

DERLEME

Bir Olgu Nedeniyle İkinci Primer Akciğer Karsinomlarının Değerlendirilmesi

Süreyya SARIHAN*, Cengiz GEBİTEKİN**, Ömer YERCI***,
Meral KURT*, Sibel K. ÇETİNTAŞ*, Kayıhan ENGİN*

* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

*** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Modern kanser tedavi yaklaşımları ile kürabilite ve sağkalım arttığı için tedavi sonrası ikinci primer tümör görülme sıklığı da artmıştır. İkinci primer tümör insidansının; erkek cinsiyette, ileri yaşta ve ilk tanıdan itibaren geçen süre ile ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. İkinci primer akciğer kanseri insidansı en çok akciğer kanserli hastalarda incelenmiş ve %0.5 oranında bulunmuştur. Akciğerde saptanan nodülün metastaz veya ikinci primer tümör olup olmadığının ayırımı önemlidir. İkinci primer akciğer kanserini intrapulmoner metastazdan ayırtedici tanı kriterleri olarak; farklı histolojik tip, karsinoma insitu orijin ve radyolojik olarak primer akciğer kanserini destekleyecek görünüm olması gerektiği bildirilmiştir. Renal hücreli karsinomlu bir olgumuzda ilk tanıdan 31 ay sonra ikinci primer akciğer kanseri saptanması üzerine ikinci primer akciğer tümörlü olgularımız değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri. İkincil malignite. Metastaz.

An Evaluation of Second Primary Lung Carcinomas Based on a Case Report

SUMMARY

Cure rates and survival have shown dramatic improvement for patients with cancer due to modern cancer treatments. The incidence of second primary malignancy seems to have increased in recent years and were significantly associated with gender (male), age and calendar year at diagnosis of the first cancer. The incidence of second primary carcinoma of the lung was evaluated in most cases of primary lung cancer. The average incidence of second lung cancer in patients with lung cancer was found as 0.5%. Distinguishing single lung metastasis from primary lung cancer in patients with a solitary lung nodule is important. The criteria for diagnosing lung cancer as a second primary or intrapulmonary metastase were declared to be the different histologic type, origination from carcinoma in situ and gross appearance suggestive of primary lung cancer according to radiologic findings. We found second primary lung cancer in a patient 31 months after initial diagnosis of primary renal cell carcinoma. Thereby, we reviewed second primary lung malignancies.

Key Words: Lung cancer. Second malignancy. Metastasis.

Günümüzde modern kanser tedavi yaklaşımları ile kanserli hastaların sağkalımı artmıştır. Özellikle Hodgkin lenfoma, testis kanseri ve pediatrik tümörlü hastalarda, kür oranlarında dramatik başarı sağlanmıştır. Favorabl histolojiye sahip bu hastalar göreceli olarak daha gençtir. Bindokuzyüzyetmişli yıllardan itibaren yapılan araştırmalarda, bu hastalarda tedaviye bağlı ikincil primer kanserlerin arttığı görülmüştür¹.

İkincil kanserler, kanser tedavisinin ciddi bir komplikasyonu olarak hem morbiditeyi hem de

mortaliteyi artırır. İkincil kanser risk artışı; radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya kombine tedaviler sonrasında gözlenmiştir. Tedaviye bağlı karsinojenik etkinin değerlendirilmesinde, terapötik ajanların kombine verilmesi nedeniyle ayırım yapmak güç olmaktadır. Ancak, tüm ikincil kanserler tedaviye bağlı değildir. Aynı kişide iki primer malignitenin oluşması çeşitli faktörlerin etkisi altındadır. Multipl primer kanserler, hastaya ait faktörlerden (genetik predispozisyon / immun yetmezlik), ilk tümörün tedavisine bağlı olarak ya da risk faktörlerinin biraraya gelmesinden kaynaklanabilmektedir¹.

İkincil kanser riski artışı başlangıçtaki etiyolojik ajana bağlıdır. Örneğin solid tümörler, RT'e maruziyetten sonra zamana bağlı olarak artış gösterirler.

İkinci primer akciğer kanseri insidansı en çok akciğer kanserli hastalarda incelenmiş ve %0.5 oranında

Geliş Tarihi: 10.07.2003

Kabul Tarihi: 22.03.2004

Yrd. Doç. Dr. Süreyya SARIHAN
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Görükle, 16059, Bursa, Türkiye.
Tel / Faks: 0224 442 91 60,
E-Mail: sureyya@uludag.edu.tr

bulunmuştur². Yaş, cinsiyet, performans durumu, sigara içiciliği, kanser tutulum bölgesi, histoloji, evre ve ilk cerrahi girişim tipi prognostik faktörler olarak incelenmiştir³.

Renal hücreli kanser tanısıyla takipte olan ve ilk tanıdan 31 ay sonra ikinci primer akciğer kanseri gelişen bir olgumuz nedeniyle ikinci primer akciğer kanserleri değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

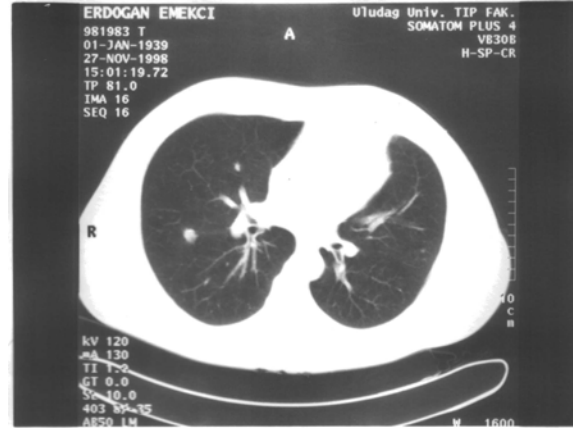
Olgu Sunumu

Haziran 1996'da idrar yaparken ağrısız kan gelmesi şikayeti olan 59 yaşında erkek hastaya böbrek tümörü tanısı konularak 04.06.1996 tarihinde sol transperitoneal radikal nefrektomi yapılmıştır. Histopatolojik tanısı *renal hücreli karsinoma (adenokarsinoma)* gelen, uzak metastaz saptanmayan ve T3bN0M0 olarak evrelendirilen olgu adjuvan tedavi açısından değerlendirilmek üzere birimimize gönderilmiştir.

Şubat 1997'de birimimize başvuran hastadan başvuruda; akciğer grafisi, abdominopelvik tomografi (BT), kemik sintigrafisi, biyokimya, tümör markerleri istendi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesi normaldi. 25.02.1997 tarihli akciğer grafisi: "Sol akciğer alt zonda perifer yerleşimli 2 adet granülom kalsifikasyonu olduğu düşünülen opasite izlenmektedir. Ayrıca sağ akciğer alt zonda diafragma komşuluğunda milimetrik bir opasite mevcuttur. Akciğer alanlarında metastaz ile uyumlu olabilecek görünüm saptanmamıştır" şeklinde raporlandı. Abdominopelvik BT'de sol böbrek nefrektomize, diğer yapılar normal bulundu. Kemik sintigrafisinde lomber 4. vertebra ve servikal 3. vertebrada dejeneratif olaylar düşündürülen aktivite artışları vardı. Direkt servikal ve lomber vertebra grafileri dejeneratif değişiklikler olarak yorumlanan olgunun tam kan ve biyokimya değerleri normaldi. Sedimentasyon hızı 25 mm/saat ve tümör markerlerinden Ca 19.9 hafif yüksek (52, normal sınırlar: 1.0-37.0) bulundu. Olguya adjuvan tedavi düşünülmedi ve 3 aylık aralarla takibe alındı.

Takiplerinde altı aylık aralarla akciğer grafisi istenen olgunun 10.11.1998 tarihli akciğer grafisi: "Sağ akciğerde orta zonda boyutu 1 cm'den büyük, belirsiz sınırlı nodüler imaj izlenmektedir. Hastanın hipernefroid öyküsü olması nedeniyle metastazı temsil edebilir. Sol akciğerde de 2 adet orta zon periferinde gayet düzgün konturlu diğer nodüllere oranla daha radyoopakt izlenen nodüller mevcuttur. Bu görünüm öncelikle spesifik enfeksiyon sekeli ile uyumludur" şeklinde raporlandı. 27.11.1998 tarihli Toraks BT'si ise; "Sağ akciğer orta lob lateral segmentte etrafında spiküler uzanımları olan 1.5x1 cm boyutlu nodüler lezyon izlenmektedir. Görünüm primer akciğer kanseri yönünden anlamlı olabilir. Sol akciğer lingula inferior segmentte spesifik enfeksiyon

sekeli granülom ile uyumlu olduğu düşünülen 2 adet nodüler dansite artışı dikkati çekmektedir" şeklinde raporlandı (Resim 1).



Resim 1:

Olgunun Toraks BT'si: Sağ akciğer orta lob lateral segmentte etrafında spiküler uzanımları olan 1.5x1 cm boyutlu nodüler lezyon.

Olguya torakotomi planlandı ve sağ üst lobtaki nodül 24.12.1998 tarihinde çıkarıldı. Patolojik tanı *adenokarsinom* olarak geldi ve "Kesitlerde gözlenen akciğer dokusunda oval ya da poligonol şekilli, hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik epitel hücrelerinin düzensiz adenoid yapılar yaparak oluşturdukları tümöral bir doku mevcuttur. Tümör hücrelerinin sitoplazmasında PAS pozitif materyel mevcuttur. Cerrahi sınırlar pozitifdir" şeklinde raporlandı. İlk ve ikinci tümör spesmenlerinin UÜTF-Patoloji AD'daki histopatolojik değerlendirilmesinde (immunohistokimyasal boyamalar dahil) primer akciğer adenokarsinomu ve metastatik renal hücreli karsinom arasında ayırıcı tanı yapılamadı. Hastaya 02.02.1999 tarihinde sağ üst lobektomi uygulandı. Patoloji sonucu; "Kesitlerde gözlenen akciğere ait dokularda ödem, fokal kanama alanları izlenmiştir. Cerrahi sınır olarak gönderilen alanlarda gri beyaz boyanan sütüre ait yalancı cisimler ve bunları fagosite etmiş multinükleer yabancı cisim dev hücreleri, histiyositlerden oluşan iltihabi infiltrasyon alanları izlenmiştir. Çıkarılan 6 adet lenf nodülünde benign reaktif hiperplazi izlenmiştir" olarak bildirildi.

Olgu, klinik özellikleri gözönüne alınarak ikinci primer akciğer kanseri olarak kabul edildi ve T1N0M0 olarak evrelendirildi. İlk tanıdan 31 ay sonra ikinci primer tümör tanısı konulan hastaya ek tedavi düşünülmedi ve takipte kalmasına karar verildi. Olgunun ikinci primer akciğer tümörü tanısından 40 ay sonra 02.05.02 tarihinde çekilen toraks BT'sinde "Sağ akciğer apikal segmentte paramediastinal akciğer parenkimi içerisinde yaklaşık 1.5 cm boyutlarında spiküler konturlu düzensiz sınırlı nodüler lezyon" saptandı. Olguya sağ orta lobektomi uygulandı ve histopatolojisi *bronkoalveoler karsinom*

İkinci Primer Akciğer Karsinomları

olarak geldi. Üçüncü primer tümör olarak kabul edilen olgu T1N0M0 olarak evrelendirildi ve ek tedavi düşünülmüdü.

Son kontrolü Temmuz 2003'te yapılan hasta, *renal hücreli karsinom* tanısından itibaren 85 ay, *akciğer adenokarsinom* tanısından itibaren 54 aylık sağkalımla hayattadır.

İkinci primer akciğer karsinomlu olgularımız

Ekim 95-Ocak 2001 arasında kliniğimize toplam 3408 hasta başvurmuştur. Bunların 53'ünde (%1,5) ikinci primer tümör saptanmış, 16'sının ise akciğer kanseri olduğu görülmüştür. Tüm kanserli olgularımız içinde ikinci primer akciğer kanserlerinin oranı %0.46 (16/3408), tüm akciğer kanserli olgularımız içinde ikinci primer akciğer kanserlerinin oranı ise %0.16 (1/616) olmuştur (Tablo I- İkinci primer akciğer kanserli olgularımızın özellikleri).

Tablo I- İkinci primer akciğer kanserli 16 olgunun özellikleri

Olgu sayısı	16
Erkek/Kadın oranı	3
İlk primer tümör yeri	
Baş-boyun	5
Meme	3
Genitoüriner sistem	5
Kolon	2
Akciğer	1
İkinci primer histolojisi	
YEH'li karsinom	12
Adenokarsinom	3
Küçük hücreli	1
İkinci primer akciğer kanseri insidansı	
Tüm olgular içinde	%0.46 (16/3408)
Akciğer kanserli olgular içinde	%0.16 (1/616)

Olgularımızda; ikinci primer akciğer kanserinin görülme intervali ortalama 28 ay (1-264 ay) olarak bulunmuştur. Bu olguların 15'i ölmüş, yalnızca 1 olgu 54 aylık izlem süresi ile hayattadır. Tüm olgular için ortalama genel sağkalım 43 ay (6-276 ay) olarak bulunmuştur. Tüm grup için ikinci primer tümör ortaya çıktıktan sonraki ortalama genel sağkalım 10 ay (1-54 ay) olmuştur. Cerrahi girişim yapılan üç olgudan biri 13., diğeri 19. ayda kaybedilmiş, diğeri 54 aylık izleme ile hayattadır. Cerrahi girişim yapılmayan olguların ortalama genel sağkalımı ise 8 ay (1-33 ay) olarak bulunmuştur (Tablo II- İkinci primer akciğer kanserli olgularımızın sağkalım özellikleri).

Tablo II- İkinci primer akciğer kanserli 16 olgunun sağkalım özellikleri

Ortalama GSK* (ilk tanıdan itibaren)	43 ay (6-276 ay)
İkinci primer intervali (ortalama)	28 ay (1-264 ay)
İkinci primer tanısından sonra ortalama GSK	10 ay (1-54 ay)
İkinci primere cerrahi girişim oranı	%17 (3/16)
İkinci primer tanısından sonra	
Cerrahi yapılan olgularda GSK	19 ay (13-54 ay)
Cerrahi yapılmayan olgularda GSK	8 ay (1-33 ay)

* GSK: Genel sağkalım

Tartışma

Günümüzde modern kanser tedavi yaklaşımları ile kürabilite ve sağkalım arttığı için ikinci primer tümör görülme insidansı da artmıştır¹. Japonya'da yapılan bir çalışmada, 1978-1983 yılları arasında kanser tedavisi almış ve yaşayan 60'lı yaşlardaki olgularda; 10 yıllık kümülatif ikinci primer tümör risk oranı %10 olarak tahmin edilmiştir⁴. Kliniğimizde 1995-2003 yılları arasında ikinci primer tümör görülme oranı %1.5 olarak bulunmuştur.

Görülen/Beklenen ikinci kanser oranı; ilk kanseri 0-14 ve 15-29 yaş arasında gelişenlerde diğer tüm yaş gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Metakron ikinci primer tümör insidansının; cinsiyet (erkek), yaş ve ilk tanıdan itibaren geçen süre ile ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. Yine 1978-1986 yılları arasında kolon, larinks, akciğer, mesane ve meme kanseri görülenlerde yapılan bir çalışmada, ilk tanıdan 1-4 yıl sonra ikinci primer tümör gelişme riski tahmin edilenden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

İkincil kanser bilgileri pediatrik tümürlü olgular ve Hodgkin hastalarından oluşan iki ana hasta popülasyonundan derlenmiştir⁵. Pediatrik maligniteler; retinoblastoma, Wilms tümörü ve yumuşak doku sarkomu gibi özel genetik anomalilerle ilişkili hastalıkları kapsar. Hodgkin hastalığı ise RT ve/veya KT ile tedavi edildiğinden tedavi rejiminin karsinogenezle ilişkisi ve immunitenin bu hastalarda tedavi sonrası uzunca bir dönem baskılanmış olması açısından ikinci primer gelişmesi için potansiyel faktörlere sahip bulunmuştur. Meme kanseri de, primer RT ve adjuvan KT kullanılan ve tedavi ile ilişkili malignite görülmesi açısından üçüncü büyük hasta popülasyonunu oluşturur.

"Late Effects Study Groups (LESG)"un, iki yıl veya daha fazla yaşayan 9170 çocukluk çağı kanserinde yaptığı çalışmada sekonder kemik sarkomu riskinin 133 kat arttığı bulunmuştur. Baştaki tanıya göre 20 yılda sekonder kemik sarkomu gelişme riski tüm grup için %2.8 ve retinoblastoma için %14.1 bulunmuştur⁵.

Hodgkin hastalarında ise 12411 hastalık izlem grubunda, tedavi sonrası birinci yıldan itibaren 367 solid ikincil kanser (bazal hücreli deri kanseri dahil) geliştiği bulunmuştur. Yine solid tümörler için riskin tedavi sonrası geçen zamanla artmış olduğu ve en yaygın ikinci solid tümörün “akciğer kanseri” olduğu görülmüştür. Hodgkin hastalığı hem çocuk hem de erişkinde görülür ve her iki grupta benzer şekilde tedavi edilir. Böylece, ikincil kanser gelişimi riski için tedavide yaşın etkisi de değerlendirilebilmektedir. Radyoterapi ile tedavi edilen Hodgkin’li olgularda akciğer kanseri için risk sınırı 9-10 Gy ve görece risk 4.3 bulunmuştur. Diğer üç çalışmada da (9618 olgu) riskin 10 yıl sonra artmaya başladığı ve mutlak risk artışının yılda 10.000 hasta başına 13.4 olduğu gösterilmiştir⁵.

Meme kanseri nedeniyle RT ve KT alanlarda da benzer çalışmalar yapılmıştır⁵. Curtis ve arkadaşlarının 82700 meme kanserli hastada yaptığı çalışmada; lösemi riskinin sadece RT yapılanlarda 2 kez, sadece KT yapılanlarda 10 kez, RT ve KT’nin birlikte kullanıldığı olgularda ise 17 kez fazla olduğu gösterilmiştir.

İlk tedavide RT alan olgularda, ikinci tümör gelişimi açısından maruziyet yaşı önem taşımaktadır. Örneğin, 30-45 yaşlarından sonra memeye ışın alanlarda risk yokken, adölesan yaşta ışınlananlarda risk artmaktadır. Radyasyona bağlı ikincil kanserler sağkalım uzadıkça artmaktadır. Hematolojik maligniteler ortalama 5 yılda oluşurken, solid kanserler tedaviden en az 10 yıl sonra oluşmaktadır. Radyasyonla ilişkili kanserler; lösemi-multipıl myelom akciğer-mide-kolon-özafagus ve üreter sistem kanserleridir. Lösemi dışındaki diğer kanserler için risk, yıl başına %4.9 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri için risk, alınan radyasyon miktarı ile artmaktadır. Tüm kanserler için risk; $79/10^6/0.1$ Sievert iken akciğer kanseri için risk; $17/10^6/0.1$ Sievert olarak belirtilmektedir⁶.

İkincil kanser gelişiminde belki de en önemli faktör, hastanın genetik yatkınlığıdır. Örneğin, kalıtsal olarak retinoblastom (RB) lokusunda germline alterasyon bulunan olgularda radyasyon bağımlı ya da spontan osteosarkom artmıştır⁷. Retinoblastom (RB) lokusu alterasyonları, P53 onkogeninde germline mutasyon, kongenital-akiz immün yetmezlik sendromları ikincil kanser gelişimi için genetik risk faktörleri olarak bildirilmektedir⁵.

İkinci Primer Akciğer Kanseri

İkinci primer akciğer kanseri insidansı, en çok akciğer kanserli hastalarda incelenmiş ve %0.5 oranında bulunmuştur². Klinikimizde bu oran %0.16’dır.

Yaş, cinsiyet, performans durumu, sigara içiciliği, kanser tutulum bölgesi, histoloji, evre ve ilk cerrahi girişim tipi prognostik faktörler olarak incelenmiş ve

yeni tümör gelişimi için anlamlı bağımsız faktör bulunamamıştır³. Dörtbin olgulu bir seride 26 (%0.6) ikinci primer akciğer kanseri bulunmuştur. Bu serideki 16 olguda ikinci kez cerrahi girişim yapılabildiği, iki hastanın postoperatif dönemde kaybedildiği, diğer iki olgunun 12-24 ay yaşadığı ve 12 olgunun 8-87 ay izlem ile hayatta olduğu bildirilmektedir. Cerrahi yapılabilme oranı %62 (16/26) gibi yüksek bir orandır ve erken tanı ile sağkalım arasında açık bir ilişki vardır. Olgularımız içinde cerrahi girişim uygulanan 3 olgu ortanca 19 ay (13-54 ay) yaşamışken, cerrahi girişim yapılmayan olguların ortanca 8 ay (1-33 ay) yaşadığı görülmüştür. Cerrahi girişim yapılabilme oranı hastalarımızda %17 (3/16) olmuştur.

Başka bir çalışmada, radikal rezeksiyon yapılmış Evre I küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu (KHDAK) 534 olgunun 23’ünde (%4.3) ikinci tümör saptanmıştır⁸. İlk tümör tanısından sonra ortanca sağkalım 50 ay iken, ikinci tanıdan sonra 14 ay olarak bulunmuştur. İkinci tanıdan sonra cerrahi girişim yapılan hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuş ancak bunu açıklayacak bir bağımsız faktör bulunamamıştır. Skuamöz histoloji ve santral lokalizasyon daha uzun rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, ilk tümör tanısından sonra ortanca genel sağkalım 43 ay (6-276 ay) iken, ikinci primer tümör tanısından sonra 10 ay (1-54 ay) olarak bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, 1974-1991 yılları arasında akciğer kanseri tanısı alan olguların %7.4’üne (59/797 olgu) ikinci tümör nedeniyle operasyon yapıldığı saptanmıştır. Bu olguların 16’sı senkron tümör (interval 1 yıldan az) ve 43’ü metakron tümör (interval 1 yıldan fazla) olarak değerlendirilmiştir⁹.

Kanserli hastaların takibinde en çok karşımıza çıkan soru, akciğer grafisinde saptanan nodülün metastaz mı, ikinci primer tümör mü olduğu sorusudur. İkinci primer akciğer kanserini, metastazdan ayırtedici tanı kriterleri olarak⁹;

- 1- Farklı histolojik tip,
- 2- Karsinoma insitu orijin,
- 3- Primer akciğer kanserini destekleyecek gros görünüm, bildirilmiştir.

Martini ve Melamed adlı araştırmacılar 1975 yılında, metakron tümör sınıflaması için kriterler geliştirmişlerdir² (Tablo III: Metakron akciğer kanserinin tanı kriterleri).

Tablo III- Metakron akciğer kanserinin tanı kriterleri

A	Histoloji farklı
B	Histoloji aynı, ancak:
	1- Kanserler arasında en az iki yıl var, ya da:
	2- Karsinoma insitu orijinli, ya da:
	a) Her iki taraf lenfatiklerde kanser yok
	b) Tanı anında ekstrapulmoner metastaz yok

İkinci Primer Akciğer Karsinomları

Martini ve Melamed; metakron primer akciğer kanseri tanısı için, iki tanı arasında en az iki yıllık tümör-süz bir dönem olması gerektiğini vurgulamışlardır. Diğer araştırmacılar ise ikinci tümöral oluşumu, metakron primer akciğer kanseri olarak tanımlamak için 30-36 ay geçmesi gerektiğini söylemişlerdir. Diğer serilerde ise ortanca interval 24-48 ay olarak bildirilmiş ve ikinci ve beşinci yılda iki pik geliştiği bulunmuştur. Farklı histoloji ya da başlangıçtaki farklı cerrahi girişim için herhangi bir interval değişikliği gösterilememiştir. Kliniğimizde ikinci primer tümör intervali 28 ay (1-264 ay) olarak bulunmuştur.

Metakron tümörlerin, tüm akciğer kanserli olguların %0.5'inde, rezeke edilenlerin %2'sinde ve cerrahi sonrası uzun süre yaşayanların %10-32'sinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu oranlar hastanın sağkalımı uzadıkça artmaktadır (Tablo IV: Rezeke akciğer kanserli hastalarda metakron akciğer kanseri insidansı). Shields ve arkadaşları, ikinci primer tümör insidansını, yıl başına %0.65-%5, beş yılda %7.6 ve on yılda %10 olarak bulmuşlardır².

Tablo IV- Rezeke akciğer kanserli hastalarda metakron akciğer kanseri insidansı

Araştırmacı	Rezeke olgu (n)	Metakron akciğer kanseri (n, %)
Abbey-Smith (1976)	1400	45 (%3.2)
Wu (1987)	3815	20 (%0.5)
Verhagen (1989)	1004	25 (%2.5)
Toplam	6219	90 (%1.5)

Metastaz-ikinci primer ayırımı için bir diğer özellik, ikinci tümörün görülme yeridir. Akciğer kanserinin karşı akciğere metastaz oranı diğer bölgelere olduğundan daha azdır. "Lung Cancer Study Group" rezeke Evre I-II akciğer kanserli olgularda karşı akciğer relapsının %13 (20/158), ipsilateral relapsın ise %26 (41/158) olduğunu bulmuşlardır². Histolojik olarak ise; nonskuamöz veya mikst tipin, skuamöz olana göre iki kez daha fazla yinelediğini saptamışlardır. Nüks ve yeni primerin ayırıcı tanısında "DNA flow cytometry" ve "DNA endeksi"nin yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

Sarkomlardan kaynaklanan akciğer metastazının tanısı kolaydır. Ancak, meme-kolon ve baş-boyun'un skuamöz hücreli kanserinin soliter metastazını, primer akciğer kanserinden ayırmak güçtür¹⁰. İki veya daha fazla nodül metastaz olarak düşünülebilir. Bilateralite yoksa (nonsarkomatöz histoloji), soliter pumoner nodül lateral torakotomi insizyonu ile çıkarılabilir. Wedge rezeksiyon veya lobektomi ile birlikte mediasten lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Primer tümör ve metastaz ayırımında patolojik inceleme genellikle ışık mikroskobu ile yapılır. Elektron mikroskobu ya da genetik inceleme de ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Monoklonal antikolar; primer bronkojenik adenokarsinom ve kolon karsinomunun

akciğer metastazını ayırabilir ancak yeterli değildir. Primer tümörde K-Ras onkogen ekspresyonunun incelenmesi de metastaz ayırımında kullanılabilir.

ABD'de yapılan bir çalışmada¹¹, ekstrapulmoner tümörlü 149 olguda, soliter pulmoner nodül değerlendirilmiştir. Nodülün histopatolojik özellikleri, primer tümörün özellikleri, hastanın yaşı ve sigara öyküsü ile karşılaştırılmıştır:

- 1- Baş-boyun, meme, serviks, safra kesesi, özafagus, over, prostat ve mide kanserli olgularda nodülün metastazdan çok primer akciğer tümörü olma olasılığı daha fazla bulunmuştur (baş-boyun için 25/3 iken, diğer tipler için 28/8'dir).
- 2- Tükürük bezi, adrenal gland, kolon, parotis, böbrek, tiroid, timus ve uterus için bu oran düşüktür (13/16).
- 3- Melanoma, sarkoma ve testis karsinomunda ise nodülün metastaz olma olasılığı, primer akciğer kanseri olasılığından daha fazladır (23/9).
- 4- Otuz olguda ise benign nodül saptanmıştır.

Benign nodül, akciğer kanseri ve akciğer metastazlı olgular arasındaki yaş dağılımına bakıldığında, akciğer kanserli olguların hiçbirisinin 44 yaşından daha genç olmadığı görülmüştür. Yine sigara içenlerde, içmeyenlere göre 3.5 kat daha fazla akciğer kanseri görüldüğü saptanmıştır. Sonuç olarak; metastaza oranla primer akciğer kanseri olasılığı; ekstrapulmoner tümörün histopatolojik özellikleri ve sigara öyküsüne bağlı bulunmuştur.

Sonuç

Tedavi görmüş kanserli hastalarda takipte saptanan akciğer nodülünün metastaz ya da ikinci primer tümör açısından ayırımı önemlidir. Bu hastalarda ikinci primer tümör gelişme riski olan grubun belirlenmesi faydalı olabilir. Prevatif (önleyici) strateji (örneğin: sigaranın kesilmesi) bazı olgularda tedavi ile ilişkili kanser gelişimini geriletebilir. İkincil kanser gelişme riski moleküler ve genetik düzeyde araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer, Principles and Practice of Oncology, 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2001. 2939-64.
- 2- Olak J, Ferguson MK. Surgical management of metastatic lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT(eds). Lung Cancer, Principles and Practice, 1st edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 603-14.
- 3- Beltrami V, Montesano G, Bertagni A, Gallinaro G. Second primary lung cancer: possible prediction, treatment and prognosis. Chir Ital 1999; 51(39): 189-92.
- 4- Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, et al. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. Jpn J Cancer Res 1994; 85(4): 339-45.

- 5- Tucker MA. Secondary cancers. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds). In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 4rd edition. Philadelphia: Lippincott Company; 1993. 2407-16.
- 6- Hall EJ (ed). Radiation carcinogenesis. In: Hall EJ (ed). *Radiobiology for the Radiologist*, 5th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 144-65.
- 7- Hauben EI, Arends J, Vanderbroucke JP, van Asperen CJ, Van Marck E, Hogendoorn PC. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(8): 611-8.
- 8- Van Meerbeeck J, Weyler J, Thibaut A. et al. Second primary lung cancer in Flanders: frequency, clinical presentation, treatment and prognosis. *Lung Cancer* 1996; 15(3). 281-95.
- 9- Ishida T, Saitah G, Maruyama R, et al. Survival following resection for lung cancer as a second primary cancer. *Int Surgery* 1995; 80(3): 227-30.
- 10- Putnam JB Jr(ed). Metastatic cancer to the lung. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds). *Cancer, Priciples and Practice of Oncology*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2001. 2670-89.
- 11- Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with ekstrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000; 217(1): 257-61.