

## İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA BEYİN METASTAZLARI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

### RISK FACTORS FOR BRAIN METASTASES IN PATIENTS WITH ADVANCED NON- SMALL CELL LUNG CANCER

Emine Keskin\*, Arzu Yaren\*, Sevin Başer\*\*, Selma Dinçer Tekekoğlu\*, Serkan Değirmencioğlu\*

\*Medikal Onkoloji BD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

\*\*Göğüs Hastalıkları AD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

#### Özet

Bu çalışmanın amacı; ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda (KHKDAK) beyin metastazı için risk faktörlerini belirlemektir. Yüz altmış üç ileri evre KHKDAK'li hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. İzlemleri sırasında beyin metastazı gelişen ve gelişmeyen olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, performans durumu, kilo kaybı, histopatolojik tip, primer tümörün lokalizasyonu, sigara içme öyküsü, tedavi yanıtı ve tanı anındaki laboratuvar tetkiklerinden laktat dehidrogenaz (LDH), albumin, hemoglobin düzeyleri univaryant ve multivaryant analize alındı. Cox proportional hazard modeli ve Kaplan-Meier sağ kalım analizleri SPSS 11.0 kullanılarak yapıldı. İzlemleri sırasında hastaların 40'ında (%24.5) beyin metastazı gelişti. Beyin metastazını etkileyen faktörler kilo kaybı, ekstrakraniyal metastaz varlığı, tedaviye yanıtın olmaması, primer tümörün üst lob yerleşimli olması, mediastinal lenf nodu tutulumu ve LDH yüksekliği olarak tespit edildi. Tüm grupta ortanca sağ kalım süresi 44 hafta, 1 yıllık sağ kalım oranı %38, beyin metastazı gelişinceye kadar geçen süre 32 hafta, beyin metastazı tanısından sonra ortanca sağ kalım süresi 28 hafta idi. Kilo kaybı, ekstrakraniyal metastaz varlığı, tedaviye yanıtın olmaması, primer tümörün üst lob yerleşimli olması, mediastinal lenf nodu tutulumu ve LDH yüksekliği beyin metastazını belirleyen en önemli faktörlerdir. Profilaktik kraniyal radyoterapi bu grup hastalarda beyin relapsını geciktirmek, yaşam kalitesini düzeltmek ve beyin metastazının mortalite ve morbiditesini azaltmak için düşünülebilir. (Pam Tıp Derg 2009;2(1):24-30).

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, beyin metastazı, risk faktörleri

#### Abstract

We aimed to determine the risk factors for brain metastases among patients with advanced NSCLC. A retrospective analysis was made for 163 advanced NSCLC patients. The patients were enrolled into two groups in terms of who developed brain metastases or not during follow-up. Age, gender, performance status, weight-loss, histopathologic type, localisation of the primary tumor, smoking status, response to treatment, and lactate dehydrogenase (LDH), albumin, hemoglobin levels at the time of the diagnosis were analyzed by univariate and multivariate analysis. Cox proportional hazard model and Kaplan-Meier survival analysis. There were 40 (24.5%) patients who had brain metastases at the follow-up. Risk factors for brain metastases were weight-loss, extracranial metastases, upper localisation of primary tumor, unresponsiveness of first-line chemotherapy regimen, mediastinal lymph node involvement and high LDH level. Median survival was 44 weeks, overall survival rate at 1 year was 38%, median time to onset of brain metastases was 32 weeks and median survival from the diagnosis of brain metastases was 28 weeks. Weight-loss, extracranial metastases, upper localisation of primary tumor, unresponsiveness of first-line chemotherapy regimen, high LDH level and mediastinal lymph node involvement were the most important risk factors for the prediction of brain metastases. Prophylactic cranial irradiation may be choise in those patients to delay brain relapse, to improve quality of life and to decrease morbidity and mortality of brain metastases. (Pam Med J 2009;2(1):24-30).

**Key words:** Non small cell lung cancer, brain metastasis, risk factors

#### Giriş

Beyin metastazları akciğer kanserli hastaların izlemi sırasında sık görülen, yaşam süresini ve nörolojik hasar nedeniyle hastanın yaşam kalitesini etkileyen en ciddi klinik tablolardan birisidir [1,2]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

(KHKDAK) olan hastaların %4-19'unda tanı anında beyin metastazı tespit edilirken, %40-60'ında hastalık süresince herhangi bir zamanda gelişmektedir [3,4]. Bununla birlikte, lokal ileri evre KHKDAK'li hastaların %22.5'inde tedavi

süresince, %38'inde tedaviden sonra ilk 6 ay içerisinde beyin metastazı ortaya çıkmaktadır [5]. Nörolojik semptomlar ortaya çıktıktan sonra, uygulanacak olan standart palyatif tüm beyin radyoterapisi, sağ kalım süresinde belirgin bir iyileşme sağlamamaktadır [1,6]. Bu durum araştırmacıları, henüz beyin metastazı gelişmeden önce önlemler alınması veya profilaktik tedaviler yapılabilmesi için beyin metastazı gelişimine etkili faktörleri değerlendiren çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Bazı çalışmalarda, erken evre KHDAK'li ve olumlu prognostik faktörleri olan hasta gruplarına uygulanan profilaktik kranial radyoterapi ile beyin metastazlarının önlenmesi veya geciktirildiği gösterilmiştir [7,8].

Bu çalışmada, tanı anında beyin metastazı olmayan ileri evre KHDAK'li hastalarımızda, beyin metastazı gelişimini etkileyen klinik ve patolojik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Eylül 2005 – Şubat 2008 tarihleri arasında başvuran ileri evre KHDAK tanısı alan 194 hastanın klinik dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Histolojik veya sitolojik olarak kanıtlanmış KHDAK tanısı almış, ilk değerlendirmede klinik veya radyolojik olarak beyin metastazı bulunmayan, izlem süreleri en az 3 ayı geçmiş 163 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular yaş, cinsiyet, performans durumu, sigara içme durumu, primer akciğer tümörünün histolojik tipi, lokalizasyonu, mediastinal lenf nodu tutulumu, ekstrakranial metastazların varlığı, kilo kaybı öyküsü, başlangıç tedavisine yanıt, laktik dehidrogenaz (LDH), albümin ve hemoglobin düzeyleri açısından değerlendirildi.

Performans durumu, "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) performans skalası ile değerlendirilirken, evre için Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) TNM evrelemesi [9] kullanıldı. Tedavi modaliteleri neoadjuvan veya palyatif kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi ile destek tedavisi idi. Başlangıç tedavilerine yanıt WHO kriterlerine göre analiz edildi: Tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH). Beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme baş ağrısı, davranış bozuklukları ve nörolojik semptom gibi beyin metastazı şüphesi durumunda yapıldı. Soliter beyin metastazı için cerrahi eksizyon, çoklu beyin metastazları için palyatif amaçlı tüm beyin radyoterapisi ilgili bölümlerce uygulandı. Tanı anındaki laboratuvar analizleri (tam kan sayımı ve biyokimya) hasta dosyalarından kaydedildi. Anemi, hemoglobin seviyesinin <12 mg/dl, yüksek LDH seviyesi LDH ≥ 225 IU ve düşük

serum albümini de albümin <3.5 mg/dl olarak belirlendi.

Olguların akciğer kanseri tanısı ve beyin metastazından sonra ayrı ayrı ortanca sağ kalım süreleri hesaplandı. Akciğer kanserinden sonraki sağ kalım süresi, tanıdan ölüm tarihine veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak alındı. Beyin metastazından sonraki sağ kalım süresi ise, metastaz tanısından ölüm tarihine ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak alındı.

### İstatistiksel analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 11.0 for Windows paket programı ile yapıldı. Univaryant analizlerde sayımla belirtilen değişkenler için Ki kare testi, ölçümle belirtilen değişkenler için t-testi kullanıldı. P < 0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Beyin metastazı açısından literatür bilgisinde veya univaryant analizlerde anlamlı gözükken değişkenler multivaryant analize alındı. Multivaryant analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm sağ kalım ve beyin metastazı görülen hastalardaki sağ kalım sürelerine ait zaman eğrileri, Kaplan – Meier yöntemi ile oluşturuldu. Sağ kalımlar arasındaki farklar log rank testi ile değerlendirildi.

### Bulgular

Olguların 144 (%88.4)'ü erkek, 19 (%11.6)'u kadındı. En genç hastamız 29, en yaşlı hastamız 85 yaşında olup, ortanca yaş 60 idi. Hastaların tanı anındaki klinik, patolojik özellikleri ile laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş ortalaması(yıl)	60 ± 10.41
<b>Sigara öyküsü</b>	
Hiç içmemiş	20 (%12.3)
İçen ve bırakmış	143 (%87.7)
<b>Histolojik alt tip</b>	
Skuamöz	87 (%53.4)
Adenokarsinom	38 (%23.3)
Diğerleri	38 (%23.3)
<b>Performans durumu 0-1/ 2-4</b>	115 (%70.6)/ 48 (%29.4)
<b>Kilo kaybı ≥ %10</b>	45 (%27.6)
<b>Tümörün lokalizasyonu</b>	
Üst-orta lob	112 (%69.3)
Alt lob	50 (%30.7)
<b>Ekstrakranial metastaz</b>	
Var / Yok	110 (%67.5)/ 53 (%32.5)
<b>N2 lenf nodu tutulumu</b>	
Var / Yok	117 (%71.7)/ 46 (%28.3)
<b>Laboratuvar değerleri</b>	
LDH ≥ 225	73 (%44.7)

Hgb < 12	68 (%41.7)
Albümin < 3.5	67 (%41.1)

Hastaların %67.5'i metastatik evrede olup, başlangıç tedavileri açısından 87'si (%53.4) kemoterapi, 5'i (%3) palyatif radyoterapi, 22'si (%13.4) eş zamanlı kemoradyoterapi, 21'i (%12.8) destek tedavisi aldı. Kemoterapi alan hastaların büyük bir çoğunluğu platin bazlı kombinasyon kemoterapisi aldı. Kemoterapi alan hastaların 57'sinde (%35.0) progresyon tespit edildi.

İzlemleri sırasında hastaların 40'ında (%24.5) beyin metastazı gelişti. Beyin metastazını etkileyen faktörler univaryant analizde (Tablo 2) kilo kaybı, ekstrakraniyal metastaz varlığı, tedaviye yanıtın olmaması, primer tümörün üst lob yerleşimli olması ve LDH yüksekliği olarak tespit edildi. Literatür bilgisinde ve univaryant analizde önemli olan değişkenler multivaryant analize alındı. Sonuçlar lojistik regresyon testiyle değerlendirildi. Hastalarda beyin metastazı gelişimini belirleyen faktörler arasında LDH yüksekliği, primer tümörün üst-orta lob lokalizasyonlu olması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, kilo kaybının olması oldukça anlamlı bulunurken, mediastinal lenf nodu tutulumu (N2) anlamlılık sınırına oldukça yakınlık gösterdi (Tablo 3).

Olguların tanıdan beyin metastazı gelişinceye kadar geçen süre 32 (%95 CI 14.2 – 50.6) hafta, beyin metastazı tanısından sonra ortalama sağ kalım süresi 28 (%95 CI 12.7-43.3 CI) hafta, 1 yıllık sağ kalım oranı ise %43 idi. Beyin metastazı olmayan hastaların ortalama sağ kalım süresi 53 (% 95 CI 35.9 – 68.1) hafta, 1 yıllık sağ kalım oranı ise %52 olarak tespit edildi. Tüm hasta grubunda ise ortalama sağ kalım süresi 44 (%95 CI 33.7 - 54.2) hafta olup, 1 yıllık sağ kalım oranı %38 idi. Şekil 1'de, beyin metastazı olan ve olmayan hastaların tüm sağ kalım eğrileri gösterilmiştir.

### Tartışma

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda izlemleri sırasında ortaya çıkan beyin metastazları tam rezeksiyon uygulanmış erken evrelerde %9.4-36.8 oranında [10,11], multimodal tedavi almış ileri evrelerde %25 ile 38 arasında değişmektedir [12-14]. Ceresoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda beyin metastazı görülme oranı %22, beyin metastazı gelişinceye kadar geçen süre 9 ay olarak belirtilmiştir[15]. Bizim hastalarımızda bu oranın %24.5, beyin metastazı gelişinceye kadar geçen sürenin ise 32 hafta olduğu görüldü.

Beyin metastazı geliştikten sonra tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve müdahale edilmeyen olgularda sağ kalım yaklaşık 1 aydır. Son zamanlarda, sadece küçük hücreli akciğer kanseri değil, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve meme kanseri gibi pek çok tümör gruplarında beyin metastazı gelişimi için risk grupları belirlenerek, profilaktik kraniyal radyoterapi uygulaması gündeme gelmektedir. Umsawasdi ve ark. beyine RT alan erken evre KHDAK hastalarda beyin metastazının önemli derecede azaltıldığını göstermişlerdir [16]. Ayrıca RTOG çalışmasında, profilaktik kraniyal radyoterapi alan hastalarda beyin metastazı oranının %19'dan %9'a düştüğü gösterilmiştir [7]. CALBG çalışmasında da aynı özellikteki hastalarda relaps gelişmediği tespit edilmiştir [17].

Beyin metastazı gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan bazı çalışmalarda kadın hastalarda beyin metastazı riski daha yüksek bulunmuş [18], bazı çalışmalarda ise cinsiyet ile beyin metastazı gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır [12]. Bizim çalışmamızda, beyin metastazı gelişme oranı erkek hastalarımızda %22.9 iken, kadın hastalarımızda %36.8 olarak bulunmasına rağmen, cinsiyet ile beyin metastazı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserde histopatolojik alt tiplerin beyin metastazı ile ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, adenokanser alt tipinin beyin metastazı riskini diğer alt tiplere göre arttırdığı gösterilmiştir [19,20]. Cox ve ark. beyin metastazı oranlarının skuamöz hücreli karsinomda %13, adenokarsinomda %54, büyük hücreli karsinomda %52, kombine tiplerde %25 olduğunu bildirmektedir [9]. Multivaryant analizlerin uygulandığı bir çalışmada Andre ve ark. tarafından adenokarsinom alt tipinin beyin metastazı için bir prediktif değer olduğu bulunmuştur [14]. Bu çalışmaların yanında Robnett ve ark.'nın KHDAK'li hastalarda skuamöz hücreli olmayan alt tipin beyin metastazı gelişimi üzerine prediktif etkisinin güçlü olmadığını bildirmişlerdir [20]. Bajard ve ark.'nın yaptığı çalışmada erken evre KHDAK'li hastalarda beyin metastazı gelişimini belirleyen faktörler incelenmiş, adenokanser alt tipinin beyin metastazı gelişiminde kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir [12]. Olgularımızın %53.4'ünü skuamöz hücreli, %23.3'ünü ise adenokarsinom alt tipi oluşturuyordu. Ancak bu çalışmada histopatolojik tip ile beyin metastazının ilişkisi saptanmadı. Bu durum, literatürde beyin metastazı ile genellikle ilişkili olan adenokanser alt tipinin bizim çalışma grubumuzda sayıca az olmasından ve histopatolojik tiplerin beyin metastazı olan ve

olmayan olgularda homojen dağılmamasından kaynaklanabilir.

Hasta yaşı, prognostik ve prediktif önemi araştırılan bir başka faktördür. Beyin metastazı için risk faktörlerinin araştırıldığı 6 büyük çalışmanın 5'inde yaş prediktif faktör olarak bulunmuştur [14, 5, 20-23]. Altmış yaştan daha genç hastaların beyin metastazı için yüksek riskte olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir [12,15]. Bu çalışmalarda, genç hastalarda beyin metastazı gelişiminin nedeni, hastalığın biyolojisi ve genç hastalarda yaşlılara göre daha iyi beyin kanlanması ile açıklanmış olmasına rağmen, kesin bir neden ortaya konamamıştır. Diğer yandan, Hoskin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, 60 yaş altının iyi prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür [6]. Buna karşın, yaşla prognozun ilgisi olmadığı görüşü de yaygınlaşmaktadır [24,25]. Çalışma grubumuzda beyin metastazının en çok görüldüğü yaş aralığı 55-65 yaş arası idi. Hastalarımız arasında 55 yaşın altında beyin metastazı gelişme oranı %26 iken, 55 yaşın üstünde bu oranın %23.9 olması istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda performans durumu tek başına en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur [26]. Stanley ve ark. performans durumu, kilo kaybı ve hastalık yayılımının beyin metastazını etkileyen en önemli faktörler olduğunu belirtmişlerdir[27]. Diğer yandan, Bajard ve ark. beyin metastazı gelişmesinde performans durumunun bir risk faktörü olamayacağını göstermiştir [12]. Aynı zamanda IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer), KHDAK için prognostik faktörleri içeren bir konsensus yayınlamış bu raporda performans durumu ve klinik evreyi kesin prognostik faktör olarak göstermiştir [28]. Bizim çalışmamızda da, her ne kadar performans durumu 2-4 olan hastaların beyin metastazında bir artış gözlemlense de, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Tedavi öncesi kilo kaybı, beyin metastazı ve sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerdendir [26]. Paesman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, kilo kaybının performans durumundan sonra gelen en önemli prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür [18]. Biz de kendi hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak her ne kadar performans durumunda bunu gösteremesek de, %10'dan fazla kilo kaybının beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili bir prediktif faktör olarak bulduk ve sonuçlarımız istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Sigara içiciliğinin akciğer kanseri etyolojisindeki önemli rolü bilinmektedir [29,30]. Literatürde KHDAK tanısı alan hastalarda sigara içimi ile

beyin metastazı gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim hasta grubumuzda beyin metastazı olanlarda, sigara içenlerin oranı %82.5 olarak oldukça yüksek idi. Paket-yıl olarak değerlendirildiğinde ise 40 paket yılın üzerinde sigara içenlerde %23.8 oranında beyin metastazı bulunmaktaydı. Sigara içimi ile akciğer kanseri arasında bu kadar yakın ilişki varken, beyin metastazı gelişmesinde bu ilişki görülmemektedir.

Lenf nodu tutulumunun beyin metastazı için prediktif bir faktör olduğu pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Jacobs ve ark.'nın çalışmasında, hiler lenf nodu tutulumunun 4.2 kat, mediastinel lenf nodu tutulumunun (N2) ise 5.4 kat beyin metastazı riskini artırdığı ileri sürülmüştür[21]. Ceresoli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 2 cm'in üzerinde klinik olarak büyük mediastinel lenf nodu varlığının beyin metastazı riskini artırdığı saptanmıştır[15]. Gerek Tang ve ark.'nın çalışmasında N2 lenf nodlarının varlığı [23], gerekse Bajard ve ark.'nın çalışmasında N2-N3 lenf nodu tutulumunun beyin metastazı riskini artırdığını göstermesi [12] lenf nodu tutulumunun beyin metastazı gelişimi için kötü prognostik faktör olduğunu kesinleştirmektedir. Bizim çalışma grubumuzda beyin metastazı gelişen hastaların %71.7'sinde N2 tutulumu vardı ve istatistiksel değerlendirmede bu değer anlamlılık derecesine yakın olarak bulundu.

Üst lob yerleşimli tümörlerde sağ kalımın alt lob lokalizasyonlu tümörlerden daha iyi olduğu bilinmektedir [31]. Primer tümörün lokalizasyonu ve beyin metastazı riskini araştıran bir çalışmada santral lokalizasyonun riski artırdığı öne sürülmektedir [32]. Bizim çalışma grubumuzda üst zonlarda yerleşen tümörün beyin metastazı riskini artırdığı gözlemlendi.

KHDAK'li hastalarda klinik ve patolojik özellikler dışında LDH, albümin ve hemoglobin gibi laboratuvar değerleri de prognostik ve prediktif faktörler olarak araştırılmaktadır [33]. Chatani ve ark. beyin metastazı gelişmesinde rol oynayan en önemli faktörlerden birisinin de LDH seviyesi olduğunu tespit etmişlerdir [34]. Tanı anında albümin seviyesinin düşük bulunmasının bir prognostik faktör olduğu ve sağ kalım süresinin kısalığı ile ilgili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [34]. Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak yüksek LDH değerinin beyin metastazı riskini 4.6 kat artırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Ancak albümin ve hemoglobin değerlerinin beyin metastazı gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

Tedaviye cevap verme durumu ve beyin dışı metastaz olmaması pek çok çalışmada iyi

prognostik faktörler arasında gösterilmesine rağmen [5,6,14,36], bir başka çalışmada başlangıç tedavisinin beyin metastazını etkilemediği ileri sürülmüştür [12]. Çalışmamızda kemoterapi sonrası progresyon gözlenen 57 hasta vardı ve bu hastaların %35'inde beyin metastazı gelişmişti. Tedaviye cevap durumu ile beyin metastazı gelişimi univaryant analizde ilişkili bulunurken, multivaryant analizde prediktif değer olarak bulunamadı. Bu durum hasta sayımızın az olmasından ve verilerin retrospektif olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca diğer organ metastazlarının beyin metastazına etkisini araştırdık ve literatür bilgilerine uygun olarak ekstrakraniyal metastaz görülmesinin [14,36] beyin metastazı gelişmesinde yüksek prediktif faktör olduğunu tesbit ettik.

Sonuç olarak, biz kendi hasta grubumuzda beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili 5 tane prediktif faktör tesbit ettik. Bu sonuçlara dayanarak LDH yüksek olan hastalar, primer tümörü üst-orta loba yerleşimli olan hastalar, tanı anında %10 veya daha fazla kilo kaybı olan, beyin dışı başka metastazı olan hastalar ve N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar beyin metastazı için yüksek riskli grup kabul edilip, profilaktik kraniyal radyoterapi için değerlendirilebilir. Ancak KHDAK hastalarda beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili prediktif faktörleri değerlendirmek ve yüksek risk grubuna sahip hastalarda profilaktik kraniyal radyoterapinin etkisini ortaya koyabilmek için daha geniş kapsamlı fazla sayıda hasta içeren randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

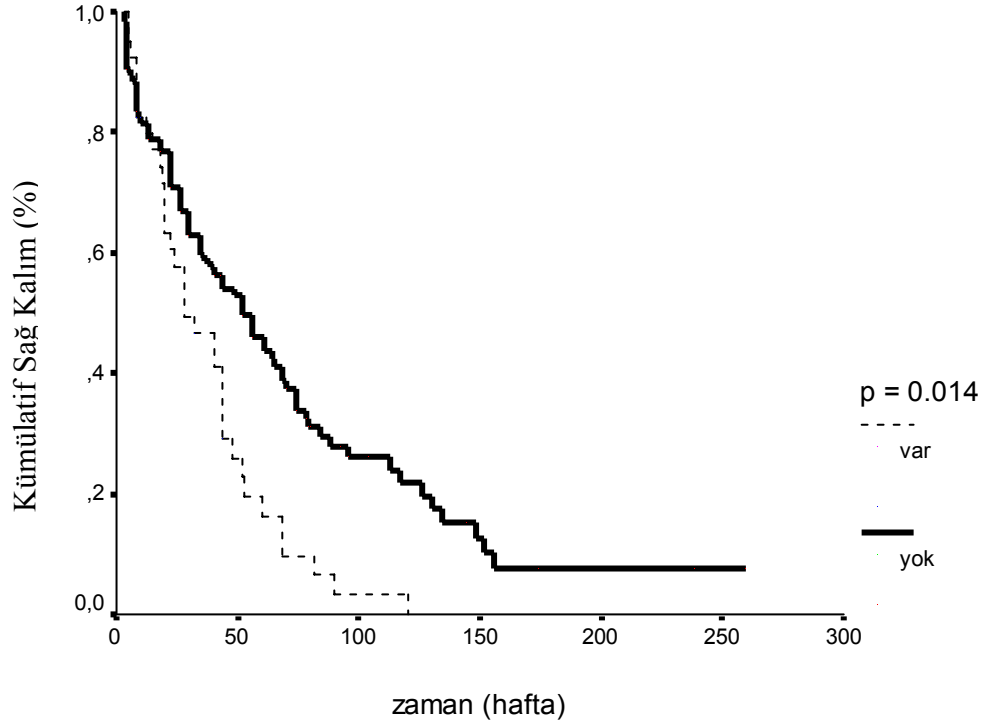
**Tablo 2.** Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda beyin metastazını belirleyen faktörler: univaryant analizler

		BM var n (%)	BM yok n (%)	p değeri
Tanı yaşı (yıl) :	< 55	13 (26)	37 (74.0)	0.773
	≥ 55	27 (23.9)	86 (76.1)	
Cinsiyet:	Kadın	7 (36.8)	12 (63.2)	0.185
	Erkek	33 (22.9)	111 (77.1)	
Kilo kaybı:	≥ %10	38 (32.2)	80 (67.8)	0.00*
	< %10 veya yok	2 (4.4)	43 (95.6)	
Ekstrakraniyal metastaz:	Var	39 (35.4)	71 (64.5)	0.00*
	Yok	1(1.9)	52 (98.1)	
Performans durumu:	0-1	27 (23.5)	88 (76.5)	0.626
	2-4	13 (27.1)	35 (72.9)	
Sigara (paket yıl):	< 40	15 (25.9)	43 (74.1)	0.771
	≥ 40	25 ( 23.8 )	80 (76.2)	
Mediastinal LN tutulumu :	Var	31 (26.5)	86 (73.5)	0.355
	Yok	9 (19.6)	37 (80.4)	
Tedavi yanıtı:	Var (SH/PY)	20 (18.9)	86 (81.1)	0.019*
	Yok (PH)	20 (35.1)	37(64.9)	
Primer tümörün yeri:	Alt lob	6 (12.0)	44 (88.0)	0.016*
	Üst-orta lob	34 (30.0)	79 (70.0)	
Histopatoloji :	Skuamöz hücreli	17 (19.5)	70 (80.5)	0.790
	Adenokarsinom	11 (28.9)	27 (71.1)	
	Diğerleri	12 (31.6)	26 (68.4)	
LDH	<225	13 (14.4)	77 (85.6)	0.001*
	≥225	27 ( 37.0 )	46 (63.0)	
Hemoglobin	< 12	19 (27.9)	49 (72.1)	0.393
	≥ 12	21 (22.1)	74 (77.9)	
Albümin	< 3.5	20 (29.9)	47 (70.1)	0.188
	≥ 3.5	20 (20.8)	76 (79.2)	

BM: Beyin metastazı, LN: Lenf nodu, SH: stabil hastalık, PY: parsiyel yanıt, PH: progresif hastalık, \*p değeri anlamlı

**Tablo 3.** KHDAK'li hastalarda beyin metastazını belirleyen faktörler

Değişkenler	Risk oranı	95 % Güven Aralığı	p değeri
LDH	4.53	1.5-12.8	0.004
Primer tümör lokalizasyonu	4.85	1.5-15.5	0.008
Ekstrakranial metastaz varlığı	8.50	1.61-44.7	0.012
Kilo kaybı	12.8	1.25-13.2	0.032
Lenf nodu tutulumu (N2)	3.15	0.9-10.6	0.065

**Şekil 1.** KHDAK'li hastalarda beyin metastazı olan ve olmayan hastaların sağ kalım eğrileri

## Kaynaklar

- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-8.
- Penel N, Birchet A, Prevost B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:143-54.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
- Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell-lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2955-61.
- Hoskin P, Crow J, Ford II. The influence of extend and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:111-5.
- Russell AH, Pajak TE, Selim HM, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 637-43.
- Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, Paig C, Yesner R. Cranial irradiation in cancer of the lung in all cell types. *JAMA* 1981; 245: 469-72.
- Mountain C. Revisions in the International System for Staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.
- Figlin RA, Piantadosi S, Feld R and Lung Cancer Study Group. Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I, II and III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1988; 318:1300-5.
- Gilbert S, Ried KR, Lam MY, Petsikas D. Who should follow up lung cancer patients after operation? *Ann Thorac Surg* 2000; 69 :1696-7000.
- Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004; 45, 317-23.
- Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type,

- and lymph node metastases. *J Thorac Imaging* 2007; 242: 882-8.
14. Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, et al. Patterns of relaps of N2 non-small cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy. Should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001; 91:2394-400.
  15. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: Risk Factors Analysis. *Cancer* 2002; 95: 605-12.
  16. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984; 2: 253-9.
  17. Strauss GM, Herndon DD, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1237-44.
  18. Paesman M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1221-30.
  19. Hsiung CY, Leung SW, Wang CJ, et al. The prognostic factors of lung cancer patients with brain metastases treated with radiotherapy. *J Neuro-Oncol* 1998; 36: 71-7.
  20. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1344-9.
  21. Jacobs RH, Awan A, Bitran JD, et al. Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung: A possible role. *Cancer* 1987; 59: 2016-9.
  22. 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.
  23. Tang SG, Lin FJ, Leung WM. Impact of prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 413-9.
  24. DeCamp MM Jr, Ashikus S, Thurer R. The role of surgery in N2 non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11; 5033s-37s.
  25. Sham JS, Lau WH, Tung Y. Radiotherapy of brain metastases from carcinoma of the bronchus. *Clin Radiol* 1989; 40: 193-4.
  26. Carles J, Rosell R, Ariza A, et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 209-19.
  27. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
  28. Ninanea V, Le Pechoux C, Curranc W, et al. Critical factors for patient management: a consensus report. *Lung Cancer* 2003; 42: S7-8.
  29. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26.000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 366-76.
  30. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995; 8: 143-8.
  31. Hayakawa K, Mitsutashi N, Saito Y, Furuta M. Impact of tumor extent and location on treatment outcome in patients with stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 221-8.
  32. Yurdakul AS, Halilçolar H, Öztürk C, Tatar D, Karakaya J. Beyin metastazı bulunan primer akciğer kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler *Tuberk Toraks*. 2006; 54: 235-42.
  33. Yaren A, Öztop I. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoztik faktörler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 72-8.
  34. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 155-161.
  35. Keith B, Vincent M, Stitt L, et al. Subsets more likely to benefit from surgery or prophylactic cranial irradiation after chemoradiation for localized non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 583-7.
  36. Robin E, Bitran JD, Colomb HM, et al. Prognostic factors in patients with non-small cell bronchogenic carcinoma and brain metastases. *Cancer* 1982; 49: 1916-9.