

Küçük Hücreli Akciğer Kanserli Kadın Olgularımız

Ebru ÇAKIR¹, Celal KARLIKAYA², Ömer YALÇIN³, Gülnar AKTAŞ⁴

ÖZET:

Akciğer kanserinin kadınlarda gittikçe artmakta olduğu bilinmektedir. Sigara içen kadınlarda küçük hücreli akciğer kanseri (KHK) görülmeye riski sigara içen erkeklere göre daha yüksektir. KHK ile kadın cinsiyeti arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere 13 yıllık yeni tanı konmuş kanser olgularını içeren veri tabanımızda yaptığımız incelemede 67/859 (%7.8) kadın akciğer kanseri olgusu saptadık. Bu olgulardan 5'i (%7.5) KHK idi ve 4 tanesinin dosya bilgilerini tam olarak bulabildik. Bu dört olgunun yaş ortalaması 56 ± 11 yıldı. Olgulardan en genç olanı 42 yaşında bir ev hanımı idi; 19 yaşında sigaraya başlamıştı ve 23 yıl 1 paket/gün sigara öyküsü vardı. Diğer üç olgu ise hiç düzenli sigara kullanmadığı halde yoğun bir pasif sigara öyküsü tanımlıyordu. Bu dört olgunun tümör lokalizasyonu, evresi, histopatolojik, histokimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri gözden geçirilerek sunuldu. Kadında KHK görlümesinin epidemiyolojik önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, kadın, sigara

SUMMARY:

OUR FEMALE CASES WITH SMALL CELL LUNG CARCINOMA

It is known that the incidence of lung carcinoma in women is increasing. The risk of small cell lung carcinoma in smoking women is higher than the risk in smoking men. For being able to demonstrate the relationship between the small cell lung carcinoma and its occurrence in women, we reviewed our newly diagnosed cancer cases for thirteen years. The ratio of lung tumors in women was 67/859 (%7.8). There were 5 small cell lung carcinoma cases (%7.5) and we could find all information about four cases. The mean age of these four cases was 56 ± 11 years. The youngest patient was a housewife who is 42 years old. She began smoking when she was 19 years old and kept smoking 1 pack/day for 23 years. Other three cases did not smoke regularly but they were passive smokers. These four cases were presented by examining the localization of the tumors, their stages, and also their histopathologic, histochemical and electron microscopic features. The epidemiological importance of the occurrence of small lung cell carcinoma in women was emphasized.

Key words: Lung cancer, woman, smoking

GİRİŞ

Akciğer kanseri XX. yy.'ın başlarında nadir görülmesine karşın günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Akciğer kanseri insidansı özellikle kadınlarda hızlı bir artış hızı gösteren, tanı konulduğunda genellikle yayılmış (özellikle küçük hücreli tip, KHK), agresif seyreden, aynı zamanda önlenebilen bir hastaluktur (1). Gelişmiş ülkelerde sigara karşıtı kampanyalar, bu yönde eğitim, yasal düzenlemeler (sigara içme odaları, sigara ilanlarının yasaklanması) ile erkeklerde yıllık sigara tüketimi azalmasına karşın kadınlarda artmaktadır ve bu ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde birinci sıradaki meme kanserinin yerini akciğer kanseri almıştır (2). ABD'de son 30 yılda kadınlardaki akciğer kanserinin %451 arttığı ve bu artışın en azından 2010 yılına kadar süreceği bildirilmektedir (3). KHK özellikle ağır tiryakilerde daha sık ortaya çıkan histolojik tiptir.

OLGU SUNUMU

On üç yıllık klinik veri tabanımızda bulunan 4387 hasta içinde saptadığımız 859 yeni tanılı akciğer kanseri içerisinde 67 (%7.8) kadın hasta saptadık. Bu olgulardan 5'i (%7.5) KHK olarak sınıflandırılmıştı. Bu olgulardan dört tanesinin dosya bilgilerini tam olarak bulabildik ve bu olguları irdeledik. Yaş ortalaması 56 ± 11 yıl idi ve 42-67 yıl arasında değişiyordu. Genç olan olgu 23 paket/yıl sigara kullanmıştı, diğerleri ise pasif sigara içicisiydi. Hepsi Edirne ve civarında oturuyordu.

Olu 1

Olgulardan en genç olanı 42 yaşında olup 19 yaşında sigaraya başlamış, 23 paket/yıl sigara kullanmıştı. Eşi görme özürlü idi ve 6 yaşında bir çocuğu vardı ve ailinin geçiminden sorumlu idi. Alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile başvurup antibiyotik tedavisi almış; iyileşme görülmemesi üzerine klinigimize sevk edilmişti. Fizik bakısında Vena Cava Superior

¹: Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A. D.

²: Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A. D.

³: Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A. D.

⁴: Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A. D.



Resim 1-a) Tedavi öncesi akciğer grafisi. Sağ parahiler kitle ve üst lob atelektazisi görülmektedir.

Bronkoskopisinde sağ üst lobu tam tıkayan vejetan lezyonun biyopsisi ile tanısı konmuş ve T4N2M0-sınırlı hastalık olarak evrelendirilmiştir. Dokuzuncu ayda tanı alan hastaya altı kür sisplatin + etoposide uygulandı ve tam yanıt elde edildi



Resim 1-b) Kemoterapi sonrası akciğer grafisi. Tam yanıt görülmektedir.

KT bitiminde beyin metastazları saptanan hasta kranial radyoterapi aldı ve ardından saptanan lokal nüks nedeniyle de torakal radyoterapi programına alındı. Başka sosyal güvencesi olmayan olgu ve ailesi gerçek bir trajedi yaşamaktadır.

Olgı 2

İkinci olgu 63 yaşında olup hiç sigara kullanmamıştı ancak yaklaşık 30 yıldır pasif

sigara maruziyeti tanımlıyordu. Sırt ağrısı nedeniyle çekilen akciğer grafisinde (Resim 2) sağ hiler kitle ve plörezi tespit edilmiştir. Bronkoskopide sağ ana bronşta karınayı invaze eden tümör saptandı. T4N3M1, Evre 4, yaygın hastalık, karaciğer, surrenal ve kemik iliği metastazları olan KHAK tanısı kondu; sisplatin + etoposide uygulandı. Ancak yatişının 19. gününde tümör progresyonundan exitus oldu.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCIĞER KANSERLİ KADIN OLGULARIMIZ



Resim 2. Olgu 2'nin akciğer grafisi. Sağ hiler kitle ve plörezi görülmektedir

Olgı 3

Üçüncü olgu 51 yaşında idi ve yaklaşık 30-35 yıldır pasif sigara maruziyeti tanımlıyordu. Hemoptizi ve nörolojik bulgular ile başvuran hastanın akciğer grafisinde sağ hiler kitle saptandı (Resim 3). Yauşının ikinci gününde

serebral herniasyon nedeniyle exitus oldu. Otopsi ile akciğer tümörü, akciğerde çok sayıda metastaz ve beyinde frontal lobda tümör saptanmıştı. Patolojik tetkik sonucu KHAK saptandı.

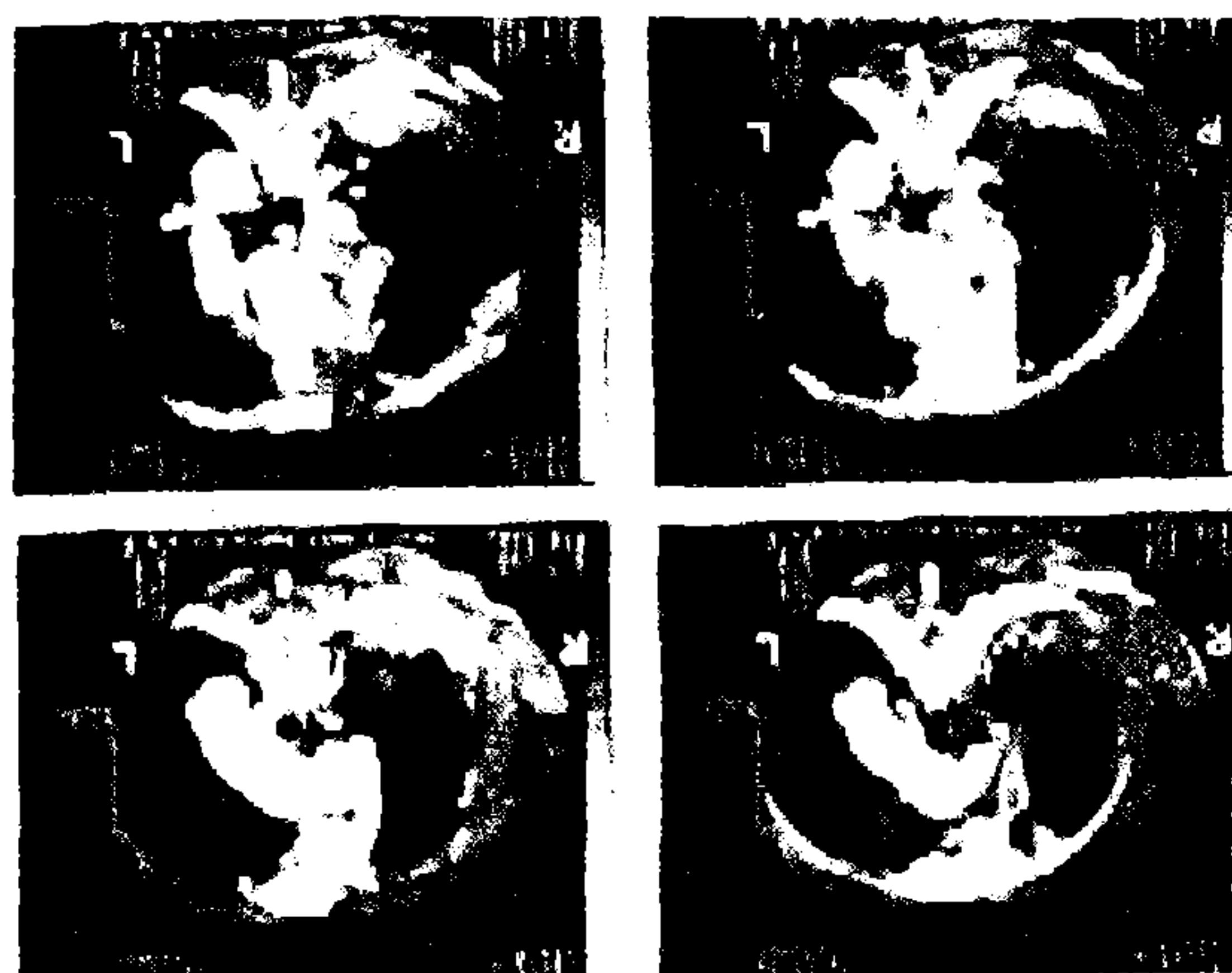


Resim 3.Olgı 3'ün akciğer grafisi. Sağ hiler kitle görülmektedir.

Olgı 4

En yaşlı olan olgu 67 yaşında olup pasif sigara ve 30 yıl önce geçirilmiş tüberküloz öyküsü tanımlıyordu. Nefes darlığı, öksürük yakınımları olan hastanın akciğer grafisinde sağda plevral effüzyon saptandı. VATS sonucu

sağ akciğer alt lob bazal segmentten alınan biyopsiden KHAK tanısı kondu. Plevrade da küçük hücreli karsinom infiltrasyonu saptanmıştı (Resim 4). T4N2M0 olarak evrelendirilen hasta bir kür KT'sini aldıktan sonra izlemden çıktıığı için, прогнозu bilinmemektedir.

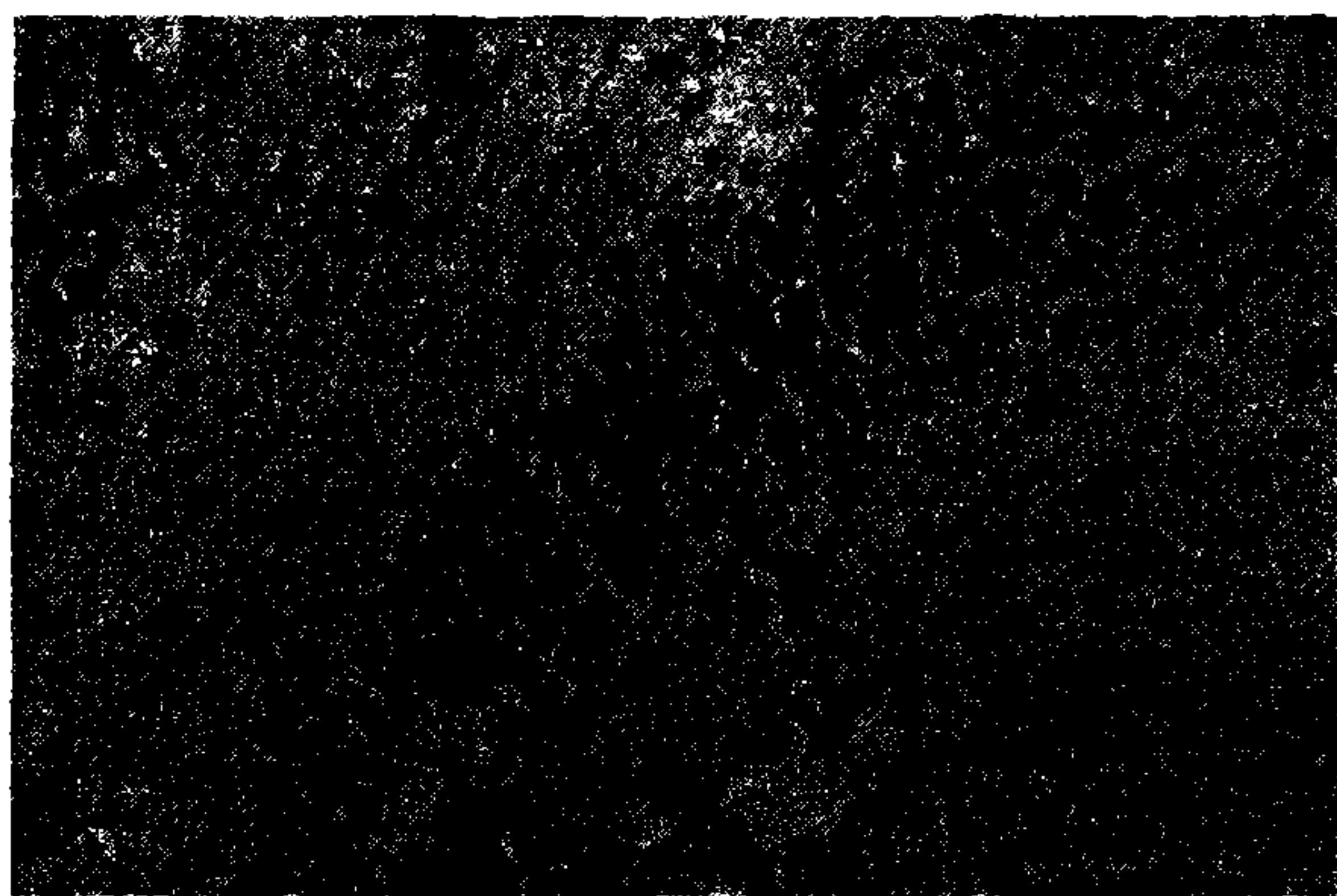


Resim 4.Olgu 4'ün Toraks BT kesitleri. Sağ hiler kitle Yaygın mediastinal lenfadenopatiler ve sağda plevral sıvı izlenmektedir.

Patoloji:

Elde edilen 4 olguya ait Hematoksilen-Eosin boyalı preparatlar ışık mikroskopu ile incelendiğinde, saptanan tümöral adaların yer yer

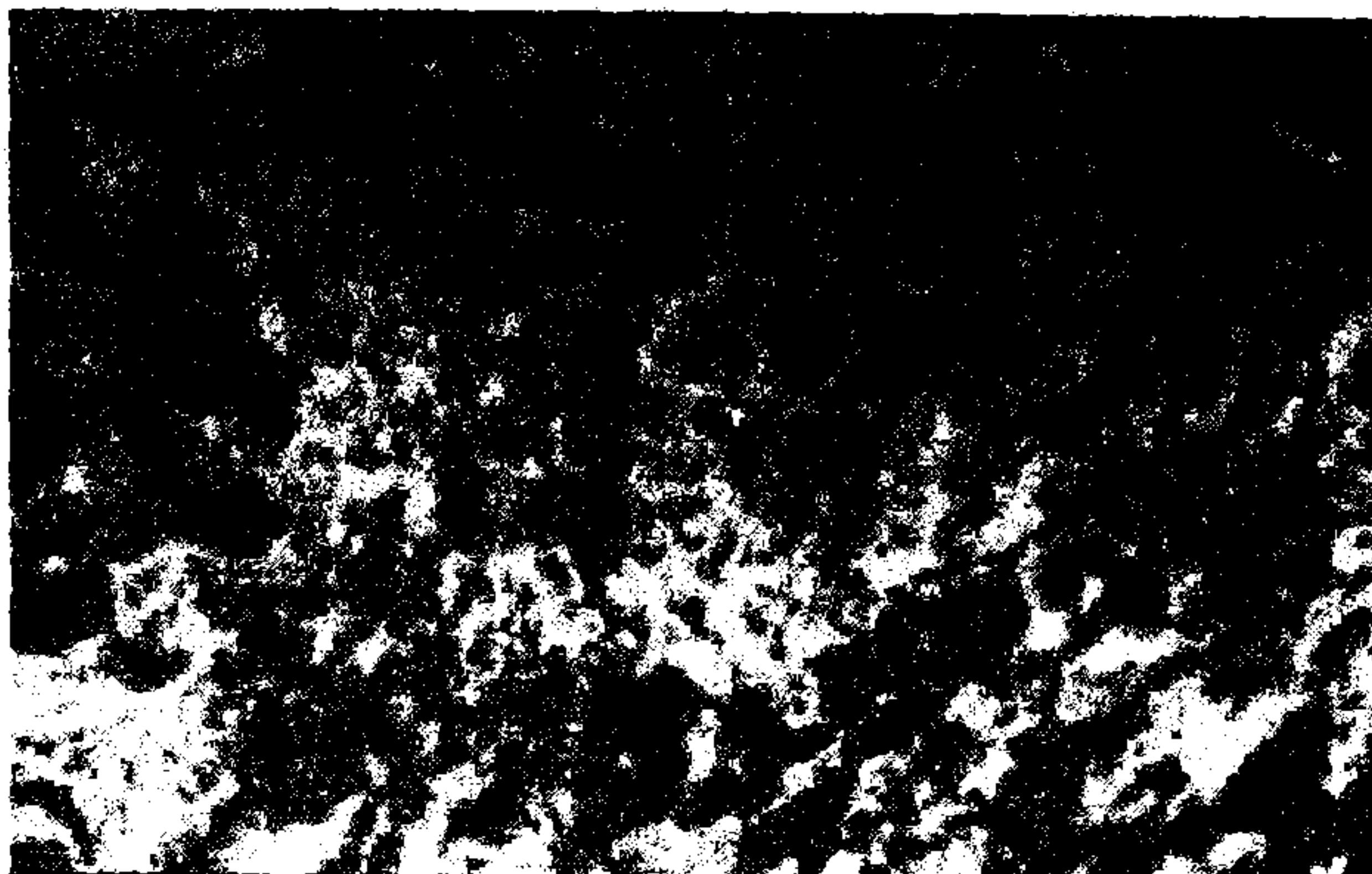
ezilme artefaktı gösteren oval-iğsi şekilli pleomorfik hiperkromatik, küçük çiplak nüveli, kohezyon kaybına sahip epitelyal hücrelerden oluştuğu görüldü (Resim 5a).



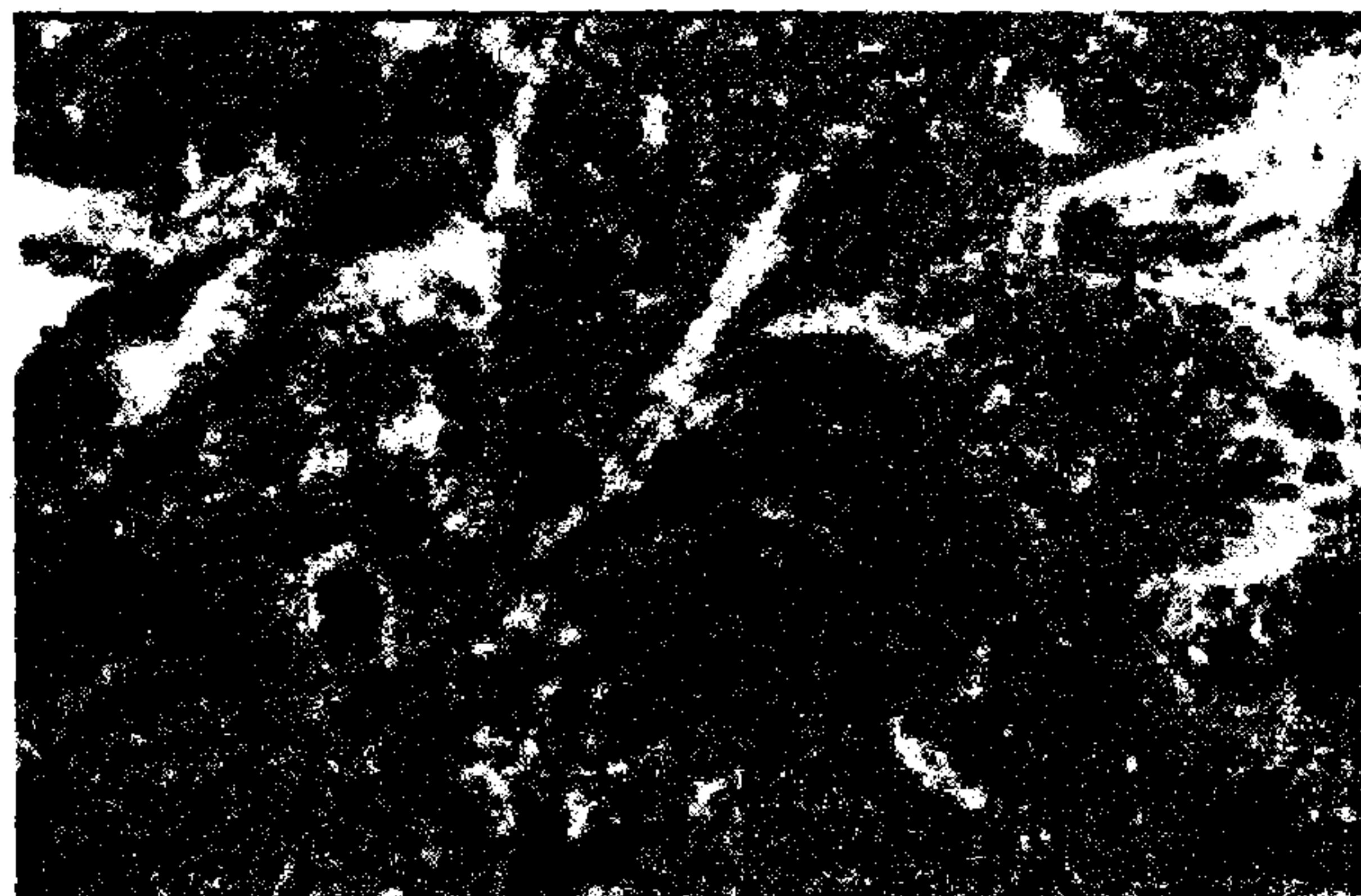
Resim 5.a) Küçük hücreli karsinom. Tümöral hücreler kohezyon kaybı göstermekte olup, lenfosit veya lenfositten biraz büyük, pleomorfik, hiperkromatik, oval-iğsi şekilli, kısmen sıkışma artefaktı gösteren nükleuslu ve yok denecek kadar az sitoplazmalıdır. Hematoksilen-Eosin, x200.

Retrospektif olarak bu olguların bloklarından hazırlanan kesitlere nöroendokrin belirleyiciler olan kromogranin, sinaptofizin ve NSE (nöron spesifik enolaz) immunohistokimya boyama metodları uygulandı. Bir olguya ait doku kesitinde tümöral hücrelerin bu belirleyicilerden hiçbirisiyle boyanmadığı saptandı. Küçük hücreli

karsinom olgularının % 25'inde immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özelliklerin bulunmayabileceğinden söz edilmektedir (4). Bir olguda tümöral hücreler, kromogranin, sinaptofizin ve NSE ile pozitif iken, diğer iki olguda sadece kromogranin ve sinaptofizin ile pozitifti(Resim 5b,5c).



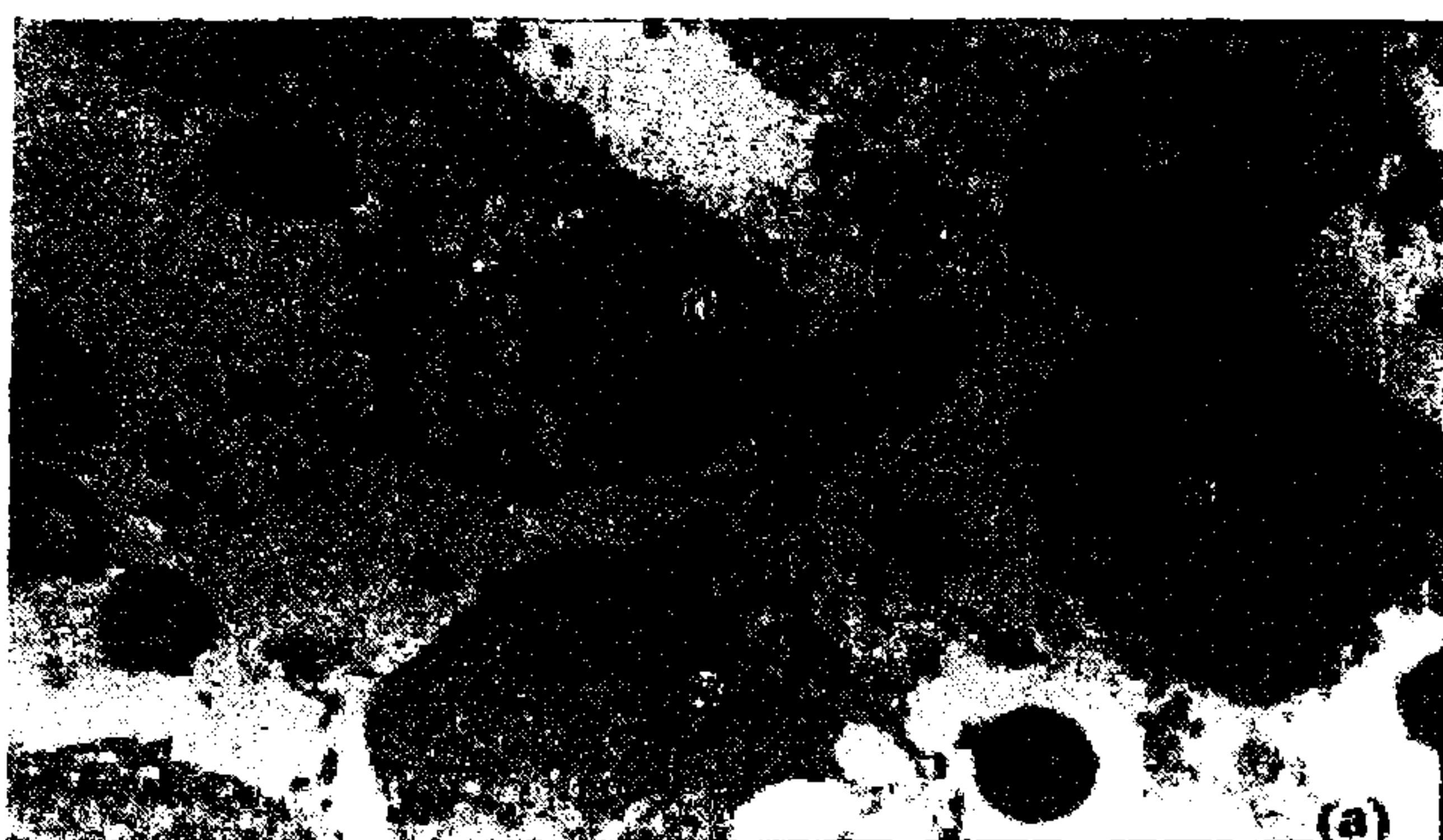
Resim 5.b) Küçük hücreli karsinom olgusunda tümöral hücrelerin sitoplazmalarında yaygın kromogranin pozitifliği (kırmızımtırak kahver-engi) görülmektedir. Kromogranin immünohis-tokimya, x200.



Resim 5.c) Küçük hücreli karsinom olgusunda tümöral hücrelerin sitoplazmalarında yaygın sinaptosizin pozitifliği (kırmızımtırak kahveren-gi) görülmektedir. Sinaptosizin immünohisto-kimya, x100.

Elektron mikroskopik incelemelerimizde; genel olarak belirli bir organizasyon göstermeyen ve birbiri ile ilişkisi zayıf olan küçük boyutlu hücrelerin, epitelyal ya da sekretuar differansiasyonu yansıtmayan az miktarda sitoplazmaya sahip bulundukları gözlandı (Resim 6a-b, 7, 8). Dört olgunun hiçbirinde, hücre sitoplazmalarında nöroendokrin tipte küçük sekretuar granüllere rastlanmadı. Hücre hacminin büyük kısmını kaplayan nükleuslara sahip hücrelerin, nuk-

leolusları gözlenmiyordu. Diğer olgulardan farklı olarak Olgu 1'de geniş sitoplazmaya sahip, başta granüler endoplazmik retikulum olmak üzere sitoplazmik organelleri gelişmiş, yer yer dilate olmuş granüler endoplazmik retikulum-larında orta derecede elektron yoğun materyal birikimi gözlenen, düzensiz basal membran benzeri yapı ile çevrelenmiş az miktardaki sekretuar karakterli hücrenin varlığı dikkat çekiyyordu (Resim 6b).



Resim 6a



Resim 6b

Resim 6. a, b) Olgu 1'e ait elektron mikroskopik fotoğraflarda; nukleusları (n) sitoplazmanın büyük kısmını kaplayan, az miktarda sitoplazmaya sahip tümöral hücrelerin yanı sıra, başta granüler endoplazmik retikulum (ger) olmak üzere sitoplazmik organelleri gelişmiş, bazal membran benzeri materyalle çevrili (\uparrow) sekretuar karakterli hücreler de gözlenmektedir. Uranil Asetat, (a) x5400, (b) x9000.

Dört olguda da histolojik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikler birlikte değerlendirildiğinde küçük hücreli karsinom tanısı kondu.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri kardiovasküler hastalıklardan sonra ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Mortalitesi çok yüksek ve aynı zamanda önlenebilir bir hastalıktır. Özellikle KHAM erken dönemde submukoza ve metastatik yayılım gösteren, Vena Cava Superior Sendrom'u ve paraneoplastik sendromlarla seyreden tanı konulduğunda genellikle inoperabil olan, agresif bir hastalıktır (1). Tedavisiz median

yaşam süresi hastalık yaygınlığına bağlı olmak üzere haftalar-aylarla sınırlıdır.

Diğer kanserlerde erken tanı ve gelişen tanı yöntemleri ile yaşam süresi uzamasına rağmen akciğer kanserinde yaşam süreleri pek değişmemiştir (5).

Akciğer kanserinde major risk faktörü her iki cinsde sigaradır. Sigara içen kadınlarda akciğer kanseri riskinin 1.5-153 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (2). Sigara ve akciğer kanseri ilişkisi kadında daha belirgin gibi görülmektedir. Büyük çaplı bir çalışmada sigara içen kadınlarda akciğer kanseri relativ riskinin 27.9 kat iken erkeklerde 9.6 kat olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar kadın tiryakilerin

erkeklerde göre 3 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada kadınların erkeklerde göre 2 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir (2).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde erkeklerde sigara içimi azalmış olmasına karşın bayanlarda artmış ve buna paralel olarak akciğer kanserinden ölüm meme kanserini geçerek birinci sıraya çıkmıştır. Gelişmekte olan ülke kadınlarında ise sigara kullanımının ve sigaraya bağlı akciğer kanserinin artmakta olduğu bilinmektedir. Ülkemizde erkeklerde kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanseri birinci sıradır iken kadınarda sekizinci sıradadır (6). Sigara içimi ile akciğer kanserinden ölüm arasında 15-20 yıl latent periyod vardır ve ikinci dekattan sonra görülme sıklığı artmaktadır.

Sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanserinde pasif sigara en önemli etkenlerden biridir. Bu olguların %17'sinde çocukluğ ve adolesansa sigaraya yüksek oranda maruz kalıldığı belirlenmiştir. Pasif içicilerle aktif sigara içenlerin inhale ettikleri kimyasal bileşim benzerdir; ancak N-nitrozamin maruziyeti pasif içicilerde daha yüksektir ve havada asılı kalan küçük partiküller bronşial ağaca daha kolay penetre olabilir (1). Sigaraya pasif olarak maruz kalan kişilerde lenfositlerde kromozom delesyonu, kromatid kaybı ve anomal metafazları içeren kromozomal değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. Nikotin metabolizması cinse göre farklılık göstermektedir; sitokrom p-450'deki farklılık ile akciğer kanserlerinin dağılımı arasında ilişki saptanmış ve sigara içen kadınlarda KHAK görülme riski sigara içen erkeklerden daha fazla bulunmuştur (2). Ayrıca internal veya eksternal östrojenlerin

de sigaranın kanserojen etkisini artırabiceğine dair bulgular vardır (7). Eşi sigara içen nonsmoker kadınların otosilerinde, epitelyal prekanseröz lezyonlar saptanmaktadır (5). Sigaraya çevresel maruziyet ile inhale edilen dumanın karsinojen olduğu, bu karsinojenlerin kan ve idrarda yüksek seviyede bulunduğu gösterilmiştir. Pasif içicilerdeki akciğer kanseri gelişmesi için maruz kalan karsinojenlerin eşik değeri bilinmemektedir (5).

KHAK'ın sigara ile daha sık ilişkisi olduğu ve özellikle ağır tiryakilerde görüldüğü bilinmektedir. Erkek tiryakilerde skuamoz hücreli akciğer kanserinin ön planda görülmeye karşın kadında KHAK'ın daha ön planda görüldüğü bildirilmektedir (2). Bizim bu dört olgumuzdan sadece birinin aktif içici olmasına karşın diğer üçünün pasif sigaraya bağlı olması ülkemizde pek önemsenmeye pasif içiciliğin de ne kadar tehlikeli olabileceğini göstermektedir. Aktif içici olan olgunun diğer olgulara göre daha genç olması da diğer dikkat çekici bir noktadır.

Bütün bu bulgular göz önüne alındığında sigaraya karşı kampanyalar özellikle genç kızlar üzerinde yoğunlaştırmalı ve eğitime önem verilmelidir. Son yaptığımız bir çalışmada Tıp Fakültesinde okuyan genç bayanlar arasında günlük içiciliğin %21.8'e ulaşlığı ve bau toplumları ile aynı hatta daha yüksek seviyelere çıktıığı saptanmıştır (8). Bayanlardaki sigara içme trendleri bu şekilde devam ederse, günümüzde seyrek saptanan kadın akciğer kanserleri, en geç 15-20 yıl sonra aynı batılı ülkelerdeki gibi epidemi şecline karşımıza çıkacaktır. Önlemek ise son derece basittir: sigara ile mücadele! (Resim 7)



Resim 7.Olgu 2'ye ait elektron mikrografta nukleus (n) sitoplazma oranı büyük, nukleol-usları seçilemeyen, oval ya da yuvarlak çok sayıda tümör hücresi gözlenmektedir. Uranil Asetat, x5400.



Resim 8. Olgı 4'e ait elektron mikrografia, hiperkromatik alanlar (\uparrow) içeren büyük nuk-leuslara (n) sahip hücrelerin az miktarda sitoplazmaya sahip oldukları görülmektedir. Uranil Asetat, x5400.

KAYNAKLAR

1. Ihde DC, Pass HI, Glastein E. Small Cell Lung Cancer. In DeVita (ed): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edit. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 912-949.
2. Baldini, E. Women and Lung Cancer. *Chest* 1997; 112: 229-234.
3. Stover, DE. Women, Smoking, and Lung Cancer. Editorial. *Chest* 1998; 113: 1-2.
4. Travis VD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *Histological typing of lung and pleural tumors*. Berlin: Springer, 1999; 1-73.
5. Postmus PE. Epidemiology of Lung Cancer. In Fishmann AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third Edition. International Ed. McGraw-Hill, 1998, 1707-1717.
6. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. *Epidemiyoloji*. Akkoçlu A, Öztürk C (Ed). *Akciger kanseri, Multidisipliner yaklaşım*. Birinci basım. Toraks Kitapları Sayı 1, Ankara, 1999: 17-22.
7. Broome CM, Borum M. Women's Health Issues, Part II Cancer and Women. *Med Clin North Am*, 1998; 82: 321-333.
8. Karlıkaya C, Erdoğan S, Çakır E, Hatipoğlu ON, Dilek E, Hacıoğlu V. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sigara Alışkanlığı ve İlişkili Faktörler [Özet]. Özeti Kitabı; Türk Toraks Derneği Ulusal Akciger Sağlığı Kongresi, 9-13 Nisan, 2000, Antalya: TP-254,64.