All these alive patients were diagnosed as adenocarcinoma.
Conclusion: In our study, despite the adequate treatment responses in the primary tumor, brain metastasis developed in the patients within one year and caused loss of life in two months. Mediastinal lymph node involvement, local advanced and metastatic stage disease and adenocancer histology are effective factors in the development of brain metastasis in lung carcinoma.

Keywords: brain metastasis, lung carcinoma, survival

Alındığı tarih: 17 Agustos 2020
Kabul tarihi: 15 Eylül 2020
Yayınlandığı tarih: 5 Ekim 2020

Yazışma Adresi:
E. Yıldırım
ORCID: 0000-0003-3998-2139
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
İzmir - Türkiye
dreylemyildirim@yahoo.com

B. Kömürcüoğlu
ORCID: 0000-0002-2877-242X
B. Salık
ORCID: 0000-0002-8999-0287
G. Balcı
ORCID: 0000-0002-4160-085X
A. Mertoğlu
ORCID: 0000-0003-4019-3647
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
İzmir - Türkiye

T. Bozkurt
ORCID: 0000-0002-3728-425X
İzmir Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği,
İzmir - Tükiye

© Telif hakkı SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Izmir Chest Diseases Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC)

GİRİŞ

Primer akciğer kanseri, tüm dünyada non-melanositik cilt kanserinden sonra en sık görülen malignitedir ve yılda yaklaşık 1,6 milyon ölüm ile kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir [1,2].

Tüm epitelyal tümörler içinde akciğer kanseri beyin metastazı oluşturma insidansı en yüksek tümördür. Akciğer kanseri tanılı hastaların %30-60'ında beyin metastazı gelişir. Çoğunlukla hastalığın erken döneminde oluşabileceği gibi primer akciğer tümörü teşhisinden önce bulgu vererek metastazdan tanıya gidilmesine neden olabilir [3,4]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) özellikle de adenokarsinomalar, santral sinir sistemine metastaz yapan en yaygın tümörlerdir [5].

Son yıllarda akciğer kanserinde beyin metastazı insidansının arttığı saptanmıştır. Bu artışta akciğer adenokarsinomların giderek artan insidansı yanı sıra görüntüleme yöntemlerinin kalitesinin artması ve sistemik tedavinin etkinliğinde gelişmeler sonucunda daha uzun yaşam sürelerinin oluşmasının etkili olabileceği bildirilmiştir [6]. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) yeniden düzenlenmesi saptanan hastaların %50-60'ında hastalığının bir döneminde beyin metastazı gelişeceği bildirilmiştir [7,8]. Bu sürücü mutasyonlara sahip hastaların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanımının yaygınlaşması ile hastaların yaşam sürelerinde artış saptanmıştır.

Çalışmamızda akciğer karsinomu tanısı ile izlenen ve tedaviye rağmen beyin metastazı gelişen hastaların özellikleri ve beyin metastazı sonrasında sağ kalımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013-Aralık 2017 tarihlerinde İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. ve 43. onkoloji polikliniklerinde akciğer karsinomu tanısı alan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. Tanı anında beyin metastazı bulunmayan metastatik ve metastatik olmayan tüm hastalar tarandı. Takip ve tedavileri sırasında beyin metastazı gelişen 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri ile tümör tipi, tanı anındaki tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumu, metastaz yeri, hastalığın 8. akciğer kanseri evreleme sistemine göre evresi, aldığı tedaviler (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, eş zamanlı kemoradyoterapi), EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonları olup olmadığı ile primer tümöre uygulanan tedavilere ve kranial radyoterapiye (RT) yanıtları kaydedildi. Beyin metastazı gelişme süresi patolojik tanı tarihinden radyolojik olarak metastazın tespit edildiği tarihe kadar olan süre (ay) olarak hesaplandı. Beyin metastazı gelişmesinden sonra yaşam süresi ve toplam yaşam süreleri kaydedildi.

Etik kurul onayı İzmir SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 09.04.2018 tarihli 49109414-806.02.02/4334 numaralı etik kurul kararı ile alınmıştır.

İstatistiksel analizler: Verilerin analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago IL), sürüm 20 ile yapıldı ve ortalama ± standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. $p<0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm sağ kalım ve beyin metastazı görülen hastalardaki sağ kalım sürelerine ait zaman eğrileri Kaplan – Meier yöntemi ile oluşturuldu

BULGULAR

Hastaların %95.8'i erkek (n:69), %4,2'i (n:3) kadındı. Yaş ortalamaları 60,9±9,43, median 59,50 idi. Histolojik olarak en sık küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısı saptandı. Adenokarsinom %40,3 oranında saptanırken, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) %31,9, skuamoz hücreli karsinom %26,4 idi (Tablo 1).

Tablo 1- Hastaların histolojik tipleri (KHAK: küçük hücreli akciğer karsinomu, KHDAK: küçük hücre dışı akciğer karsinomu)

DEĞİŞKEN		N	%
Histoloji	KHAK	23	31,9
	KHDAK	49	68,1
Hücre Tipi	Adenokarsinom	29	40.3
	Skuamoz hücreli karsinom	19	26.4
	Küçük hücreli karsinom	23	31.9
	Büyük hücreli karsinom	1	1.4

Tanı anında hastaların %30,6'sı evre IVB, %29,2'si evre IIIB ve %18,1'i evre IIIA grubundaydı. Evre I ve II grubundan toplam 5 (%6,9) hasta bulunmaktaydı. Hastaların %66,7'sinde N2 tutulumu bulunurken, %23,6'sında N3 tutulumu saptanmıştı. İlk tanıda uzak metastaz hastaların %63,9'unda bulunmamaktaydı. Başlangıç tedavisi için 62 (%86,1) hastaya kemoterapi, 22 (%30,6) hastaya radikal radyoterapi ve 8 (%11,1) hastaya cerrahi uygulanmıştı. Uygulanan tedavilerden yarar görme oranı %55,6 olmasına rağmen beyin metastazı geliştiği, kranial radyoterapiye yanıtın ise %26,4 olduğu saptandı.

Tüm hastaların ortanca genel sağkalımı 13,0 ay, tanı anından itibaren ortanca beyin metastazı gelişme süresi 10,0 aydı. Beyin metastazı tanısından sonra ortanca sağ kalım süresi ise 2,0 aydı. Histolojik tipe göre hastalar gruplandırıldığında KHDAK'de tanı anından itibaren ortanca beyin metastazı gelişme süresi 11,0 ay iken bu süre KHAK'de 7,0 aydı. Gruplar karşılaştırıldığında beyin metastazı gelişme süreleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0,004) (Şekil 1). Beyin metastazı tanısından sonra ortanca sağ kalım süresi hücre tipine göre hastalar gruplandırılarak karşılaştırıldığında hem KHDAK hem de KHAK'de bu süre 2,0 aydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,927) (Şekil 2).

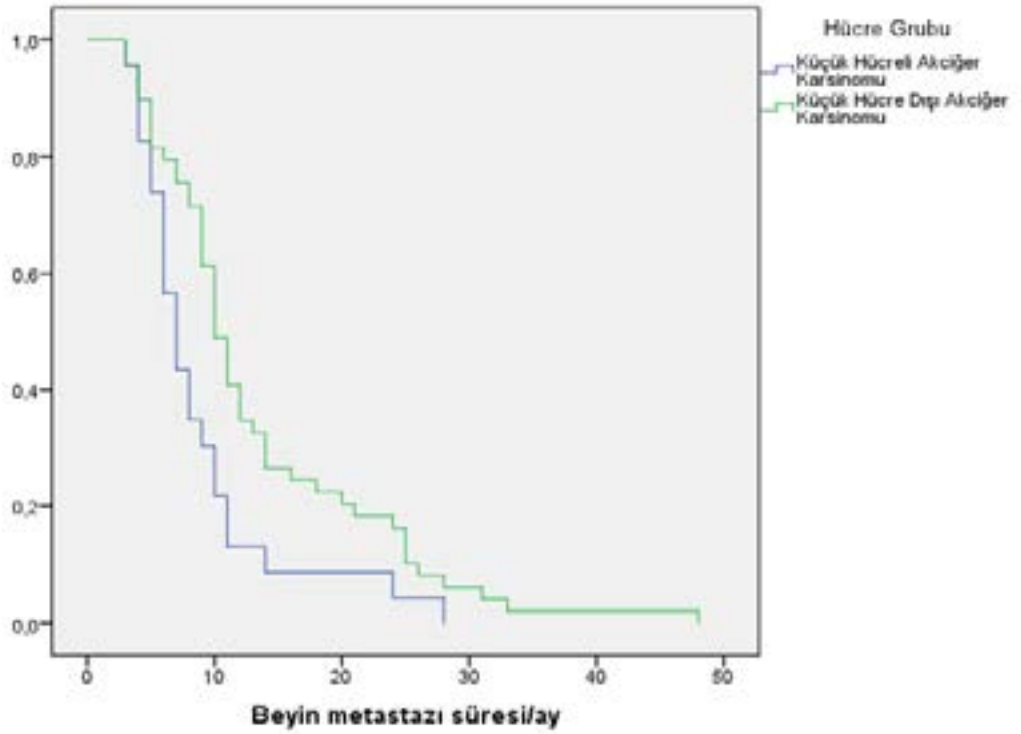
Hastaların sadece %8,3'ü (n:6) halen yaşamaktaydı. Yaşayan hastaların tümünün adenokarsinom tanısı aldığı, hem tedaviye hem de kranial radyoterapiye yanıt alındığı ve %83,3'ünün tanı anında uzak metastazı olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

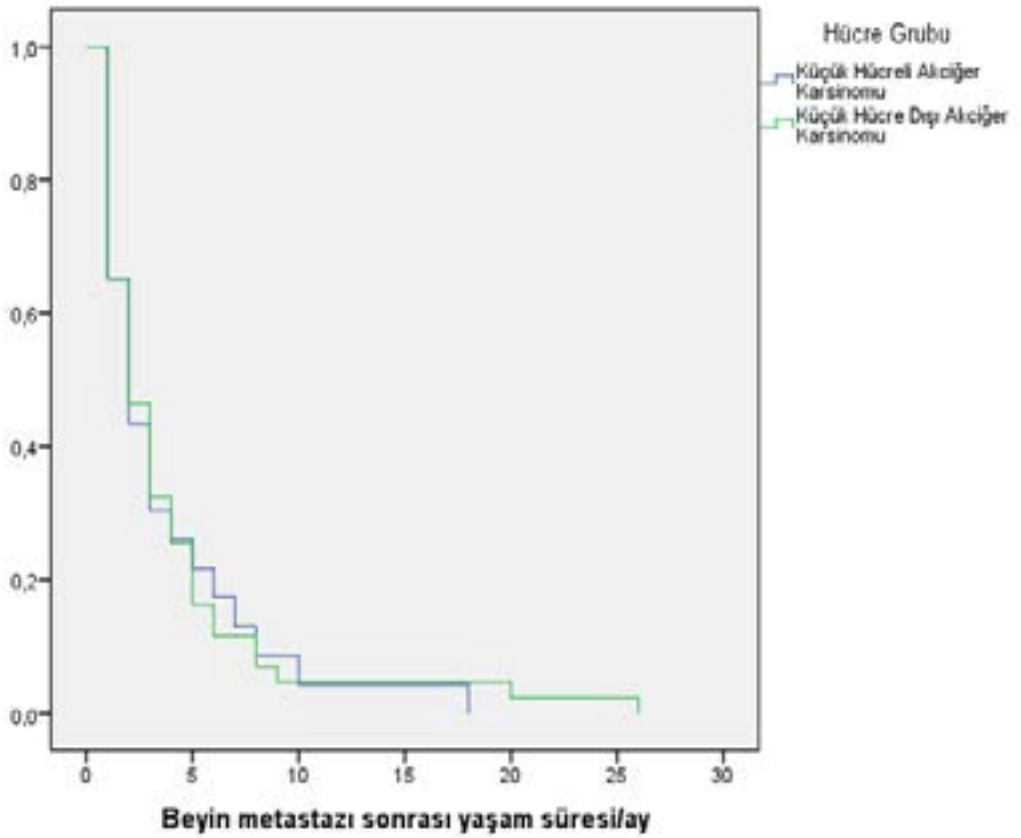
Erişkinlerde beyin metastazı gelişiminden sorumlu olan en sık tümörler akciğer, meme, böbrek ve kolorektal karsinomlardır. Akciğer kanserinde beyin metastazı gelişimi diğerlerine göre daha sık görülmektedir. Yeni tanı alan KHDAK hastalarının yaklaşık %10'unda tanı anında beyin metastazı bulunmaktadır. Beyin metastazı ile ilk kez klinik gelişen hastaların ise %40-50'sinde primer tümör olarak akciğer karsinomu saptanmaktadır [3,4].

Akciğer kanserinde beyin metastazı gelişimi mortaliteyi ve morbiditeyi arttırır. Beyin metastazında uygulanan standart tedaviler steroid ve tüm beyin radyoterapisi (TBRT)dir. TBRT ile nörolojik semptomlarda belirgin bir düzelme ve sağ kalım süresinde 3-6 ay arasında artma bildirilmiştir. Ancak tedaviye rağmen hastalar genellikle intrakranial progresyon ile kaybedilmektedir [9]. Çalışmamızda beyin metastazı geliştikten sonra hastalara uygulanan kranial radyoterapiye yanıt oranı %26,4 olmasına rağmen hem KHDAK hem de KHAK'de ortanca sağkalım süresi 2 aydı ve literatüre göre daha kısa sağkalım süreleri izlendi. Ancak bir kısım hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesi dış merkezde yapılmış olmasından dolayı beyin metastazı yerleşim bölgesi ve lezyon sayısı kaydedilmedi. Bu sebeple beyin metastazının anatomik durumunun yaşam süresine etkisi araştırılamaması çalışmamızın kısıtlığıdır.

KHDAK'de ALK ve EGFR pozitif saptanan hastalarda beyin metastazı gelişme oranı diğer alt gruplara oranla daha yüksektir. ALK ve EGFR pozitif hastaların %50-60 oranında hastalıklarının herhangi bir evresinde beyin metastazı geliştiği bildirilmiştir [8,10,11]. ROS1 pozitif olan hastalarda bu oran daha düşüktür [12]. Mekanizması net olmamakla birlikte bu sürücü mutasyonlara sahip hastaların daha uzun yaşam süreleri olması nedeniyle beyin metastazı



Şekil 1: KHDAK ve KHAK beyin metastazı gelişme süresi



Şekil 2: Beyin metastazı tanısından sonra KHDAK ve KHAK'de yaşam süreleri

gelişimi için daha fazla süreye sahip oldukları veya kanserin biyolojik özelliklerinin santral sinir sisteminde büyüme ve progrese olmak için predispozan faktör olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda 2017 yılı verilerinde hastaların az bir kısmında mutasyon testi yapılabildiğinden sadece 3 hastada EGFR, ALK ve ROS1 sonuçları kaydedilebildi. Tümü adenokarsinom tanılı olan bu hastalarda sürücü mutasyonlar negatif olduğundan sağkalım üzerine etkisi araştırılamadı.

Çalışmamızda 8 hasta cerrahi sonrasında beyin metastazı gelişen hastalardı. Bu hastaların çoğunluğu evre 1 ve 2 hastaydı. Operasyonda 3 hastada N2 tutulumu saptandı. Mamon ve ark yaptığı çalışmada operasyon sonrasında evre 3A (N2) olarak evrelenen hastalarda en sık nüks bölgesi beyin olarak saptanmıştır [6]. Ceresoli ve ark da kombine tedavi modeliteleri uygulanan evre 3 KHDAK hastalarının %23'ünde beyin metastazının ilk relaps olarak gözlendiği ve hastaların %50'sinde hastalıklarının herhangi bir zamanında beyin metastazı geliştiğini saptamışlardır [13.14]. Cerrahi uygulanmış veya cerrahi dışı tedavi seçenekleriyle tedavi edilmiş olsun, N2 tutulumu beyin metastazı için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

SONUÇ

Beyin metastazı uygulanan tüm tedavi yöntemlerine rağmen halen akciğer kanserinde kötü prognoz ve kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Çalışmamızda primer tümörde yeterli tedavi yanıtlarına rağmen yaklaşık bir yıl içinde hastalarda beyin metastazı geliştiği ve iki ay içinde hayatlarını kaybetmesine neden olduğu izlendi. Mediastinal lenf nodu tutulumu, lokal ileri ve metastatik evre hastalık ve adenokanser histolojisi akciğer karsinomunda beyin metastazı gelişiminde etkili faktörlerdendir. Tüm yaşayan hastaların aynı adenokanser histolojik alt tipinde olması tedaviye yanıt farklılığı ile ilişkili olabilir.

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı İzmir SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 09.04.2018 tarihli 49109414-806.02.02/4334 numaralı etik kurul kararı ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Alındı.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval İzmir SBÜ Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital with the ethics committee decision no 49109414-806.02.02 / 4334 dated 09.04.2018.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: No financial support was received for the study.

Informed Consent: Receipt.

KAYNAKLAR

1. IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide GLOBOCAN 2012. http://gco.iarc.fr/
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65(2):87-108 https://doi.org/10.3322/caac.21262
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004;22:2865-72. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149
4. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 2002; 94:2698-705. https://doi.org/10.1002/cncr.10541
5. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, Et Al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019;30(2):171-210 https://doi.org/10.1093/annonc/mdy554
6. Mamon HJ, Yeap BY, Jänne PA, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation. J Clin Oncol 2005;23:1530. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.123
7. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, Ning MS, Attia A, Lovly CM, Goldberg S,

Beal K, Yu JB, Kavanagh BD, Chiang VL, Camidge DR, Contessa JN. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. J Clin Oncol. 2016;34(2):123-9.
https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0138

8. Shin DY, Na II, Kim CH, Park S, Baek H, Yang SH. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas. J Thorac Oncol. 2014;9(2):195-9.
https://doi.org/10.1097 JTO.0000000000000069
9. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD003869.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub3
10. Solomon B. First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer. Lancet 2017; 389 :884-6.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30124-1
11. Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2015;16(13):510-21.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00013-3
12. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, Purcell WT, Bowles DW, Camidge DR, Doebele RC. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13:1717-26.
https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.001
13. Ceresoli G.L., Gregorc V., Cappuzzo F., Spreafico A., Bencardino K.B., Lombardo, L., Schipani, S., Cozzarini, C., Crino, L., Villa, E.: ZD1839 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases (BM). Proc am Soc Clin Oncol. 22:674
14. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, Bolognesi A, Zannini P, Villa E. Brain metastases in locally advenced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: Risk Factors Analysis. Cancer 2002; 95: 605-12.
https://doi.org/10.1002/cncr.10687