

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Geç Nüks (Bir Olgu Nedeniyle)

Orhan Türken*, Faruk Çiftçi**, Bülent Orhan***, Hakan Çermik****, Ömer Deniz**
Erkan Bozkanat**, Kamil Cerrahoğlu**

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Servisi, İstanbul

** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

*** Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Bursa

**** GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Küçük hücreli akciğer kanseri, tedaviye iyi yanıt veren ancak mortalitesi yüksek ve uzun süreli yaşam şansının fazla olmadığı bir hastalıktır. Olguların büyük bir kısmı nüksler, geç dönemde ikinci primer tümörler ve kanser dışı nedenlerle kaybedilir. Sekiz yıl önce sol akciğerde küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konularak kemoterapi ve lokal radyoterapi uygulanan ve tam cevap elde edilen elliüç yaşında erkek hasta, mamuliyet değerlendirilmesi isteğiyle başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile sağ akciğerde kitle lezyonu saptandı. Bronşiyal forseps biopsisi ve patolojik inceleme ile küçük hücreli akciğer kanseri tespit edildi. İmmunohistokimyasal inceleme ile (sinaptofizin) patolojik tanı doğrulandı. Olgu, küçük hücreli akciğer kanseri geç nüks olarak kabul edildi. İlk tümörün tedavisinde tam kür elde edilmesi, sigara içiminin devamına rağmen çok uzun bir süre hastalısız bir dönem geçirmesi, nüks tümörünün diğer akciğerde rastlanması, olguyu ilginç kılan özelliklerdendi
Akciğer Arşivi: 2002; 3: 121-124.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, geç nüks

SUMMARY

Late Recurrence in Small Cell Lung Cancer (Case Report)

Small cell lung cancer (SCLC) is a disease that gives a good response to treatment but its mortality is high. Few patients attain long-term survival, those with extensive disease having even shorter. Most of the patients are lost due to relapses, second primary tumors and noncancer reasons. A fifty three-year-old male, diagnosed as SCLC in the left lung and treated with chemotherapy and radiotherapy 8 years ago, was referred for evaluation of disability. A right pulmonary mass was detected with thoracic CT scan. Bronchial forceps biopsy was done; pathological examination revealed SCLC. Immunohistochemistry with synaptophysin confirmed the diagnosis. The case was diagnosed as late recurrence of SCLC. The features which make the case interesting were complete cure in the first tumor, a very long disease-free period despite continuing of smoking habit, and the unexpected late recurrence of tumor in the other lung.

Archives of Pulmonary: 2002; 3: 121-124.

Key Words: Small cell lung cancer, late recurrence

Giriş ve Amaç

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), yassı hücreli akciğer kanserinden sonra akciğerde ikinci sıklıkta görülen bir malign tümördür. Sigara içimi, hastalığın gelişimi için başlıca risk faktörüdür ve olguların yaklaşık % 90'ında söz konusudur. Asbestoz, benzen ve kömür tozu gibi diğer bazı çevresel karsinogenler de tütün dumanı ile etkileşimde bulunarak riski artırabilir. Hastalık agresif seyirli olup tanı sırasın-

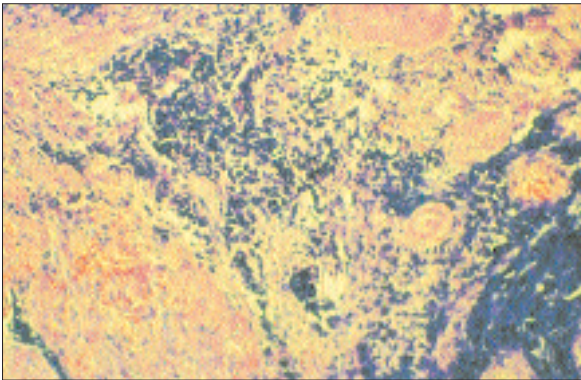
da çok az hasta asemptomatik olarak bulunur. İlk tanıda birçok hastada metastazlar tespit edilir. KHAK'de tedaviye yanıt iyi olmasına rağmen kür oranı oldukça düşüktür. Tedavinin ilk yılı içinde hastaların birçoğu nükseder (1). Takip eden yıllarda nüks oranı düşmesine rağmen yine de hastaların çoğu kaybedilir. Uzun süreli sağkalımlı KHAK'de, ortaya çıkan mortalite geç nükslere ve ikinci primer tümörlere bağlıdır. Beş yıl hastalısız yaşayanların yaklaşık % 10'unda geç nükslerin olduğu bildirilmiştir (2). İkinci primer tümörlerin çoğu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) veya üst solunum yolu ve sindirim sistemi tümörleridir. Sigara içimine

Yazışma Adresi: Dr. Faruk Çiftçi
GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi 81020
Acbadem-Üsküdar-İstanbul, E-mail: farukciftci@hotmail.com

devam, göğüs radyoterapi ve alkileyici ajanların kullanımı ile bu riskin arttığı gösterilmiştir (3). KHAK'de mortalitenin bir diğer nedeni de kanser dışı ölümlerdir. Beş yıl veya daha fazla yaşayan hastalarda, kanser dışı nedenlerle 6 kat daha fazla ölüm riski olduğu tespit edilmiştir (4). Genel olarak KHAK'lilerde mortalite yüksek ve uzun süreli yaşam şansı fazla değildir. Bütün evreler gözönüne alındığında tüm hastalardan ancak yirmide birinin beş yıllık yaşam şansına sahip olduğu saptanmıştır (5).

Olgu Sunumu

Elliüç yaşında, 80 paket-yıl sigara hikayesi olan erkek hasta, sol yan ağrısı şikayeti nedeniyle 1993 yılında İstanbul'da bir tıp fakültesi hastanesi başvurmuş. Çekilen akciğer radyogramında sol akciğerde tümöral kitle saptanmış. Toraks bilgisayarlı tomografi'de (BT); karinal alanda en büyüğü 2 cm çapında multip l lenfadenopatiler (LAP), sol hilusta yaklaşık 3 cm. çapında kalsifikasyonlar içeren yumuşak doku kitlesi ve sol akciğer üst lob posteriorunda homojen infiltrasyon tespit edilmiş. Bronkoskopide; sol üst lob girişinde posterior duvardan kaynaklanan ve sol ana bronş mukozasını infiltre eden kitle lezyonu saptanarak buradan bronş biyopsisi alınmış. Histopatolojik inceleme sonucu KHAK tanısı konularak (Resim 1), 6 kür kemoterapi (KT) uygulanmış. Tedavi sonrası 1994'te çekilen kontrol BT'de; sol üst lob apikoposterior segment inferodorsal kesiminde ve sol alt lob posterolateralinde plevroparankimal fibröz sekeller, sol hiler en büyüğü 8 mm. çapta ufak kalsifiye lenf nodülleri saptanmış, aktif

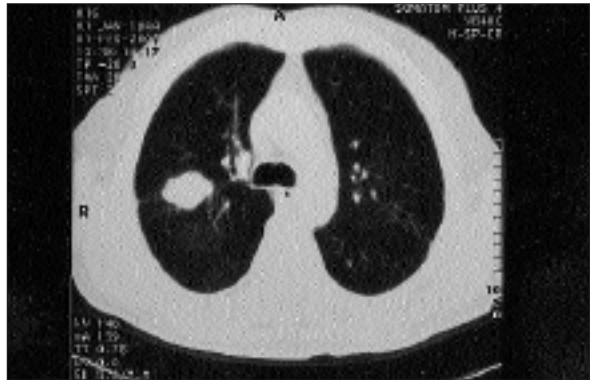


Resim 1: Histopatolojik görünüm.

infiltrasyon ve tümöral kitle tespit edilmemiş. Bir yıl sonraki kontrol toraks BT'sinde aynı sekel lezyonlar ve kalsifiye lenf nodları dışında bir değişiklik saptanmamış. Bundan sonraki 7 yıl boyunca kontrol dışı olarak cezaevinde kalan hasta, Şubat 2001'de maluliyet değerlendirmesi için hastanemize sevk edildi. Belirgin solunumsal şikayeti olmayan hastanın çekilen akciğer radyogramında; sağ akciğerde hilusa komşu kitle lezyonu saptandı. Fizik muayenesinde, patolojik bir bulguya rastlanmadı. Rutin laboratuvar bulguları, LDH da dahil olmak üzere, normal değerlerdeydi. Halen günde 2 paket sigara kullandığı ve düzenli alkol aldığı anlaşılan hastanın, toraks BT'sinde; sağ akciğer parahiler yerleşimli, alt lob bronşu ile iştirakli, düzensiz sınırlı, plevral çevreye uzanımı izlenen 3x2x2cm boyutlarında düzensiz konturlu kitle lezyonu ve mediastende en büyüğü 2 cm. çaplı multipl LAP'ler saptandı (Resim 2). Bronkoskopide; sağ üst lob posterior segment ağzının endobronşiyal tümöral kitleyle tam tıkalı olduğu gözlemlendi ve buradan biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme sonucu KHAK tanısı kondu (Resim 3). İmmünohistokimyasal inceleme ile tümör dokusunun sinaptofizin ile boyandığı tespit edildi (Resim 4). Hastalık 8 yıl gibi uzun bir hastaliksız dönem sonrası aynı histopatolojide tekrar ortaya çıkması nedeniyle, nüks tümör olarak kabul edildi.

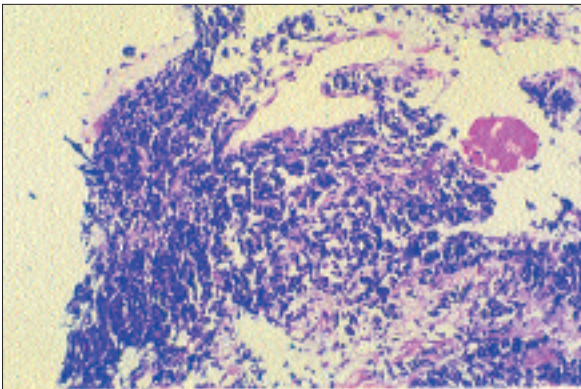
Tartışma

KHAK tedaviye iyi yanıt veren bir hastalıktır ve erken dönemde kemoterapiye başlanmayan hastalarda, yaşam süreleri oldukça kısadır. Yapılan bir çalışma-



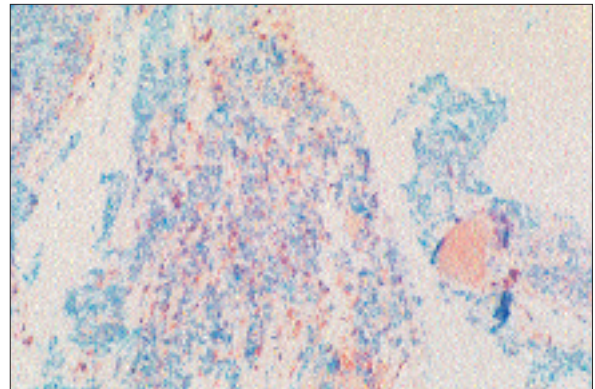
Resim 2: Bilgisayarlı Tomografi (BT) görünümü.

da; 5 yıllık sağkalım oranları bütün evreler göz önüne alındığında % 4.6, lokalize tümörlerde % 12.3, bölgesel yayılım gösteren tümörlerde % 7.5, uzak metastaz yapanlarda % 1.4 olarak bulunmuştur. Tedaviye başlanmamış sınırlı hastalıkta ortalama sağkalım 4-6 ay, yaygın hastalıkta ise 5-9 haftadır (5). Tedavi ile sağkalım anlamlı olarak artmaktadır. RT ile birlikte olsun veya olmasın KT, sınırlı hastalıkta ortalama sağkalımı 14-20 aya, yaygın hastalıkta ise 7-13 aya çıkarır (6,7,8). Sekine ve arkadaşları, sınırlı hastalığı olan KHAK'li 278 hastalık bir seride, KT ile 2 yıllık sağkalım oranını % 25, hastalısız sağkalım oranını % 12.2 olarak bulmuşlardır (9). Albain ve arkadaşlarının sınırlı KHAK'li 2580 hastalık bir seride yaptıkları araştırmada, iyi performans, kadın cinsiyet, beyaz ırk, 70 yaşın altında olmak ve normal serum LDH oranları sağkalım oranını artıran parametreler olarak saptanmıştır. Yaygın hastalıkta ise normal serum LDH, sağkalım için en iyi belirteçtir. Ayrıca tek metastatik odak ve yoğun kemoterapi görmüş olmamak da sağkalımı olumlu etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (10,11). Uslu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; KHAK'de hastalık evresi ve performans durumunun prognoz üzerine etkili olduğu saptanmıştır (12). KHAK'li hastalarda uzun süreli sağkalım terimi konusunda bir konsensus yoktur. Çeşitli yayınlarda 18 ay ile 5 yıl arasında değişen süreler belirtilmektedir (13). Stephens ve arkadaşları, KHAK'li hastalarda uzun süreli sağkalım tanımının 3 yıl olarak kabul edilmesi gerektiğini önermektedirler (13).



Resim 3: Yeni tespit edilen lezyonların histopatolojik görünümü.

Sitotoksik tedavi KHAK'li hastalar için kısa süreli sağkalımı artırıyor gibi gözükmektedir. Bilaçeroğlu ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada; sınırlı KHAK'de yüksek doz kemoterapiyle 2 yıllık sağkalımı, %47 gibi yüksek bir oranda bulmuşlardır (14). Fakat uzun süreli sağkalımlardaki etki için elde çok az veri bulunmaktadır. Janssen ve arkadaşları, tedavi verilen, 70 yaşından genç hastalarda % 2 oranında en az 8 yıllık sağkalım olduğunu saptamışlardır (15). Rea ve ark., 104 hastalık bir seride cerrahi+kemoterapi ile 5 yıllık toplam sağkalım oranını % 32 (ortalama sağkalım 28 ay) olarak bulmuşlardır (16). Ancak bir başka çalışmada, opere edilen sınırlı hastalığı bulunan KHAK'li hastalarda ortalama sağkalım 19 ay olarak tespit edilmiştir (17). Olgumuzda, uygulanan KT ile hem kitlenin kendisinde, hem de mediastinal lenf nodlarında tam cevap elde edilmiştir. Hasta, günde iki paket sigara içimine devam etmesi ve cezaevinde sağlıksız bir ortamda yaşamasına rağmen 8 yıl gibi uzun bir süre hastalısız dönem geçirmiştir. Aynı lokalizasyonda olmadığı ve karşı akciğerde ortaya çıktığı halde beklenenin tersine, histopatolojik tanı birincisinin aynı olarak bulundu. Bu yüzden olgu geç nüks olarak kabul edildi. Her iki histopatolojik tanı, bronkoskopik biyopsi örnekleriyle konmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinde alınan küçük örnek, tüm tümörü yansıtmayabilir. Bazı uzun süreli sağkalım olgularında, küçük hücreli akciğer kanserini de içeren bir mikst tümör söz konusu olabilir. Bazan de histopatolojik olarak benzerlik gösterdiğinden, lenfoma ve



Resim 4: İmünohistokimyasal yöntem ile (sinaptofizin) lezyonların görünümü

karsinoid tümör, KHAK ile karıştırılabilir. Bu yüzden biz olgumuzda, immunhistokimyasal (sinaptofizin) boyama yaparak patolojik tanıyı doğruladık. Uzun süreli sağlıklımlarda görülen normal LDH değeri, bizim olguda da normal olarak saptandı.

KHAK, agresif seyirli bir hastalıktır ve tanıdan sonraki ilk 1-2 yıl içinde mortalitesi oldukça yüksektir. Yıllarla birlikte gittikçe azalmasına rağmen nüks, ikinci primer kanser ve kanser dışı nedenlere bağlı mortalite devam etmektedir. Olgumuzda olduğu gibi az sayıda hastada uzun yıllar sonra bile nüks gözlemlenmektedir. Bu nedenle KHAK nedeniyle tedavi edilen hastalar, yüksek riskli kabul edilmeli ve yakından takip edilmelidirler.

Kaynaklar

1. Groen HJ, Fokkema E, Biesma B et al: Paclitaxel and carboplatin in the treatment of small cell lung cancer patients resistant to cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide: a non-cross resistant schedule. *J Clin Oncol* 1999; 17: 927.
2. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R et al. Late recurrence of small cell lung cancer: treatment and outcome. *Oncology* 1996; 53: 318.
3. Tucker MA, Murray N, Shaw EG et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782.
4. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1307.
5. Giaccone G, Dalesio O, McVie G et al. Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long-term results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230-40.
6. Tamura T. New state of the art in small-cell lung cancer. *Oncology* 2001; 15: 8-10.
7. Hirsch FR, Osterlind K, Hansen HH. The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung (according to the classification of the World Health Organisation). *Cancer* 1983; 52: 2144-50.
8. Jonhson DH. Treatment of the elderly patient with small-cell lung cancer. *Chest* 1993; 103: 729-45.
9. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R et al. Late recurrence of small-cell lung cancer. *Oncology* 1996; 53: 318-21.
10. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of 2580 patients. *Southwest Oncology Group Data Base. J Clin Oncol* 1990; 8: 1563-74.
11. Shouhami RL, Bradbury I, Geddes DM et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1985; 45: 2878-82.
12. Uslu Ö, Kaçar N, Tuksavul F ve ark. Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalık evresi, histopatolojik subtip ve performans durumunun prognoza etkisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2000; 1: 22-23.
13. Stephens RJ, Bailey AJ, Machin D. Long-term survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 15: 297-309.
14. Bilaçeroğlu S, Perim K, Çağırıcı U ve ark. Sınırlı küçük hücreli akciğer kanserinde daha yüksek doz ilk kemoterapi siklusunun sağkalıma etkisi. *Solunum Hastalıkları* 1998; 9(3): 427-41.
15. Janssen HML, Schipper RM, Klinkhamer PJ et al. Improvement and plateau in survival of small cell lung cancer since 1975 (a population based study). *Ann Oncol* 1998; 9: 543-7.
16. Rea F, Callegaro D, Favaretto A et al. Long-term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 398-402.
17. Altın S, Çıkrıkçıoğlu S, Özyurt H ve ark. Primer akciğer kanserinde sürvi sonuçlarımız. *TÜSAD XI-II. Ulusal Kongresi*, 1996.