

Ektopik ACTH Salgılayan Büyük Hücreli Akciğer Kanseri Olgusu

Osman Manavoğlu*, Türkkan Evrensel**, Bülent Orhan**, Murat Kıyıcı***,
Erdirinç Ertürk****

ÖZET. 1988 yılında inoperabl Büyük Hücreli Akciğer kanseri tanısı konan, Radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen hastada, ektopik ACTH sendromu klinik ve laboratuvar olarak tanımlandı. Akciğer kanserlerinde ve özellikle küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde sık olarak rastlanan bu sendromun Büyük Hücreli Akciğer Kanserlerinde nadir olarak gözlenmesi ve yaşam kalitesine, süresine olan etkileri nedeni ile literatür bilgileri gözden geçirilerek sunuldu.

Anahtar Kelimeler .Paraneoplastik .Ektopik .ACTH .Akciğer .Kanser.

A Case of Ectopic ACTH Producing Large Cell Carcinoma of The Lung

SUMMARY. A patient with large cell carcinoma of the lung, who has been operated in 1988 and subsequently had radiotherapy and chemotherapy has been evaluated about clinical and laboratory findings of ectopic ACTH production, also related literature has been reviewed.

Key Words. Paraneoplastic .Ectopic .ACTH .Lung .Cancer.

Paraneoplastik sendromlar (PNS) çeşitli kanserlerde primer tümör veya metastazlarından uzakta ve bunların direkt etkileri ile oluşmayan heterojen semptom ve bulgular grubudur¹.

PNS'ler steroid veya peptid yapısındaki hormonlar, hormon benzeri peptidler veya antikorlarla oluşabilir. Belli başlı PNS'ler: Tümör kaşeksi, endokrin, nörolojik, hematolojik, tromboembolik, renal, dermatolojik ve gastrointestinal olarak sınıflandırılırlar^{1,2}.

Ektopik ACTH yapımı endokrin paraneoplastik sendromlar içinde en eski ve en çok bilinendir¹⁻⁵. 1928'de Brown bir vakada Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ile Cushing sendromu birlikteliğini tanımladı^{4,6}. 1960'da ise Lidde ve arkadaşları tümör ve metastazlarında biyolojik olarak aktif ACTH'ı göstermeyi başardılar^{4,6}.

Ektopik ACTH sendromu vakalarının yaklaşık % 60'ının sebebi akciğer kanserleridir. Bunların içinde en sık olarak Küçük Hücreli Akciğer Kanseri görülmeyle birlikte, adenokanserlerde ve Squamoz hücreli akciğer kanserlerinde de gözlenebileceğini bildirilmiştir^{1,4,7}.

Ektopik ACTH salgılayan akciğer kanseri olguları çok eskiden beri bilinmesine rağmen, literatür bilgilerinin azlığı ve özellikle büyük hücreli akciğer kanseri olgularında çok seyrek olarak görülmesi yanısıra yolaçtığı morbidite nedeniyle yaşam kalitesi ve süresini etkilemektedir. Bu sebeple bazı durumlarda sendromun tedavisi primer hastalığın tedavisinin önüne geçebilmektedir.

Olgu

51 yaşında erkek hasta: 1988 yılında uzun süren irritatif öksürük yakınması nedeni ile incelenen hastada sol akciğer üst lobda lokalize kitle saptanarak opere edilmiş. Ancak anrezektabl bulunan vakaya, postop toraksa yönelik 6120 rad. Radyoterapi uygulanmış. Takiben kraniyal metastaz saptanması üzerine kraniyuma da 4000 rad radyoterapi uygulanmış. Bu dönemde başka uzak metastaz bulgusu olmayan hastada 1991 yılı Aralık ayında karaciğerde her iki lobda multipl metastazlar saptanması üzerine, karaciğer biyopsisi ile lezyonların akciğer tümörünün

* Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

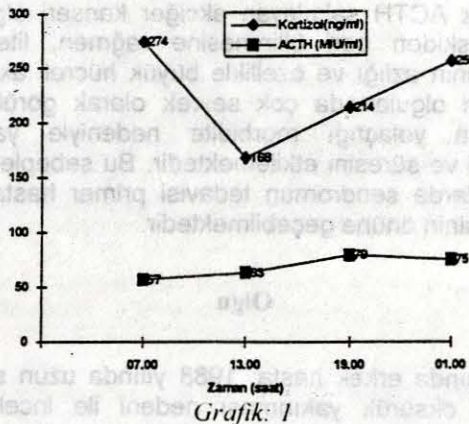
Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Araştırma Görevlisi.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

metastazı olduğu doğrulandıktan sonra sistemik kemoterapi kararı verilmiş. Aynı anda saptanan ektojik ACTH sendromu (diabet nedeniyle araştırılmış) sebebiyle 20 ünite/gün NPH insülin ve 2x200 mg/gün Ketokanazol ile tedavi başlatılmış. Sistemik kemoterapi rejimi olarak Mitomycin C + Vinblastin kombinasyonunu 1993 yılına kadar toplam 12 kez almış.

1993 yılında kendi isteğiyle ketokanazol tedavisi kesen hasta Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kliniğine öksürük, halsizlik, nefes darlığı, ayaklarında şişme yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenesinde genel durum orta, şuur açık, kopere dispneik, soluk görünümdeydi. Bilateral pretibial ödem, sakral ödem, cushingoid görünüm, buffalo hörgücü tespit edildi. Tansiyon arterial 120/70 mm Hg, nabız 105 vuru/dakika olarak alındı. Solunum sistemi muayenesinde sol akciğer solunuma daha az katılıyordu, sol akciğer üst zonda matite ve solunum seslerinde azalma mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde taşikardi dışında özellik yoktu. Laboratuvar bulguları olarak normokrom-normoster anemi AST 48 (N: 7-42), ALT 52 (N: 5-43) bulundu. Kan şekeri 150 - 250 mg/dl olarak hiperglisemik seyretmekte idi. Kan şekeri sabah 40, akşam 20 ünite NPH insülin ile tam olarak regüle edildi. Serum ACTH ve kortizol düzeyleri yüksek bulundu. Normal diurnal ritmin kaybolduğu görüldü (Şekil 1).



Hastada tesbit edilen Kortizol ACTH diurnal ritmi

24 saatlik idrarda kortizol: 621 µgr/gün

Kan ACTH düzeyi normal Sınırları: 621 µIU/gün

Kan Kortizol düzeyi normal sınırları 50-230 ng/ml. (Diurnal ritim mevcut)

24 saatlik idrarda kortizol normal sınırları: 20-100 µgr/gün.

24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi normal değerlerin çok üzerinde olarak tespit edildi (621 mikrogram/dl). Bu aşamada akciğerdeki primer kitlede ve karaciğer metastazlarında progresyon mevcuttu. Mevcut tablo ile hastaya steroid sentez inhibitör tedavisi ve kemoterapi planlanarak Cisplatin+ Etoposid kombinasyonu ve Ketokanazol 2x200 mg

gün olarak başlandı. Tedavi sonrasında hastanın daha önce yüksek dozda insülin ile regüle edilebilen kan şekeri düzeyi düşmeye başladı ve insülin ihtiyacı azaldı. İkinci kemoterapiyi takiben hastada semptomatik hipoglisemi gelişmesi üzerine insülin tedavisi doz azaltılarak kesildi. Diyet ve oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri regülasyonu sağlanabildi. Ödem belirgin şekilde gerildi.

Tartışma

Ektojik ACTH sendromu en çok akciğer kanserlerinde görülür. Bu oran vakaların yaklaşık % 60'ını kapsamaktadır. Büyük hücreli akciğer kanseri, akciğer kanserleri arasında en az rastlanandır. Akciğer kanserleri içindeki oranı % 15 dir⁸. Kanserli hastalarda ektojik ACTH salınımına rağmen Cushing sendromu kliniği olmayabilir. Muhtemelen kanserin katabolik etkisine bağlı olarak bu tablo daha çok hızlı kilo kaybı, ödem, miyopati hipertansiyon ve pigmentasyon şeklinde görülmektedir⁷. Hiperkortizolizm bulgularının tam olarak yerleşmemesi⁹ bu hastaların kısa yaşam süresi ile de açıklanabilir⁹. Akciğer kanserlerinde ektojik ACTH sendromunun varlığı kısa survi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç muhtemelen hiperkortizolizmin çeşitli seviyelerde oluşturduğu immunosupresyon ile ilgilidir⁷⁻¹⁰. Yayınlarda küçük hücreli akciğer kanserlerinde, ektojik ACTH sendromu bulunan olgularda, enfeksiyöz komplikasyonların % 40-50 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Ektojik ACTH sendromu belirlenen vakalarda P.carini pnömonisi, criptokokkus ve invaziv aspergillozis'e yatkınlığın nötropeni ve kemoterapi ile ilişkiz bir şekilde arttığı bildirilmiştir⁷.

Prognoz üzerine olan bu olumsuz etkileri nedeni ile ektojik ACTH sendromunun tedavisinin, kemoterapi öncesine alınmasının enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı saptanmıştır^{11,12}.

Ektojik ACTH sendromu gelişen kanserli olgularda, tedavide en etkili yol, sorumlu olan neoplazmin eradikasyonudur (Kemo-radyoterapi veya cerrahi ile). Bunun mümkün olmadığı durumlarda da steroid sentezini bloke eden Metirapon, aminoglutetimid, veya ketokanazol ile geçici iyileşmeler sağlanabilir. Prognozu iyi olan vakalarda da bilateral adrenalectomi düşünülebilir^{1,6,7}. Bu vakalarda steroid sentez inhibitörleri, meydana gelecek enfeksiyöz komplikasyonları azaltmak amacı ile, kemoterapi ile birlikte veya tercihen birkaç hafta öncesinde başlanmalıdır. Ancak bu sendromun en sık görüldüğü kanser olan küçük hücreli akciğer kanserinin, hızlı seyri bu sürenin tesbitinde dikkat edilmesi gereken bir noktadır⁷.

Vakamızda olduğu gibi, opere edilemeyen metastatik kanser olgularında saptanan ektojik ACTH sendromu, primer hastalığın tedavisi ile birlikte ele alınmalıdır. Daha önce tanısı konulmuş olan hastalarda da takip ve tedavide primer hadise dışında PNS'lar daakilda tutulması gereken

hususur. Bu tür bir yaklaşım ile hastaların yaşam süresinde ve standartlarında çok daha iyi sonuç alınabileceği kanısındayız. Vakamızda, hastalığın tedavisi ile başlanan steroid sentez inhibitörü tedavisinin, yaşam süresi ve kalitesi üzerine etkili olduğu açıkça görülmektedir. Hastamızda tipik Cushing sendromu bulgularının bir kısmının gözlenmesine rağmen, kemoterapi başladıktan sonra kısa sürede hastanın kan şekeri kontrolünün sağlanması, laboratuvar bulgularının yetersiz olduğu durumlarda tanıyı destekleyen önemli bir bulgu olarak alınabilir. Kan şekeri regulasyonunda sağlanan bu düzelmeye, aynı zamanda PNS'lerin, hastanın yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin göstergesidir.

Bu vaka ile ilişkili olarak, ektopik ACTH sendromunu, komplikasyonları, esas hastalığın tedavisi üzerine olan etkileri ile son yıllarda elde edilen yeni bilgiler ışığı altında yeniden vurgulanmak üzere sunuldu.

Osman MANAVOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji BD
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Bunn PA, Ridgway EC: Paraneoplastic Syndromes: In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (ed). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincot, 1993, pp 2026-2071.

2. Baylin SB: Endocrine Manifestations of Tumors "Ectopic hormone Production" IN: Wyngaarden JB, Smith LB, Bennet JC. (Ed.). Cecil Textbook of Medicine Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992, pp 1037-1040.

3. Frohman LA: Endocrine Manifestations of Neoplasia In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, (ed.) Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Inc. 1991 pp. 175-178.

4. Odel WD: Endocrine Complications of Cancer In: Calabresi P, Schein PS. (Ed) Medical Oncology New York: McGraw-Hill, Inc. 1993 pp. 175-178.

5. Block JB: Paraneoplastic Syndromes In: Haskell CM (ed). Cancer Treatment. Philadelphia:

6. Sherwood LM.: Paraneoplastic Endocrine Disorders, Ectopic hormone Disorders. In: DeGroot LÖ (ed.) Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1989. Pp. 2550-2598.

7. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, Klinger D, Payne D, Leah JL, Feld R.: Ectopic Corticotrophin Syndrome and Small - cell Carcinoma of the Lung. Arch Int Med 153: 746-752, 1993.

8. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstron JG: Cancer of the Lung In. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (Ed.) Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincot, 1993, pp 673-758.

9. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA.: Paraneoplastic Cushing syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with a small cell lung cancer. Cancer 69: 60-71, 1992.

10. Fauci AS, Barlow JE.: Glucocorticoid therapy mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med 53: 240-246, 1974.

11. Misbin RI, Canary J, Willard D.: Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome. J Clin Pharmacol 76: 645-651, 1976.

12. Tabarin A, Navarre A, Guerin J.: Use of Ketoconazole in the treatment of Cushing's Disease and ectopic ACTH syndrome. Clin Endocrinol. 34: 63-69, 1991.