

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ  
HASTALARDA BEYİN METASTAZINI  
BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ  
DR. EMİNE KESKİN

TEZ SORUMLUSU  
DOÇ. DR. ARZU YAREN

DENİZLİ, 2008

İş bu çalışma jürimiz İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Ali KESKİN

Üye

Prof.Dr. A.Nadir YÖNETCİ

Üye

Doç.Dr. Arzu YAREN

Üye

Doç.Dr. Belda DURSUN

Üye

Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

  
24.6/2008

DEKAN

Prof.Dr.Zafer AYBEK  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve destekleriyle yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Ali KESKİN başta olmak üzere, Sn. Prof. Dr. Nadir YÖNETÇİ'ye, Sn. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Sn. Doç. Dr. Veli Çobankara'ya, Sn. Doç. Dr. Belda DURSUN'a, Sn. Prof. Dr. Murat ÇOLAKOĐLU'na, Sn. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, Sn. Doç. Dr. Semin FENKÇİ'ye, Sn. Yrd. Doç. Dr. Fulya AKIN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. İsmail SARI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında değerli vakitlerini ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığım boyunca her zaman desteğini gördüğüm tez hocam Sn. Doç. Dr. Arzu YAREN'e, verilerimin istatistiklerini yapmamda yardımcı olan kıymetli vaktini aldığım Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Ali İhsan BOZKURT'a ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim sürecim ve tezimin hazırlanması boyunca destek yardım ve anlayışları için çok değerli eşime ve kayınvalideme, sabırları için sevgili çocuklarıma çok teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

KHDAK = Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KHAK = Küçük hücreli akciğer kanseri

LDH = Laktat dehidrogenaz

Hgb = Hemoglobin

PKI = Proflaktik Kranial Işınlama

WHO = Dünya Sağlık Örgütü

RTOG = Radiation Therapy Oncology Group

AJCC = American Joint Committee on Cancer

UICC = International Union Against Cancer

SWOG = Southwest Oncology Group

ASCO = American Society of Clinical Oncology

IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

CALBG=Cancer and Acute Leukemia. Group B

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

TNM = Tümör-Nod-Metastaz

BT = Bilgisayarlı Tomografi

MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET = Pozitron Emisyon Tomografisi

NSE = Nöron spesifik enolaz

İİAB = İnce iğne aspirasyon Biopsisi

KT = Kemoterapi

RT = Radyoterapi

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1	Akciğer Malign Epitelyal Tümörleri WHO Sınıflaması	6
Tablo 2	Akciğer Kanserlerinde TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması	11
Tablo 3	İleri evre KHDAK'de prognostik faktörler	16
Tablo 4	Karnofsky performans sınıflaması	20
Tablo 5	WHO Performans sınıflaması	21
Tablo 6	163 KHDAK hastanın demografik özellikleri	27
Tablo 7	KHDAK beyin metastazı cinsiyet ilişkisi	28
Tablo 8	KHDAK beyin metastazı yaş ilişkisi	29
Tablo 9	KHDAK beyin metastazı performans ilişkisi	29
Tablo 10	KHDAK beyin metastazı LDH ilişkisi	30
Tablo 11	KHDAK beyin metastazı Hgb ilişkisi	30
Tablo 12	KHDAK beyin metastazı Albümin ilişkisi	31
Tablo 13	KHDAK beyin metastazı Sigara içme ilişkisi	32
Tablo 14	KHDAK beyin metastazı Histopatolojik tip ilişkisi	32
Tablo 15	KHDAK beyin metastazı kilo kaybı ilişkisi	33
Tablo 16	KHDAK beyin metastazı primer tümörün yeri ilişkisi	33
Tablo 17	KHDAK beyin metastazı tedaviye cevap ilişkisi	34
Tablo 18	KHDAK beyin metastaz ektrakranial metastaz ilişkisi	35
Tablo 19	KHDAK beyin metastazı lenf nodu ilişkisi	36
Tablo 20	İleri evre KHDAK beyin metastazında prediktif faktörler	36
Şekil 1.	163 KHDAK hastamızın yaşam eğrisi	37
Şekil 2.	Beyin metastazı gelişen ve gelişmeyen hastaların tüm sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması	38

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ.....	47
ÖZET.....	48
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	50

## GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen ve tüm kanser ölümlerinin en önde gelen nedenini oluşturan önemli bir sağlık sorunudur. Akciğer kanserinde ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tanı konulduğunda, olguların çoğunun (% 43) ileri evrede bulunmasıdır. Akciğer kanseri, KHDAK ve KHAK olarak iki ana grupta incelenmektedir. KHDAK, tüm yeni akciğer kanseri vakalarının % 75-80'ini oluşturmaktadır (1).

Beyin metastazları sıklık bakımından akciğer, karaciğer, kemik ve srenal bezi metastazlarından sonra gelmekle birlikte, klinikte sık karşılaşılan ve onkolojik aciller arasında yer alan bir durumdur. Tüm beyin metastazlı hastalar arasında en sık görülen primer karsinom akciğer kanseridir (2). Akciğer kanserli hastalarda, tanı anında % 4-19'unda beyin metastazı tespit edilmektedir. Hastaların % 40-60'ında hastalık süresince herhangi bir zamanda beyin metastazı gelişmektedir (3). Sistemik ve lokal tedavilerdeki ilerleme ile sağ kalım süreleri uzamasına rağmen, beyin metastazı halen önemli bir problem olmaktadır (4). Beyin metastazı geliştikten sonra median sağ kalım zamanı yaklaşık 6 aydır ve bir yıllık sağ kalım oranı % 25'dir (5). Bu durum araştırmacıları, henüz beyin metastazı gelişmeden önce önlemler alınması veya proflaktik tedaviler yapılabilmesi için beyin metastazı gelişimine etkili faktörleri değerlendiren çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Lokal evre KHDAK'li ve olumlu prognostik faktörleri olan hasta gruplarına uygulanan proflaktik kranial ışınlama (PKI) tedavisi ile beyin metastazlarının önlenmesi veya geciktirildiği gösterilmiştir (6,7). Yapılan çalışmalarda, beyin metastazının saptandığı dönemdeki nörolojik ve performans durumunun iyi düzeyde olması, primer tümörün histolojik tipi, yaşın 60'tan küçük olması, metastatik yayılımın beyinle sınırlı olması olumlu prognostik faktörler olarak ileri sürülmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı, tanı anında beyin metastazı olmayan ileri evre KHDAK'li hastalarda, beyin metastaz gelişimini etkileyen klinik parametrelerini araştırmak ve bu faktörleri açığa çıkartmaktır. Erken evrede olduğu gibi, olumsuz risk faktörlerine sahip bu hastalarda da proflaktik kranial ışınlama yaklaşımı bir seçenek olabilir.

Bu amaçla Eylül 2005 – Şubat 2008 tarihleri arasında PÜTF Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen, ileri evre KHDAK tanısı almış hastalarda beyin metastazı gelişimini etkileyebilecek prediktif faktörler retrospektif olarak incelenmiştir.



## GENEL BİLGİLER

### KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer karsinomu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı en fazla olan kanserlerden birisidir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde erkek ve kadınlarda kansere bağlı başlıca ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (9). Ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı 1999 verilerine göre, en sık görülen ilk 10 kanser içinde akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde % 29.38 ile ilk sırada yer alırken, kadınlarda % 4.07 ile altıncı sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri, 25 ile 75 yaşları arasında görülebilmekle birlikte, her iki cinste de en çok görülme yaşı 55-65 arasındadır (10).

### ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Geçmişten günümüze kadar akciğer kanserinde sigara kullanımının etkisi birçok çalışma da gösterilmiştir. New Mexico'da yayınlanan bir raporda sigara içimine bağlı akciğer kanseri riski erkeklerde % 89.5, kadınlarda % 85.5 olarak belirlenmiştir (11). Sigaraya başlama yaşı, kullanım süresi, günlük içilen sigara sayısı ve içeriğindeki katran miktarı ile ölüm riski orantılı olarak artmaktadır. Akciğer kanseri riski ve buna bağlı ölüm riski gençlerde daha fazla olmak üzere sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra başlayarak belirgin olarak azalmaktadır. 15 yıllık süre içinde bu azalma yaklaşık % 80'leri bulmaktadır (12). Bunun yanında pasif sigara içiciliğinin de akciğer kanseri gelişiminde önemli katkısı bulunmaktadır. Sigara içmeyen ancak sigara içenlerle birlikte yaşayan kişilerde görülen akciğer kanserinin 1/3'ünden ve genel olarak sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanserinin % 25'inden pasif sigara içimi sorumlu tutulmaktadır (13).

Mesleki ve çevresel faktörler arasında endüstriyel işyerlerinde bulunan asbestozis, kömür veya katran dumanı, nikel, krom, arsenik (maden eritme ve pestisit işçileri), klorometil eter, kadmiyum, terpenler, vinil klorid ve radyoaktif maddeler gibi ajanlar da akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Yaşadıkları çevre ya da meslekleri gereği asbeste maruz kalan kişilerde hem akciğer kanseri riski, hem de mezotelyoma

riski artmaktadır. Sigara içimi ile birlikte mesleki ve çevresel faktörlere sahip kişilerde kanser riski belirgin olarak artmaktadır (12).

Günümüzdeki mevcut verilerde akciğer kanseri insidans ve mortalitesi erkeklerde kadın cinse göre daha yaygındır. Kadın cinsiyette gerek sigara içiminin daha az oranda olması, gerekse hormonal faktörler nedeni ile adenokarsinom sıklıkla görülmektedir. Özellikle, östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda adenokarsinom gelişme riskinin artması, karsinogenezde akciğer dokusunda östrojen reseptörünün varlığını vurgulamaktadır (14).

Akciğer kanser insidansı siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazladır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, Afrika kökenli Amerikalılar ile beyaz Amerikalılar incelenmiş, beyaz erkeklerin % 25 daha fazla sigara içmelerine rağmen, siyalara göre mortalitelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun sigara dumanındaki majör komponentlerin metabolizmasındaki farklılıktan kaynaklandığını düşünülmektedir (15).

Yeşil sebze ve meyvelerin yeterli alımı ile sigara içicilerinde kanser gelişim riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Beta karoten ve vitamin A eksikliği olan olgularda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmesine rağmen, yüksek risk gruplarında koruma amaçlı bu ajanların kullanımı hiçbir yarar sağlamamaktadır (16).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olan kişilerde 10 yılda akciğer kanseri gelişme riski % 8.8'dir. Bunların çoğu skar dokusundan gelişen adenokarsinomlardır. Ek olarak, tbc, pnömoni, skleroderma, pnömokonyoz gibi kronik parankimatöz akciğer hastalıkları akciğer kanserine neden olabilecek diğer hastalıklardandır (20).

Akciğer kanserinde çeşitli faktörler değerlendirilirken, genetik ve bireysel farklılığın ortaya konması önemlidir. Akciğer kanserinde genetik predispozisyon son zamanlarda çalışmaların temel konularını oluşturmaktadır. 3p(14-23) gibi bazı tümör supressör genlerin delesyonu veya N-myc ve c-myc gibi protoonkogenlerin aktivasyonu akciğer kanserinin genetik yönünün araştırıldığı çalışma alanlarını oluşturmaktadır (18). Ayrıca 4-debrizokinhidroksilaz enzim aktivitesi yüksek

kişilerin, bu enzim metabolizması normal olan olgulara göre, 10 kat fazla akciğer kanseri riski taşıdıkları belirtilmektedir (19).

## **PATOLOJİ**

Primer akciğer tümörlerinin % 99'u respiratuar epitelyumdan köken alırlar. Az bir kısmı ise küçük hava yolları ve alveolü döşeyen epitelyumdan kaynaklanmaktadır. Akciğer kanserleri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki ana alt gruba ayrılır. KHKAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır (1). Akciğer kanserleri için ilk kez 1968'de yayınlanan, 1981'de revize edilen ve en son 1999'da güncelleştirilen WHO evrelendirme sisteminin çeşitli modifikasyonlarından oluşan bir çok histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir. WHO sınıflandırmasında 4 ana tip karsinom tanımlanmıştır: Küçük hücreli karsinomlar, küçük hücreli dışı karsinomlar olarak bilinen adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom. En son 2001'de bu 4 ana tipe pleomorfik, sarkomatoid ve sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar dahil edilmiştir (Tablo 1). Daha seyrek görülen diğer tipler ise adenoskuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümör ve atipik karsinoid tümördür (20).

Epidermoid (skuamöz) karsinom; akciğer kanserlerinin arasında en sık görülen histolojik tipidir (% 40). Tümör genellikle ana bronş kökenli ve santral yerleşimlidir. Periferik lokalizasyonlu lezyonlar genellikle skar dokusu ile birlikte. Parankim içine doğru ve mediastinal yayılır, lenf bezlerine invaze olabilir. Adenokanserler, 2. en sık görülen tiptir ve sigara içimiyle daha az ilişkili olan tümörlerdir. Sıklıkla periferik yerleşimlidir nadiren santralde yer alırlar. Adenokarsinom aynı evredeki skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü prognoza sahiptir.

Büyük hücreli kanserler; akciğer kanserlerinin % 15'ini oluşturan en az görülen histolojik tipidir. Prognozu adenokarsinom ile benzerdir. Morfolojik özellikleri yanında immünkimyasal olarak daha çok diğer tiplerin az diferansiye bir şekli olarak tanımlanabilir. Genellikle periferik, bazen santral yerleşimlidir. (21).

Küçük hücreli kanser; kökeni üzerinde en çok araştırma yapılan akciğer kanseri tipidir. Tümör hücrelerindeki nörosekretuar granülleri sebebiyle APUD (Akrine precursor Uptake and Decarboxylation) sistemine ait bir tümör olarak tanımlanmıştır.

Hücrelerde nörofilamentlerin, NSE, bombesin, serotonin gibi nöroendokrin peptid hormonlarının varlığı tümörün nöroendokrin programlı hücrelerden köken aldığını göstermektedir. Görülme sıklığı yaklaşık olarak %15-25 civarındadır. Epidermoid karsinom gibi yerleşim göstererek hava yolu, hiler ve mediastinal yayılma eğilimindedir (18).

**Tablo 1.** Akciğer Malign Epitelyal Tümörleri WHO Sınıflaması

<p>Skuamoz Hücreli Karsinom</p> <p>Varyantlar: Papiller</p> <p>Berrak hücreli</p> <p>Küçük hücreli</p> <p>Bazaloid</p>	<p>Pleomorfik, sarkomatöz / sarkomatoid tip</p> <p>Dev hücreler içeren karsinomlar</p> <p>Karsinosarkom</p> <p>Pulmoner blastom</p>
<p>Küçük Hücreli Karsinom</p> <p>Varyant: Kombine KHK</p>	<p>Adenoskuamoz Hücreli Karsinom</p>
<p>Adenokarsinom</p> <p>Asiner</p> <p>Papiller</p> <p>Bronşiolalveoler</p> <p>Müsin yapan adeno Ca</p> <p>Varyantlar: İyi differansiye fetal</p> <p>Müsinöz “kolloid”</p> <p>Müsinöz kist</p> <p>Signet-ring</p> <p>Berrak hücreli</p>	<p>Büyük Hücreli Karsinom</p> <p>Varyantlar: Büyük hücreli nöroendokrin</p> <p>Kombine</p> <p>Bazaloid</p> <p>Lenfoepiteloid benzeri</p> <p>Berrak hücreli</p> <p>Rabdoid fenotipli</p> <p>Karsinoid Tümörler</p> <p>Tipik karsinoid</p> <p>Atipik karsinoid</p>

## **KLİNİK BULGULAR**

Akciğer kanserinde tanı konduğu sırada hastaların % 90'ı semptomatik olup çoğu ileri evrelerdedir. Ortaya çıkan klinik bulgu ve semptomlar tümörün yayılımına ve sekonder etkilerine bağlıdır (22). Akciğer kanserli hastalarda klinik bulgu ve semptomlar 4 ana başlık altında incelenebilir:

**Tümörün lokal büyümesine ve komşu yapılara invazyonuna bağlı belirti ve bulgular (%27) :** Tümörün santral ya da endobronşial büyümesine bağlı öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, hırıltılı solunum, semptomları ortaya çıkarken, periferik yerleşen tümörler asemptomatik olabilir. Yeni başlayan öksürük veya kronik öksürüğün şekil değiştirmesi akciğer kanserlerinin en yaygın görülen semptomu olup, hastaların % 75'inde görülmektedir. Bu semptom özellikle sigara içenlerde dikkatle incelenmelidir. Dispne sıklıkla intratorasik yayılımın işaretidir. Göğüs ağrısı çoğunlukla ağrıya duyarlı intratorasik yapıların invazyonu veya metastatik tutulumla ilgili ortaya çıkabilmektedir. Yine tümörün lokal invazyonuna bağlı olarak sinir sıkışmalarına (rekürren laringeal sinir, frenik sinir, alt brakial pleksus), vasküler tıkanmalara (süperior vena kava süperior sendromu (% 46-75), Pancoast sendromu, horner sendromu, özofagus invazyon veya basısına bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Mukozal lezyonların ülserasyonuna bağlı hemoptizi hastaların % 35-50'sinde oluşabilir. Akciğer periferindeki neoplazmlar daha az semptomatiktir. Tümörün perifere doğru yayılımına bağlı olarak plevra veya göğüs duvarına invazyon sonucu plöritik ağrı (% 8-15), effüzyon, göğüs duvarı ağrısı saptanabilir ve perikardiyal tutulumlara bağlı semptomlar görülebilir. Akciğer kanserli hastaların % 15-35'inde kardiak metastaz da görülebilmektedir. Perikarda ve kalbe tümör uzanımı sonucu perikardial tamponad, aritmi ve konjestif kalp yetmezliği oluşmaktadır. Asemptomatik hastalarda 5 yıllık sağkalım %18 iken, primer tümöre bağlı semptomlarla başvuranlarda %12'dir (13,21,23 ).

**Non-spesifik sistemik semptomlar (%27) :** Anoreksi, ateş, kilo kaybı ve anemi gibi semptomlar görülebilmektedir (24).

**Uzak metastazlara bağlı bulgular (%32) :** Akciğer kanseri santral sinir sistemi, kemikler, karaciğer, lenf nodları, adrenal bezler gibi organlar başta olmak

üzere hemen her yere metastaz yapabilmektedir (25.26). Metastazlar organa spesifik semptomların ortaya çıkmasına yol açmaktadır; beyin metastazına bağlı nörolojik defisitler, kemik metastazına bağlı ağrı ve patolojik kırıklar, karaciğer metastazına bağlı işlev bozukluğu ve ağrı gelişebilmektedir (13).

Bölgesel lenf nodu metastaz insidansı lezyonun yerleşimi ile ilişkilidir. Sağ üst ve orta lob lezyonlarının % 60'ında hiler lenf nodu metastazı gelişmektedir. Alt lob kökenli lezyonlardan hiler lenf nodlarına metastaz yaklaşık % 25'dir. Supraklavikuler lenf nodu tutulumu ise % 2 ile 37 arasında değişmektedir (24).

Akciğer kanserli hastalarda uzak metastaz sıklığı histolojik tipe göre değişir. Yapılan bir çalışma da 662 Akciğer kanserli hasta metastaz yönüyle incelenmiş en fazla metastaz insidansı KHAK'li hastalarda , en düşük risk ise epidermoid karsinomda bulunmuştur (13).

**Paraneoplastik sendromlar:** Bazen tümörün varlığının ilk işareti paraneoplastik sendromlar olabilir. Ayrıca pek çok paraneoplastik sendromda metastatik hastalığı taklit edebilir. Eğer atlanırsa hasta için küratif tedavi yerine palyatif tedaviye karar verilebilir. Örneğin periostit ile birlikte olan hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmak bulgusunun yanı sıra etkilenen kemiklerde ağrı, duyarlılık ve şişmeye yol açmaktadır. Kemik sintigrafisinde kemik metastazları gibi aktivite artışına sebep olmaktadır (13). Akciğer kanserlerinde görülen paraneoplastik sendromlar endokrin, nörolojik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve kutanöz bulguları içermektedir. KHDAK'de hiperkalsemi, nonbakteriyel trombotik endokardit, hiperkoagülabilitate gibi kardiyovasküler ve hematolojik paraneoplastik sendromlar adenokanserlerde ortaya çıkmaktadır (27).

## **TANI YÖNTEMLERİ**

Akciğer kanseri, sıklıkla tümörün lokal veya sistemik etkilerinin neden olduğu semptomların ortaya çıkması sonucunda veya anormal radyolojik görüntülerden şüphelenilmesi ile ortaya çıkmaktadır.

Radyolojik ve klinik bulgular KHAK özelliklerine sahipse balgam sitolojisi, torasentez, ince iğne aspirasyon biopsisi ve transtorasik biyopsi yapılmalıdır. Plevral sıvı sitolojisi negatif ise torakoskopi bir sonraki adımdır. Metastaz olarak düşünülen ekstratorasik soliter kitlesi olan hastalardan İİAB yapılmalı, yaygın hastalığı olan hastalarda tanı için lokalizasyona en uygun ve en güvenli yöntem kullanılmalıdır. Soliter periferik lezyonlar BT ve PET bulguları negatif ise eksizyonel biyopsi uygulanmalı, rezeke edilebilir akciğer kanseri varlığında da lobektomi uygulanmalıdır (28).

#### **Non-invaziv yöntemler :**

Balgam sitolojisi; Santral yerleşimli lezyonlarda ilk olarak kullanılması gereken tanı yöntemi balgam sitolojisidir. Sensitivitesi % 68, spesifitesi % 99'dur (28). Akciğer kanserlerinin çoğu akciğer radyogramları ile tesbit edilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumunu ölçmede sensitif olmadığından diğer noninvaziv ve invaziv tanı yöntemlerine gereksinim bulunmaktadır (29).

Akciğer kanserli hastalarda mediasteninin değerlendirilmesinde ve evrenmesinde en sık kullanılan non invaziv yöntem akciğer bilgisayarlı tomografisidir (BT). Patolojik lenf nodu, lenf nodunun kısa aksının 1 cm üzerinde olması ile tanımlanmaktadır (29). BT, benign hiperplastik lenf nodu ile malign mediastinal lenf nodu ayırımını yapamamaktadır. Bu nedenle, normal boyutta görülen lenf nodlarında % 10-64 oranında mikrometastaz bulunabileceği unutulmamalıdır. Olguların % 25'inde patolojik boyutta lenf nodu olmamasına karşın, ekstratorasik metastaz gelişmektedir. Özellikle adenokarsinom veya büyük hücreli karsinomlarda ekstratorasik metastaz riski yüksek olup, T ve N ile korele değildir. En sık ekstratorasik metastaz bölgeleri beyin, adrenal, kemik ve karaciğerdir. Adrenal lezyonları bu olguların % 2-10'unda mevcut olup, bunların % 50 si benign tanı alır. Kemik ağrısı ve alkalin fosfataz yüksekliği kemik metastazları açısından değerlendirilmelidir (29,30).

Standart Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'ın ne mediastinal ne de hiler lenfadenopati evrelendirmesinde, ne de primer lezyonun T evrelemesinin belirlenmesinde BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak çok düzenli kesit alma

yeteneği ile süperior sulkus tümörleri, aortikopulmoner pencere ve mediastinal - göğüs duvarı - diafragmatik invazyon değerlendirmelerinde BT'ye üstündür (31). Seçilmiş olgular dışında akciğer karsinomu evrelemede MRG rutin olarak kullanılmamaktadır (29).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesi temeline dayanan bir yöntemdir. Tümör hücrelerinde 2-(florin-18)Fluo-2-deoxy-D-glukoz (18-FDG) transportta glukoz ile yarışır. Akciğer tümörü hücreleri artmış yüzey transport proteini sayıları ve non neoplastik hücreler ile kıyaslandığında yüksek orandaki glikolize bağlı olarak artmış glukoz tutulumu gösterirler. Böylece hastalığın kuşulanılmayan bölgelerin veya biyopsi bölgesinin belirlenmesinde yararlı olabilmektedir. Benzer şekilde negatif PET sonucu malignite için daha düşük bir olasılık göstergesidir ve konservatif yaklaşım ile izlemi destekleyebilir. Cerrahi için aday hastaların mediasten değerlendirmesi için PET önerilmektedir (29).

#### **İnvaziv yöntemler:**

Bronkoskopi ve transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsisi santral yerleşimli tümörlerde tanı konulması için kullanılmaktadır. Transtorasik perkutan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivitesi 2 cm üzerindeki lezyonlarda % 95, altındaki lezyonlarda ise % 91'dir. Periferik yerleşimli akciğer lezyonu olan olgularda kullanılmaktadır (28). Mediastinoskopi mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için yapılabilmektedir. Bu yöntemle sağ ve sol paratrakeal lenf nodları pretrakeal lenf nodu anterior subkarinal nodlar değerlendirilirken, posterior subkarinal inferior mediastinal aortikopulmoner pencere ve anterior mediastinal nodlar değerlendirilememektedir (32).

#### **AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME**

Akciğer kanserlerinde tanı anındaki hastalığın evresi yalnızca tedavi seçimine değil, sağkalım hızları üzerine de etki göstermektedir. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1986'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından gözden geçirilip, "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir. Bu sistem 2002'de yeniden modifiye edilmiştir (33).



**Tablo 2.** Akciğer Kanserlerinde TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması

**Primer Tümör (T)**

**Tx:** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

**T0:** Primer tümör belirtisi yok

**Tis:** Karsinom in situ

**T1:** En geniş çap  $\leq 3$  cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (Bronş duvarı ile sınırlı invaziv komponenti olan herhangi bir büyüklükte yüzeysel tümör de dahil)

**T2:** Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması

-En geniş çap  $> 3$  cm,

-Ana bronş invaze ancak karinaya uzaklık  $\geq 2$ cm

-Visseral plevra invazyonu

-Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

**T3:** Herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı, diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

**T4:** Herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar (perikard içinde pulmoner arter / ven), trakea, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodülleri

**Bölgesel Lenf Nodu:**

Nx : Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması

N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3 : Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı

**Uzak Metastaz (M):**

Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

**TNM'ye göre Evreleme**

Okkült karsinom: Tx N0 M0

Evre 0 : Tis N0 M0

Evre IA : T1 N0 M0

Evre IB : T2 N0 M0

EVRE IIA : T1 N1 M0

EVRE IIB : T2 N1 M0; T3 N0 M0

EVRE IIIA : T3 N1 M0; T1-3 N2 M0

EVRE IIIB : T4 N0-3 M0; T1-4 N3 M0

EVRE IV : T1-4 N0-3 M1

---

## **KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ**

KHDAK birbirinden farklı histolojik ve morfolojik alt gruplardan oluştuğu için standart bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve destek tedavilerini kapsayan multimodal tedavi en uygun yaklaşımdır. Genelde tercih edilen yöntem uygulanacak tedavi yöntemini TNM evreleme sistemine göre belirlemektir.

### **Erken evre KHDAK'de tedavi**

Evre I, evre II , Evre IIIA (N2 olmayan) KHDAK hastalıkta genellikle tercih edilen yöntem cerrahi tedavidir, KT primer olarak kullanılmamaktadır. KT-RT kombinasyonu seçilmiş olgularda değerlendirilebilir (34). Erken evre KHDAK'de cerrahi rezeksiyon güvenilir bir girişim olup, post operatif ölüm oranı pnömonektomide % 5-8, lobektomide % 3-5 olarak izlenmiştir (35). Bu evre

hastalıkta, yaşam süresinin primer tümörün boyutuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Erken evre hastalara cerrahi sonrası, hiler ve mediastinal lenf nodu pozitif olanlarda veya cerrahi sınır pozitifliğinde lokal veya uzak metastaz gelişme riski nedeni ile adjuvan KT'e RT eklenebilmektedir. Ancak cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan RT tek başına önerilmemektedir. Dokuz randomize çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde evre I – II hastalarda postoperatif RT ile takip karşılaştırılmış tam sağkalımda %7 azalma saptanmıştır (36). Rezeke evre 3A KHDAK adjuvan cisplatin bazlı KT/RT kombinasyonundan yarar görmektedir (30-31). Evre I veya II olarak düşünülüp, post operatif N2 çıkan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları % 25 olup, preoperatif N2'si bulunanlardan daha yüksek bildirilmiştir. Bu hastalarda cerrahi medikal olarak mümkün değilse, definitif RT programı uygulanabilir. 5 yıllık yaşam oranları yaklaşık % 20 dir. İyi performansla sahip, torakotomi ile rezeksiyonu mümkün olmayan hastalarda RT ile tam yanıt alma olasılığı bulunmaktadır (37). Yetmiş yaş üzerinde 4 cm ve üzeri rezeke edilebilir tümörü olan ancak medikal olarak opere edilemeyecek hastalık varlığında ya da cerrahi reddedenlerde küratif RT ile küratif cerrahi uygulanan benzer yaşlardaki kontrol grubunun 5 yıllık sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (38).

Erken evre KHDAK'de adjuvan platin bazlı kombinasyon tedavileri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (39,40). Bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği metaanalizler sonucunda ölüm riskinde % 13 azalma tespit edilmiştir, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (41). Daha sonraki metaanalizlerde son randomize klinik çalışmaların sonucu da ilave edilmiş ve cisplatin bazlı adjuvan kombinasyon kemoterapisinin ölüm riskinde anlamlı düzeyde bir azalma ve tüm sağkalımda bir iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (42,43).

Erken evre Süperior Sulkus Tümörleri (T3N0M0) olan hastalar rezeksiyon açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir, çünkü lokal invazyon en sık karşılaşılan problemdir. Bu hastalar, rezeke edilebilir ise primer tümör veya göğüs duvarının rezeksiyonu öncesi kemoradyoterapi önerilmektedir. Yalnız RT, RT öncesi / sonrası cerrahi, yalnız cerrahi ile bazı çalışmalarda 5 yıllık sağkalım %20'nin üzerinde olabilmektedir (44).

### **İleri evre KHDAK'de tedavi**

**Evre IIIB:** Tüm hastaların %10-15'inin oluşturmaktadır ve 5 yıllık sağkalım % 3-7'dir (45). Bu evrede hastalar tek başına cerrahiden yarar görmemektedir. Tümör içeren alan ve performans durumuna göre tedavi seçenekleri değerlendirilmektedir. Performans durumu iyi hastalar kombinasyon kemoterapi için adaydır. Kombine KT'nin amacı primer tümörün lokal kontrolünün artırılması ve uzak metastazların azaltılmasıdır. RT ve özellikle cisplatin bazlı KT'nin birlikte kullanıldığı hastalarda yalnız RT ye göre yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir (46). Elli iki randomize klinik çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde cisplatin ile eş zamanlı radyoterapinin uygulanması, tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında ölüm riskinde % 10 azalma sağlamıştır (41).

Aynı lobta satellit nodül nedeni ile T4 olarak değerlendirilen N0-1 hastalarda, uzak organ taraması ve N2 durumu değerlendirilmelidir. Bu hastalara tercih edilen rezeksiyon lobektomidir. Cerrahi, ardından KT uygulanır. Postoperatif metastatik N1-N2 çıkan hastalara tedaviye RT eklenir.

KHDAK semptomatik veya belirgin plevral sıvısı olan hastalarda drenaj sonrası plöredez yapılabilmektedir. Kornofsky performans durumu % 60 ve üzerinde olan hastalara KT, % 60'ın altında olanlara ise destek tedavisi planlanmalıdır. Çok az sıvısı olan hastalarda hemen KT'ye başlanabilir.

**Evre IV (Metastatik evre) :** KHDAK'de karaciğer, kemikler, adrenal, beyin ve karşı akciğer en sık görülen metastaz yerleridir (25,26). Bu hastalarda prognoz oldukça kötü olup, 1 yıllık sağkalım % 30'dir. Bu evrede sağkalımı etkileyen en önemli faktör performans durumudur. Performans düzeyi 0 olan hastalarda 1 yıllık sağkalım % 36 iken, 1 ve 2 olanlarda % 16 ve % 9'dur. Tedavi öncesi kilo kaybı genellikle olumsuz bir faktör olarak kabul edilmektedir. Cinsiyet de bir prognostik faktör olarak kabul edilmiş ve kadınlarda sağkalımın daha iyi olduğu belirtilmiştir. Yaşlılarda daha kötü sonuçların olması yaşı prognostik faktör olarak gündeme getirmektedir (47).

Metastatik KHDAK tedavisinde sıklıkla cisplatin içeren KT rejimleri kullanılmaktadır. Cisplatin bazlı rejimlerde mortalite de belirgin bir azalma (% 27)

tespit edilmiştir. En iyi destek bakım ile sağkalım süresi 4 ay iken, KT alan hastalarda 8 aya ulaşmaktadır. Prospektif randomize bir çalışmada vinorelbin/ cisplatin, vindesin/cisplatin, tek ajan vinorelbinin etkinlikleri araştırılmış, vinorelbin/cisplatin kolunda artmış yanıt oranı ve artmış sağkalım süresi gösterilmiştir (48). Son yıllarda platin bazlı tedavilere taksan ilave edilmesi ile yüksek yanıt oranları, 1 yıllık sağkalım ve semptom palyasyonu sağlanmaktadır (49). Prospektif randomize çalışmada evre IIIB – IV KHDAK hastalarında 4 platin kombinasyonu (cisplatin/ paclitaxel, cisplatin/ gemsitabin, cisplatin/docetaxel, carboplatin/ paclitaxel) karşılaştırılmış hiçbir rejimde yanıt oranı ve sağkalım süresi açısından farklılık izlenmemiştir (50). Evre IV KHDAK olgularında ne kadar süre ile kemoterapi verileceği halen tartışma konusudur, ancak halen önerilen 8 siklustan fazla KT verilmemesi yönündedir. Ayrıca stabil hastalık elde edildikten sonra, tedaviye devam edilmesinin sağkalım yararı bulunmamaktadır. Skuamöz histoloji dışında KHDAK'li hastalarda üçlü tedavinin ikili tedaviye üstünlüğünü gösteren tek çalışma E-4599 çalışmasıdır. Bu çalışmada carboplatin/paclitaxel ile carboplatin/ paclitaxel/ bevacizumab karşılaştırılmış, yanıt oranları (% 10 vs. % 27), progresyona kadar geçen süre (4.5 ay vs. 6.4 ay), ve ortalama sağkalım (10.2 ay vs. 12.5 ay) olarak bulunmuştur (51).

Metastatik KHDAK'de radyoterapi, trakea, özofagus, bronş basısı, kemik ve beyin metastazları, ağrı, vokal kord paralizi, hemoptizi ve vena kava superior sendromu saptanan vakalarda palyasyonda faydalı bulunmuştur (52).

T1-2 N0 hastalarda, soliter beyin metastazı veya sürrenalde tek bir lezyon varsa her iki bölgeye de cerrahi rezeksiyon uygulanır. Kranial metastatektomi sonrasında RT uygulanabilir.

Soliter akciğer metastazında, bu tümörün metastaz mı yoksa ikinci primer tümör mü olduğunu belirleme imkanı olmadığı için; N2 tutulumu yoksa iki ayrı primer tümör gibi düşünülüp hasta operasyona gönderilmelidir. Başlangıçta rezeksiyon edilmiş KHDAK'te soliter pulmoner metastaz gelişmesi nadirdir. Çalışmalar çoğu yeni lezyonun ikinci bir primer tümör olduğunu ve rezeksiyon sonrası uzun dönem sağkalım elde edildiğini göstermiştir (53).

## İLERİ EVRE KHDAK'İNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Literatürde akciğer kanserinin prognostik faktörlerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır (54). KHDAK moleküler ve hücrel orijinleri farklı olan, farklı klinik davranış özelliklerine sahip ve dolayısıyla farklı prognozları olan heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle her bir hasta bazında prognozun belirlenmesi güç olmaktadır. Sağkalım belirlenmesinde önemli bir prognostik faktör olma özelliğini sürdüren hastalığın evresidir. Bunun için TNM evreleme sistemi kullanılarak KHDAK rezektabl hastalık, lokal ileri hastalık ve ileri evre hastalık olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır. İleri evre KHDAK'inde prognostik faktörler (Tablo 3.) tümöre ilişkin ve hastaya ilişkin faktörler olarak ayrılmaktadır (55).

**Tablo 3.** İleri evre KHDAK'de prognostik faktörler

Prognostik faktör	Tümöre ilişkin faktörler	Hastaya ilişkin faktörler
Temel faktörler	Evre	Kilo kaybı
	Hiperkalsemi	Performans durumu
Ek faktörler	VCSS	Yaş
	Anatomik:	Cins
	T,N,evre IIIA vs IIIB, tutulan alan sayısı, plevral efüzyon, KC metastazı	Semptomlar
	Biyokimya:Hgb, LDH, Albumin	Yaşam kalitesi
Yeni faktörler	Biyokimya:	Depresyon durumu
	koagulasyon fak., Proteinüri	CYPIA-1
	Proliferasyonmarkerları:DNA ploidi , S-faz fraksiyonu, Ki-67	
	Diğer:2p/3p'de replikasyon boz, K-ras, p53,c-erb-b2,TPA	

İleri evre KHDAK'de sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler iyi performans durumu, bayan cinsiyet ve 70 yaşın altı olarak tanımlanmıştır. Stanley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, inoperabl 5000 hastada prognostik faktörler incelenmiş, Karnofsky performans durumu, kilo kaybı ve hastalık yayılımının sağ kalımı etkileyen en önemli faktörler olduğu belirtilmiştir (56). Ayrıca hasta yaşının ve tümör diferansiyasyon derecesinin de prognostik önemi bulunmaktadır. LDH düzeyi, mediastinal lenf nodu tutulumu, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, nöron spesifik enolaz düzeyi diğer prognostik faktörler arasında sayılabilir (57). Histopatoloji, tümörün DNA içeriği, perioperatif kan transfüzyonu, grup A kan antijenlerinin kaybı, nöroendokrin farklılaşma, prognozu etkileyen diğer faktörlerdir. Bazı yazarlar epidermoid kanserin diğer histopatolojilerle karşılaştırıldığında, daha uzun yaşam ile birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Pek çok çalışmada adenokarsinom histolojik tipinin sağkalım üzerine olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (58).

### **KHDAK'İNDE BEYİN METASTAZLARI**

Beyin metastazları kanserli hastaların izlemi sırasında sık görülen ve nörolojik hasar nedeniyle hastanın yaşam kalitesini etkileyen en ciddi tablolardan birisidir (2,4). Beyine olan metastazlar tüm beyin tümörleri içinde % 20 lik bir kısım oluşturur.(59) Tüm parankimal beyin metastazlarının büyük kısmını akciğer kanseri oluşturmaktadır. Primer tümör olarak saptanma insidansı % 27-64'tür (60). Tüm kanser hastalarının % 25-35 inde beyin metastazı görülürken, akciğer kanserinde beyin metastazı insidansı ise % 30-50 arasında değişmektedir (61). Hastaların büyük kısmında (% 81) primer tümör tanısı aldıktan sonra, tedavi sürecinde veya izlemleri sırasında metastaz gelişmektedir. Akciğer kanserinde bu süre yaklaşık 6 aydır (62). Cinsine göre ayırım yapıldığında erkeklerdeki beyin metastazlarının % 80'i akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistem tümörlerine bağlı olarak ortaya çıkarken, kadınlardaki metastazların % 80'i meme, akciğer, gastrointestinal sistem tümörleri ve melanomaya bağlı olmaktadır. Beyin metastazının en sık görüldüğü yaş grubu 40-59 yaş arasıdır (63).

Akciğer kanserinde beyin metastazı sıklığı histolojik tipler göre değişir. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise hastalığın teşhisi sırasında % 25-35 görülüp, olguların iki yıl üzerinde yaşayanlarında % 50-% 80 oranında beyin metastazı saptanmaktadır (64). KHDAK beyin metastazlarında en çok görülen histolojik tipin adenokarsinom

olduğu belirtilmektedir. Adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomda skuamöz hücreli karsinomdan daha sıklıkla ve daha kısa zamanda metastaz gelişimi olur (65).

Postmortem çalışmalarda bu oranlar daha yüksek bulunmuştur. Line ve arkadaşlarının 6000 hastalık otopsi çalışmasında (66), beyin metastazı en sık küçük hücreli karsinomda görülürken (% 42), Komaki ve ark çalışmasında adeno ve büyük hücreli karsinom birinci sırayı almıştır (44). Cox beyin metastazı oranlarını yassı epitelyum hücreli karsinomda % 13, KHAK de % 45, adenokarsinomda % 54, büyük hücreli karsinomda % 52 , kombine tiplerde % 25 olarak bildirmektedir (7).

Akciğer kanserli hastalarda beyin tutulumu dolaşımına geçen tümör hücreleri ile genellikle hematojen yolla olmaktadır. Az bir kısmı ise kafatası, bazal foramina ve baş boyun yumuşak dokulardan komşuluk yoluyla yayılır. Beyin metastazları anatomik olarak en sık parankimi (% 75) tutmaktadırlar. Kafatası, dura, leptomeninks tutulumu da gözlenebilir. Parankim metastazlarının dağılımı beyin ağırlığı ve kan akımıyla doğru orantılıdır. Metastazların % 80'ni supratentoryal yerleşimlidir. Genellikle süperfisyal distal arter bölgesinde yerleşim olur. Bu da metastazın arteriyel tümör embolileri sonucu oluştuğunu destekler. Pelvik ve gastrointestinal sistem primeri olan tümörlerde posterior fossa tutulumu daha sıktır. Metastazın loblara göre ayrımında 1. sırayı frontal lob (% 27) tutulumu teşkil etmektedir. Spinal venöz plexus ve vertebral venler yolu ile gerçekleşen serebellum metastazları ise tüm beyin metastazlarının % 16'sını oluşturmaktadır (67-69).

Yapılan çalışmalarda tüm beyin metastazlarının % 53'ünün çoklu metastaz olduğu görülmüştür. Otopsi serilerinde ve MRG gibi daha hassas görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda bu oran daha da yükselmektedir (70). Genel tümör metastazı gelişim mekanizmaları beyin metastazları için de geçerlidir. Beyin metastazları genelde akciğer ve karaciğer gibi metastazlarından sonra ortaya çıkmaktadır (69).

Malign tümörler direk, lenfatik yayılım ve kan yoluyla yayılabilirler. Kan yoluyla metastaz oluşumunda venlerin tümörle invazyonu ve tümör embolisi daha etkilidir. Kanser hücrelerinin birbirlerine yapışma yeteneklerinin azalmasıyla hücreler



dökülmeye başlar ve emboli oluşur. Emboli oluştuktan sonra venöz akım yolu ile kapiller yatakta tutulana kadar ilerler implant oluşturmak için damar duvarına penetre olur. Kan dolaşımına geçen metastaz hücresi tüm organlara yayılır. Organ dağılımını etkileyen faktörün kanser hücrelerinin veya endotel hücrelerinin hücre yüzey özelliklerinin, büyük olasılıkla reseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Beyin dokusunda kan damarı endotel hücresi ile glial hücreler arasında sıkı bağlantılar ve bazal membrandan oluşan bir fizyolojik bariyer mevcuttur. Normalde beyin parankimini koruyucu işlev yapan bu bariyer tümör gelişiminde ve özellikle gliomlarda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların ortadan kalkması, bazal membranın bozulması, glial hücrelerde mitokondrial aktivitede artma gibi değişikliklerle işlevini tam göremez hale gelmektedir (68).

Metastazlı olgularda beyinde dengede olan mekanizmanın bozulmasıyla klinik semptomlar oluşmaktadır. Kitle etkisi ile beyin genişlemekte, BOS dolaşım yolları daralmakta, sonuçta obstrüksiyon ile hidrosefali meydana gelmektedir. Serebrovasküler regülasyonun değişmesi sonucunda da beyin ödemi oluşmaktadır. Kafa içi basıncındaki hızlı değişiklikler, kraniumun bu duruma adapte olamaması nedeniyle kalıcı nörolojik hasar, herniasyon ve ölüm olur. Progressif büyüyen kitle lezyonunun oluşturduğu mekanik basınç etkisi ve herniasyon ile kafa içi basıncı artarken, serebral kan akımı azalır ve böylece vazojenik beyin ödemi meydana gelmektedir. Beyin ödeminde beyindeki sıvı ile beraber iyonlarda da – özellikle sodyum - artış olur. Bu durum hem beyin hücresinde hem de damar endotelinde hasara yol açmakta ve klinikte belli semptomlarla karşımıza çıkmasına neden olmaktadır (69).

Beyin metastazlı hastaların % 90 ında klinik semptom görülür. Olguların çoğunda kafa içi basınç artışı sendromu olarak bilinen KİBAS bulguları (baş ağrısı-bulantı-kusma-papil ödemi) bulunmaktadır. Kafa içi basıncı artışı, kitlenin BOS yollarını tıkayarak oluşturduğu hidrosefalinin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı, konfüzyon, bulantı, kusma, papil ödemi, kranial sinir paralizisi görülebilir. Tümör lokalizasyonuna bağlı motor kusur, ataksi, dizartri, vertigo, epileptik nöbet, duyu kaybı, kişilik değişiklikleri, emosyonel durum değişiklikleri gibi çeşitli nörolojik semptomlar görülebilmekte ve fizik muayene ile tesbit edilebilmektedir (59,62).

Beyin metastazında en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı ya ağrıya duyarlı damarsal yapıların, dura mater, kranial sinirler gibi yapıların direk hasarı veya hidrosefali beyin ödemi sonucu gerilmelere bağlı olarak oluşabilmektedir. Genellikle günün erken saatinde başlar. Kafa içi basıncın artıp-azalmasıyla gün içinde şiddeti değişebilir. Jeneralize veya tümör lokalizasyonuna bağlı tek taraflı olabilir. Beyin metastazında en sık görülen nörolojik bulgu ise üçte ikisinde görülen fokal motor kuvvet kaybı ve üçte birinde görülen hemiparezidir (% 35). Tanı sırasında hastaların % 15-20 sinde görülen fokal veya jeneralize konvülzyon beyin metastazlarında görülen en sık akut başlangıçlı durumdur. Temporal-frontal lop tutulumlarında daha sık rastlanmaktadır. Beyin metastazı görülen hastalarda epileptik nöbet görüldüğü takdirde antikonvülzif tedavi başlanmalıdır (71).

Beyin metastazlı hastalarda klinik durumun standartizasyonu için en çok kullanılan sınıflama; Karnofsky performans statusu (Tablo 4) ve fonksiyonel sınıflamadır (Tablo 5). İlk defa 1968 yılında Order ve ark. tarafından yapılan sınıflama özellikle beyin metastazlarında genel durumu tanımlamak için hastanın entellektüel ve fizik kabiliyetleri temel alınarak yapılmıştır (72). Hastanın tedavi başlangıcındaki performansını belirlemenin sağkallım açısından önemi bulunmaktadır.

**Tablo 4.** Karnofsky performans sınıflaması

100	Normal, ağrı yok, hastalığa bağlı hiçbir belirti yok
90	Normal aktivitesini yapar, minör semptomlar var
80	Normal aktivitede zorlanır, bazı semptom ve bulgular var
70	Kendine bakabilir, normal aktivitesini yapamaz
60	İhtiyaçlarının çoğunu kendisi yapabilir, ama yardım gerekir
50	Belirgin yardıma ihtiyacı var, sık sık tıbbi bakım gerekir
40	Güçsüz , özel bakım ve yardıma ihtiyacı var
30	İleri derecede hastaneye yatma endikasyonu, hayati tehlike var
20	Çok hasta, hospitalizasyon ve aktif destek tedavi gerekir
10	Ölmek üzere, çok ağır dummda

**Tablo 5.** WHO Performans sınıflaması

0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ağır fizik aktiviteleri yerine getirmesi sınırlı, ama ayakta ve hafif işleri yapabiliyor.
2	Ayakta ve kendini idare edebiliyor,fakat bir iş yapması mümkün değil ve ayakta geçirmesi gereken sürenin % 50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Kendini idare etme yeteneği çok sınırlı, ayakta geçirmesi gereken sürenin % 50'den fazlasını yatakta ya da sandalyede geçiriyor
4	Tamamıyla yatağa bağımlı, kendini idare edemiyor

Beyin metastazı tanısı anamnez, fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle konulur. Kanser tanısı olan hastalarda beyin metastazı kliniği verebilecek bir çok benign ve tedavi edilebilir olayın dışlanması için ileri radyolojik görüntüleme gerekmektedir.

Tümör lokalizasyonu, tümör sayısı ve tedavi seçiminde rolü olduğundan radyolojik inceleme çok önemlidir. Günümüzde en çok kullanılan tanısal radyolojik yöntemler beyin BT, MRG'dir. Diğer uygulanabilecek tanı yöntemleri arteriografi, beyin sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisidir (PET). Ancak kesin tanı yöntemi biyopsidir (73). BT ve MRG tanı ve tarama dışında tedaviye yanıtı belirleme, progresyonu saptama ve komplikasyonları değerlendirmede kullanılmaktadır. Hem RT hem cerrahi müdahale için tümör lokalizasyonunun bilinmesi gereklidir. Beyin metastazının BT ve MRG radyografik görünüşleri benzerdir. Genellikle ödemle çevrili halkasal kontrast madde verildiğinde daha net seçilebilen lezyonlardır. BT ile 0.5 cm'in üzerindeki kitlelere çoğunlukla tanı konabilirken, damardan fakir yaygın tümörleri görüntülemek oldukça güçtür. MRG, BT ile tanı konamayan lezyonların ayırıcı tanısını da sağlamaktadır. Özellikle cerrahi düşünülen tek metastazlı olgularda preoperatif dönemde mutlaka MRG çekilmeli ve tedavi planını değiştirebilecek odaklar araştırılmalıdır (60).

Beyin metastazlarında görülen semptom ve bulgular, tüm intrakranial yer kaplayan oluşumlar, metabolik bozukluklar, menenjitis karsinomtozis ve

paraneoplastik sendromlarda da görülebilir. Aynı zamanda beyin metastazlarının radyografik görünümünün de özgül olmadığı her zaman akılda tutulmalıdır. Bu durum enfeksiyon gibi tablolarda da benzer görüntü oluşabildiğinden, özellikle fırsatçı enfeksiyonlara açık kanser hastalarında önemlidir. Prospektif bir çalışmada tek beyin metastazlı 54 olguda histolojik konfirmasyona gidilmiş ve % 11 inde non-neoplastik süreç tesbit edilmiştir. Bu nedenle metastaz dışı bir süreçten şüphe edildiğinde, tanısal biopsi düşünülmelidir (13,60,74)

Beyin metastazı gelişmiş olan hastalarda tedavinin temel amacı nörolojik fonksiyonların maksimal düzeyde korunması, semptomların iyileştirilmesi, progresyonun geciktirilmesi ve kaliteli yaşam süresinin uzatılmasıdır. Tüm beyin metastazlı olgular genel olarak steroid tedavisi ve RT almalıdırlar. Seçilmiş olgularda cerrahi uygulanmalı ve ardından RT eklenmelidir. Kemoterapi ise ancak belirli tümör tiplerinde ve seçilmiş olgularda uygulanabilir (13).

Beyin metastazı tedavisine medikal tedavi ile başlanır. Amaç intrakranial basıncı düşürerek, nörolojik fonksiyonları düzeltmek ve uygulanan radyoterapinin akut yan etkilerini azaltmaktır (69). Steroidler ile hızlı klinik yanıt alınabilir. Yararı hastalarda % 60-75 arasında değişir. Tedavisiz bırakılan hastalarda sağ kalım 1 ay iken, yalnız steroid tedavisiyle 2 aya yükselmiştir. Deksetazon (veya eşdeğer steroid) başlangıç dozu olarak 16-24 mg/gün kullanılmalı ve RT boyunca kullanıma devam edilmelidir. Steroidler hem akut hem de kronik dönemde etkilidir. Fakat yararı geçicidir. Osmotodavi genellikle intrakranial basınç kontrolünde acil olarak kullanılır. Bu amaçla hiperosmolar solüsyonlar ve diüretikler kullanılabilir (69,71).

Beyin metastazına bağlı semptomları olan hastalarda RT palyatif yarar sağlamaktadır. Semptomlarda RT ile olguların % 70- 93'ünde gerileme sağlanır . Ancak bu yanıt tüm olgularda uzun süreli değildir. Altı ay sonra olguların yaklaşık % 20'sinde 1 yıl sonra da % 35'inde semptomlar tekrar ortaya çıkabilmektedir (75).

Primer akciğer lezyonu eksizyonu sonrası soliter beyin metastazı varlığında başka metastaz yoksa beyin lezyonu eksizyonu ve postoperatif beyin ışınlanması ile sağkalım süresi uzamaktadır, yaklaşık 5 yıllık sağkalım % 11 civarındadır (80).

Rezeke edilemeyen beyin metastazları radyocerrahi ile tedavi edilebilir. Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastalara konvansiyonel tüm beyin RT uygulanır. Performans durumu uygun, küçük metastazlı, seçilmiş vakalarda stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir (74,76).

Akciğer kanseri beyin metastazlarında en önemli prognostik faktörler nörolojik fonksiyon sınıflaması ve beyin dışındaki metastazların varlığı olarak ifade edilmektedir (69). KHDAK'de beyin metastazı riski evre ve histoloji ile ilişkilidir. Adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom tanısı alanlarda ve mediastinel lenf nodu tutulumu olanlarda SSS tutulumunun daha sık olduğu gösterilmiştir (66). Bir çalışmada SSS tutulumu skuamöz tümörler için % 6-8 ve skuamöz olmayan tümörler için ise % 18-21 arasında olduğu tesbit edilmiştir (44). ROTG'nun beyin metastazı tedavi şemaları ile ilgili çalışmalarının değerlendirilmesinde iyi prognostik faktörler olarak iyi performans durumu, beyin dışında başka metastaz olmaması, primer tümörün kontrolde olması ve 60 yaşın altında olması gösterilmiştir (24). 1987'de Chicago üniversitesinde yapılan bir çalışmada evre 2-3 adenokarsinomu olan hastalarda nodal tutulum SSS metastazı için önemli bir faktör olarak bulunmuştur. N1 hastalar için N0'lara göre artmış relatif risk 4.26 iken, bu oran N2 hastalarda 5.59 olarak bulunmuştur (77).

Akciğer kanseri dışında, meme kanserli hastalarda da beyin metastazını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Pek çok çalışmada, beyin dışı metastazın varlığı, LDH yüksekliği, lenf nodu tutulumu, beyin metastazı için yüksek prediktif faktör olarak bulunmuştur (78,79).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda hastaların % 40-60'ında hastalık süresince herhangi bir dönemde beyin metastazı gelişmektedir (3). Kombine tedaviler ile sağkalım süresindeki artışlar beyin metastazı sıklığını artmaktadır (4). Bu durum çalışmacıları RT'yi profeksi amacıyla kullanmaya yöneltmiştir(44). KHAK sınırlı evre olgularda tedavi sonrası, tam remisyona ulaşanlarda profektik kranial radyoterapinin beyin metastazı insidansını azalttığını ve bu sayede 3 yılda % 5.4'lük bir sağkalım artışı olduğu gösterilmiştir (80). KHDAK tedavisinde ise Profektik kranial ışınlama'nın rolü daha az tanımlanabilmiştir. Umsawasdi ve ark. (77) elektif

beyin RT alan lokal-ileri KHDAK hastalarında beyin metastazının önemli derecede azaltıldığını göstermişlerdir. RTOG (6) çalışmasında PKI alan hastalarda beyin metastazı oranı % 19 dan % 9'a düştüğü gösterilmiştir. CALBG çalışmasında da PKI alan hastaların hiçbirisinde relaps gelişmediği tespit edilmiştir (81).

Literatürde KHAK ve erken evre KHDAK yapılan çalışmalar ışığında, biz de evre IIIB ve metastatik hastalığı olan KHDAK'li hasta popülasyonumuzda yaşam kalitesini bozan ve sağkalım süresinde kısaltmaya yol açan beyin metastazının ortaya çıkmasına etki eden faktörleri belirlemek amacı ile bu araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PÜTF) Tıbbi Onkoloji bilim dalına Eylül 2005 – Şubat 2008 tarihleri arasında başvuran ileri evre küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısı alan 194 hasta incelendi. Klinik değerlendirmeler retrospektif olarak hastaların dosyalarından yapıldı.

Hasta seçim kriteri olarak; ilk değerlendirmede beyin metastazı olmaması, hastanın histolojik veya sitolojik olarak kanıtlanmış KHDAK tanısını almış olması ve 5 yıldan az olmamak üzere 2. bir kanserin yokluğu alındı. 163 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı. Yaş ortalaması 60 olan olguların 144 tanesi (% 88.4) erkek , 19 tanesi (% 11.6) kadındı.

Çalışmamızın amacı doğrultusunda prognostik faktörler olarak yaş, cinsiyet, performans durumu, sigara içme durumu, primer akciğer tümörünün histolojik tipi, lokalizasyonu, mediastinal lenf nodu tutulumu, ekstrakranial metastazların varlığı, başlangıç tedavisine yanıt ve laboratuvar analizleri (LDH, albümin, Hgb) değerlendirildi.

Performans durumu ilk tanı sırasında WHO nörolojik performans skalası ile (tablo 5) değerlendirildi. Evrelendirme, Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) skalası (tablo 2) ile yapıldı. Tedavi modaliteleri neoadjuvan veya palyatif kemoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi ile destek tedavisi idi. Tüm hastalar, fizik muayene, akciğer direk radyografisi, torakoabdominal BT veya MR ve ekstrakranial metastazları belirleme amaçlı kemik taraması ile takip edildi. Fizik muayene her kür öncesi veya her ay yapıldı. Başlangıç tedavilerine yanıt WHO kriterlerine göre analiz edildi: Tam cevap (CR), parsiyel cevap (PR), stabil hastalık (SD) ve progressif hastalık (PD). Beyin BT taraması ve MR görüntülemesi sadece baş ağrısı, davranış bozuklukları ve motor hasar gibi semptomlar nedeniyle beyin metastazı şüphesi varsa yapıldı. Soliter beyin lezyonunun tedavisi beyin cerrahlarınca cerrahi eksizyonla yapıldı. Çoklu beyin metastazları için tüm beyin radyoterapisi radyasyon onkologları tarafından verildi. Tanı anındaki laboratuvar analizleri (tam kan sayımı ve biyokimya) hasta dosyalarından kaydedildi. Anemi, hemogloblin seviyesinin < 12 mg/dl, yüksek

LDH seviyesi  $LDH \geq 225$  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

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 10.0 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 gözükten 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 arasında farklar log rank testi ile değerlendirildi.



## BULGULAR

Çalışmaya kabul edilme kriterlerimize uyan ileri evre KHDAK'li hastalarımızın sayısı 163'dü. Bu hastalardan 40'ında (% 24.5) beyin metastazı gelişti. 163 KHDAK hastanın demografik özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** KHDAK'li hastaların klinik ve patolojik özellikleri  
Özellikler n (%)

Yaş ortalaması(yıl)	60 ± 10.41
Erkek/ Kadın	144 (% 88.4)/ 19 (% 11.6)
<u>Sigara öyküsü</u>	
Hiç kullanmamış	20 (% 12.3)
Kullanan/ kullanmış olan	143 (% 87.7)
<u>Histolojik alt tip</u>	
Skvamöz	87 (% 53.4)
Adenokarsinom	38 (% 23.3)
Diğerleri	38 (% 23.3)
Performans durumu 0-1/ 2-4	115(% 70.6)/ 48(% 29.4)
Kilo kaybı≥ %10	45 (% 27.6)
Kilo kaybı<%10	118 (% 72.4)
<u>Laboratuvar değerleri</u>	
LDH ≥ 225	73 (% 44.7)
Hgb < 12	68 (% 41.7)
Albümin < 3.5	67 (% 41.1)
<u>Tümörün lokalizasyonu</u>	
Üst-orta lop	112 (% 69.3)
Alt lop	50 (% 30.7)
<u>Ekstrakranial metastaz</u>	
Var / Yok	110 (% 67.5)/ 53 (% 32.5)
<u>N2 lenf nodu tutulumu</u>	
Var / Yok	117 (% 71.7)/ 46 (% 28.3)
<u>Tedavi</u>	
Kemoterapi(KT)	87 (% 53.4)
Radyoterapi(RT)	5 (% 3.0)
Cerrahi(CR)	2 (% 1.3)
KT+RT	22 (% 13.4)
KT+CR	9 (% 5.6)
CR+RT	9 (% 5.6)
KT+RT+CR	8 (% 4.9)
Destek tedavisi	21 (% 12.8)
<u>Tedaviye yanıtı</u>	
Progresyon	57 (% 35.0)
Stabil/regresyon	17 (% 10.4)
Diğerleri	89 (% 54.6)

Hastalarımızın 144'ü (% 88.4) erkek, 19'u (% 11.6) kadın idi. Erkek/kadın oranı 22: 3 idi. Takiplerde beyin metastazı gelişen erkek hasta sayısı 33 (% 22.9) iken, beyin metastazı gelişen kadın hasta sayısı ise 7 (% 36.8) idi. KHDAK'li hastalarda beyin metastazı gelişmesi ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hem univaryant ( $p=0.185$ ), hem de multivaryant analizde ( $p=0.799$ ) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastalarımızın beyin metastazı gelişmesi ile cinsiyetleri arasındaki ilişkiyi gösteren veriler tablo 7'de verilmiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7.** KHAK beyin metastazı gelişmesi ile cinsiyet arasındaki ilişki

<b>CİNS</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>Kadın (n)</b>	7 (36.8)	12 (63.2)	<b>19 (100)</b>
<b>Erkek (n)</b>	33 (22.9)	111 (77.1)	<b>144 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir ( $p = 0.185$ )

Çalışma grubumuzda en genç hastamız 29, en yaşlı hastamız 85 yaşında olup median yaş  $60 \pm 10.41$  idi. Elli beş yaş altında olan 50 tane hastamız (% 30.7) varken 55 yaş ve üzerinde olan 113 hastamız vardı (% 69.3). Beyin metastazı görülen hastaların 13 tanesi 55 yaşın altındayken (% 32.5), 27 tanesi 55 yaşın üzerindediydi (% 67.5). Hastalarımızda beyin metastazının en fazla görüldüğü yaş aralığı 55-65 yaş arası idi (% 40). Çalışma grubumuzda tanı yaşı ile beyin metastazı gelişmesi arasında hem univaryant ( $p=0.773$ ), hemde multivaryant ( $p=0.678$ ) analizde istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hastalarda beyin metastazı gelişmesi ile tanı yaşları arasındaki ilişkiyi gösteren değerler tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile yaş arasındaki ilişki

<b>TANI YAŞI</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>&lt; 55</b>	13 (26)	37 (74.0)	<b>50 (100)</b>
<b>≥ 55</b>	27 (23.9)	86 (76.1)	<b>113 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p = 0.773)

Karnofsky performans durumuna göre olguların büyük çoğunluğu (% 70.6) ECOG 0-1 grubuydu. Performans durumu iyi olan 115 hastanın (% 70.6) 27 tanesinde (% 23.5) beyin metastazı gelişirken, bu oran daha kötü performans durumu olan hastalarda artmaktaydı (n=13, %27.1). Sonuçlar istatistiksel değerlendirmeye alındığında hem univaryant (p=0.626), hem multivaryant (p=0.798) analizde anlamlı bulunmadı (p>0.05). Performans durumlarına göre hastaların beyin metastazı gelişme oranları tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9.** Beyin metastazı gelişmesi ile performans durumuna arasındaki ilişki

<b>ECOG</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>0-1</b>	27 (23.5)	88 (76.5)	<b>115 (100)</b>
<b>2-4</b>	13 (27.1)	35 (72.9)	<b>48 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>23 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p = 0.626)

Hastaların tanı aldıkları andaki laboratuvar analizleri incelendiğinde; LDH değeri yüksek ( $\geq 225$  IU) olan 73 (% 44.7) hasta vardı, bunların 27 (% 37) tanesinde beyin metastazı gelişmişti, beyin metastazı olan 13 hastanın LDH değeri ise 225’in altındaydı (%14.4). Beyin metastazı görülen grubun LDH ortalaması  $321.93 \pm 254$  IU iken, beyin metastazı olmayan grupta LDH ortalaması  $267.89 \pm 68.37$  IU idi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hem univaryant analizde (p=0.001), hem de multivaryant analizde (p=0.004) anlamlıydı (RR=4.53, %95 güven aralığı). Hastaların

tanı anındaki yüksek LDH değeri beyin metastazı gelişmesi açısından prediktif bir değer olarak tespit edildi. LDH değeri ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** KHDAK hastarda beyin metastazı gelişmesi ile LDH arasındaki ilişki

<b>LDH</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>&lt;225</b>	13 (14.4)	77 (85.6)	<b>90 (100)</b>
<b>≥225</b>	27 (37.0)	46 (63.0)	<b>73 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>23 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir (p=0.001)

Çalışmamıza dahil edilen 163 hastanın 68 (% 41.7) tanesinde Hgb değerleri 12 mg/dl'nin altındaydı ve bunların 19 tanesinde (% 27.9) beyin metastazı gelişmişti (tablo 11), yine 67 hastanın albümin değeri referans aralığımız olan 3.5mg/dl'nin altında olarak bulundu (% 41.1). Bunların 20 (% 29.9) tanesinde beyin metastazı gelişmişti (tablo 12). Albümin ve Hgb değerlerine göre beyin metastazı geliştirme açısından sonuçlar değerlendirildiğinde aradaki fark hem univaryant (Hgb için p=0.393, alb için p=0.188), hem de multivaryant analizde (Hgb için p=0.584, alb için p=0.279) istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (p > 0.05). Beyin metastazı gelişmesi ile hastaların tanı anındaki Hgb ve albümin değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren değerler tablo 11 ve 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** KHDAK hastarda beyin metastazı gelişmesi ile Hgb arasındaki ilişki

<b>HGB</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>&lt; 12</b>	19 (27.9)	49 (72.1)	<b>68 (100)</b>
<b>≥ 12</b>	21 (22.1)	74 (77.9)	<b>95 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir (p=0.393)

**Tablo 12.** KHDAK hastarda beyin metastazı gelişmesi ile albümin arasındaki ilişki

<b>ALBÜMİN</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>&lt; 3.5</b>	20 (29.9)	47 (70.1)	<b>67 (100)</b>
<b>≥ 3.5</b>	20 (20.8)	76 (79.2)	<b>96 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir (p=0.188)

Hastaların sigara içme öykülerine bakıldığı zaman, % 87.7'inin (n=143) aktif sigara içicisi olduğu görüldü. Aktif sigara içen 143 kişinin içinde kadınların sayısı oldukça azdı (n=4; % 2.8). Beyin metastazı olan hastalarda sigara içenlerin oranı % 82.5 idi. 7 hastamızda ise sigara içimi olmadığı halde beyin metastazı gelişmişti (% 17.5). Tüm sigara içen hastalarımıza baktığımızda ise sigara içicisi olduğu halde beyin metastazı gelişmeyen 110 hasta vardı (% 76.9). Paket-yıl olarak değerlendirildiğinde ise 40 paket yılın üstünde sigara içenlerde (n=105, % 64.4) % 23.8 oranında beyin metastazı varken, % 76.2'sinde beyin metastazı yoktu. Sigara içme durumu (p=0.246) ve paket yıl sayısı (p=0.771) tek tek univaryant analize alındığında her ikisinde de beyin metastazı geliştirme açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Değişkenler multivaryant analize alınmadan önce birbirleri ile olan ilişkileri değerlendirildiğinde aralarında yakın ilişki tesbit edildiğinden ve bu durum multivaryant analizin sonucunu değiştirebileceğinden beyin metastazı geliştirme ilişkisi daha fazla olan paket yıl hesabı multivaryant analize alınırken, sigara içicisi olup olmadığı multivaryant analize dahil edilmedi (40 paket yıl altı ve hiç sigara içmeyenler tek grup olarak alındı). Ancak multivaryant analizde de (p=0.425) olgularımızdaki sigara içiciliği durumu ile beyin metastazı gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p<0.05). Vakaların sigara içme öyküleri ve beyin metastaz gelişimine etkisi tablo 13'de görülmektedir.

**Tablo 13.** KHDAK hastarda beyin metastazı gelişmesi ile sigara arasındaki ilişki

<b>PAKET YIL</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>&lt; 40</b>	15 (25.9)	43 (74.1)	<b>58 (100)</b>
<b>≥ 40</b>	25 ( 23.8 )	80 (76.2)	<b>105 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>23 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir (p=0.771)

Hastaların tümü KHDAK olup tümörlerin büyük kısmını (n=87 ; %53.4) skuamöz hücreli alt grup oluşturmaktaydı. Adenokarsinom % 23.3 ile ikinci sırada (n=38) gelmekteydi. Histolojik tiplendirmesi belli olmayan 28 tane olgumuz mevcutken, 6 tane büyük hücreli, 2 tane pleomorfik, 1 tane adenoskuamöz, 1 tane de karsinosarkom tanımlı alt tiplerimiz vardı. Histolojik alt tiplere göre beyin metastazı gelişmesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hem univaryant (p=0.790) hem de multivaryant analizde (p=0.440) arada anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi. Çalışmaya alınan 163 KHDAK hastanın beyin metastazı gelişmesi ile histolojik alt tipler arasındaki ilişkiyi gösteren değerler tablo 14’de verilmiştir.

**Tablo 14.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile histopatoloji arasındaki ilişki

<b>PATOLOJİ</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>SKUAMÖZ</b>	17 (19.5)	70 (80.5)	<b>87 (100)</b>
<b>ADENO</b>	11 (28.9)	27 (71.1)	<b>38 (100)</b>
<b>DİĞERLERİ</b>	12 (31.6)	26 (68.4)	<b>38 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163(100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelere aittir (p=0.790)

Olgular kilo kaybına göre değerlendirildiğinde; % 10 dan fazla kilo kaybeden 118 hastadan 38’inde (% 32,2) beyin metastazı gelişirken, kilokayı görülmeyen 45 hastadan sadece ikisinde (% 4.4) beyin metastazı gelişti. Aradaki fark belirgindi ve bu durum istatistiksel açıdan da hem univaryant (p=0.00) hem multivaryant analizde

(RR=12,8 %95 güven aralığı, p=0.032) anlamlı bulundu. Beyin metastazı gelişmesi ve kilo kaybı arasındaki ilişki tablo 15’de görülmektedir.

**Tablo 15.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile kilo kaybı arasındaki ilişki

<b>KİLO KAYBI</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>≥ %10</b>	38 (32.2)	80 (67.8)	<b>118 (100)</b>
<b>&lt; %10 / YOK</b>	2 (4.4)	43 (95.6)	<b>45 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p=0.0001)

Tablo 16’da görüldüğü gibi, olgularımız içinde 113 hastada (% 69.3) primer tümörün lokalizasyonu üst-orta lob veya hiler bölge olarak tesbit edildi. Primer tümörü alt lobta olan 50 hasta vardı (% 30.7). Beyin metastazı olan hastalarda primer tümörü üst-orta lopta olan hasta sayısı % 85 idi. 6 tane hastada ise (% 15) primer tümör alt lopta idi. Olgular analiz edildiğinde beyin metastazı gelişme oranları üst lob yerleşimli primer tümörü olan hastalarda 4.85 kat daha fazla tespit edildi. Bu durum istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulundu (p<0.05). Univaryant (p=0.016) ve multivaryant analizde (p=0.008) primer tümörün yeri ile beyin metastazı arasındaki ilişkiye ait değerler tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile tümörün yeri arasındaki ilişki

<b>PRİMER TÜMÖRÜN YERİ</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>ÜST –ORTA</b>	34 (30.0)	79 (70.0)	<b>113 (100)</b>
<b>ALT LOP</b>	6 (12.0)	44 (88.0)	<b>50 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p=0.016)

163 hasta verilen tedavinin türü, kemoterapi alıp almamaları ve ilk tedaviye verdikleri yanıt yönünden incelendi. Bizim hastalarımıza verilen tedavi şekilleri

şunlardı; 87 hasta sadece KT (% 53.4), 5 hasta sadece RT (% 3.0), 2 hasta sadece cerrahi (% 1.3), 8 hasta cerrahi + KT + RT (% 4.9), 22 hasta KT + RT (% 13.4), 9 hasta cerrahi + RT (% 5.6), 9 hasta cerrahi + KT (% 5.6). 21 hastaya ise çeşitli nedenlerle (tolerans durumu - ek hastalık - mali nedenler) tam destek tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası durumunda progresyon gözlenen 57 hasta vardı ve bu hastaların % 35.1'inde beyin metastazı gelişmişti. Yine beyin metastazı gelişen 40 hastanın % 50'sini progresyonun geliştiği grup oluşturuyordu (n=20). Tedavi sonrasında durumları stabil kalan veya regresyon görülen 4 tane hastada beyin metastazı görülürken diğer grubu çeşitli nedenlerle tedavi sonrası durumu net değerlendirilemeyenler oluşturuyordu. Biz bu çalışmada hastaların KT alıp almamasını (p=0.456) ve platin tabanlı tedavi (p=0.986) ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki ilişkiyi de univaryant analizde inceledik, beyin metastazı gelişmesi açısından anlamlı ilişki yakalayamadık. Ancak aralarındaki yakın ilişki nedeniyle multivaryant analize sadece tedaviye verilen yanıt durumunu dahil ettik. İstatistiksel analiz yapıldığında ise, tedaviye yanıt verme durumu univaryant analizde anlamlı çıkmasına rağmen (p=0.020), multivaryant analizde (p=0.196) beyin metastazı gelişmesi yönünden prediktif değer olarak bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo 17.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile tedaviye cevap arasındaki ilişki

<b>TEDAVİYE YANIT</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>PROGRESYON</b>	20 (35.1)	37 (64.9)	<b>57 (100)</b>
<b>STB/ REGR.</b>	4 (23.5)	13 (76.5)	<b>17 (100)</b>
<b>DİĞERLERİ</b>	16 (18.0)	73 (82.0)	<b>89 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p=0.020)

163 hasta ekstrakranial metastaz varlığı yönünden değerlendirildi. Hastalarımız içinde tanı anında karaciğer metastazı görülme oranı % 25, kemik metastazı % 26, sürrenal metastaz % 22 idi. Diğer metastaz yerlerini yumuşak doku metastazları, perikart, karşı akciğer lobu, retroperitoneal, çöliak lenf nodu metastazları oluşturmaktaydı. Bazı hastalarda birden fazla metastaz saptanmıştır. Tanı anında



karaciğer metastazı olan hastalar ve tanı anında karaciğer metastazı bulunmayan hastalar da beyin metastazı geliştirme açısından istatistiksel olarak incelenmiş ve aradaki fark univaryant analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Tanı anında ekstrakranial metastazı bulunan hastaların % 35.4'ünde olmayanların ise % 1.9'unda beyin metastazı gelişmiştir. Bu durum hem univaryant ( $p=0.00$ ), hem de multivaryant analizde ( $p=0.012$ ) oldukça anlamlıdır (RR = 8,5 % 95 güven aralığı,  $p = 0.014$ ). Tablo 18'de ekstrakraniyal metastaz varlığı ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki ilişki görülmektedir.

**Tablo 18.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile ekstrakranial metastaz arasındaki ilişki

<b>BAŞKA METASTAZ</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>VAR</b>	39 (35.4)	71 (64.5)	<b>110 (100)</b>
<b>YOK</b>	1(1.9)	52 (98.1)	<b>53 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir ( $p=0.00$ )

N2 lenf nodu durumuna göre olgular değerlendirildiğinde lenf nodu tutulumu olan hastalar çoğunlukta idi ( $n=117$  ; %71.7). Bunların 31'inde beyin metastazı görülürken (% 26.5), 86'sında beyin metastazı gelişmemiştir (% 73.5). Beyin metastazı görülen 40 hastanın 31 tanesinde (% 77.5) N2 lenf nodu tutulumu mevcut iken, 9'unda ise N2 lenf nodu tutulumu yoktu (% 22.5). Beyin metastazının varlığı açısından olgular istatistiksel analize alındığı zaman univaryant analizde anlamsız olan ilişki ( $p=0.355$ ), multivaryant analizde anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ( $p=0.065$ ). Ve bu durum istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak önem arz etmektedir. Hastaların N2 lenf nodu tutulumu ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki ilişkisine ait değerler tablo 19'da verilmektedir.

**Tablo 19.** KHDAK beyin metastazı gelişmesi ile lenf nodu arasındaki ilişki

<b>MEDIASTİNAL LENF NODU</b>	<b>Beyin metastazı var n (%)</b>	<b>Beyin metastazı yok n (%)</b>	<b>Total hasta sayısı n (%)</b>
<b>VAR</b>	31 (26.5)	86 (73.5)	<b>117 (100)</b>
<b>YOK</b>	9 (19.6)	37 (80.4)	<b>46 (100)</b>
<b>Total (n)</b>	<b>40 (24.5)</b>	<b>123 (75.5)</b>	<b>163 (100)</b>

Yüzde değerleri satır yüzdelerine aittir (p=0.355)

Univaryant analizde incelenen değerlerden birbiri ile yakın ilişkide olup, multivaryant analizin sonuçlarını etkileyebilecek olan değişkenler multivaryant analize dahil edilmedi. 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.

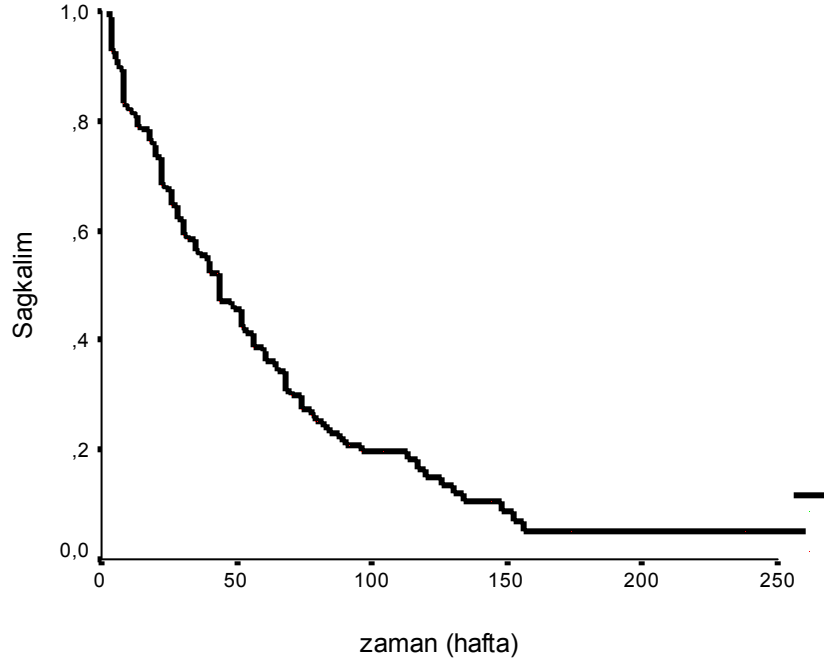
**Tablo 20.** KHDAK tanılı 163 hastada beyin metastazı gelişmesinde etkili prediktif faktörler

<b>Değişkenler</b>	<b>RR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>p değeri</b>
<b>LDH</b>	<b>4,53</b>	<b>1,5-12,8</b>	<b>0.004</b>
<b>primer tümör lokalizasyonu</b>	<b>4,85</b>	<b>1,5-15,5</b>	<b>0.008</b>
<b>Ekstrakranial metastaz varlığı</b>	<b>8.50</b>	<b>1,61-44.7</b>	<b>0.012</b>
<b>Kilo kaybı</b>	<b>12.8</b>	<b>1,25-132</b>	<b>0.032</b>
<b>Lenf nodu tutulumu (N2)</b>	<b>3.15</b>	<b>0,9-10,6</b>	<b>0.065</b>

163 KHDAK hastamızın 114 tanesi ex olmuştu, 49 tanesi ise hala yaşamaktaydı (% 30). 1 yıllık sağ kalım oranımız % 38 idi. Tüm sağ kalım tarihleri hastalara primer akciğer kanseri tanısı konulmasından sonra hastaların ölüm tarihleri veya son izlem tarihleri alınarak değerlendirildi. Bizim tüm hastalarımız içinde; primer KHDAK tanısı konulmasından sonra en az yaşayan hastamız 3 hafta, en uzun yaşayan hastamız ise 260 hafta yaşamıştı. Median yaşama süresi ise  $44 \pm 5.22$  (%95

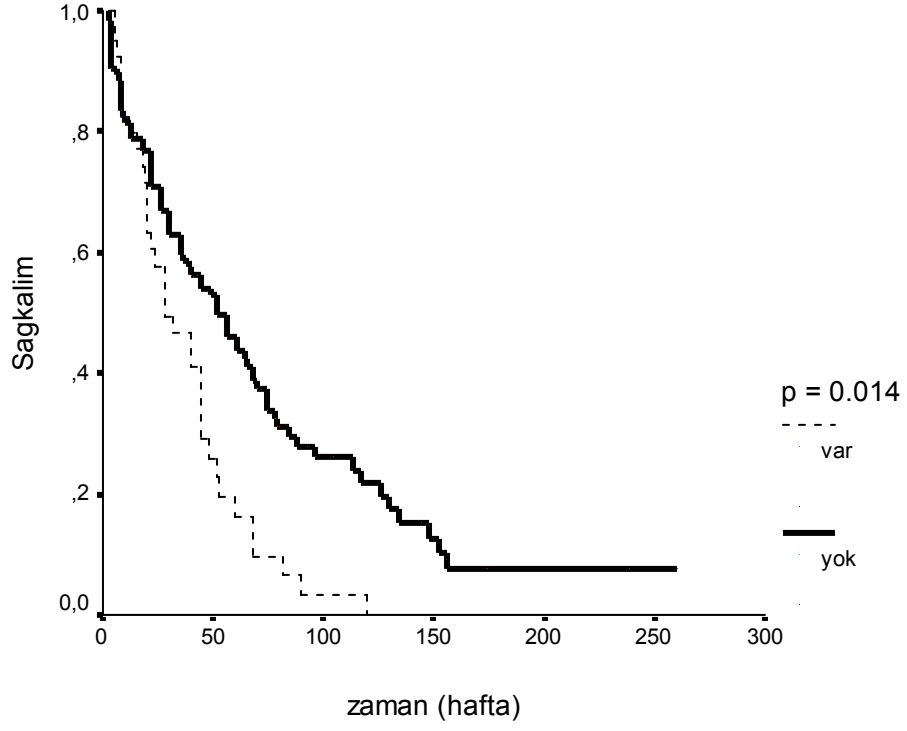
CI 33.77-54.23) hafta idi. Hastalarımızın tümünü kapsayan yaşam eğrisi şekil 1 de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** 163 KHDAK'li hastalarımızın yaşam eğrisi



Beyin metastazı gelişen 40 hastamızın 35 tanesi ex olmuştu (% 87.5), metastazı olan 5 hasta hala yaşamakta idi (% 12.5). Hastalarda beyin metastazı gelişikten sonra median sağ kalım süresi  $28 \pm 7.8$  (%95 CI 12.71-43.29) hafta olarak bulundu. Beyin metastazı gelişen 40 hasta içinde en az yaşayan hasta 2 hafta en çok yaşayan hasta ise 52 hafta yaşamıştı. Beyin metastazı gelişmeyen hastalarımızdan (n=123) 79 (% 64.2)'u ise ex olmuştu, median sağkalım süresi ise  $52 \pm 8.21$  (%95 CI 35.91-68.09) hafta idi. Beyin metastazı olan ve olmayan hastaların tüm yaşam süreleri karşılaştırıldığı zaman aralarında hem klinik hem de istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark çıkıyordu ( $p=0.014$ ). Şekil 2'de KHDAK'li hastalarda beyin metastazı olan ve olmayan hastaların yaşam sürelerinin karşılaştırılması yer almaktadır.

**Şekil 2.** KHDAK'li hastalarda beyin metastazı olan ve olmayan hastaların yaşam sürelerinin karşılaştırılması



## TARTIŞMA

Beyin metastazları, akciğer kanserli olgularda oldukça sık karşılaşılan bir sorun olup, önemli bir morbitide ve mortalite nedenidir (2,4). Hastaların % 40-60'ında hastalık süresince herhangi bir zamanda beyin metastazı geliştiği bilinmektedir. SWOG çalışmasında, KHDAK'li hastalarda oluşan beyin metastazlarının % 39'unun tanı anından 6 ay sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (62). Beyin metastazı geliştikten sonra tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve müdahale edilmeyen olgularda median sağ kalımı yaklaşık 1 aydır (82).

Beyin metastazı gelişimine etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi önemlidir. İyi prognostik faktörlere sahip hastalarda profilaktik kranial ışınlamanın (PKI) beyin metastazını azalttığı veya geciktirdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (44). Çeşitli prognostik faktörlerin anlaşılması, KHDAK'li hastalarda beyin metastazı gelişmesi açısından riskli alt grupların oluşturulmasına ve kimin profilaktik ışın tedavisine ihtiyacı olduğunun karar verilmesine yardımcı olabilmektedir. Biz de kendi çalışma grubumuzdaki beyin metastazı görülen KHDAK'li hastaların klinik özelliklerini inceleyerek beyin metastazı gelişmesinde etkili olabilecek faktörleri araştırdık.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda beyin metastazı gelişme oranı % 25 ile 38 arasında değişmekte olup (83,84), bizim hastalarımızda bu oran % 24.5 idi. Literatürde sunulan değerlere yakın veya daha az oranda bulunması hasta sayımızın az olması, beyin metastazlarını tespit etmede sadece semptom ve nörolojik bulgular ışığında beyin tomografisi istenmesi olabilir. Beyin metastazını tespit edebilmek için, izlem boyunca düzenli olarak beyin tomografisi çekildiği takdirde gerçek oranlara ulaşılabilecektir.

Beyin metastazı gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan bazı çalışmalarda kadın hastalarda beyin metastazı riski daha yüksek bulunmuş (97), bazı çalışmalarda ise cinsiyet ile beyin metastazı gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda da, 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. Kadın

hastalarda beyin metastazı gelişiminin daha fazla oranda görülmesi, histopatolojik olarak adenokarsinom tipinin kadınlarda daha fazla görülmesi ve bu histopatolojik tipin daha agresif seyirli ve metastaz yapma potansiyelinin yüksek olmasından 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 (85-90). Altmış yaştan daha genç hastaların beyin metastazı için yüksek riskte olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (83,86). 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. (91) yaptığı bir çalışmada ise, 60 yaş altının iyi prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür. Son yıllarda, yaşla prognozun ilgisi olmadığı görüşü de yaygınlaşmaktadır (92). Yaşın ilişkili olduğu diğer prognostik faktörlerle yapılan bazı multivaryant analizlerde de prognostik faktör olarak saptanmamış ve yaş tek başına prognostik faktör olarak kabul edilmemiştir (93). Bizim çalışmamızda, yaşın beyin metastazı gelişimi üzerinde prediktif etkisi olduğu gösterilemedi. 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 oran % 23.9'lara düşmekteydi. Yine beyin metastazı görülen 40 hastanın içinde yaşı 55'in altında olanların sayısı oldukça azdı. Sonuçlarımız yaş faktörünün beyin metastazı geliştirme yönünden istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi. Ancak bu durum bizim hasta popülasyonumuzdaki yaş dağılımının dengesizliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Tüm hücre tiplerinde performans durumu tek başına en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur (94,95). Stanley 5000 hastada prognostik faktörleri incelemiş, karnofsky performans durumu (ECOG), kilo kaybı ve hastalık yayılımının beyin metastazını etkileyen en önemli faktörler olduğunu belirtmiştir (56). Diğer yandan, Bajard ve ark. (83) beyin metastazı gelişmesinde performans durumunun bir risk faktörü olamayacağını göstermiştir. Aynı zamanda IASLC, KHDAK için prognostik faktörleri içeren bir konsensus yayınlamış bu raporda performans durumu ve klinik evreyi kesin prognostik faktör olarak göstermiştir (98). RTOG

çalışmalarında da beyin metastazı olan hastalarda en önemli prognostik faktör hastanın performans durumu olarak gösterilmiştir (95). Çalışmalarda hasta performansını belirtmek için ilk defa order ve arkadaşlarının 1968 de tanımladıkları fonksiyonel sınıflama kullanılmıştır (72). İleri evre hastalığı olan çoğu hastada kilo kaybı ve kötü performans durumu gibi genel belirtiler bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da, her ne kadar performans durumu 2-4 olan hastaların beyin metastazında bir artış gözlenirse de, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışma grubumuzdaki hastaların genel performans durumlarının çoğunlukla iyi olması (% 70) ile ilişkili olabileceği gibi hastayı değerlendirirken, performans durumu konusunda daha dikkatli davranılması gerekliliğini de düşündürmektedir.

Tedavi öncesi kilo kaybı ve derecesi beyin metastazını ve sağ kalımı etkileyen önemli faktörlerdendir (94). Bir çalışmada, inoperable KHDAK'li hastalarda beyin metastazını ve sağ kalımı etkileyen en önemli 3 faktör arasında kilo kaybının da olduğu belirtilmiştir (95). Paesman ve arkadaşlarının (97) yaptıkları çalışmada, kilo kaybının performans durumundan sonra gelen en önemli prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür. Biz de kendi hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak her ne kadar performans durumunda bunu gösteremesek de % 10'dan fazla kilo kaybının istatistiksel değerlendirmede beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili bir prediktif faktör olarak bulduk ve sonuçlarımız istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Sigara içiciliğinin akciğer kanseri etyolojisindeki önemli rolü bilinmektedir. Özellikle 20 paket yıldan sonra akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (99). Wynder'in 2668 akciğer kanserli hasta serisinin içinde erkek hastaların % 98.1'i, kadınların % 77'si sigara içmekteydi (100). İstanbul'da Utkaner ve arkadaşlarının (101) çalışmasında akciğer kanserli bayan hastalarda sigara içme oranı % 25 olarak bulunmuştur. Bu bulgular sigara içimiyle akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi açıkça göstermektedir. Literatürde KHDAK tanısı alan hastalarda sigara içimi ile beyin metastazı gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulamadık. Bizim hasta grubumuzda sigara içimi ile beyin metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içen 143 hasta vardı ve bu hastalar tüm KHDAK'li hastalarımızın % 87'sini oluşturuyordu. Beyin metastazı olan hastalarda, sigara içenlerin oranı % 82.5 olarak oldukça yüksek idi. Tüm sigara içen hastalarımızda baktığımızda ise sigara içicisi

olduğu halde beyin metastazı gelişmeyen 110 hasta vardı (% 76.9). Paket-yıl olarak değerlendirildiğinde ise 40 paket yılın altında sigara içenlerde % 23.8 oranında beyin metastazı varken, % 76.2 sinde beyin metastazı yoktu. Sigara içimi ile akciğer kanseri arasında bu kadar yakın ilişki varken, beyin metastazı gelişmesinde bu ilişki görülmemektedir. Biz sigara içenleri şu anda içenler olduğu kadar geçmişte sigara içmiş olanları da aldık. Hastalar sigara içme durumlarına göre değerlendirildiğinde takip dosyaları daha dikkatli tutulur ve geçmişte sigara içenler farklı kategoride sınıflandırılırsa belki beyin metastazı geliştirme riski açısından farklı sonuçlar elde edilebilir.

Lenf nodu tutulumunun beyin metastazı için prediktif bir faktör olduğu pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Jacobs ve arkadaşlarının (83) çalışmasında, hiler lenf nodu tutulumunun 4.2 kat, mediastinel lenf nodu tutulumunun (N2) ise 5.4 kat beyin metastazı riskini, hiçbir lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre arttırdığı ileri sürülmüştür. Ceresoli ve arkadaşlarının (86) yaptığı bir çalışmada, multivaryant analizde 2 cm'in üzerinde klinik olarak büyük mediastinel lenf nodu varlığının beyin metastazı riskini artırdığı saptanmıştır. Gerek Tang ve arkadaşlarının (90) çalışmasında N2 lenf nodlarının varlığı, gerekse Bajard ve arkadaşlarının (83) çalışmasında N2-N3 lenf nodu tutulumunun gösterilmesi KHDAK hastalarının lenf nodu tutulumunun beyin metastazı gelişimi için kötü prognostik faktör olduğunu kesinleştirmiştir. Akciğer kanseri dışında, diğer solid tümörlerde de bölgesel lenf nodu tutulumunun beyin metastazı gelişmesi için bir prediktif faktör olduğu belirtilmiştir. Rynberg ve arkadaşlarının (78) yaptığı bir çalışmada meme kanserli hastalarda lenf nodu tutulumunun beyin metastazı gelişmesi için prediktif faktör olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda literatür bilgilerine yakın olarak beyin metastazı gelişen hastaların % 77'sinde N2 tutulumu vardı ve bu hastaların % 26.5'inde beyin metastazı gelişmişti. Sonuçlar istatistiksel değerlendirmeye alındığı zaman ise anlamlılık derecesine yakın olarak bulundu.

KHADK'lerde histopatolojik alt tiplerin beyin metastazı ile ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, adenokanser alt tipinin beyin metastazı riskini diğer alt tiplere göre arttırdığı gösterilmiştir (102,103). Multivaryant analizlerin uygulandığı Fransız çalışmasında Andre ve ark. (87) tarafından adenokarsinom alt tipinin beyin



metastazı için bir prediktif değer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların yanında Robnett ve arkadaşlarının (103) KHDAK'li hastalarda skuamöz hücreli olmayan alt tipin beyin metastazı gelişimi üzerine prediktif etkisinin güçlü olmadığını bildirmişlerdir. Bajard ve ark. (83) yaptığı çalışmada evre I-III KHDAK'li hastalarda beyin metastazı gelişimini belirleyen faktörler multivaryant analizde incelenmiş, adenokanser alt tipinin beyin metastazı gelişiminde kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Bir İtalyan çalışmada (86) ise skuamöz hücreli karsinom ve skuamöz hücre dışı karsinom karşılaştırılmıştır, ancak patolojinin etkisi gösterilememiştir. Skuamöz hücreli kanser KHDAK'in en sık rastlanan (% 40) histopatolojik alt tipidir (20). Bizim çalışma grubumuzun değerleri de literatüre uygundu. Olgularımızın % 53.4'ünü skuamöz hücreli % 23.3'ünü ise adenokarsinom alt tipi oluşturuyordu. Histolojik tiplendirmesi belli olmayan 28 olgumuz mevcutken, diğer olgularımız 5 büyük hücreli, 2 pleomorfik, 1 adenoskuamöz, 1 karsinosarkom tanıılı idi. Ancak biz bu çalışmada histopatolojik tip ile beyin metastazının ilişkisini tesbit edemedik. Bu durum literatürde beyin metastazı ile genellikle ilişkili olan adeno kanser alt tipinin bizim çalışma grubumuzda sayıca az olmasından ve histopatolojik tiplerin beyin metastazı olan ve olmayan olgularda homojen dağılmıyor olmasından kaynaklanabilir.

Primer tümörün lokalizasyonu, beyin metastazı gelişimine etki eden faktörlerden birisidir. Üst lob yerleşimli tümörlerde sağ kalımın alt lob lokalizasyonlu tümörlerden daha iyi olduğu yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (104). Bizim çalışma grubumuzda primer tümörün lokalizasyonu, alt zonlardan ziyade üst zonlarda yer alıyordu. Beyin metastazı açısından ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde literatürle uyumlu olarak primer tümörü üst lob yerleşimli olan hastalarda beyin metastazı daha fazla görüldü (% 82).

KHDAK'li hastalarda klinik ve patolojik özellikler dışında LDH, albümin ve hemoglobin gibi laboratuvar değerleri de prognostik ve prediktif faktörler olarak araştırılmaktadır. Chatani ve ark. (105) beyin metastazı gelişimini belirleyen faktörleri prospektif randomize bir çalışmada incelemiş, beyin metastazı gelişmesinde rol oynayan en önemli faktörlerden birisinin de LDH seviyesi olduğunu tesbit etmişlerdir. KHDAK'i dışında meme kanserli hastalarda da tanı aldıkları andaki LDH yüksekliğinin beyin metastazı gelişmesine etkili prediktif faktörlerden olduğu ileri

sürülmektedir (78). LDH seviyesi dışında prediktif faktör olarak araştırılan laboratuvar değerleri hgb ve albümin seviyeleridir. Tanı anında albümin seviyesinin düşük bulunmasının bir prognostik faktör olduğu ve sağ kalım süresinin kısalığı ile ilgili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (63,106). Bizim çalışmamızda, laboratuvar değerleri olarak tanı anındaki LDH, albümin ve Hgb değerlerinin beyin metastazı gelişimi üzerine prediktif etkileri araştırıldı. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak hem univaryant hem de multivaryant analizlerde yüksek LDH değerinin beyin metastazı riskini 4.6 kat artırdığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Ancak albümin ve hgb değerlerinin beyin metastazı gelişmesi üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

Robin ve arkadaşlarının (107) çalışmasında tedaviye cevap verme durumu ve beyin dışı metastaz olmaması en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Hoskin ve ark. (91) tedaviye cevap verme, performans durumunun iyi olması, ekstrakranial metastazın olmaması ve yaşı 60'ın altında olmasını iyi prognostik faktörler arasında göstermişlerdir. RTOG çalışmasında primer hastalığın kontrolde olup olmasının prognostik özellik taşıdığı belirtilmiştir (67). Bajard ve arkadaşlarının (83) çalışmasında başlangıç tedavisinin beyin metastazını etkilemediği görülmüştür. Ancak sadece opere edilen hastalarda yapılan alt grup çalışmasında, 62 yaş altında ve N2-N3 lenf nodu tutulumu olanların beyin metastazı için yüksek riskli olduğu bulunmuştur. İtalyan çalışmasında opere olan veya olmayan hastalar arasında beyin metastazı riski açısından fark bulunamamıştır (86). Fransız çalışmasında preoperatif KT'e yanıt beyin metastazı gelişimi için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (87). Bizim hastalarımıza verilen tedavi şekilleri şunlardı; 87 hasta sadece KT, 5 hasta sadece RT, 2 hasta sadece tanı amaçlı cerrahi, 8 hasta cerrahi + KT + RT, 9 hasta cerrahi + RT, 9 hasta cerrahi + KT. Yirmi bir hastaya ise çeşitli nedenlerle (performans durumu - ek hastalık - mali nedenler) kemoterapi veya radyoterapi verilemedi, tam destek tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası durumunda progresyon gözlenen 57 hasta vardı ve bu hastaların % 35'inde beyin metastazı gelişmişti. Yine beyin metastazı gelişen 40 hastanın 20'sinde progresyonun geliştiği görüldü. Tedavi sonrasında durumları stabil kalan veya regresyon görülen 4 hastada beyin metastazı görülürken, diğer grubu çeşitli nedenlerle tedavi sonrası durumu net değerlendirilemeyenler oluşturuyordu. Biz bu çalışmada alınan tedavinin türünün de

beyin metastazı gelişmesindeki rolünü univaryant analizde inceledik ancak tedaviye cevap durumu ile yüksek derecede ilişkili olması nedeniyle beyin metastazı için istatistiksel olarak daha anlamlı olan tedaviye cevap durumu multivaryant analize dahil edilirken, alınan tedavinin cinsi multivaryant analize dahil edilmedi. İstatistiksel analiz yapıldığında ise, tedaviye cevap verme durumu beyin metastazı gelişmesi yönünden prediktif değer olarak bulunmamıştır. Bu durum hastalarımızda uygulanan tedavi protokollerinin çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde beyin metastazı gelişiminde etkili en önemli prognostik faktörler olarak nörolojik performans skoru ve beyin dışındaki metastazların varlığı belirtilmiştir (69). İki çalışmada ekstrakranial metastaz olmaması iyi prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (91,107). Rodrigus ve ark. (108) yaptıkları çalışmada sadece beyin metastazı olan hastaların ekstrakranial metastazı olan hastalara göre daha uzun bir sağ kalıma sahip oldukları rapor edilmiştir. RTOG çalışmasında da beyin dışında metastaz olmaması iyi prognostik faktör olarak bildirilmiştir (95). KHDAK dışında meme kanserli hastalarda beyin metastazını araştıran Ryberg ve Slimane çalışmalarında akciğer metastazının varlığı meme kanserli hastalarda beyin metastazı gelişmesi için yüksek prediktif faktör olarak bulunmuştur (78,79). Bizde çalışmamızda diğer organ metastazlarının beyin metastazına etkisini araştırdık ve literatür bilgilerine uygun olarak ekstrakranial metastaz görülmesinin beyin metastazı gelişmesinde yüksek prediktif faktör olarak tesbit ettik.

Tüm beyin metastazlarının % 40-60 akciğer kanserine bağlı gelişmektedir. Bunların % 50'si progresif beyin metastazı ile kaybedilmektedir (3). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, KHDAK'li hastaların ortalama sağ kalım süresi 6 ay, bir yıllık sağ kalım süresi % 25 olarak bulunmuştur (5). Robnett ve ark. beyin metastazlı KHDAK li olgularda tek metastaz yeri beyin olan hastalarda 6 ay sağ kalım süresi bulmuşlardır (103). Penel ve ark. (109) yaptığı çalışma da 103 gün olarak belirtmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise beyin metastazından sonra ortanca sağ kalım 1.5 ay olup iyi prognostik faktöre sahip hastaların daha uzun yaşadıkları görülmüştür (110). Bir başka çalışmada Robin ve ark. (107) yalnız beyin metastazı olan hastalarda median sağ kalım 2.7 ay, metastaz olmayanlarda ise 9.8 ay

olarak tespit etmişlerdir. Bizim olgularımızda tüm grup içinde 1 yıllık sağ kalım oranı % 38, tüm grup median sağ kalım süresi  $44 \pm 5.22$  hafta iken, beyin metastazı geliştikten sonra ise median sağ kalım  $28 \pm 7.8$  hafta idi. Ve bu sonuçlar literatürle uyumluydu. Gruplar karşılaştırıldığında beyin metastazı görülen grupla beyin metastazı görülmeyen grup arasında tüm sağ kalım açısından klinik ve istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $p = 0.014$ ). Bu durum da literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, literatür bilgisinde ve univaryant analizde önemli olan değişkenler multivaryant analize alındığında, bizim ileri evre KHDAK'li hastalarımızda beyin metastazı gelişimini belirleyen faktörler LDH yüksekliği, primer tümörün üst-orta lob lokalizasyonlu olması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, kilo kaybının olması, mediastinal lenf nodu tutulumu (N2) olarak belirlendi. Beyin metastazı geliştikten sonra tedavi seçeneklerinin sınırlı olması, yaşam süresinin kısa olması ve yaşam kalitesinin kötü olması nedeniyle bu risk faktörlerini taşıyan hastalar beyin metastazı gelişmeden önce profilaktik kraniyal ışınlama gibi tedavi seçenekleri açısından değerlendirilebilir.

## SONUÇ

Beyin metastazları ileri evre KHDAK'li hastalarda oldukça sık görülen ve ciddi sonuçlar doğurabilen bir durumdur. Tanı anında % 4-19, hastalık süresince herhangi bir zamanda ise % 40-60 oranında rastlanabilmektedir. Sistemik ve lokal tedavideki ilerlemeler ile sağ kalım sürelerinin uzamasıyla bu oran daha da artacaktır. Beyin metastazı geliştikten sonra müdahale edilmezse hastaların yaşam süreleri oldukça sınırlıdır. Morbitide ve mortalite üzerinde bu kadar önemli sonuçlar yaratan bu durumun erken tanınması ve önlemler alınması için beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili prediktif değerleri belirlemek gerekir. PKI; sağ kalım üzerinde etkisi gösterilemese de, beyin metastazı geliştirme oranını önemli ölçüde azaltmış ve geciktirmiştir. Bu durum beyin metastazı gelişimi için yüksek risk taşıyan hasta gruplarında daha fazla önem arz etmektedir. Beyin metastazı gelişmesine etkili risk faktörlerinin tanımlanması ile PKI dan fayda görebilecek hasta alt grupları oluşturulabilir. Biz de bu amaçla kendi hasta grubumuzda beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili prediktif özellikleri inceledik. Bizim çalışma grubumuzda beyin metastazının en çok görüldüğü yaş 55-65 arasındaydı, tüm hastalarımız içinde 1 yıllık sağ kalım oranı % 38 idi. 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, PKI için değerlendirilebilir. KHDAK hastalarında beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili prediktif faktörleri değerlendirmek ve daha kesin kararlar vermek için daha geniş kapsamlı fazla sayıda hasta içeren randomize prospektif çalışmalar gereklidir.

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı ileri evre KHDAK hastalarında beyin metastazı gelişmesinde etkili prediktif faktörleri değerlendirmek erken tanı ve önlemler için profiltik tedaviden yarar görebilecek hasta alt grupları oluşumuna katkıda bulunmaktır.

Çalışmada 163 hastanın değerleri retrospektif olarak incelendi. 53 hastada metastatik olmayan (3AN2 ve 3B) ve 110 hastada metastatik hastalık vardı. Baskın patolojik tip skuamöz hücreli karsinomdu (% 53.4). Primer tümörler alt zonlardan ziyade üst zonlarda yer alıyordu (% 69.3). Hastaların % 70 inden fazlasında iyi performans skoru (0-1) vardı. 131 hastaya KT verilmişti. 32 hasta ise hiç KT almadan RT/ cerrahi tedavi/ destek tedavisi veya kombinasyonlarını almıştı. Anemi, yüksek LDH seviyesi ve düşük albümin seviyesi sırasıyla 68 ,73 ve 67 hastada görüldü . Median takip süresi 50 haftaydı genel kümülatif sağ kalım oranı tüm hastalarımız arasında % 30 idi, ve median sağ kalım süresi 30 hafta idi. Beyin metastazı geliştikten sonra median sağ kalım zamanı 8 hafta idi. Takip sırasında beyin metastazı gelişen 40 hasta vardı (% 24.5). Prediktif faktör olarak; LDH, kilo kaybı, primer tümör lokalizasyonu, beyin dışında başka uzak metastazın varlığı tesbit edildi, N2 lenf nodu tutulumu ise anlamlılık sınırına yakın olarak bulundu (tablo 20).

Biz çalışmamızda beyin metastazı gelişimi üzerine etkili prognostik faktörleri kendi hasta popülasyonumuzda belirledik. KHDAK'li hastalarda beyin metastazı gelişmesi üzerine etkili prediktif faktörlerin belirlenmesi ve olumlu prognostik faktörleri olan hastalara Profiltik kranial ışınlama'nın standart tedavi olarak önerilebilmesi için yeterli sayıda hasta ile prospektif randomize çalışmalar gereklidir.

## SUMMARY

The aim of study is to evaluate predictive factors on brain metastases development in NSCLC patients, and to form patient sub groups that will benefit from prophylactic treatment for early diagnosis and preventions.

In our study group squamous cell carcinoma was found as predominant pathologic type of NSCLC (53.4 %). Primary tumors were located predominantly in upper zones (69.3 %) rather than lower zones. More than 70 % of patients had their performance scores (0-1). Chemotherapy was given in 131 patients. 32 patients treated by RT/ surgical treatment/ supplementary therapy or a combination of all of them. Anemia, high levels of LDH and low albumin levels were seen in 68, 73 and 67 patients, respectively. Median follow-up was 50 weeks. Overall survival rate was 30 % among all our patients, with the median survival period of 30 weeks. The survival after the brain metastasis was 8 weeks. 40 patients (24.5 %) developed brain metastases during the follow-up. Weight loss, LDH, localisation of the primary tumor and an extra metastases other than brain were determined as predictive factors of the brain metastases. And N2 lymph node invasion was found to be close to the significance borderline.

We determined the prognostic factors effective on brain metastases occurrence in our patient population. For determining the predictive factors effective on brain metastases development in NSCLC patients and to suggest PCI to patients who have positive prognostic factors, there should be enough number of prospective randomized trials.

## KAYNAKLAR

1. Beckett, WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 1-15.
2. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. 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.
3. Penel N, Birchet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, Lafitte JJ. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. Lung Cancer 2001; 33: 143-154.
4. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 1996; 78: 1781-1788.
5. Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gainet M, Depierre A, Chevalier T, Pujol JL. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. Br J Cancer 2001; 84: 903-909.
6. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, Cooper JD, Silverman J, Clement JA. 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. 1992; 24: 187.
7. Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, Paig C, Yesner R. Cranial irradiation in cancer of the lung in all cell types. JAMA 1981; 245: 469-472.
8. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG Study 7916. Int. J. Radiat Oncol. Biol Phys. 1989; 16: 669-673.
9. Alberts WM. Lung Cancer Guidelines: Introduction. Chest; 2003: 123; 1-6.
10. Türkiye’de kanser vakalarının yaş ve cinse göre dağılımı, T.C Sağlık Bakanlığı, 1999 <http://www.saglik.gov.tr> adresinden 15 şubat 2008 tarihinde ulaşılmıştır.
11. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette Smoking and Lung Cancer in New Mexico. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1110-1113.



12. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*; 2003; 123: 21-49.
13. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer, Principles and Practice of Oncology: Treatment of metastatic cancer*. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 2170-2172 .
14. Taioli E, Wynder EL: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-870.
15. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 551-557.
16. Goodman GE, Omenn GS, Thornquist MD, Lund B, Metch B, Gyls-Colwell I. The Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) to Prevent Lung Cancer in High-Risk Populations: Pilot Study with Cigarette Smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 2: 389-396.
17. Topuz E. *Akciğer Kanseri: Biyoloji, Tanı, Evrelerine ve Tedavi*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayını 1995.
18. Ginsberg RJ, Vokes EB, Raben A. *Principles and practice of Oncology: Non-small cell lung cancer*. 1997; 858-911.
19. Choi NC, carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small cell lung carcinoma: an update. *int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17: 307-310.
20. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
21. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2003; 123: 97-104.
22. Abrams PG, Awam AM. *Non Small Cell Lung Cancer*. Hematology Oncology Clinics of North America: W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990.
23. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting Conditions of 1539 Population-Based Lung Cancer Patients by Cell Type and Stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56: 2107-2111.
24. Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology: Lung Cancer*. Lippincott Company, Philadelphia 1992: 806-836.

25. Cohen S, Hossain SA: Primary Carcinoma of the Lung: A Review of 417 Histologically proved Cases. *Dis Chest* 1966; 49: 67-74.
26. Sause WT, Crowley JJ, Morantz R, Rotman M, Mowry PA, Bouzaglou A, Borst JR, Selin H. Solitary brain metastasis: Results of an RTOG/SWOG protocol evaluation, surgery+RT versus RT alone. *Am J Clin Oncol.* 1990; 13: 427-432.
27. Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS.. Neoplasms of the Thorax: Cancer of the Lung. Holland and Frei (Eds): *Cancer Medicine*, American Cancer Society 6, BC.Decker Inc. Hamilton, London 2002; 28: 1237-1240.
28. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer: the Guidelines. *Chest* 2003; 123: 129-136.
29. Silvestri GA, Tanoue LT, Magolis ML, Barker J, Detterbeck F. The Noninvasive Staging of Non-small Cell of Lung Cancer:The Guidelines. *Chest* 2003; 123: 147-156.
30. Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Müller NL. Bronchogenic carcinoma: Utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 1994; 193: 795-800.
31. Grover FL.The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest* 1994; 106: 391-396.
32. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging: The Gguidelines. *Chest* 2003; 123: 167-175.
33. Lung In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: 167-181.
34. Cameron, RB. *Practical Oncology: Malignancies of the lung*. Appleton & Lange, Connecticut 1994: 189-204.
35. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Lebeau B, Braun D. Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery Compared with Primary Surgery in Resectable Stage I (Except T1N0), II, and IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
36. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. 1998; 352: 257-263.

37. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton W, Perry MC, Carey RW. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy Plus High-dose Radiation Versus Radiation Alone in Stage III Non-small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-945.
38. Noordijk EM, vd Poest Clement E, Hermans J, Wever AM, Leer JW. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiat Oncol* 1988; 13: 83-89.
39. Winton TL, Livingston R, Johnson D, Pepe C, Graham B. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 20 : 1553-1561.
40. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Pignon JP. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
41. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. 1995; *BMJ* 311 (7010): 899-909.
42. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M. Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-small Cell Lung Cancer: Reappraisal with a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-3867.
43. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-1721.
44. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, Garden AS, Cox JD, Maor MH, Guinee VF. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 31-36.
45. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on Treatment of Stage IIIB Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 221-225.
46. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Kirkpatrick A, Barteling H. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-530.

47. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Golbey RB. Frequency and Prognostic Importance of Pretreatment Clinical Characteristics in Patients with Advanced Non-small cell Lung Cancer Treated With Combination Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1604-1614.
48. Weick JK, Crowley J, Natale RB, Hom bl, Rivkin S, Coltman CA, Taylor SA, Livingston RB. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9 : 1157-1162.
49. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, Shyr y, Blance C, Murphy B, Lewis B. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-2060.
50. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
51. Sandler AB, Gray R, Brahmer J. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer JC. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *Clin Oncol* 2005; 23: 2.
52. Miller JI Jr, Phillips TW: Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 190-195; discussion 195-196.
53. Salerno TA, Munro DD, Blundell PE, Chiu RC. Second primary bronchogenic carcinoma: life-table analysis of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1979; 27: 3-6.
54. Mountain CF. Prognostic Implications of the International Staging System for Lung Cancer. *Semin Oncol.* 1988; 15: 236-245.
55. Brundage MD, Davies D, Makillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-1057.
56. Stanley KE. Prognostic Factors for Survival in Patients With Inoperable Lung Cancer. *J. National Cancer Inst.* 1980; 65: 25-32.
57. Debevec M, Bitence M, Vidmar S, Rott T, Orel J, Strojjan P, Kovac V. Postoperative Radiotherapy For Radically Resected N2 nonsmall-cell lung

- Cancer. Lung Cancer 1996; 14: 99-107.
58. Diez M, Torres A, Maestro ML, Ortega MD, Gomez A, Pollan A, Lopez JA, Picarda A, Hernando F, Balibrea JL. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996, 73: 1248-1254.
  59. Turalba CI, EI-Mahdi AM, Peebles WJ. Palliative irradiation of brain metastases. *Acta Radiologica Oncology* 1980; 19: 335-341.
  60. De Angelis LM, Management of brain metastases. *Cancer: Invest.* 1994; 12: 156-165.
  61. Magillan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Knighton R, Ausman JJ. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: Twenty-five years' experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 42: 360-364.
  62. Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Vallieres E, Rusch V, Crowley JJ, Livingston RB, Gandara DR. 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: 2955-2961.
  63. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-Ray Therapy of Cerebral Metastases. *Cancer* 1954; 7: 682-688.
  64. Kwan C, Iyer A, Hall MD, Andrew K, Lee BA, Chung K, Bohen M. Proceeding of the 38th Annual ASTRO Meeting 1022 Stereotactic radiosurgery improves the survival in patients with solitary brain metastases: a reasonable alternative to surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 255.
  65. Sculier JP, Feld R, Evans WK, Deboer K, Shephard FA, Payne DG, Pringle JF. Neurologic Disorders in Patients With Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1987; 60: 2275- 2283.
  66. Line D, Deeley TJ. The necropsy findings in carcinoma of the bronchus. *Br J Dis Chest* 1971; 65: 238-242.
  67. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Philips T, Vasseman T, Byhardt R. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 745-751.
  68. Robbins S T, Kumar V. Neoplasia. *Basic Pathology*; 4th ed. Philadelphia

- saunders company 1987: 232-272.
69. Wright OC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 1993: 2170-2185.
  70. Shehata WM, Hendrickson FR, Hindo WA. Rapid Fractionation Technique and Re-Treatment of Cerebral Metastases by Irradiation. *Cancer* 1974; 34: 257-261.
  71. Coia LR, Aaronson N, Linggood R, Loeffler J, Priestman TJ. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1992; 23: 223-227.
  72. Order SE, Hellman S, Von Essen CF, Kligerman MM. Improvement in Quality of Survival Following Whole-Brain Irradiation for Brain Metastasis. *Radiology* 1968; 91: 149-153.
  73. Potchen EJ, Schonbein WR, Harris GI. Radiologic approaches to the diagnosis of cerebral metastasis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1977; 2: 173-178.
  74. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Madonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322 : 494-500.
  75. Hendrickson F. The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1977; 2: 165-168.
  76. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Koov HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 34-40.
  77. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, Barklet HT Jr, Booser DJ, Chiuten DF, Dhingra HM, Murphy wk, Dixon CL. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984; 2: 253-259.
  78. Ryberg M, Nielsen D, Osterlind K., Andersen PK, Skovsgaard T, Dornernowsky P. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer. A competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*

- 2005; 91: 217-225
79. Slimane K, Andre F, Delaloge S, Dunant A, Perez A, Grenier J, Massard C, Spielman M. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1640-1644.
  80. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
  81. Strauss GM, Herndon DD, Sherman DD, Mathisen DJ, Carey RW, Choi NC, Rege WB. 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: 1237-1244.
  82. Suwinsky R, See SP, Withers R. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int j Radiat Oncol Biol phs* 1998; 40: 797-806.
  83. Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC, Depierre A. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004; 45, 317-323.
  84. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiau MC, Raftopoulos H. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Thoracic Imaging* 2007; 242: 882-888.
  85. Jacobs RH, Awan A, Bitran JD, Hoffman PC, Little AG, Ferguson MK, Weichselbaum R, Golomb HM. Prophylactic Cranial Irradiation in Adenocarcinoma of the Lung: A Possible Role. *Cancer* 1987; 59: 2016-2019.
  86. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, Bolognesi A, Zannini P, Villa E. Brain metastases in Locally Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma after Multimodality Treatment: Risk Factors Analysis. *Cancer* 2002; 95: 605-612.
  87. Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, Girard P, Dujon A, Brouchet L, Brichon PY, Westeel V, Chevalier TL. Patterns of Relapse of N2 Non-small-Cell Lung Carcinoma Patients Treated With Preoperative Chemotherapy: Should Prophylactic Cranial Irradiation Be Reconsidered *Cancer* 2001; 91: 2394-2400.

88. 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: 1344-1349.
89. 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: 2698-2705.
90. Tang SG, Lin FJ, Leung WM. Impact of prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 413-419.
91. Hoskin PJ, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 1990; 19: 111-115..
92. Malcolm M, DeCamp, Jr, Simon Ashiku and Robert Thurer. The Role of Surgery in N2 non-Small Cell Lung Cancer. *Clin cancer research*. 2005;11; 5033-5037
93. Sham JS, Lau WH, Tung Y. Radiotherapy of brain metastases from carcinoma of the bronchus. *Clinical Radiology* 1989; 40: 193-194.
94. Carles. J, Rosell R, Ariza A, Sanchez JJ, Fernandez-Vasain G, Abad A, Barnadas A. Neuroendocrine Differentiation as a Prognostic factor in non small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 10: 209-219.
95. Boucot K, Cooper DA, Weiss W: The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: An Interim Report Basic risk factors of lung cancer in older men. *am. j. epidemiol.* 1961; 54: 363-379. 1972; 95: 4-16
96. Martins SJ, Pereira JR, Rodrigus J. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 453-457.
97. Paesman M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P. 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: 1221-1230.
98. Feld R, Arriagada R, Ball DL, Mattson K, Sorensen JB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer : a consensus report. *Lung Cancer* 1991; 7: 3-5.
99. 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: 366-376.
100. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995; 8: 143-148
  101. Utkaner G, Yılmaz U, Çelikten E, Gürsoy M. Primer Akciğer Kanseri 116 Kadın Olgunun Analizi. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7: 1-9.
  102. Hsiung CY, Leung SW, Wang CJ, Lo SK, Chen HC, Sun LM, Fang FM. The prognostic factors of lung cancer patients with brain metastases treated with radiotherapy. *J Neuro-Oncol* 1998; 36: 71-77.
  103. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson Jjp, 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: 1344-1349.
  104. 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: 221-228.
  105. 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.
  106. Keith B, Vincent M, Stitt L, Tomiak A, Malthaner R, Yu E, Truong P, Inculet R,, Lefcoe M, Dar A, Kocha W, Craig I. 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: 583-587.
  107. Robin E, Bitran JD, Colomb HM, Newman S, Hoffman PC, Desser RK, Demeester TR. Prognostic Factors in Patients with Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma and Brain Metastases. *Cancer* 1982; 49: 1916-1919.
  108. Rodrigus P, Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung cancer* 2001; 32: 129-136.
  109. Penel N, Birchet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, Lafitte JJ. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: 143-154.
  110. Yurdakul A, Halilçolar H, Öztürk C, Tatar T, Karakaya J. Beyin metastazı

bulunan primer akciğer kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler.  
Tüberküloz ve Toraks dergisi 2006; 54: 235-242.