

## Yirmi Yaşında Hiperkalsemi ile Seyreden Yassı Epitel Hücreli Bronş Ca Olgusu

Dane Ediger\*, Melek Atabey\*, Mehmet Karadağ\*, R. Oktay Gözü\*, Nihat Özyardımcı\*

### ÖZET

Literatürde 30 yaşın altında görülen akciğer kanseri olgusuna çok az rastlanmaktadır. Genellikle bayanlarda ve sigara içimi ile ilişkisiz olan bu yaş grubu kanserlerde prognozun daha kötü olduğunu belirtenlerin yanısıra prognoz yönünden ileriyiş akciğer kanserine benzediği de söylenmektedir.

Hızlı kilo kaybı, aşırı bir hiperkalsemi ile seyredip çok hızlı progresyon gösteren yassı epitel hücreli bronş ca olgusu bu yaş grubunda nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

Yirmi yaşında kadın hasta iştahsızlık, kilo kaybı, nefes darlığı ve sol yan ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Serum kalsiyum değeri: 17.9 mg/dl saptanan hastada tüm tetkiklere rağmen kanı konulamadı. Genel durumu gitgide kötüleşen hasta yatıştan 1,5 ay sonra kaybedildi. Postmortem sol ve sağ akciğerden yapılan biyopsi, yassı epitel hücreli karsinoma olarak raporlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Genç hasta, akciğer kanseri, hiperkalsemi

### SUMMARY

#### A Case of 20 Years Old Patient Diagnosed Squamous Cell Lung Ca With Hypercalcemia

There have been few reports in the literature concerned with the incidence of bronchogenic carcinoma in young patients. Some have suggested that the clinical behaviour of lung cancer in young patients is more aggressive than in elder patients.

Because of rarely occurrence, we presented a young female diagnosed squamous cell lung ca with progressive weight loss and hypercalcemia.

**Key Words:** Young patient, lung cancer, hypercalcemia

Akciğer kanserleri kanser ölümleri içinde en sık görülen ölüm nedenidir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Sigara içimi ile yakın ilgisi olan akciğer kanseri kon yıllarda sigara kullanımının artışına paralel olarak kadınlarda da sık görülmeye başlanmıştır (1).

Bu malignite genellikle 50 yaşın üzerindeki sigara içicilerde yaygın olsa da nadiren 30-40'lı yaşlardaki hastalarda da görülebilmektedir. Akciğer kanseri nedeniyle ölen 500 olgudan ancak % 4.4'ünün 39 yaşın altında olduğu bildirilmiştir. Az sayıda olan verilere göre genç hastalarda bronkojenik kanserlerin klinik seyrinin yaşlı olgulardan daha agresif olduğu vurgulanmaktadır (1).

### OLGU

NÖ, 20 yaşında kadın hasta olup iştahsızlık ve kilo kaybı yakınmaları nedeniyle anoreksiya nervoza ön tanısıyla psikiyatri kliniğinde yatırılmıştı. Burada izlenirken öksürük, balgam tükürme, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi solunum sistemi yakınmaları gelişmesi üzerine Göğüs Hastalıkları ve Tb. Kliniği'ne alındı. Öyküsünde 6 aydır katı gıdaları yutma güçlüğü tanımlayan hastaya bu nedenle baryumlu özefagus pasaj grafisi, boyun ve toraks tomografisi çekilmiş ancak özefagus ve akciğerde bir patoloji saptanmamış. Üç hafta önce başlayan şiddetli iştahsızlık ve bir ayda 10 kg kadar kilo kaybı olan hastada psikiyatri kliniğinde yatarken eforla nefes darlığı, öksürük, sarı renkte balgam tükürme ve sol yan ağrısı gelişmişti, hemoptizi tanımlamıyordu.

Herhangi bir işte çalışmayan hastanın iki paket-yıl sigara içme öyküsü vardı. Soygeçmişinde belirgin bir özellik yoktu.

## **FİZİK MUAYENE**

Genel durumu orta, apatik, soluk, mukozaları kuru, kaşektik görünümdeydi. Tiroit palpable idi ve çomak parmak saptandı. Ateş: 370C, solunum sayısı 29/dak. Ölçüldü. Solunum sistemi muayenesinde sol hemitoraks solunuma katılmıyordu, solda vibrasyon torasik alınmadı. Solda skapula altından itibaren matite alındı, oskültasyonda solda solunum sesleri duyulamadı. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Göz dibi incelemesi normaldi.

## **LABORATUVAR**

Hemogramında lökosit: 14 200 /mm<sup>3</sup>, Hb: 10,5 g/d, sedimentasyon: 63 mm/1 saat, serum kalsiyum: 17,9 mg/dl ( ), potasyum: 4.2 Meq/l, fosfor: 3.33 mg/dl olarak saptandı. Diğer rutin laboratuvar değerlerinde patoloji saptanmadı.

Arter kan gazları PaO<sub>2</sub>: 48,5 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 59,3 mmHg, pH: 7,4, SaO<sub>2</sub>: %85,7 idi. Serum parathormon düzeyi, 1,93 pg/ml (Ø) saptanırken idrar kalsiyum düzeyi normal sınırlardaydı. CRP: 2,47 mg/dl, romatoid faktör (-), brusella aglütinasyonu (-), serum immünglobülin düzeyleri normal sınırlardaydı.

Otoantikolar (Anti-Ro, anti-La, anti-tiroit, anti Scl-70, anti RNP, antinükleer antikor, c-ANCA) negatif bulundu. Direkt coombs (-), protrombin zamanı, aPTT ve INR normaldi. Serum protein elektroforezinde alfa-1, alfa-2 ve gamma globülinlerde hafif yükseklik ve albümin değerlerinde düşüş saptandı. Total eozinofili normal sınırlardaydı. Atipik pnömoni etkenleri yönünden serolojik testler negatif saptandı. Balgamda ve idrarda AARB (-) saptandı. PPD: 0 mm idi. Tiroit hormonları, serum kalsitonin düzeyi v etümör belirteçleri normal sınırlardaydı.

## **RADYOLOJİK İNCELEME**

Hastanın kliniğe yatış PA akciğer grafisinde sol kostodiyafragmatik sinüs kapalı, solda alt zonda 3x4 cm boyutlarında, orta ve üst zonda midklaviküler hat üzerinde 0,5x1 cm boyutlarında üç ayrı heterojen dansite artımı saptandı (Resim 1).

Yapılan toraks BT'de sol akciğer alt lob posterobazal segmentte yaklaşık 1,5 cm çapında kavite lezyonu sol akciğer alt lob apikal ve posterobazal segment düzeylerinde plevrada lobüle kontürlü kalınlaşmalar ve sıvı lokülasyonları mevcuttu. Sol pleural aralıkta az miktarda serbest sıvı saptandı. Sol karotis komşuluğund anekroze lenfadenomegali ile uyumlu olduğu düşünülen hipodens lezyonlar mevcuttu (Resim 2, 3, 4).

Krniaial abdominopelvik BT ile kemik sintigrafisi normal olarak saptandı.

## **KLİNİK SEYİR**

Altı aydır devam eden yutma güçlüğüne iştahsızlık, son 1 ayda 10 kg kadar kilo kaybının eklenmesi, serum kalsiyum düzeyinde aşırı yükselmeye karşın serum fosforunun normal sınırlarda kalması v esedimentasyon artışı saptanan hastada genç olmasına rağmen hiperkalseminin maligniteye bağlı olabileceği (paraneoplastik sendrom) düşünüldü. Hasta yoğun bakım şartlarında tetkik ve tedaviye alındı.

Hastaya öncelikle hiperkalsemi için semptomatik olarak 6000 ml/gün izotonik sıvı verildi ve fruosemid uygulandı. Bu tedaviye ilaveten pamidronat 90 mg i.v. ve metil prednisolon 80 mg i.v. uygulandı. Tedavinin 4. gününde serum kalsiyum düzeyi 9,4 mg/dl düzeyine düştü.

Akciğerdeki radyolojik bulguların hastane kökenli bir infeksiyöz etyolojiye bağlı olabileceği düşünülerek antifungal, antipseudomonal kombine antibiyotik tedavisi başlandı.

Yapılan fleksibl fiberoptik bronkoskopide; her iki bronş ağacı mukotzasında ödem, hiperemi ve sekresyon izlendi. Solda alt lob apikal segment ağzından pürülan sekresyon gelmekteydi. Alınan bronş biyopsisi ve bronş lavajı örneklerinde malignite lehine histopatolojik bulgu elde edilmedi. Solda plörezisi olan hastaya genel durumu uygun olmadığı için pleural biyopsi yapılamadı. Soldan yapılan torasentezle alınan serohemorajik sıvının sitolojik incelemesi benign özellikteydi, AARB (-) saptandı, kültürde üreme olmadı.

Son 6 aydır disfaji tanımlayan hastaya bu nedenle üst gastrointestinal endoskopi de planlandı ancak genel durumu kötü olması nedeniyle yapılamadı. Disfajiye neden olabilecek kollajen doku hastalığı yönünden herhangi bir klinik bulgu veya laboratuvar sonuç elde edilemedi.

Destek tedavilere rağmen genel durumu kötüleşen hastada ani inspiratuvar stridor gelişmesi üzerine acil olarak trakeostomi açıldı. Muayenede bilateral vokal kord paralizi saptandı. Etiyolojiye yönelik ileri araştırmada boyun manyetik rezonans görüntülemesinde (MR) üst mediasten düzeyinden geçen kesitlerde sol plevrayı çevreleyen yaygın intensite değişiklikleri saptandı. Sol internal juguler ven akımında yavaşlama saptandı. Doppler US'da sağ juguler ven çapında artma ve sağda subklavian ven proksimalinde tromboz mevcuttu. Sol juguler ven ve subklavian ven içerisinde akım izlenemedi. İlerleyen dönemde sol gözde Horner Sendromu gelişti.

Yatışın 1. ayında çekilen kontrol PA akciğer grafisinde sol sinüs kapalı idi ve sol hemitoraksta yaygın homojen dansite artışı izlendi (Resim 5).

Kontrol toraks BT'de ise sol akciğer tama yakın, sağ akciğerde ise alt ve orta loblarda atelaktazik görünüm mevcuttu. Bilateral plevral effüzyon ve perikardial effüzyon, sol paratrakeal alanda konglomere şekilde, abdominal kesitlerde lenfadenopatiler (LAP) saptandı (Resim 6, 7, 8).

Mediastinal ve intraabdominal LAP varlığı nedeniyle hematolojik bir malignite olabileceği düşünülerek yapılan k emik iliği aspirasyon biyopsisinde herhangi bir patoloji saptanmadı, normosellüler nondiyagnostik olarak değerlendirildi. Son dönemde gelişen aksiller LAP'den ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde de tanı için yeterli materyal elde edilemedi.

Kesin tanı konulamayan ve klinik durumu giderek bozulan hastada hipotansiyon sonrası kardiyopulmoner arrest gelişti. Uygulanan resüsitasyona kardiyak yanıt alınması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. İki gün mekanik solunum desteği ile izlendi ancak tekrar kardiyak arrest gelişen hasta kurtarılamadı ve eksitus oldu.

## **TANI**

Postmortem her iki akciğerden yapılan transkütan iğne biyopsilerinde histopatolojik olarak yassı epitel hücreli bronş karsinomu raporlandı. (Biyopsi No: B011921-99).

## **TARTIŞMA**

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden biri olup insidansı her iki cinste de artış göstermektedir. Özellikle 50 yaşın üzerindeki sigara içen erkekleri etkileyen akciğer kanseri 30-40'lı yaşlarındaki hastalarda daha nadir görülmektedir (1).

Genç yaşlarda görülen bronş karsinomlarının tipik özelliklerini tanımlamayı amaçlayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlar genelde 45 yaş altı akciğer kanserlerinin özelliklerini vermekle beraber bazılarında 30 yaş altı bronş ca olguları hakkında da veri mevcuttur (2). Literatüre baktığımızda bronş ca olgularının % 1-6'sının 40 yaş altında olduğu bildirilmektedir (3). Bronş ca tanısı olan 26 olguluk bir seride yaş aralığı 18-29 olan <30 yaş olgular ise tüm grubun % 8'ini oluşturmaktadır (2).

Ülkemizdeki verilere baktığımızda değişik serilerde genç olgular tüm bronş kanserlerine oranlandığında 26-45 yaş arası % 11,4, <45 yaş % 13,4 <40 yaş olgular ise % 3,7 gibi oranlarda bildirilmiştir (4,5,6).

Bronş ca genellikle orta-ileri yaş erkeklerde görülmekle birlikte genç olgularda kadın hasta oranının arttığı dikkati çekmektedir. Genç yaş bronş ca olgularında baskın olan cinsiyet açısından farklı veriler mevcuttur. Bu farklar, kabul edilen yaş sınırına bağlı olabilir. Kırk beş yaş sınır olan 178 olguluk bir seride yaşlı ve genç grup arasında cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunmazken (3), 30 yaş altı bir bronş ca serisinde kadın hastalar % 62 oranında saptanmış olup, bu oran diğer yaş gruplarına göre dikkat çekici şekilde yüksektir (2). Yine 1069 olguluk seride 45 yaş üzerinde erkek: kadın oranı 2,7:1 iken 45 yaş altı grupta 1:1 saptanmıştır (1). Sonuçta 30-40 ya da 45 yaş alt serilerde erkek: kadın oranlarının yaşlı serilere göre daha düşük olduğunu görmekteyiz (1,2,7). Henüz 20 yaşında olan olgumuz da az sayıda raporlanmış olan 30 veya 40 yaş altı akciğer kanseri olgularına benzer şekilde kadın cinsteydi.

Histolojik tip yönünden bakıldığında genç akciğer kanseri olgularında adenokarsinom en sık rastlanan hücre tipi olup bronş gland ca veya karsinoid tm gibi düşük grade'li tümörler daha sık görülmüştür (1,2,3,7). Yassı epitel hücreli bronş ca bu yaş grubunda daha seyrek görülmektedir (3). Sigara kullanımıyla ilişkili olan yassı epitel hücreli ca'nın genç olgularda daha az rastlanması gençlerde sigara kullanım süresinin daha kısa oluşuna bağlanmaktadır (2).

Sigara içimi yönünden sorgulandığında genç ve yaşlı bronş ca grupları arasında anlamlı fark bulamayan seriler (3,7) olmakla birlikte, genç bronş ca'larda sigara içim oranı ve içim sürelerini diğer yaş gruplarından anlamlı derecede düşük saptayan çalışmalar da vardır (1,2). Bu sonuçlar genç olgularda sigara dışında tanımlanamamış çevresel veya genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (2). Baltimore'de yapılan bir araştırmada şehir hakkında son beş yıldaki 40 yaş altı bronş ca insidansının bir önceki 5 yıla göre anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Burada genç bronş ca olgularının beşte birinde uyuşturucu madde kullanım öyküsü varlığına da dikkat çekilmiştir (8).

Düşüncemize göre genç olgularda kadın oranının daha yüksek olması; sigara içim oranının daha düşük oluşunu ve buna bağlı olarak da histolojik olarak adenokarsinomun daha sık görülmesini açıklayabilmektedir. Yassı epitel hücreli ca tanısı olan olgumuz kadın olmakla birlikte iki paket-yıl süre ile sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Genç bronş ca olgularda tutulum lokalizasyonu yönünden farklı bir eğilim saptanamayan serilerin yanında (2) alt lobları tutma eğiliminde olduğunu bildiren yayınlar da vardır (3).

Gençlerde görülen bronş ca'nın prognozu konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Bazı sonuçlar daha kötü bir prognozu olduğunu gösterirken, diğer bir çalışmada yaşlı hastalarla benzer sağkalım oranları bildirilmiştir (3). Tanı konulduğu andaki evreleme yönünden bakıldığında ise <30 yaş olguların genellikle daha erken evrelerde yakalandığını ve buna bağlı olarak da sağkalım oranlarını diğer yaş gruplarına daha iyi olduğunu öne süren sonuçlar vardır (2). Diğer yandan, genç olgularda tanı sırasında ilerlemiş hastalık insidansının daha fazla olduğu ve buna bağlı olarak da sağkalım oranının düşük olduğu da bildirilmiştir (3,7). Genç olgularda sağkalım oranının az oluşu daha kötü prognoza sahip adenokarsinomun sık görülmesi veya bu olgulara daha agresif kemoterapi ve radyoterapi protokollerinin uygulanması ile de açıklanmaktadır (3).

Sonuç olarak genellikle akciğer kanserinin gençlerde daha kötü prognozla seyrettiğine inanılmaktadır (9,10). Semptomatoloji yönünden bakıldığında ise kırkbeş yaş altındaki bronş ca olgularında göğüs, omuz ağrısı, ateş ve nörolojik semptomların yaşlı gruba göre daha sık görüldüğü (3) ve semptom süresinin uzun olduğu (7) bildirilmiştir.

Olgumuz genç yaşta olması nedeniyle araştırmalarımızı akciğer dışı organ malignitelerine yöneltmemize rağmen herhang ibir tanıya ulaşamadık. Yatışından sonra 1,5 ay gibi kısa bir sürede hızla progresyon gösteren hastada, literatürle uyumlu olarak Horner sendromu gibi nörolojik semptomlar saptandı. Tanı ancak postmortem biyopsi ile konuldu.

Olgunun dikkat çekici bir bulgusu olan hiperkalsemi de en sık akciğer malignitelerine eşlik eden bir bulgudur ve olgumuzda olduğu gibi en fazla yassı epitel hücreli kanserlerle birlikte görülmektedir (11). Hiperkalsemi bulunan olguların ise % 10-15'inde kemik metastazı saptanmamaktadır. Genellikle serum kalsiyumu ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki bulunmamaktadır. En sık ortaya çıkan bulgular yorgunluk, laterji, kabızlık, anoreksi, bulantı ve poliüridir. Tedavisi izotonik serumla aşırı hidrasyon ile beraberinde furosemid uygulamasıdır. Çoğu hastada serum kalsiyumunu normale çekmek için anormal artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonunun farmakolojik inhibisyonu gerekmektedir. Etidronat, aminohidroksiprolidenden difosfonat ve pamidronat gibi bifosfonatlar bu amaçla yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Bu önlemlerin yeterli olmadığı durumlarda kalsitonin, mitramisin ve glukokortikoidler yararlı olmaktadır. Olgumuzda yatışta serum kalsiyumu 17 mg/ml olarak saptanmıştı. Yapılan tedavi sonrası 4. günde normal sınırlarına geriledi. Olgumuzda kemik sintigrafisinde hiperkalsemiye neden olabilecek herhangi bir kemik metastazı saptanmadı (12).

Çok yüksek serum kalsiyum düzeyi ve buna bağlı semptomlarla hastaneye yatırılan, çok hızlı seyir gösteren, nörolojik semptomlarla seyreden, tanısı ancak postmortem konulabilen 20 yaşındaki kadın bronş ca olgusu bu yaşta nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

## KAYNAKLAR

1. Leon SG, Teresa I, Carlos R, et al. Bronchogenic Cancer in Patients Under 40 Years Old. *Chest* 1993; 104:1477-81.
2. Mizushima Y, Yokoyama A, Ito M, et al. Lung Carcinoma in Patients Age Younger than 30 Years. *Cancer* 1999; 85: 1730.
3. Bourke W, Milstein D, Giura R, et al. Lung Cancer in Young Adults. *Chest* 1992; 102: 1723-29.
4. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer Kanseri Olguların Retrospektif olarak Analizi. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. 9-13 Nisan 2000, Antalya; 55-39.
5. Turgut D, Atalay F, Atıkan Ş, ve ark. Akciğer Kansellerinin Son 4 yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi. Toraks derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. 9-13 Nisan 2000, Antalya, P-349.
6. Özyardımcı N, Yarkin T, Karadağ M, ve ark. akciğer Tümörlerinin Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi. 20. Yıl Akciğer Günleri 1995, Bursa; P-166.
7. Jubelirer S, Wilson RA. Lung Cancer in Patients Younger Than 40 Years Age. *Cancer* 1991; 67: 1436-1438.
8. Murty A, ausner PF, Browning KL. Increasing Incidence of Cancer in Young Inner City Residents Possibly Associated with Street Drug Use. *Cancer* 2000; 19: 509a.
9. Sugio K, Ishida T, Kaneko S, et al. Surgically Resected Lung Cancer in Young Adults. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 12y7-31.
10. Icard P, Regnard JF, Napoli S, et al. Primary Lung Cancer in Young Patients: A Study of 82 Surgically Treated Patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 99-103.
11. Bruce E. Extrapulmonary Syndromes Associated With Lung Tumors. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases And Disorders*. 3. Edition. New York, Mc Graw-Hill Com, 1998; 1841-1849.
12. Gary E. Richardson. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. In: Bruce E. Johnson, David H. Johnson. *Lung Cancer*, New York, Wiley-Liss 1995; 281-301.