

---

# Akciğer Kanseri Hastalarda Uzak Metastaz ile Organa Özgül Semptomların İlişkisi#

Sibel ALPAR\*, Nazire UÇAR\*, Ayşe TÜRGÜT\*, Tuba KIRATLI\*, A. Berna DÜRSÜN\*, Bahar KURT\*

\* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

## ÖZET

Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda uzak metastaz ile metastaza özgül semptom ve bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmaya 197 uzak metastazı bulunan akciğer kanserli hasta alındı. Bu hastaların 141 (%71.5)'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alırken, geriye kalan 56 (%28.5)'si ise küçük hücreli akciğer kanseri idi. Yüzyirmisekiz (%64.9) hastada sadece karaciğer, beyin ve kemik metastazlarından biri saptanırken, geriye kalan 69 (%35.1)'unda sürrenal, böbrek, pankreas, cilt, karşı akciğer, tiroid ve abdominal lenf bezi metastazı vardı. Hastaların 121 (%56.5)'inde organa özgül semptom, 45 (%21)'inde fizik muayene bulgusu ve 52 (%24.2)'sinde laboratuvar bulguları saptandı. Kemik, karaciğer ve beyin metastazlarına özgül semptomların metastazı tahmin etmedeki sensitiviteleri sırasıyla %67, %43 ve %74 iken, spesifisimleri ise %86, %90 ve %76 olarak bulundu. Akciğer kanserinde organa özgül semptom ve bulgularının metastazı tahmin etmede çok etkili olmadığı, ancak bu sonucun çalışmanın retrospektif olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, uzak metastaz, organa özgül semptomlar.

## SUMMARY

### **The Correlation Between the Distant Metastases and Organ-Specific Symptoms in The Patients with Lung Cancer**

In this study, the correlation between distant metastases and metastatic organ-specific abnormalities in patients with lung cancer was evaluated. There were 197 patients who have lung cancer with distant metastases in this study. 141 (71.5%) of them were non-small cell lung cancer and 56 (28.5%) of them were small cell lung cancer. While one site of liver, brain and bone metastases were detected in 128 (64.9%) patients, remainders (69 patients, 35.1%) had surrenal, renal, pancreatic, skin, lung, thyroid, abdominal lymph node metastases. Organ-specific symptoms, findings on physical examination and abnormalities in laboratory data were detected in 121 (56.5%), 45 (21%) and 52 (24.2 %) patients, respectively. Sensitivity of predilection of organ-specific symptoms for bone, liver and brain metastases were 67%, 43% and 74% and specificity were 86%, 90% and 76%, respectively. We concluded that organ-specific abnormalities were not so effective to predict metastases in lung cancer. We considered that this result could be due to retrospective analysis and not included enough patients.

**Key Words:** Lung cancer, distant metastase, organ-specific symptoms.

# Bu çalışma, Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi (24-27 Nisan 2002)'nde poster olarak sunulmuştur.

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Sibel ALPAR, Çiğdem Mahallesi 28. Cadde Mavi Köşk Sitesi No: 9/23, 06520, Balgat, ANKARA - TÜRKİYE  
e-mail: sibel\_alpar@hotmail.com

Günümüzde akciğer kanseri hem erkeklerde hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında en sık olanıdır ve tüm kanser ölümlerinin %28'inden sorumludur (1).

Akciğer kanserinde tedavinin planlanmasında ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktörler hücre tipi ve evrelemedir. Tanıdan sonra akciğer dışı metastazların değerlendirilmesi amacıyla sistem taramalarının yapıp yapılmaması konusunda uzlaşma bulunmamaktadır. Beyin ve kemik metastazlarına özgül semptom ve bulguların organ metastazını göstermedeki önemini gösteren çalışmalar yanında asemptomatik hastalarda tanı konulduktan sonra tüm organ taramalarını öneren çalışmalar da bulunmaktadır (2-5).

Çalışmamızda, tüm sistem taramaları yapılarak akciğer dışı metastazı olan hastalarda uzak organ metastazı ile organa özgül semptom ve bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

#### MATERYAL ve METOD

Ocak 2000-Aralık 2001 tarihleri arasında hastanemizde akciğer kanseri tanısı alan ve akciğer dışı uzak metastazı olan 197 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların epidemiyolojik özellikleri, semptomları ve tüm sistemlere ait fizik muayene ve radyolojik bulguları, tam kan sayımı, tüm biyokimya analizleri ve idrar tetkikleri incelendi. Evreleme amacıyla toraks ve beyin bilgisayarlı tomografisi (BT), batin ultrasonografisi (USG) ve ke-

mik sintigrafisi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunlara ek olarak bazı hastalarda metastaz tanısının, batin BT, kemik BT, kemik ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve cilt biyopsisi ile konulduğu saptandı. Kemik metastazı olarak, litik lezyonlar ve artrit veya travma ile açıklanamayan aktivite artışlarının kemik BT ve direkt grafi ile doğrulanmış lezyonlar kabul edildi. Kemik metastazlarının hiçbirine kemik biyopsisi ile tanı konulmadığı gözlemlendi. Kemik metastazı şüphesi olan hastalarda ilave tetkikler ile radyoloji ya da nükleer tıp uzmanları tarafından tekrar değerlendirilerek kesin kemik metastazı tanısı konulmuştu. Santral sinir sistemi metastazlarında nörolojik muayene ile metastaz olduğu desteklenen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirilirken Hooper ve arkadaşları tarafından belirtilen organa özgül semptomlar modifiye edilerek kullanıldı (3). Organa özgül semptom ve bulgular ile doğrudan akciğer dışı organ tutulumuna bağlı oluşan değişiklikler kastedilmektedir (Tablo 1).

Akciğer kanserinin en fazla metastaz organlarının karaciğer, kemik ve beyin olması ve bunların organa özgül semptomlarının olmasından dolayı çalışmamızda, bu organlara ait bulgular incelendi. Periferik lenf bezi, karşı akciğere, dalak, sürrenal ve böbrek metastazı olan hastalarda organa özgül semptomların olmaması nedeniyle çalışmada ayrıca değerlendirilmedi ve bu metastazlar Tablo 2'de diğer metastazlar olarak gösterildi.

**Tablo 1. Organa özgül semptomlar (3).**

Beyin	Kemik	Karaciğer
Baş ağrısı	Ağrı	Sağ üst kadranda ağrı
Ataksi	Alkalen fosfataz	Karaciğer enzimlerinde artma
Epilepsi	Kalsiyum değerinde yükselme	Hepatomegali
Kusma		
Afazi		
Yürüyüş bozukluğu		
Hemiparezi		
Mental bozukluk		
Diplopi		

**Tablo 2. Hastaların histolojik tiplerine göre organ tutulumları.**

Metastaz bölgesi	Hücre tipi (n)		Toplam
	KHDAK	KHAK	
Kemik	42	11	53
Karaciğer	16	16	32
Beyin	33	10	43
Diğerleri	50	19	69
Toplam	141	56	197

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastaların evrelendirilmesinde TNM sistemi kullanılırken, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan hastaların evrelendirilmesinde ise sınırlı ve yaygın hastalık tanımları dikkate alındı.

### BULGULAR

Çalışmaya 20'si kadın, 177'si erkek toplam 197 uzak metastazı olan akciğer kanserli hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalamaları  $60.5 \pm 11.09$  (35-75) idi. Hastaların 40 (%20.0)'ı epidermoid kanser, 54 (%27.4)'ü adenokanser, 47 (%23.8)'si tip ayrımı yapılamayan KHDAK ve 56 (%27.6)'sı yaygın KHAK idi.

Hastaların 128 (%64.9)'inde sadece karaciğer, beyin ve kemik metastazlarından biri bulunurken, geriye kalan 69 (%35.1)'unda organa özgül semptomu olmayan metastazlar (sürrenal, böbrek, cilt, tiroid, karşı akciğer, pankreas ve abdominal lenfadenopati) saptandı.

KHDAK'lı grupta en sık metastaz kemik iken, karaciğer metastazının her iki grupta da eşit olduğu gözlemlendi. Hastaların histolojik tiplere göre organ tutulumları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 121 (%56.5)'i organa özgül semptom verirken, 45 (%21)'i fizik muayene bulgusu ve 52 (%24.2)'sinde ilgili laboratuvar bulgusu saptandı.

Akciğer kanserli 197 hastanın 53'ünde tek organ tutulumu olarak kemik metastazı saptandı. Lokalize ağrı, alkalin fosfatazın 170 U/L ve kalsiyumun 10.5 mg/dL üzerinde olması kriterlerinden en az birinin dikkate alınarak hasta dosyaları değerlendirildiğinde; hastaların 72'sinde şüpheli kemik metastazı olduğu gözlemlendi. Kemige

özgül semptomları olan hastaların 36 (%48.6)'sına kemik sintigrafisi ve/veya kemik BT, MRG ile tanı konulmuştu. Buna karşın klinik olarak kemik metastazı şüphesi olmayan 125 hastanın 17 (%11.9)'sinde kemik metastazı olduğu saptandı. Organa özgül semptom ve bulguların kemik metastazını tahmin etmedeki sensitivite ve spesifisite sırasıyla %67 ve %86 olarak bulundu.

Karaciğer metastazı batın USG ve/veya toraks BT'nin kesitlerine giren lezyonların ve çok az hastada da batın BT bulgularının değerlendirilmesi ile konulmuştur. Bu incelemeler sonucunda 197 hastanın 32 (%15.4)'sinde izole karaciğer metastazı saptandı. Karaciğer metastazını işaret eden sağ üst kadranda ağrı, karaciğer enzimlerinde normalin 2.5 katından daha fazla artma ve hepatomegali gibi organa özgül semptomlar 30 hastada bulundu. Bu hastaların 15'inde karaciğer metastazı radyolojik olarak gösterildi. Buna karşılık geriye kalan 167 hastada klinik olarak metastaza işaret eden bulgu saptanmadı. Sonuç olarak karaciğer metastazında organa özgül semptomların sensitivitesi %43 iken, spesifisitesinin %90 olduğu bulundu.

Sadece beyin metastazı tanısı konulan 43 (%21.8) hasta saptandı. Beyin metastazına özgül semptomlar olarak baş ağrısı, ataksi, epilepsi gibi semptomlar dikkate alındığında 68 hastanın klinik olarak şüpheli olduğu kabul edildi. Bu semptomlar içinde en fazla görülen baş ağrısı (%80) idi. Organa özgül semptomlara göre 68 hasta şüpheli olarak kabul edilirken, bunlardan 32'sinde metastaz bulunmuş olup klinik olarak şüpheli saptanmayan 129 hastanın 11'inde metastaz saptandı. Beyin metastazlarını saptama

yönünden organa özgül semptomların sensitivitesi %74, spesifisitesi ise %76 idi.

### TARTIŞMA

Akciğer kanserleri tüm dünyada en sık görülen malignite olup, tüm kanser ölümlerinin %28'inden sorumludur. Ülkemizde kanser istatistiklerinin yeterli olmaması, bu hastalığın epidemiyolojisi hakkında sağlıklı bilgi edinmemizi engellemektedir. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 1996 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı 19.29/100.000'dir (6).

Uzak metastaz, hem evrelemede hem de prognozda önemli faktördür. Lenfatikler boyunca veya hematolojik olarak yayılan akciğer tümörleri ekstratorasik metastazlarını en sık olarak sürrenaller, beyin, karaciğer, akciğer ve kemiğe yapar. Metastazın geliştiği organ ile ilgili semptom ve bulgular saptanabildiği gibi silik veya asemptomatik de seyredebilir (7).

Akciğer metastazına özgül semptom ve bulgular ile metastaz arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla ayrıntılı organ taramasının yapıp yapılmayacağı ve eğer tarama yapılacaksa hangi organların yapılması gerektiği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda halen tam bir uzlaşma oluşmamıştır (2-5).

Hooper ve arkadaşları 111 akciğer kanserli hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada karaciğer, beyin ve kemik taramalarının metastazı düşündürecek semptom ve bulgu varlığında yapılmasını önermişlerdir (3). Yine aynı şekilde Ramsdell ve arkadaşlarının KHDAK'lı hastalarda yaptığı bir çalışmada, organa özgül semptom ve bulgu yoksa organ taramalarının gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır (2). Elliüç hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da klinik şüphe ve organa özgül semptom olmadıkça tarama testlerine gerek olmadığı ve yarar-zarar oranı dikkate alınarak karar verilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (4). Silvestri ve arkadaşlarının 25 çalışmayı inceledikleri bir meta-analizde ayrıntılı ve dikkatli klinik değerlendirmenin uzak metastazları yakalama olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (8). Buna karşılık başka çalışmalarda, organa özgül semptomların metastazı göstermedeki sensitivitesi ve spesifisitesi düşük bulunmuştur (5). Türkiye'de bu konuda yapılmış üç

çalışma mevcuttur. Metintaş ve arkadaşlarının çalışmasında, akciğer kanserli hastalarda semptom verme oranı %33.9 olarak belirtilmiştir (9). Akman ve arkadaşlarının çalışmasında ise görüntüleme yöntemlerine göre organa özgül semptom ve bulguların metastazı belirleyebilmede sensitivitesi %85, spesifisitesi %55 olarak bildirilmiştir. TNM sınıflaması dikkate alınarak yapılan bu çalışmada nonspesifik bulgu olsun veya olmasın N arttıkça metastazın arttığı, bu nedenle operasyon öncesi hastalara sistem taraması yapılmasının uygun olacağı sonucuna ulaşılmıştır (10). Bilgin ve arkadaşları 90 KHDAK'lı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, tanıdan sonra her hastanın uzak organ taramasının yapılmasını ve böylece gereksiz cerrahi girişimlerin önleneceğini ileri sürmüşlerdir (11).

Karaciğer, beyin ve kemik tutulumuna özgül semptom ve bulguları olan yani metastaz şüphesi saptanan 180 hasta bulundu. Bu üç organa ait özgül semptom ve bulguların metastazı göstermede sensitivitesi %68 iken, spesifisitesinin %10 olduğu saptandı. Bu oranların düşüklüğünün nedeni, organa özgül semptom ve bulguları olmayan böbrek, sürrenal, dalak gibi organ metastazlarının değerlendirmeye dahil edilmesine bağlandı. Bu nedenle organa özgül semptomları olan karaciğer, kemik ve beyin metastazları ayrı olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, sadece karaciğer metastazı olan 32 hasta saptandı ve organa özgül semptomların metastazı göstermedeki sensitivitesi %43, spesifisitesi %90 olarak bulundu. Toraks BT'de kesitler sürrenal ve böbreklere kadar alındığından karaciğer otomatik olarak taranmaktadır. Eğer toraks BT karaciğeri tam kapsamıyorsa üst batin USG ya da üst batin BT önerilmektedir ve bu konuda uzlaşma sağlanmıştır (12). Ancak beyin ve kemik metastazlarını saptamak için rutin BT ve kemik sintigrafisi istenmesi tartışmalıdır.

Beyin metastazının hastalığın gidişi sırasında sık olmasına karşın tanı aşamasında çok yaygın olmaması nedeniyle asemptomatik hastalarda rutin kranial BT'yi önermeyen algoritmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda beyin metastazlarını saptama yönünden organa özgül semptomların sensitivitesi %74, spesifisitesi %76 olarak bulun-

du. Beyin metastazlarında anamnez ve ayrıntılı nörolojik değerlendirmenin önemi bilinmektedir. Semptomu olmayan hastalarda BT ile metastaz aranmasının gerekli olmadığı yönünde birçok görüş olmasına karşın bazı çalışmalarda %16-60 gibi geniş aralıkta metastaz saptanmıştır. Beyin metastazlarının araştırılmasında BT ilk sırayı almaktadır. Ancak belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MRG en duyarlı yöntemdir (13-15).

Kemik metastazının bulguları kemik ağrısı, patolojik fraktür, serum alkalen fosfataz ve/veya kalsiyum yüksekliğidir. Bu olgulardan herhangi birinin olması kemik sintigrafisi için kesin endikasyonlardır. Ayrıca, evre 3 (T<sub>3-4</sub>), özellikle N<sub>2-3</sub> ve adenokanser tanısı alan olgularda asemptomatik de olsa kemik sintigrafisi önerilmektedir. Kemik metastazları tanı aşamasında %10-30 arasında saptanmaktadır (16). Metintaş ve Yılmaz'ın çalışmalarında kemik metastazlarına özgül semptomların kemik metastazlarını saptamadaki duyarlılığı düşük bulunmuştur. Bu nedenle akciğer kanserli olguların tanı aşamasında tüm kemik sintigrafisi incelemesinin yapılması sonucuna varılmıştır. Kemik metastazlarında organa özgül semptom ve bulgunun yüksek olduğu bilinmekle birlikte ağrı olmadan %8 oranında metastaz saptanabilmektedir (9,17). Quinn ve arkadaşları kemik metastazı şüphesi olmayan hastalarda da kemik taramasının yapılmasını önermişlerdir (4). Çalışmamızda 72 hastada klinik olarak kemik metastazına özgül semptom bulunurken, bunların 36'sında kemik metastazı saptandı. Buna karşın klinik olarak kemik metastazı şüphesi olmayan 142 hastanın 17'sinde kemik metastazı bulundu. Bu sonuçlara göre sensitivite %67 iken, spesifisitenin %86 olduğu saptandı.

Sonuç olarak; akciğer kanserinde organa özgül semptom ve bulgularının metastazı tahmin etmede çok etkili olmadığı ancak bu sonucun çalışmanın retrospektif ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizin ekonomik durumu da göz önüne alındığında evrelemede en ucuz ve en güvenilir yöntemlerin kullanılmasının uygun olacağı unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinde tarama çalışmaları. Haydaroğlu A (editör). Akciğer Kanseri. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2001: 35-42.
2. Ramsdell JW, Peters RM, Taylor AT, et al. Multiorgan scans in staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1977; 73: 653-9.
3. Hooper RG, Beechler CR, Johnson MC. Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 279-86.
4. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, et al. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 89: 270-5.
5. Salvatierra A, Baamandé C, Llamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
6. T.C Sağlık Bakanlığı. Türkiye genelinde kanser olgularının dağılımı (1996).
7. Yaman M, Aydın G. Akciğer kanseri. *Erk M* (editör). Göğüs Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınevi, 2001: 755-803.
8. 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.
9. Metintaş M, Özdemir N, Ekici M ve ark. Bronş kanserli olgularda akciğer dışı metastaz ile metastazla ilgili semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ilişkisi. *Solunum Hastalıkları* 1994; 3: 327-37.
10. Akman M, Yılmaz T, Çelik N, Göylüsün V. Akciğer kanserli hastalarda metastaz ile semptom, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ilişkisi. *Klinik Gelişim* 1996; 9: 4106-9.
11. Bilgin S, Yılmaz A, Özdemir F, et al. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Respirology* 2002; 7: 57-61.
12. Göksel T. Tedavi öncesi değerlendirme ve izlem. Haydaroğlu A (editör). Akciğer Kanseri. İzmir: Ege Üniversitesi, 2000: 147-64.
13. Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992; 47: 106-8.
14. Mintz BJ, Tuhim S, Alexander S, Yang WC. Intracranial metastases in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 850-3.
15. Torniyos K, Garcia O, Karr B, LeBeaud R. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of bronchogenic carcinoma. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 107-9.
16. Doyle LA, Aisner J. Clinical presentation of lung cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (eds). *Thoracic Oncology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 52-68.
17. Yılmaz U, Utkaner G, Kopçuoğlu R, Kalenci D. Bronş kanserinin başlangıç evrelemede kemik sintigrafisi (klinik değerlendirme ile ilişkisi). *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 1-6.