

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Preoperatif Evrelendirilmesinde Kemik Sintigrafisinin Önemi

Esra Ertan Yazar, M. Akif Özgül, Pınar Yıldız, Figen Kadakal, Veysel Yılmaz

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Preoperatif Evrelendirilmesinde Kemik Sintigrafisinin Önemi

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısı konan klinik olarak operabil erken evre hastaların organ özgül bulgusu olmasa da preoperatif değerlendirilmede tüm vücut kemik sintigrafisi incelemesinin gereksiz cerrahi girişimleri önleyebileceğini göstermeyi amaçladık. Kliniğimizde KHDAK tanısı konan 75 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalara teknesyum 99-m MDF ile kemik sintigrafisi yapıldı. Kemik sintigrafisi ile organa özgül semptomları arasında uyumsuzluğu olan ya da kemik sintigrafisi şüpheli olan hastalarda uygun lokalizasyonlarda radyografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Yirmi üç hastada (%30.6) kemik metastazı saptadık. Klinik şikayet ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0,001$). Şikayeti olanların %85'inde (11/13) kemik metastazı saptanırken, %15'inde (2/13) metastaz yoktu. Ancak semptomu olmayan hastaların da %19'unda (12/62) kemik metastazı saptandı. Semptom varlığı ile serum kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliğini birlikte değerlendirdiğimizde de bu üç bulgudan hiçbirinin olmadığı dokuz (%12) olguda kemik metastazı saptadık. Bu olgulardan üçü kemik dışında da metastazı olan evre-IV hastalar iken, 3 hasta evre-IIIB idi. Diğer üç hasta ise klinik olarak operabil idi ve klinik operabil hastaların ($n=29$) %10.3'ünü oluşturmaktaydı. Çalışmamızda tümöre ait N (lenf nodu) faktörü ile kemik metastazı arasında da anlamlı ilişki saptadık ($p=0.004$). Hastalarda N faktöründeki artışla birlikte kemik metastazı görülme oranı tedrici olarak artmaktaydı. Çalışmamızda başlangıçta operabil olarak değerlendirilen, kemiğe özgül bulgusu olmayan hastaların %10.3'ünde (3/29) kemik metastazı saptadık. Bu nedenle KHDAK tanısı konan klinik olarak operabil hastaların preoperatif evrelenmesinde kemik sintigrafisi incelemesinin gereksiz cerrahi girişimleri (mediastinoskopi, torakotomi) önleyebileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemik metastazı, kemik sintigrafisi

Geliş tarihi: 11.03.2005

Kabul tarihi: 17.01.2006

ABSTRACT

The Value of Bone Scintigraphy in Preoperative Evaluation of early Stage Non-Small Cell Lung Carcinoma

We aimed to evaluate the role of whole body bone scintigraphy in preventing the unnecessary operations in early stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients evaluated clinically as operable without any clinical symptoms or laboratory abnormalities. Seventy five patients diagnosed as NSCLC in our clinic were prospectively enrolled in this study. A bone scintigraphy with 99-m MDF was performed to all the patients. In the case of any suspicion observed in bone scintigraphy and clinical symptom the patient were evaluated by plain radiographies and/or magnetic resonance imaging. Bone metastasis was found in 23 (30.6%) patients. There was a significant association between clinical complaints and bone metastasis ($p < 0,001$). Bone metastasis was present in 85% (11 of 13) of the patients with clinical complaints. However, in the patients without clinical complaints the rate of bone metastasis was detected in 19% (12 of 62) of the patients. The rate of bone metastasis in patients without any clinical complaint or serum calcium level or alkaline phosphatase abnormalities was 12% (9 of 75 patients). In three out of nine patients metastasis was detected in other sites also and the other three of out nine patients were in the stage of III B. The other three patients were in operable stages (two cases stage IB, one case stage IIIA) and this account 10.3% (three of 29) of clinically operable patients. There was a significant association between bone metastasis and N (lymph node staging) status ($p=0.004$). There was a parallel increase between the lymph node staging and bone metastasis. In our study, the bone metastasis rate in operable patients without complaints or laboratory abnormalities was 10.3%. Therefore, the use of bone scintigraphy in the staging of clinical operable NSCLC may prevent the unnecessary surgical interventions (mediastinoscopy, thoracotomy).

Keywords: non-small cell lung carcinoma, bone metastasis, bone scintigraphy

Received: 11.03.2005

Accepted: 17.01.2006

GİRİŞ

KHDAK'de preoperatif klinik evreleme prognoz tayini, tedavi seçimi ve tedaviye cevabı belirlemede en önemli basamaktır. Yeni evreleme sistemi (TNM) oldukça geniş kabul görmesine rağmen bu evreleme sistemi ile ilgili birkaç çelişki mevcuttur. Bunlardan biri de uzak metastaz araştırmasında hangi durumlarda ve hangi hastalarda yapmak gerektiği konusundadır [1].

Yazışma Adresi: Dr. Esra Ertan Yazar, Avicenna Hospital, Menderes Mh. Atışalanı Cd. 19.Sk. No:2 Esenler-İstanbul-Türkiye, Tel: +90 212 6115111/1109, e-mail: esraertan76@yahoo.com

Bazı kaynaklar KHDAK'de preoperatif kemik sintigrafisinin sadece kemiğe özgül bulgusu olan (klinik ve/veya laboratuvar) olgularda yapılmasını önermektedir. Bunun dışında kalan olgularda ise kemik sintigrafisinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle uygun maliyetli olmayacağı belirtilmektedir [2]. Buna karşın son yıllarda yapılan çalışmalar kemik sintigrafisinin yüksek duyarlılığı nedeniyle KHDAK tanısı konan cerrahiye aday tüm hastalarda operasyon öncesi yapılması gerektiğine işaret etmektedir [3,4].

Tablo I. Ca ve ALP için ortanca ve % 95 CI Değeri

	Ortanca değer	% 95 CI
Ca	9,75	(-69.68) – (57.17)
ALP	229	(-0.01) - (0,59)

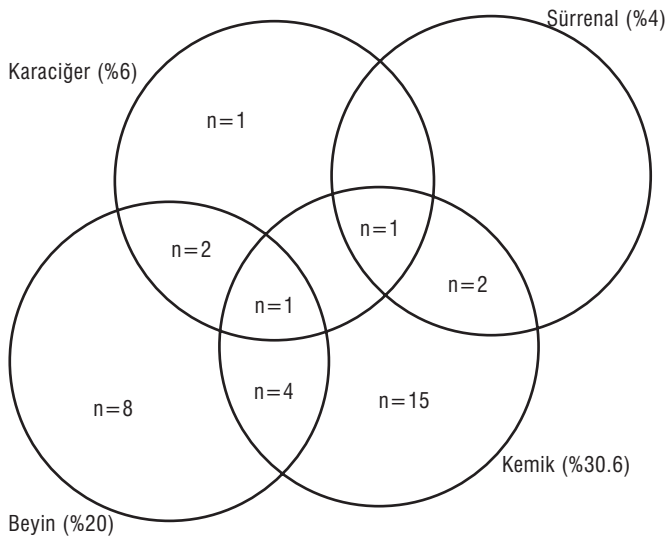
Ca: Kalsiyum, ALP: Alkalen fosfataz

Ülkemizde kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET)'nin yüksek maliyeti ve sınırlı sayıda merkezde bulunması nedeniyle akciğer kanserlerinin evrelemede önemini korumaktadır. Biz bu çalışmada KHDAK tanısı konan klinik olarak operabil hastalarda kemiğe özgü bulgusu olsun ya da olmasın operasyon öncesi tüm vücut kemik sintigrafisi incelemesinin gereksiz cerrahi işlemleri önleyebileceğini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2002-Aralık 2003 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Kliniği'nde ard arda KHDAK tanısı konan 75 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı.

KHDAK tanısı her vakada histolojik veya sitolojik olarak kondu. Tüm hastaların TNM'ye göre radyolojik ve bronkoskopik olarak klinik T ve N durumları belirlendi. Her hastaya evreleme amacıyla toraks ve üst batın bilgisayarlı tomografisi (BT), kranial Manyetik Rezonans (MR) ve teknesyum 99-m MDF ile tek bir merkezde kemik sintigrafisi yapıldı ve aynı nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Kemik sintigrafisi şüpheli veya klinik şikayet ile kemik sintigrafisi uyumsuz olan hastalarda uygun lokalizasyonlarda direkt grafi ve/veya kemik MR görüntüleme (n=11) yapıldı. Hastaların tanı konulmasını takiben aç karnına alınan serumlarında total ALP ve Ca parametreleri çalışıldı ve so-

**Şekil 1.** Hastaların uzak organ metastazı oranları (n=hasta sayısı).**Tablo II.** Tümörün histolojik tipine göre kemik metastaz oranları

	Epidermoid	Adeno	KHDAK
Metastaz var	12 (%26)	4 (%33)	7 (%38)
Metastaz yok	33 (%74)	8 (%67)	11 (%62)

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

nuçlar kaydedildi. Erişkin için ALP referans aralığı: 98-279 U/L, Ca referans aralığı: 8.8-10.8 mg/dl idi.

Çalışmamızda kemik sintigrafisi bulgularını değerlendirdik. Kemik metastazı ile klinik şikayet, biyokimyasal değerler (Ca, ALP), primer tümörün histolojik tipi, T ve N durumunu karşılaştırdık.

İstatistik analizler SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, III, USA) paket program kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. İki grubun nümerik değişkenler arası karşılaştırmalarında eşlenmemiş student t testi veya gereğinde non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nümerik değişkenler ortalama \pm SD olarak verildi. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı konmuş KHDAK'li yetmiş beş hasta alındı. Hastaların 71'i erkek, 4'ü kadındı. Yaş ortalaması 60.68 ± 10.64 (40-85) yıl idi. Primer tümörün histolojik tipine göre 45 hasta epidermoid karsinom, 12 hasta adenokarsinom ve 18 hastada tip ayrımı yapılamayan KHDAK idi. Sigara anamnezi 72 hastada mevcuttu (ortalama 55 ± 33 paket/yıl), üç hasta hiç sigara içmemişti. Hastaların %45.3'ünde (n=34) uzak organ metastazı saptandı. Metastaz oranları Şekil I'de verildi. Olguların ortalama kan Ca düzeyi 9.76 ± 0.7 mg/dl ve ortalama ALP düzeyi 269.81 ± 126.25 U/L idi. Ca ve ALP için ortanca ve %95 CI değerleri tablo I'de verildi.

Kemik metastazı hastaların %30.6'sında (n=23) saptandı. Kemik metastazı olanlar ile olmayanlar arasında, cinsiyet ($p=0.389$), primer tümöre ait T durumu ($p=0.815$), serum ALP düzeyi ($p=0.845$) bakımından fark saptanmadı. Primer tümörün histolojik tipi bakımından kemik metastazı oranı adenokarsinomda daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.62$) (tablo II). Kemik metastazı saptananlarda serum kalsiyum düzeyi kemik metastazı olmayanlara göre yüksek fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla; 9.94 ± 0.82 mg/dl ve 9.69 ± 0.63 mg/dl, $p=0.159$). Diğer uzak organ metastazı oranları Şekil I'de verilmiştir.

Ağrı şikayeti ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0.001$). Şikayeti olanların %85'inde (11/13) kemik metastazı saptanırken, %15'inde (2/13)

Tablo III. N durumuna göre kemik metastaz oranları

	Kemik metastazı var	Kemik metastazı yok
N0	5/32 (%16)	27/32 (%84)
N1	2/2 (%100)	
N2	10/32 (%31)	22/32 (%69)
N3	6/9 (%67)	3/9 (%33)

N: Nodal tutulum

metastaz yoktu. Şikayeti olan hastalarda kemik metastazı açısından risk artışı 22.9 kat olarak bulundu (odds ratio aralığı: 4.5-117.3). Şikayeti olmamasına rağmen %19 (12/62) hastada kemik metastazı saptandı. Çalışmamızda klinik şikayetle serum Ca ve ALP değerlerini birlikte değerlendirdiğimizde de bu üç bulgudan hiç birinin olmadığı 9 olguda (%12) kemik metastazı saptadık. Bunlardan üçü kemik dışında da metastazı olan evre IV olgular iken, üçü klinik evre IIIB olgular idi. Diğer üç olgu ise klinik olarak operabil hastalardan oluşmaktaydı [(iki hasta T2N0, diğeri T2N2 (tek istasyonda ve <1,5 cm)] ve klinik olarak operabil olan 29 hastanın %10.3'ünü oluşturmaktaydı.

Tümöre ait N faktörü ile kemik metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.004). N0 olguların %84'ünde (27/32) kemik metastazı saptanmazken, sadece %16'sında (5/32) metastaz saptandı. Klinik N1 olgu sayısı (n=2) az olmakla birlikte N0, N2 ve N3 olgularda N faktöründeki artışla birlikte kemik metastaz görülme oranı tedrici olarak artmaktaydı (sırasıyla; %16, %31, %67) (tablo III).

TARTIŞMA

KHDAK'de klinik evreleme prognoz tayini, tedavi seçimi ve tedaviye cevabı belirlemede en önemli basamaktır. Evrelemede en çok tartışılan konulardan biri uzak metastaz araştırmasının hangi olgularda yapılması gerektiği konusundadır [1].

Klinik evrelemede (TNM) kemik sintigrafisinin hangi durumlarda istenmesi gerektiği konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Bu görüşlerden biri erken evre KHDAK'de preoperatif kemik sintigrafisinin düşük özgüllüğü nedeniyle sadece kemiğe özgü bulgusu olan hastalarda istenmesini önerirken [2,5] diğer görüş ise erken dönemde yüksek duyarlılığı, ayrıca pronozu ve tedaviye cevabı değerlendirmedeki katkılarından dolayı preoperatif değerlendirmede gerekli olduğu doğrultusundadır [3,4,6,7].

Kemik sintigrafisi yeni bir inceleme olmamakla beraber tüm vücudu değerlendirebilmesi, lezyonları erken dönemde saptayabilmesi ve yüksek duyarlılığı nedeniyle önemini korumaktadır. Kemik sintigrafisinin diğer malign tümörlerde olduğu gibi KHDAK'nin değerlendirilmesinde de önemli katkıları vardır: 1) Hastalığın evrelemesi, 2)

Prognoz tayini, 3) Patolojik kırıkların ve spinal kord basısının öngörülmesi, 4) Açıklanamayan biyokimyasal değişikliklerin değerlendirilmesi, 5) Yeni ortaya çıkan kas-iskelet semptomlarının değerlendirilmesi, 6) Tedaviye cevabın değerlendirilmesi [6,8].

Çalışmamızda KHDAK tanısı konan 75 hastanın 23'ünde (%30.6) kemik metastazı saptadık. Literatürde KHDAK'inde kemik metastazı %10-20.8 gibi daha düşük oranlarda bildirilmiştir [3,9-11]. Metastaz oranını daha yüksek bulmamızı hastaların sosyo-ekonomik durumunun düşük olması nedeniyle hastaneye başvurularının gecikmesine ve her hastada uzak metastaz araştırmasını koşulsuz yapmış olmamıza bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda klinik şikayet ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptadık (p<0.001). Şikayeti olanların %85'inde kemik metastazı saptanırken, %15'inde kemik metastazı yoktu. Ancak şikayeti olmamasına rağmen hastaların %19'unda kemik metastazı saptandı. Literatürde de uyumlu olarak Kies ve ark. şikayeti olmayan hastaların %19'unda kemik metastazı saptarken, şikayeti olanların da %78'inde kemik metastazı saptamışlardır [12]. Buna karşın Hooper ve ark. ise şikayeti olmayan hastalarda %4 oranında, şikayeti olan hastalarda da %36 gibi daha düşük oranlarda kemik metastazı tespit etmişlerdir [13]. Klinik şikayetle serum Ca ve ALP değerlerini birlikte değerlendirdiğimizde de bu üç bulgudan hiç birinin olmadığı 9 olguda (%12) kemik metastazı saptadık. Literatürde de bu sonuçla uyumlu olarak Quinn ve ark. kemiğe özgü bulgusu olmayan hastaların %15'inde, Bilgin ve ark. da %9.8'inde kemik metastazı saptamışlardır [9,11]. Erturan ve ark. ise kemiğe özgü bulgusu olmayan hastalarda daha düşük oranda (%5.8) kemik metastazı bildirmişlerdir [3].

KHDAK'de TN evresi ile uzak metastaz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Bilgin ve ark. klinik TN evresi ile uzak metastaz arasında bir ilişki saptamamışlardır [9]. Salvatierra ve ark. adeno ve büyük hücreli karsinomda uzak metastaz ile TN durumu arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir [10]. Çalışmamızda tümöre ait T faktörü ile kemik metastazı arasında bir ilişki saptamazken (p=0.815) tümöre ait N faktörü ile kemik metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptadık (p=0.004). N faktöründeki artışla birlikte kemik metastazı görülme oranı tedrici olarak artmaktaydı. Literatürde opere edilen erken evre KHDAK'li hastaların ameliyat materyalleri incelendiğinde, ameliyat materyalinde lenfatik damar invazyonu olan olgularda olmayanlara göre operasyon sonrası takipte kemik metastazına daha sık rastlanmıştır [4,14].

Primer tümörün histolojik tipi ile kemik metastaz oranını karşılaştırdığımızda adenokarsinomda epidermoid karsinoma göre daha yüksek oranda kemik metastazına rastladık ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (adeno-

karsinomda %33, epidermoid karsinomda %26). Erturan ve ark. adenokarsinomda kemik metastazını anlamlı olarak yüksek saptamışlar (adenokarsinomda %39, epidermoid karsinomda %11.8) [3]. Yine opere edilen erken evre KHDAK'li hastaların operasyon sonrası takiplerinde adenokarsinom olgularında kemik metastazı anlamlı olarak daha sık saptanmıştır [4].

Sonuç olarak çalışmamızda kemiğe özgü bulgusu olmayan hastaların %12'sinde (n=9) kemik metastazı saptadık. Ayrıca bu olguların üçü klinik olarak operabil ve başlangıçta operabil olarak değerlendirilen hastaların (n=29) %10.3'ünü oluşturmaktaydı. Bu nedenle çalışmamız KHDAK tanısı konan tüm hastalarda cerrahi öncesi kemik sintigrafisi incelemesinin gereksiz cerrahi işlemleri önleyebileceği düşüncesini destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Margolis ML. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA et al; eds. Pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill;1998:1759-82.
2. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA; eds. Cancer. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:925-82.
3. Erturan A, Yaman M, Aydın G et al. The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:449-54.
4. Hanagiri T, Kodate M, Nagashima A et al. Bone metastasis after a resection of stage I and II primary lung cancer. *Lung Cancer* 2000;17:199-204.
5. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting lung cancer-A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225-30.
6. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME et al. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 1997;27:107-41.
7. Tornoyos K, Garcia O, Karr B et al. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 1991;16:107-9.
8. Hendler Aaron, Hershkop M. When to use bone scintigraphy. *Postgrad Med* 1998;104:1-8.
9. Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002;7:57-61.
10. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990;97:1052-8.
11. 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;89:270-5.
12. Kies M S, Baker A W, Kennedy PS. Radionuclide scans in staging of carcinoma of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:175-6.
13. Hooper RG, Beechleer CR, Johnson MC. Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:279-86.
14. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin J. Most peripheral, node negative, non-small-cell lung cancers have low proliferative rates and no intratumoral and peritumoral blood and lymphatic vessel invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:892-9.