

Senkron Akciğer Kanseri

SYNCHORONOUS LUNG CARCINOMAS

Arif Osman TOKAT*, Adem GÜNGÖR**

* Op.Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Uzm.,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD, Öğr.Üy., ANKARA

Özet

Senkron kanser tanımı, bir organda aynı anda iki farklı kanser saptanması olarak özetlenebilir. Akciğerlerde aynı anda farklı lokalizasyonlarda birden çok pulmoner kanser saptanması durumunda pulmoner senkron kanserden bahsedilir. Oldukça seyrek olarak görülen senkron kanserler tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. Birden fazla kitle ile başvuran olgularda senkron kanser olasılığı akılda tutularak, olgulara cerrahi tedavi şansı verilebilmekte ve medikal tedavi protokollerine göre daha uzun bir sağkalım şansı sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, Senkron kanser, Multipl tümör

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:63-66

Summary

Synchronous tumor is defined as presenting two different tumors at the same time in an organ. Finding more than one primary pulmonary tumors at lung in different lobes or in different sides at the same time mean pulmonary synchronous tumor. Synchronous tumors, which are seen very rarely, takes part 1-2 % of the all pulmonary carcinomas. In cases who have more than one mass, synchronous tumors should be considered; Surgical treatment chance can be given and a longer survival can be achieved than medical treatment protocol.

Key Words: Lung carcinomas, Synchronous Carcinoma, Multiple tumors

T Klin J Med Sci 2003, 23:63-66

Tüm dünyada gelişen teknoloji çerçevesinde hastalıklarla mücadelede yeni ufuklar açılmış ve tüm diğer ölüm sebepleri olduğu gibi akciğer kanseri sebebiyle görülen ölümler de mercek altına yatırılmıştır. Kayıtları güvenilir olan ülkelerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, akciğer kanseri en sık görülen kanser sebepli ölümler arasında yer almaktadır (1,2).

Senkron kanser, bir organda aynı anda iki farklı primer kanser saptanması olarak özetlenebilir. Akciğerde, farklı loblarda yada farklı taraflarda aynı anda iki farklı primer pulmoner kanser saptanması durumunda pulmoner senkron kanserden bahsedilir (1).

Akciğer kanserli hastalarda operabilitenin değerlendirilmesinde özellik gösteren bir problem senkron kanserlere yaklaşımdır. Literatürde en sık meme kanserli olgularda gözlenirken, kanser cerrahisi ve medikal onkolojideki gelişmeler ve tanı yöntemlerindeki ilerlemeye paralel olarak senkron akciğer kanserli olguların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Oldukça seyrek olarak görülen senkron akciğer kanserleri tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi şansı elde edebilen hastalarda beş yıllık sağkalım medikal olarak tedavi edilenlere göre daha uzundur. Bu serilerde senkron

akciğer kanserli olgularda 5 yıllık sağkalım kanserlerin evrelerine göre değişmekle birlikte %0 ile %19 arasında belirtilmektedir (1,3-7).

Solunum yolları epitelinde kaynaklanan akciğer kanseri etiolojisinde sigara ve asbest gibi çevresel faktörlerin etkisi çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış durumdadır (1,8,9). Aynı etkilere maruz bırakılan aynı dokularda benzer değişikliklerin gözlenmesi doğaldır. Buna göre etiolojisinde çevresel faktörlerin rol oynadığı akciğer kanserinin de aynı respiratuar sistemin birden fazla yerinde aynı anda gözlenmesi göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur (1,4,8,9). Bazı serilerde üç yıldan daha uzun yaşayan akciğer kanserli hastaların ikinci primer akciğer kanserine rastlabileceği bildirilmektedir (1,5).

Genetik çalışmaların ilerlemesiyle kanser gelişiminde genetik yatkınlığın rolü olduğunu ortaya konmuştur. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda özellikle p53 genindeki mutasyonların akciğer kanseri gelişiminde riski arttırdığı ve senkron akciğer kanseri gelişimini kolaylaştırdığı yolunda çalışmalar mevcuttur (10-12).

Senkron kanserler ile ilgili kriterler Martini ve Melamed (13) tarafından belirtilmiştir. Buna göre senkron

akciğer kanseri tanısında ilk ve temel kriter kanserlerin aynı anda tespit edilmesidir. Tespit edilen kanserlerin fiziksel olarak birbirinden ayrı olmaları ve histolojik olarak farklı tiplerde olmaları gereklidir. Aynı histolojik tipteki kanserlerde ise ayrı segment veya lob veya akciğerde bulunmaları, birinin karsinoma insitu safhasında veya her ikisinde lenfatik yayılım yapmamış olması ve ekstrapulmoner metastazların bulunmaması gerekmektedir (13).

İlerleyen yıllarla tanı ve tedavi metodlarındaki gelişmelere paralel olarak senkron kanser insidansı artmış ve bu konuda pekçok yayın yapılmıştır. Bir hastada aynı zamanda, radyolojik olarak iki kitle tespit edilmesi durumunda aşağıdaki şartların sağlanması durumunda senkron akciğer kanseri akla gelmelidir.

- Kitlelerin farklı loblarda veya farklı hemitoraksta olması veya birbiri ile ilişkili olmaması
- Kitleler çevresinde satellit nodül olmaması
- Mediastinal patolojik boyutta lenf nodülü olmaması
- Sistem taramalarının temiz olması

Tüm kanserlerde olduğu gibi, akciğer kanserlerinde de olgunun evresini yükselten ve sağkalımı kısaltan en önemli sebeplerden biri yakın ve uzak organ metastazlarıdır. Uzak metastaz durumunda olgu, evre IV kabul edilmekte ve çok büyük olasılıkla cerrahi şansını kaybetmektedir. Bununla birlikte senkron kanser gelişimi dediğimiz durumda aynı akciğerde, karşı akciğerde veya başka bir organda aynı zamanda kanser gelişimi olabilmekte ve bu durum atlanırsa iki ayrı evre I-II kanseri olup, cerrahi şansı olan olgular bu şanstı yoksun bırakılarak kemoterapi programına alınabilmektedirler (1,4,5).

Radyolojik olarak birden fazla kitle ile başvuran olgularda, eğer bu kitlelerin metastaz olduğu konusunda yeterli objektif bulgu yoksa senkron kanser olasılığının düşünülmesi gereklidir. Senkron kanser ihtimalini akılda tutmak, bu tür olguları saptayabilmenin ilk adımı ve dolayısı ile efektif tedavi şansının sunulması demektir. Bu olgularda, lezyonların senkron kanser olduğunun kanıtlanabilmesi için yukarıda belirtilen özelliklerin yanında bizce her iki kitleden de doku biyopsisi yapılması gereklidir (14).

Bronkoskopik olarak dokuya ulaşamıyorsa trans-toraksik yolla alınan doku incelemesi ile tanının kesinleştirilmesine çalışılmalıdır. Kitleye ulaşamayan durumlarda video yardımcı girişimlerle veya torakoskopi ile eğer bunlar da mümkün değilse eksploratris bir mini torakotomi ile biyopsi alınması bile düşünülebilir. Mediastende patolojik lenf nodları bulunan olgularda mediastinoskop yardımı ile biopsi alınıp tanıya gidilebilir

ancak zaten kötü olan senkron kanser olgularında mediastinal yayılım durumunda operasyonun yararı tartışmalıdır. Akciğer dışında senkron kanseri olan primer akciğer kanserli olgularda ise mediastinoskopi tanı amaçlı kullanılabilen bir yöntemdir (6-8,15).

Alınan biyopsiler sonucunda farklı histolojik tiplerdeki malign gelişmeler saptanırsa olgunun teknik ve solunum fonksiyonları yönünden uygun olması durumunda vakit kaybedilmeden operasyonu önerilmektedir. Ancak aynı histolojik türdeki kitlelerde senkron kanser şüphesi varsa ileri patolojik incelemeye tabi tutulmalıdır (7,8,12,16).

Doku antijenlerine karşı spesifik antijenlerin kullanılması ve meydana gelen kompleksin görülür hale getirilmesi esasına dayalı bir teknik olan immunhistokimyasal çalışmalarla pek çok kanser türünün kesin tanısı yapılabilmektedir (17). Aynı türdeki kitlelerin aynı antikör kompleksine reaksiyon vermesi esasına dayanarak senkron tümörleri metastazdan ayırmada yararlanılabilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda oldukça popüler hale gelen flow-sitometrik yöntemlerde senkron kanserlerin tanı amaçlı ile kullanılabilir. Bu teknikte hazırlanan hücre süspansiyonu dedektör içeren bir sistemden geçirilmekte, hücreler ve organelleri tarafından yansıtılan ışınlar elektronik sinyallere çevrilmiştir. Ardından bu sinyaller dijital ortama geçirilerek bilgisayar yardımı ile bir histogram elde edilmektedir. Flow sitometri tekniği sayesinde hücrelerin boyutu, hangi sıklıkta bulunduğu, DNA içeriği ve öploidi durumu, yüzey markerleri ve enzim içeriği tespit edilebilmekte ve farklı tipteki malignitelerin ayrımı yapılabilmektedir (17).

Bir çok yazar kesin tanı konduktan sonra her iki kanserin de ayrı ayrı evrenmesini ve evre II'nin üzerindeki kanserlere cerrahi uygulanmamasını önermektedirler (13,18,19). Bilateral olgularda wedge rezeksiyon ve segmentektomi daha çok tercih edilirken, aynı taraf akciğerdeki kanserler için pek çok seride pnömonektomiye varan cerrahi girişimler uygulanmaktadır (1,3,13,20).

Bu olgulara imkan varsa komplet rezeksiyon yapılmaya çalışılmalıdır. Düşük evreli kanserlerde, özellikle epidermoid karsinomlu olgularda erken cerrahi yaklaşımla, tek akciğer kanserli olgularda ulaşılan sağkalıma yaklaşmak mümkün görünmektedir (20,21).

Senkron akciğer kanserli olgulardaki komplet rezeksiyon sonrası postoperatif sağkalım serileri arasında oldukça geniş bir dağılım göstermektedir. Carey (20) 1993 yılında yayınladığı serisinde toplam 1029 lobektomi ve pnömonektomiye değerlendirmiştir. Tüm seride 24 hastada birden fazla kanser saptanmış ve senkron kanser tanısı ile

rezeksiyon uygulanmıştır. Bu seride beş yıllık sağkalım oranı %6 olarak verilmektedir. Rosengart (5)'in 35 yıllık serisinde bulunan 111 senkron kanserli olguda, bu oran %44'e kadar yükselmektedir. Bu serilerde tüm evrelerdeki vakalar değerlendirmeye alınmıştır.

Evre I ve II olguların değerlendirildiği Pommier (4)'in 3034 akciğer kanserli serisinde, 27 senkron kansere rastlanmış, komplet rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım senkron kanserler için %38 olarak saptanmıştır. Bu seride aynı histolojik tipteki kanserlerde beş yıllık sağkalım %33 iken farklı histolojik tipteki kanserlerde bu oran % 17 olarak tespit edilmiştir.

Van Rens (16), 1970'den 1997 yılına kadar akciğer kanseri sebebiyle rezeksiyon uyguladıkları olgularını, tek kanserli olguları senkron kanserli olgularla karşılaştırarak yayınlamıştır. Tek kanserli 1764 olguya karşılık 85 senkron kanserli olgunun bulunduğu bu seride rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım tek kanserli olgularda %41, senkron kanserli olgularda %19 olarak saptanmıştır. Bu araştırmaya göre evre I senkron kanserli olgu ile evre II tek kanserli olgu arasında sağkalım yönünden belirgin farklılık yokken, evre II senkron kanserli olgularda sağkalım evre IIIA tek kanserli olgulardan anlamlı şekilde daha düşüktür.

Kanser tedavisindeki gelişmeler sayesinde, uzun bir sağ kalım elde edilen veya ilk kanserinin tedavisi kür ile sonuçlanmış olgularda ikinci bir kanserin (metakron kanser) tespit edilebilmesi olasılığı da artmaktadır. Akciğer kanserli olguların, sigara ile ilişkili larenks ve mesane kanseri gibi diğer metakron ve senkron kanserlerle karşımıza çıkması olasılığı vardır. Bu nedenle özellikle T ve N faktörü açısından değerlendirildiğinde T1-2, N0 olgulardaki pulmoner metastaz olarak değerlendirilen ayrı bir kitlenin senkron kanser olma olasılığının akılda tutulması gerektiği kanısındayız.

Genetik ve çevresel faktörler göz önüne alındığında akciğer kanserli olgularda her zaman ikinci bir kanser olması ihtimali vardır. Bu tehlikeden yola çıkılarak tüm kanser olgularında olduğu gibi akciğer kanserlerinde de ileri incelemeler oldukça önem kazanmıştır. Henüz radyolojik olarak görülür hale gelmeden tespit edilen insitu kanserlerde prognoz her zaman daha iyidir. Bu amaçla son yıllarda florosan bronkoskopi uygulanan olgularda düşük evreli kanserlerin yakalanmasının daha kolay olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır (22). Ayrıca pozitron emisyon tomografi yöntemi ile de akciğer ve baş boyun kanserlerinde %100'e ulaşan bir hassasiyet elde edilmiş durumdadır (23).

Bununla birlikte aynı histolojik natürdeki kitlelere yaklaşımda radyolojik ve eldeki patolojik yöntemlerle senkron kanser şartları sağlanması durumunda bile

metastaz olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır. Kanser fizyolojisinde metastaz yapan hücrelerin esas kitlenin tüm özelliklerini bire bir taşıması gerekmediği, hatta bu metastaz yapan hücrelerin daha agresif hücreler olduğu bildirilmektedir (2). Son yıllarda yapılan patolojik çalışmalarda mikst kanserlere daha sık rastlandığı göz önüne alınırsa ne immunhistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelere, ne de flow-sitometrik incelemelere tam olarak itimat etmek mümkün görünmemektedir. Konu ile ilgili yazarların da belirttiği gibi senkron kanserlerle ilgili sağkalım oranlarının aynı evredeki tek kanserli olgulardan daha düşük olması belki de bu serilerdeki atlanmış metastazların sonucu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Adebonojo SA., Mortiz DM, Danby CA.. The results of Modern Surgical Therapy for Multiple Primary Lung Cancers. Chest 1997; 112: 693-701.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Neplasms. In: Basic Pathology. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (ed). 7th edition. Wb Saunders, Philadelphia 2002: 233-98.
3. Pairolero PC, Williams DE, Bergstrahl EJ, et al. Postsurgical evre I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg 1984; 38: 331.
4. Pompier RF, Vetto JT, Lee JT, Jonston KM. Synchronous non-small cell lung cancers. Am J Surg. 1996; 171: 521-4.
5. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multipl primary lung carcinomas: prognosis and treatment. Ann Thorac Surg 1991; 52: 773-9.
6. Kitamura K, Mitsudomi T, Ishidsa T, Kaneko S, Sugimachi K. Adenocarcinoma and squamos cell carcinoma in the same lobe of the lung. Respiration 1991; 58: 226-8.
7. Van Rens MT, Zanen P, Brutel de La Riviere A, Elbers HR, Van Swieten HA, Van Den Bosch JM. Survival in synchoronous vs single lung cancer: upstaging better reflects prognosis. Chest 2000; 118: 952-8.
8. Aydın A, Karadeniz A, Uygun K, Taş Ş, Taş F. Disci R, Topuz E. Multipl primary neoplasms at single instution. Am J Clin Oncol 2000; 23(4): 364-70.
9. Deschamps C, pairolero PC, Trastek VF, Payne WS. Multipl primary lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990; 99: 769-78.
10. Hiroshima K, Toyozaki T, Kohno H, Ohwada H, Fujisawa T. Synchoronous and metachronous lung carcinomas: molecular evidence for multicentricity. Pathol Int 1998; 48(11): 869-76.
11. Shimizu S, Yatabe Y, Koshikawa T, Haruki N, Hatooka S, Shinoda M, Suyama M, Ogawa M, Hamajima N, Ueda R, takahashi T, Mitsudomi T. High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchoronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis. Clin Cancer Res 2000; 6: 3994-9.
12. Matsuzoe D, Hidershima T Ohshima K Kawahara K, Shirakusa T, Kimura A. Discrimination of double primary lung cancer from intrapulmonary metastasis by p53 gene mutation. Br J Cancer 1999; 79: 1549-52.
13. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70:606-12.
14. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufosse C, Bergmans T, Sculier JP, Ninane V. Synchronous roentgenographically occult

- lung carcinoma in patients with resectabl primary lung cancer. Chest 2000; 117: 779-85.
15. Chen EP, Weber CJ, Smith CD, Miller JI Jr. Synchronous presentation of primary non-small cell lung carcinoma and pheochromocytoma. Ann Thorac Surg 2002; 74: 924-6.
 16. Hida T, Ariyoshi Y, Sugiura T, Suyama M, Takahashi T, Ueda R. Synchronous lung cancer presenting with small cell carcinoma and adeno carcinoma. Chest 1993; 104(5): 1602-4.
 17. Rosai J. Special Techniques in Surgical Pathology. In: Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J, ed. 8th edition. Mosby-Year Book. New York 1996; 29-62.
 18. Ferguson MK. Synchronous primary lung cancers. Chest 1993; 103 (4 Suppl): 398-400.
 19. Ferguson MK, DeMeester TR, DesLauriers J, Little AG, Piroux M, Golomb H. Diagnosis and management of Synchronous lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89: 378-85.
 20. Carey FA, Donnely SC, Walker WS, Cameron EWJ, Lamb D. Synchronous primary lung cancers: Prevalance in surgical material and clinical implications. Thorax 1993; 48: 344-6.
 21. Colomer EJ, Molina JC, Aguilar X, Magarolas M, Mayayo E, Richard C. Synchoronous multiple primary cancer of the lung: A rare association of small cell carcinoma as the main tumor plus epidermoid carcinoma. Arch Bronconeumol 1999; 35(5): 245-7.
 22. Van Rens MT, Schramel FM, Elbers JR, Lammers JW. The clinical value of imeging fluorecence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. Lung Cancer 2001; 32: 13-8.
 23. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 703-8.
-
- Geliş Tarihi:** 15.04.2002
- Yazışma Adresi:** Dr.Arif Osman TOKAT
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği,
ANKARA