

Bronş Kanseri; Etyoloji, Klinik ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Doç. Dr. Sevtap Sipahi DEMİRKÖK

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Dahiliye Bilim Dalı Akciğer Birimi

Akciğer Kanseri, 21. yüzyılda, hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen kanser ölümlerinin en önemli nedenini oluşturmaktadır. A.B.D. ile Avrupa'da bildirilen 5 yıllık survi oranının %13 olduğu düşünülürse, hastalığın önlenmesi için alınacak koruyucu tedbirlerin ve tedavideki yaklaşımların ne kadar büyük bir beceri ve özene gerektirdiği anlaşılmaktadır.

Akciğer kanseri tanımı; hava yolları veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanser tanımlamada kullanılır. Akciğer kanserleri başlıca iki alt gruba ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK)'dir. Geriye kalan %5'lik grupta ise akciğer kanserlerinin daha nadir görülen tipleri olan karsinoid tümör, lenfoma, mukoepidermo-

id karsinom, adenoid kistik karsinom ve sarkom yer almaktadır.

Sigara içiminin, akciğer kanserlerinin histolojik tiplerinden, küçük hücreli, epidermoid hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinom gelişmesinde en önemli neden olduğu bildirilmektedir (1). Akciğer kanserinin gelişimi ile içilen sigara sayısının, sigaraya başlama yaşının ve süresinin arasında doğrudan ilişki söz konusudur. Sigarada bazıların direkt karsinojen olduğu bilinen 4000'den fazla kimyasal madde bulunmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri oranı, hiç içmeyenlerden 10-15 kat daha fazladır ve günde 1 paket sigara tüketiminde risk 20-25 kat daha artmaktadır (2).

Yapılan çalışmalar, akciğer kanseri gelişme riskinin sigarayı bıraktıktan sonra 15 yıl

daha devam ettiğini göstermektedir (3). Pasif sigara içicilerde yapılan bir çalışmada da hiç sigara içmeyen ve sigara içilmeyen ortamda yaşayan kadınlara kıyasla, yine sigara içmeyen ancak eşlerinin sigara içtiği kadınlardaki akciğer kanseri gelişme riskinin 1.2 ila 2 kat arttığı saptanmıştır (4). Bunun dışında; çevresel çok sayıda karsinogenik maddenin de akciğer kanserine neden olduğu bilinmektedir. İyonize radyasyon, mineral lifler (asbest, zeolit), radon bunların içinde en iyi bilinenlerdir. Asbest'le teması, sigara içiminin eşlik ettiği olgularda risk yaklaşık 50 kat artmaktadır.

Akciğer kanseri; normal hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi kontrol eden yolların düzeninin bozulmasıyla karakterize olan moleküler değişikliklerin bir sonucudur. Bu yolların birçoğu, iyi bilinen proto-onkogenleri ve mutasyona uğramış veya anormal ekspresyon paterni gösteren tümör baskılayıcı genleri içermektedir (5). Bir bekçi gen olan; P₅₃ proteini, transkripsiyon faktörü ve tümör baskılayıcı gen olup; hücre içinde çoğalma ve apoptozis ile ilgili çeşitli yolların kontrolünden sorumludur. Genelde, yolların siklusu G₁/S kontrol noktasına geçmeden önce, kromozomal anomali varsa, P₅₃ aktive olur, kinaz inhibitör protein (KİP) ailesinin de aracılığıyla, DNA onarım işlemi ile beraber büyüme durur. Eğer hücre bu arada G₁/S fazına geçmişse, P₅₃ aktivasyonu genellikle apoptozisle sonuçlanır (6,7).

Epidemiyolojik çalışmalarda, B-karoten ve A vitamini eksikliğinin de akciğer kanseri gelişiminde risk faktörü oluşturup, oluşturmadığına dair de çeşitli araştırmalar mevcuttur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının da, kanser riski oluşturan sigara dozunun altında veya üstündeki dozlardan bağımsız olarak, tek başına akciğer kanseri gelişmesi için bir risk faktör özelliği taşıdı-

ğı gösterilmiştir (8,9).

Akciğer kanserlerinde tanımlanmış 30-60 tane farklı hücresel ve genetik anormallik bildirilmiştir (10). Kanser biyolojisindeki çalışmalar, onkogen amplifikasyonun, tümörle ilişkili antijen seviyelerinin, spesifik enzimlerin ve büyüme faktörlerinin önemli olduğunu göstermiştir. Çeşitli onkogenlerden, bilinenler c-myc, K-ras, c-ERB-2'dir. Tümör baskılayıcı gen P₅₃'deki mutasyonlar, KHDAK'lerinde sıklıkla gösterilmiştir. Akciğer kanserleri histopatolojisinde, KHDAK'leri ile KHAK'lerini histopatolojik olarak tanımlamada, patoloğlar arasındaki uzlaşma %95'den fazladır (2).

KHAK'lerinin alt gruplarını tanımlamada; gözlemciler arasındaki farklılığın %25-40 olduğu bildirilmektedir (2). Adenokarsinom akciğer kanserleri serisinde %35'lik bölümü kapsamakta olup, genellikle hiç sigara kullanmamış olanlarda görülür. Akciğer parankiminin periferinde soliter nodül veya kitle şeklinde ortaya çıkar. Histopatolojik tanımlanmasında bez formasyonu veya sitoplazma içi müsinin varlığı gereklidir. Bronkoalveoler hücreli karsinom, adenokarsinomun bir alt tipi olup, pnömoniye benzer infiltrasyonlar, kitle veya nodül şeklinde görüntü verir. Epidermoid hücreli akciğer kanseri, 2. sıklıkta görülür, sigara içim hikayesiyle %30 gibi bir oranda doğrudan ilişkisi olup, sıklıkta santral hava yollarından kaynaklanır. Radyolojik olarak hava yolu obstrüksiyonuna dair belirtiler görülebilir. Kavite, diğer KHDAK'lerinde de görülebilir. Tanıda, histolojik olarak, görülebilir keratinizasyon veya desmozomlara ihtiyaç vardır. Geniş hücreli, iyi farklılaşmamış tipinde histolojik özellik ise gland yapısının olmaması veya squamöz farklılaşma göstermesidir. Sıklıkla periferde kitle şeklinde görülür, nekroz sıktır. KHAK'leri akciğer kanserleri içinde %20'lik grubu oluşturur

ve sigara ile yakın ilişkisi olup, akciğerde ana havayollarına ve kan damarlarına komşu bölgelerde görülüp, sıklıkla lenfadenopati tutulumu ile beraberdir. Uzak metastazlar ve paraneoplastik sendromlar KHAK'lerinde çok siktir. Histolojik özelliği pleomorfik küçük hücreler ve hiperkromatik çekirdektir.

Klinikte; öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, sıkça görülen şikayetlerdir. Hemoptizi ve öksürük hastaların yaklaşık yarısında görülmekle beraber, göğüs ağrısı dörtte bir olguda görülür, mediasten, plevra ve göğüs duvarı tutulumuna bağlı olabilir. Yan ağrısı ise plevra tutulumuna, obstrüktif pnömonitise veya pulmoner emboliye bağlıdır. Nefes darlığı, extrinsik veya intrinsik obstrüksiyona, obstrüktif pnömonitise veya atelektaziye bağlıdır. Plevral effüzyon ise lenfanjitik metastaza, tümör embolisine, pnömotoraksa veya tamponad gösteren perikard effüzyonuna bağlıdır.

Vena cava superior sendromu; bildirilen vakaların %65-80'inde vardır. Baş ve boyunda dolgunluk ve nefes darlığı en belirgin semptomlardır. Öksürük, ağrı, disfaji daha az görülür. Fizik bulgular; yüzde ve göğsün üst kısmında venöz kolleteraller, papilla ödemi, yüzde siyanozdur. Akciğer grafisinde, mediastende genişleme veya sağ hilusta kitle olabilir. Akciğer kanseri komplikasyonu olarak gelişen olgularda, radyoterapi ve kemoterapi bulgularında hızla düzelmeye sağlar. Damar içine konan stentler de tedavide başarılı sonuçlar vermektedir (11). Pancoast sendromu; tümör veya superior sulkus tümörünün neden olduğu bir sendromdur. En önemli özellikleri ağrı, Horner' sendromu, kemik destrüksiyonu ve el kaslarının atrofisidir. En çok KHDAK'leri sebep olmaktadır. Ağrı, en fazla omuzda olup, ön kol, skapula ve par-

maklarda da görülebilir. Superior sulkus sendromuna yol açan evre III akciğer kanserlerinde yapılan bir çalışmada, radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanıldığı olgularda, cerrahi sonrası yalnız radyoterapi uygulanan olgulara göre, lokal ve uzak metastazların daha az olduğu ve sağ kalım süresinin uzadığı saptanmıştır (12).

KHAK'lerinde erken dönemde metastazlar daha sıklıkla görülür; %60 sıklıkta karaciğer, %25-40 sıklıkta srenal tutulur. Bir çalışmada, KHDAK'lerinin %75'inde izole surrenalde kitle saptanmış, ancak bunun %2.4'ünün habisi olduğu tespit edilmiştir (13). Kemik metastazları, KHAK'lerinde daha fazla olmak üzere KHDAK'lerinde de olabilir. Osteolitik lezyonlar, osteoblastik lezyonlardan daha fazladır ve vertebralarda en sık tutulan kemiklerdir. KHDAK'lerindeki kemik metastazları, serum Ca düzeyinde ve alkali fosfatazda artışa neden olurken, KHAK'lerinde kemik metastazları serum Ca veya alkali fosfatazda bir artışa neden olmaz.

Sinir sistemine ait belirtiler, direkt metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağlıdır. Santral sinir sistemi tutulumu asemptomatiktir veya baş ağrısı, koma, epilepsi, hemiparezi, kafa çiftlerinde tutulum veya görme alanında kayıp meydana getirir. En sık KHAK'lerinde santral sinir sistemi tutulumu olur.

Tanı konulan akciğer kanseri olgularının %10'unda başlangıçta pleval effüzyon vardır. Nefes darlığı ve öksürük sık görülen semptomlardır. Malign effüzyonlar tipik olarak exudadır, ancak seröz veya kanlı da olabilir. Obstrüksiyona, postoperatif pnömonitise veya atelektaziye bağlı olarak da pleval effüzyon gelişebilir. Akciğer kanserlerinde, pleval sıvı sitolojisinin %66 sıklıkla sonuç verdiği saptanmıştır (14). Akciğer kanserinden şüphe edilen ve tanı için çalış-

maların yetersiz olduğu durumlarda, plevral biyopsi yapılırsa yapılmasını tekrarlanan plevral sitoloji çalışmalarının tanıya katkısı çoktur. Paraneoplastik sendromlar; malign hastalıklar ile birlikte olan fakat tümörün direkt olarak fiziksel ve metastatik etkileri sonucu meydana gelmeyen bir grup hastalığı gösterir. Akciğer kanserli olguların %10'unda görülebilir (Tablo 1).

sintigrafisinde ise tümüyle tutulum saptanır. HPO ile beraber olan kanser tipleri, geniş hücreli ve adenokarsinomdur. Primer kanser rezekte edilmiş veya edilmesin torakotomiden sonra HPO semptomları geriler. Opere edilemeyen hastalarda en iyi tedavi yaklaşımı nonsteroid antiinflatuarlardır. Anemi; akciğer kanserlerinde, demir eksikliğine, kronik hastalıklara veya kemik iliği

Tablo 1. Akciğer kanseri ile birlikte olan paraneoplastik sendromlar

Endokrin ve metabolik

Cushing sendromu, jinekomasti, galaktore, hipertansiyon, akromegali, hiponatremi, hiperglisemi, hipoglisemi, hipofosfatemi, laktik asidozis, hipourisemi, hiperamilazemi

Renal

Glomerulonefrit ve nefrotik sendrom

Hematolojik

Anemi, polisitemi, koagulopati, trombositopenik purpura, disproteinemi, lökositozis, lökoeritroblastik reaksiyon, eozinofili

Sistemik

Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, ortostatik hipotansiyon, nonbakteriyel trombotik endokardit, dermatomyozitis, polmyozitis, sistemik lupus eritematozis

Deriye ait

Çomaklaşma, hipertrofik pulmoner osteoartropati, akantozis nigrikans, diffüz hiperpigmentasyon, eritema gyratum repens, eritema multiforme, pruritis, ürtiker

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO), sıklıkla ayak bilekleri, dizler, kalçalar ve dirsekleri tutar. Ağrı ve artropati uzun kemiklerde ayrıca metakarpal, metatarsal ve falanxlarda proliferatif periostite bağlıdır. Sigara içen ve yeni başlayan artropatilerde, hipertrofik pulmoner osteoartropatiyi unutmamak gerekir.

Uzun kemiklerin radyografisinde, periostal yeni kemik oluşumları görülebilir. Kemik

infiltrasyonuna bağlıdır. Kanser hücrelerinin salgıladığı çeşitli sitokinlere bağlı olarak eozinofili, lökositoz ve trombositoz da olabilir.

Derin ven trombozu ve kanserin beraber görüldüğü durum, Trousseau'nun kendi adıyla anıldığı bir sendromdur (15).

Hiperkalsemi, kemik metastazlarına, daha az sıklıkla da paratiroid hormone related proteine (PTHrp) bağlıdır veya tümör tara-

findan salgılanan kemik rezorbsiyonu yapan sitokinlere bağlıdır.

Yapılan bir çalışmada; 690 akciğer kanserli hastanın %2.5'unda tümöre bağlı hiperkalsemi saptanmıştır (16). Hiperkalsemi, epidermoid akciğer kanserlerinde ve sıklıkla evre III ve IV gibi ilerlemiş dönemlerde meydana gelir. Kemik metastazlarından kaynaklanmayan hiperkalsemi, kemik rezorbsiyonunda artış, kemik yoğunluğunda azalma veya Ca'un böbrek tubullerinden reabsorbsiyonu sonucu olur. Kemik rezorbsiyonundaki artış, PTHrp veya sitokinlerle uyarılan osteoklastların artmış aktivitesine bağlıdır. Tümör tarafından otonom olarak salgınır.

Uyumsuz ADH sendromu ise sıklıkla KHAK'lerinin %10'unda görülebilir. Ektopik kortikotropin veya kortikotropin releasing hormonun salgılanmasıyla oluşan Cushing sendromu ise KHAK'leri ile akciğer karsinoid tümörlerinde görülür. Ektopik kortikotropin salgılanan vakaların %75'ini KHAK'li olgular oluşturmaktadır (17).

Paraneoplastik nörolojik semptomlardan; özellikle KHAK'leri için bildirilenler; Lambert-Eaton myastenik sendrom, subakut serebellar nöropati, serebellar dejenerasyon, otonom nöropati, retinal dejenerasyondur. Bu sendromlar tanıdan aylar veya yıllarca önce çıkabilir. ANNA₁ ve ANNA₂ (antinöronal çekirdek antikorları) KHAK'lerinde saptanmıştır (18). Nörolojik paraneoplastik sendromlardan daha az bildirilenleri ise; ortostatik hipotansiyon ve barsak motilite bozukluğudur. ANNA₁'in, otonom sinir sistemi ile S.S.S.'de tüm nöronların çekirdeklerine bağlanmasıyla olur. Lambert-Eaton myastenik sendromda ise proksimal kas zafiyeti, reflekslerde azalma ve otonom fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Periferik kolinerjik sinir uçlarında Ca kanalları

ya bağlanan antikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar asetil kolin salgılanışını bloke etmektedirler.

Tedavide yaklaşım; KHDAK'de evre O, IA/B ve IIA/B'de başlangıçta ancak %10-15 hasta cerrahi olarak tedavi edilebilir durumdadır (2). 3 cm veya daha küçük lezyonların tedavisinde daha çok labektomi tavsiye edilmektedir (19). Evre IA için 5 yıllık sağ kalım %70-80, evre IB için ise %50-60'tır (20).

Evre IIA için 5 yıllık sağ kalım %40-55, evre IIB için %40'tır. Yapılan çalışmalarda; operasyon sonrası radyoterapinin sağ kalıma katkısının olmadığı gösterilmiştir. Evre IIIA ve IIIB geçmişte operabilitesi mümkün olmayan evreler gibi kabul edilmesine rağmen, günümüzde kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadırlar. Randomize, prospektif bir çalışmada, bu evrede operasyon öncesi kemoterapi yapılan olgularda daha iyi sonuçlar alındığı saptanmıştır (21). Superior sulkus tümörleri, genellikle evre IIB, IIIA veya IIIB'de görülür. Çıkarılmayan tümörlerde; kemoterapi ve radyoterapinin kombine uygulandığı olgularda sonuçlar daha yüz güldürücüdür. Cerrahi olarak çıkarılabilen tümörlerde ise preoperatif radyoterapi uygulanmaktadır. 5 yıllık sağ kalım %25-35'dir. Cerrahi olarak tedavi edilemeyen evre IIIA ve IIIB KHDAK'lerinde tedavi radyoterapidir. Yalnızca radyoterapi yapılanlarda 5 yıllık sağ kalım %5'dir. Ancak hastanın genel durumu iyi ise, radyoterapi ve kemoterapi kombine yaklaşımları da önerilmektedir (2). Evre IV'deki hastaların kemoterapi rejimlerine yanıtları iyi değildir, ancak %5'den daha az hastada tam klinik remisyon bildirilmiştir (2). Evre IV KHDAK'leri için ortalama sağ kalım 5-7 ay, 1 yıllık sağ kalım %15-25'dir (22). Bronkoskopi ile uygulanan laser tedavisi, brakiyerapi, fotodinamik tedavi ve havayolu

stent uygulaması da uygun durumlarda kullanılabilen tedavi şekilleridir.

KHAK'nin sigara ile yakından ilişkisi olup, hiç sigara içmemiş bir insanda tespit edilirse mutlaka tanı tekrar gözden geçirilmeli ve ayırıcı tanıda bronşial karsinoid tümör veya lenfoma da unutulmamalıdır. Sınırlı (limited) evrede konvansiyonel tedaviye yanıt %80-90'dır. Ortalama sağ kalım 15-18 ay olup, 2 yıllık sağ kalım %20-30, 5 yıllık sağ kalım %10-15'dir (23). Sınırlı KHAK'de kombine uygulanan radyoterapi ve kemoterapinin yalnız başına kemoterapiye göre mortalite riskinde %14'lük bir azalma sağladığı saptanmıştır (24).

Prognozdaki faktörler evreleme ve performans skorları olup, çeşitli dönemlerde; prognosis tayini için tümör hücrelerindeki DNA kontentinin de anlamlı olabileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada; KHAK'leri ile KHDAK'lerinde DNA indeksi, diploid dışı faz ve sentez fazı saptanmış, ancak bu analizin önemli bir prognostik faktör olmadığı düşünülmüştür (25). Cerrahi olarak çıkarılmış olgularda 5 yıllık sağ kalım %70, çıkarılmayanlarda %10'dur (26).

Kaynaklar

1. American Thoracic Society Statement. *Cigarette Smoking and Health*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:861-5
2. Albert R, Spiro S, Jett J. *Comprehensive Respiratory Medicine*, Harcourt Brace and Company Limited Press. 1999;43:1-23
3. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. *Mortality in relation to smoking: 40 years observation on male British doctors*. *Br Med. J*. 1994;309:901-11
4. Janerich DT, Thompson D, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman M, Melamed M R, et al. *Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household*. *N Engl J Med*. 1990;323:632-6
5. Ross JA, Rosen G. *The molecular biology of lung cancer*. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Jul;8(4):265-9
6. Lewin B. *Cell Cycle and Growth Regulation in Genes VII*. 2000. Oxford University Press; Oxford: 35-8666
7. Sherr CJ. *Mammalian G₁ cyclins*. *Cell* 1993;73:1059-1065
8. Tockman MS, Anthonisen Wr, Wright EC, Donithan MG. *Airways obstruction and the risk for lung cancer*. *Ann Intern Med*. 1987;106:512-18
9. Anthonisen NR, Connect JE, Kiley JP, et al. *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study*, *JAMA* 1994; 272:1497-505
10. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluensk, et al. *Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung*. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2001;98:13784-13789
11. Wudel LJ, Nesbitt JC. *superior vena cava syndrome*. *Curr Treat Options Oncol*. 2001 Feb;2(1):77-91
12. Wright CD, Menard MT, Wain JC, Donahue DM. *Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus*. *Ann Thorac Surg*. 2002 May;73(5):1541-4
13. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI, et al. *Isolated adrenal masses in non-small cell bronchogenic carcinoma*. *Radiology* 1984; 153:217-18
14. Sahn SA. *State of the art: the pleura*. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:184-234
15. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook ER, Goldman L. *Importance of findings on the initial evaluation for cancer in pati-*

- ents with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125:785-93
16. Takai E, Yano T, Iguchi H, et al. Tumor induced hypercalcemia and parathyroid hormone related protein in lung carcinoma. *Cancer* 1996;78:1384-7
17. Orth DN. Cushing syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:791-803
18. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and on oncological profiles of patients seropositive for type I anti-neuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50:652-7
19. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. For Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-23
20. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17
21. Rosell R, Gamez J, Camp S, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153-8
22. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer; a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J.* 1995;311:899-909
23. Shaw EG, Su JQ, Eagan RT, et al. Prophylactic cranial irradiation in complete responders with small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:2327-32
24. Pignon JP, Arrigada R, et al. A meta analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1618-24
25. Sipahi S, Çağatay T, Bilir M ve ark. Küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde Flowcytometry yöntemi ile DNA kontent analizi. *Solunum Hastalıkları.* 1999;10:145-147
26. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer: implications for screening. *Chest* 1992;101:1013-18