

## Akciğer kanserli hastalarda p-ANCA ve c-ANCA sıklığı ve diğer hastalıklarla olan ilişkisi

### *p-ANCA and c-ANCA frequency and their relationship with other diseases in patients with lung cancer*

Ahmet Yılmaz<sup>1</sup>, Hatice Yılmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Van İl Sağlık Müdürlüğü, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Akciğer kanseri ve astım hastaları ile sağlıklı bireylerin kan perinükleer tip Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (p-ANCA) ve sitoplazmik tip Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (c-ANCA) seviyeleri ölçülerek bu hastalarda p-ANCA ve c-ANCA sıklığı ve kansere bağlı paraneoplastik sendromlarla olan ilişkisini, kanser-vaskülit birlikteliğinin araştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya astım tanısı alan 20 hasta, akciğer kanseri tanısı ile takip edilen 26 hasta, kontrol grubu olarak da herhangi bir hastalık saptanmayan 20 sağlıklı birey alındı. Kan örneklerinden p-ANCA ve c-ANCA seviyeleri ölçüldü.

**Bulgular:** Akciğer kanserli 26 hastadan 1'inde c-ANCA sınırdaki pozitif, 1'inde 1/32 pozitif saptandı. Yine akciğer kanserli 26 hastanın birinde p-ANCA 1/32 pozitif, 1 hastada ise sınırdaki pozitif olarak saptandı. Astımlı 20 hastanın 2 tanesinde p-ANCA pozitif, 1 hastada c-ANCA sınırdaki pozitif olarak saptandı. Astımlı ve kanserli hastalarda vaskülit destekleyen fizik muayene ve patoloji bulgularına rastlanmadı. Kontrol grubundaki 20 sağlıklı bireyden sadece 1 tanesinde c-ANCA sınırdaki pozitif olarak saptandı.

**Sonuç:** Hastaların bir kısmında vaskülit ve paraneoplastik bulgulardan bağımsız olarak ANCA pozitifliği saptandı. Bu nedenle malignite düşünülen hastalarda ayrıca tanıdaki vaskülitler de göz önünde tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** p-ANCA, c-ANCA, akciğer kanseri, paraneoplastik sendrom

#### ABSTRACT

**Objectives:** In this study, we aimed to investigate the association of cancer with vasculitis and the frequency of cancer-related paraneoplastic syndromes and their relationship by measuring blood levels of Perinuclear type Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody (p-ANCA) and Cytoplasmic type antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) in patients with lung cancer and asthma and in healthy individuals.

**Materials and methods:** 20 patients diagnosed with asthma, 26 patients following up with a diagnosis of lung cancer and control group of 20 healthy individuals were enrolled in this study. ANCA levels were measured in blood samples.

**Results:** Borderline positive c-ANCA detected in 1 of 26 patients and 1/32 percent were positive detected in one patient. Borderline positive p-ANCA detected in 1 of 26 patients and 1/32 percent were positive detected in 1 patient. p-ANCA was positive detected in 2/20 of asthmatic patient and c-ANCA was borderline positive detected in 1/20 asthma patient. In asthma and cancer patients, physical examinations and pathological findings did not support the vasculitis. Only one subject in the control group was found to be borderline positive for c-ANCA.

**Conclusion:** As a result, in some of the patients the positivity of ANCA was detected not related with vasculitis and paraneoplastic findings. Because of this, vasculitis should be considered in differential diagnosis of the patients whom considered as malignancy. *J Clin Exp Invest* 2011; 2 (4): 384-387

**Key words:** p-ANCA, c-ANCA, paraneoplastic syndrome, lung cancer

#### GİRİŞ

Akciğer kanseri sıklığı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Hastalar farklı semptomlar ile doktora başvurmaktadır. Bunlardan bir tanesi de parane-

oplastik sendromlardır. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından dolayı uzak bölgelerde gelişen kansere bağlı olarak görülen semptom ve bulgular paraneoplastik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bunlardan bir tanesi de kollojen vasküler

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Ahmet Yılmaz

Van İl Sağlık Müdürlüğü, Ana Çocuk Sağlığı Merkezi, 65100 Van, Türkiye Eposta: ahmetyilmaz@yyu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 07.09.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 19.10.2011

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

hastalıklardır. Bazı vaskülitlerde nötrofil stoplazmik antijene karşı antikor saptanmıştır. Bu antikorlar Wegener granülomatosisi, mikroskopik polianjit, Churg-Strauss vaskülit ve hipersensitivite vaskülitinde gösterilmiştir. Bu çalışmada akciğer kanseri ve astım hastaları ile sağlıklı bireylerin kan perinükleer tip Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (p-ANCA) ve sitoplazmik tip Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (c-ANCA) seviyeleri ölçülerek bu hastalarda p-ANCA ve c-ANCA sıklığı ve kansere bağlı paraneoplastik sendromlarla olan ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2007-Nisan 2008 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile takip edilen 26 (23 E, 3K) hasta, astım tanısı alan 20 (5 erkek, 15 kadın) kişi ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık saptanmayan 20 (15 erkek, 5 kadın) sağlıklı birey alındı. Hastaların kan örneklerinden ANCA seviyeleri İmmünofloresan antikor (İFA) yöntemi ile ölçüldü. Kanser hastalarının fizik muayeneleri, tümör evrelemeleri, sigara öyküsü, kanser hücre tipleri, ilaç kullanım öyküleri kaydedildi. Astım hastalarının fizik muayeneleri yapıldı ve öyküleri alındı.

## BULGULAR

Akciğer kanseri 26 hastanın yaş ortalaması 63,5±8,9 yıl (erkek 63,5±9,4, kadın 61,6±8,1 yıl), 20 astım hastasının yaş ortalaması 48,5±13,8 yıl (erkek 38,3±13,3, kadın 35,5±14,1 yıl), kontrol grubu 20 sağlıklı bireyin yaş ortalaması 36,0±11,3 (erkek 41,5±12,5, kadın 38,8±14,2 yıl) olarak hesaplandı. Dört hastada squamöz hücreli akciğer kanseri, 4 hastada küçük hücreli akciğer kanseri, iki hastada adenokanser ve bir hastada atipik karsinoid tümör tespit edildi. Toplam 15 hastanın fiberoptik bronkoskopi (FOB) biyopsi veya bronş lavajı sitoloji sonucu atipik hücre olarak tespit edildi. Bir hastanın akciğer tomografisi ve bronkoskopik görüntülemeye akciğer kanseri ile uyumlu görüntü olmasına rağmen tanı konulamadı. On üç hasta evre 4, iki hasta evre 1b, altı hasta evre 3b, üç hasta evre 3a olarak tespit edildi. Toplam 26 hastadan birinde c-ANCA sınırdaki pozitif, bir hastada ise 1/32 pozitif saptandı.

c-ANCA pozitif hastalardan birinde bronş biyopsi sonucu atipik karsinoid tanısı almıştır ve hastada sol hiler bölgede sol ana ve üst lob bronşunu daraltan 36x25 mm boyutunda yumuşak doku artışı görülmüştür. Aynı şekilde sağ akciğer lateral bazal segmentte milimetrik boyutlarda nodül saptandı. Hastada akciğer dışı metastaz gözlenmemiştir.

Hastanın fizik muayenesi ve öyküsünde vaskülit bulguları görülmemiştir. Diğer hasta 63 yaşında, evre 3b, bronkoskopide sağ akciğer apikal segment girişinde darlık saptanmış ve buradan alınan biyopsi atipik hücre olarak rapor edilmiştir.

p-ANCA sınırdaki pozitif olarak (şüpheli pozitif) saptanan hasta evre 4 küçük hücreli akciğer kanseri nedeni ile takip edilmekteydi. Hastanın öyküsünde ve fizik muayenesinde vaskülit düşündürücü bulgu saptanmamıştır. 28 yaşında diğer hastanın bronkoskopisinde sağ üst lob bronşu ve intermediet bronşu tama yakın tıkayan kanamaya meyilli lezyon görülmüş bu bölgeden alınan biyopside atipik hücre gözlenmemiştir. Patoloji tarafından inflamatuvar polip olarak rapor edilmiştir. Hastada vaskülit bulgularına rastlanmamıştır. p-ANCA1/32 oranında pozitif saptanmıştır.

Astımlı 20 hastanın iki tanesinde p-ANCA pozitif, bir hastada c-ANCA borderline pozitif olarak saptandı. Hastalarda vaskülit bulguları yoktu.

Kontrol grubundaki 20 sağlıklı bireyden sadece bir tanesinde c-ANCA borderline pozitif olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde kansere bağlı olarak görülen semptom ve bulgular paraneoplastik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmakla beraber diğer akciğer kanseri türlerinde de tanımlanmaktadır. Paraneoplastik sendromun tanınması akciğer kanserinin tanınması ve erken tanısına olanak sağlayabilir. Akciğer kanserine eşlik eden paraneoplastik sendromlardan bir tanesi de kollojen vasküler hastalıklardır ve hastalardaki sıklığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Malignite ile vaskülit birlikteliği sık değildir. Daha çok hematolojik tümörlerle birlikteliği gösterilse de solid tümörlerle de birlikteliği vardır. Solid tümörle vaskülit ilişkisine bakıldığında ise verilerde daha çok prostat, meme, kolon, renal hücreli kanser, akciğer küçük hücre dışı kanserinde daha sık bildirilmiştir. Akciğerin küçük hücreli kanserinde daha nadir olarak bildirilmiştir. Fain ve arkadaşları vaskülit gelişen toplam 60 kanser vakası bildirmiştir. Bunların % 63,1'ini hematolojik, %32,3 myelodisplastik sendrom (MDS), %29,2'sini lenfoid, %32,3'ünü solid tümörler oluşturmaktaydı. Vaskülit gelişen hastalar tüm malignitelerin %38 'ini oluşturmaktaydı. Vaskülitlerin % 45 ini kutanöz lökositoklastik vaskülit, %36,7'sini PAN (poliarteritis nodosa), %6,7'sini Wegener granülomatosisi, %5'ini mikroskopik polianjit, %5 Henoch-Schonlein vaskülitini oluşturmaktaydı.<sup>1</sup>

222 vaskülitli olguyu içeren çalışmada %5 oranında vaskülit ile malignite birlikteliğini bulmuşlardır. Bunun %67'si hematolojik malignitelerle, %33'ü solid tümörlerle birliktedir. Bunların arasında bronkopulmoner malignite bulunmamaktadır.

Fortin ve arkadaşları ise malignite ile ilişkili vaskülitleri 3 kategoriye ayırmıştır: 1) malignite ile birlikte olan gerçek paraneoplastik sendromlar, 2) vaskülit taklit eden maligniteler, 3) maligniteyi taklit eden vaskülitler olarak sınıflandırmıştır.<sup>2</sup> Bunlara benzer değişik hasta grupları bildirilmektedir. Örneğin Çimen ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanseri nedeni ile takip edilirken lökositoklastik vaskülit gelişen ANCA pozitif bir hasta bildirmişlerdir. Prednizolon 1 mg/kg dozunda tedavisi alan hastanın lezyonları gerilemiştir.<sup>3</sup> Bazı vaskülitlerde nötrofil stoplazmik antijene karşı antikor saptanmıştır. Bu antikorlar Wegener granülomatozisi, mikroskopik poliarterit, Chourg-strauss vaskülit ve hipersensitivite vaskülitinde gösterilmiştir. Wartz ve arkadaşları 62 yaşında bronkoalveoler kanser nedeni ile takip edilen ve bu sırada ANCA pozitif lökositoklastik vaskülit gelişen bir vaka bildirilmiştir. Hasta renal yetmezlik nedeni ile ölmüştür. Aynı yayında 5 tane ANCA pozitif bronşial kanserle ilişkili vaskülit bildirilmiştir. Toplam 24 hastada ise solid tümörlerle ilişkili ANCA pozitif vaskülit bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Baschinsky ve arkadaşları 66 yaşında non-small cell ca (küçük hücreli olmayan akciğer ca) nedeni ile takip edilen ve p-ANCA pozitif pauci-immune crescentic vaskülit nedeni ile takip edilen ve renal yetmezlik nedeni ile ölen bir hasta bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Morisako T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol akciğerde kitle görünümü olan ve beraberinde sinüzit hikâyesi olan hastada p-ANCA pozitif olarak saptanmış, bu durum Wegener granülomatozisi'nin eşlik ettiği squamöz hücreli kanser olarak yorumlanmıştır.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda da 28 yaşında, bronkoskopisinde sağ üst lob ve intermedier bronşu tama yakın tıkayan kanamaya meyilli alan görülmüş ve bu bölgeden alınan biyopsi sonucu polip olarak gelmişti.

Hastanın genel durumu hızla kötüleşmiş ve invaziv mekanik ventilatörde takip edilirken masif hemoptizi nedeni ile exitus olmuştur. Hastanın klinik gidişatının agresif seyretmesi ve ANCA pozitif seyretmesi Wegener granülomatozisini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda hastalarda gelişen paraneoplastik sendromlardan bağımsız olarak randomize olarak hastalardan ANCA bakıldı. Çalışmamızda 26 hastanın 1 tanesinde c-ANCA sınırda pozitif, 1 has-

tada 1/32 pozitif saptandı. 26 hastanın 1 hastada p-ANCA1/32 pozitif, 1 hastada ise sınırda pozitif olarak saptandı. Takip edilen hastaların hiçbirinde maligniteye eşlik edebilecek vaskülitte ilgili fizik muayene ve patoloji bulguları veya paraneoplastik sendromla ilgili fizik muayene ve patoloji bulgusu yoktu.

Wegener granülomatozisi üst ve alt solunum yollarını tutan, böbrekleri etkileyen bir vaskülitir. Akciğer tutulumu genellikle bilateral, kaviteleşebilen düzgün sınırlı kitle görünümündedir. Bu tür olgular sıklıkla akciğer kanseri ile karışabilir. Çoğu atipik prezentasyonda nodülü olan olgularda tanı koymak zordur ve bu nedenle c-ANCA pozitifliği tanı koymakta yardımcı olmaktadır. Hastaların %80-90'ında pozitif olarak saptanır. Bu hastaların %95 'inde nodüler, kaviter lezyonlara rastlanmaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri, akciğer apsesi ve tüberküloz ile karışabilmektedir. Ertürk ve arkadaşları akciğer kanseri ve tüberküloz ile karışan bir Wegener olgusu bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Aynı şekilde Öziş ve arkadaşları her iki akciğerde nodüler görünümü olan metastatik akciğer kanseri ile karışabilen ANCA pozitif bir vaka bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Ergün ve arkadaşları Wegener granülomatozu tanısı koydukları 7 hastanın 6 tanesinde c-ANCA pozitif saptanmış ve biyopsi yöntemleri ile hastaların patolojik tanımlarını doğrulamıştır.<sup>9</sup> Sonuç olarak; çok sayıda akciğer nodülü olan hastalarda akciğer kanseri ile beraber eşlik eden renal bozukluğu varsa Wegener granülomatozu akla getirilmelidir.

Churg-strauss sendromu allerjik anjit ve granülomatöz olarak bilinen, eozinofili ve astım tablosu ile seyreden nadir görülen küçük damar vaskülitidir. Hastaların %30-60'ında ANCA pozitifdir. Astımlı hastalarda ANCA sıklığı hakkında yeterli bilgi yoktur ancak astım semptomları olan Churg Strauss sendromu tanısı ile takip edilen vakalar bildirilmiştir. Çalışmamızda astım nedeni ile takip edilen 20 hastanın 3(%15) tanesinde ANCA pozitif olarak tespit edildi. Hastalar ANCA pozitifliğine neden olabilecek öykü ve fizik muayene bulgularına sahip değillerdi. Çalışmamızda randomize olarak bakılan herhangi bir hastalığı olmayan 20 hastadan 1 hastada ANCA pozitif saptanmıştır.

Sonuç olarak hastaların bir kısmında vaskülit ve paraneoplastik bulgulardan bağımsız olarak ANCA pozitifliği saptanmaktadır. Bir hastada malignite olarak düşünülmüş ancak hastada ANCA pozitif olarak saptanmıştır. Hastanın net tanısı konulmadan hemoraji nedeni ile kaybedilmiştir. Bu nedenle malignite düşünülen hastalarda ayırıcı tanı olarak vaskülitler de göz önünde tutulmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Fain O, Hamidou M. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57(10): 1473-80.
2. Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8(1): 30-3.
3. Çimen R. Küçük hücreli akciğer kanseri ve lökositoklastik vaskülit. *Solunum Hastalıkları* 2001; 12(2): 146-150.
4. Wartz H, Hammerl P. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung associated with a highly positive p-ANCA-titer and clinical signs of microscopic polyangiitis]. *Pneumologie* 2004; 58(3): 493-8.
5. Baschinsky Dy, Baker PB. Pauci immune ANCA positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of lung, *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1); E24.
6. Morisako T, Tsuchida F. Squamous cell carcinoma of the lung with a high titer of proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody. *Nihon Kokyuki Gakki Zosshi* 2006; 44(1): 139-41.
7. Ertürk A, Ulukavak T, Demirağ F ve ark. Wegener granülomatosisi. (akciğer tüberkülozunu ve kanserini taklit eden bir olgu nedeniyle). *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 269-73.
8. Öziş T, Köktürk N. Metastatik akciğer kanserini taklit eden bir Wegener granülomatosisi olgusu. *Akciğer Arşivi*: 2003; 4(2): 146-50.
9. Ergün P, Biber Ç, Erdoğan Y ve ark. Wegener granülomatosisi: sekiz olgunun değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001;49(3):477-82.