



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



Miliyer Paternli Akciğer Adenokarsinomunun Tirozin Kinaz İnhibitörüne Dramatik Yanıtı

Dramatic Response of Miliary Pattern Lung Adenocarcinoma to Tyrosine Kinase Inhibitor

Coşkun DOĞAN ¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Akciğerin adenokarsinomlarının çok farklı klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik spektrumları mevcuttur. Dünya sağlık örgütünün en son 2021 sınıflamasında alt başlıkları ile birlikte toplam 12 çeşit akciğer adenokarsinomu vardır. Miliyer görünüm her iki akciğerde, 2 milimetre ve daha küçük boyutta, uniform tarzda tutulum yapan pulmoner opasitelere verilen addır. Sıklıkla tüberkülozda görülür. Akciğerin primer adenokarsinomlarında miliyer patern sıradışı bir görünümdür. Özellikle sigara öyküsü olmayan, kadın cinsiyet, primer akciğer adenokarsinom histopatolojisinde, EGFR gen mutasyonuna sahip, miliyer görünümlü olguların farklı bir adenokarsinom genotipi olabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda yukardaki özellikleri taşıyan, miliyer görünüm nedeni ile tüberküloz ile ayırıcı tanıya giren bir olgu güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Adenokarsinomu; Miliyer Patern; Tirozin Kinaz

Adenocarcinomas of the lung have very different clinical, radiological, molecular and pathological spectra. In the latest 2021 classification of the World Health Organization, there are a total of 12 types of lung adenocarcinomas with their subheadings. Miliary appearance is the name given to pulmonary opacities that are 2 millimeters or smaller in size and have uniform involvement in both lungs. It is frequently seen in tuberculosis. Miliary pattern is an unusual appearance in primary adenocarcinomas of the lung. It is thought that miliary-looking cases with EGFR gene mutation, especially in the histopathology of female gender, primary lung adenocarcinoma without a history of smoking, may be a different adenocarcinoma genotype. In this article, a case with the above-mentioned features and included in the differential diagnosis with tuberculosis due to miliary appearance is presented with the current literature.

Keywords: Lung Adenocarcinoma; Miliary Pattern; Tyrosine Kinase

Sorumlu Yazar: Coşkun Doğan **e-posta:** coskund24@hotmail.com

Geliş Tarihi: 5 Eylül 2024 **Kabul Tarihi:** 31 Aralık 2024 **DOI:** 10.33716/bmedj.1544057

GİRİŞ

Akciğerlerde çapı 2 milimetre (mm) ve daha küçük olan, genellikle hepsi aynı boyutta uniform olan, her iki akciğerde yaygın şekilde görülen pulmoner opasitelere miliyer görünüm adı verilir ve en sık tüberkülozda görülür (Sharma et al., 2016). Primer akciğer adenokarsinomunda çok farklı klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik spektrum mevcuttur. Primer akciğer adenokanserleri diğer akciğer kanserlerinden ayıran en önemli farkları görece sık görülmesi, onkolojik tedavisi, histopatolojisi, moleküler biyolojisi ve radyolojisinde zaman zaman farklılıklar görülmesidir. Bu nedenlerle yeni araştırmalar akciğer adenokarsinomları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015 yılında akciğer adenokarsinomlarının histopatolojik sınıflamasında çok önemli değişiklikler yapmış, adenokarsinoma yeni alt başlıklar eklenmiştir. En son 2021 yılında WHO tarafından yapılan yeni histopatolojik sınıflamada da bu değişiklikler önemini korumuş, alt başlıkları ile birlikte toplam 12 çeşit akciğer adenokarsinomu yeni sınıflamada yerini almıştır (Tablo 1) (Nicholson et al., 2022).

Primer akciğer adenokarsinomunun ilk radyolojik bulgusu olarak miliyer patern atipik ve nadir bir bulgudur. Kesin olarak nedeni açıklanamasa da miliyer patern, akciğer adenokarsinomu ve epidermal growth factor receptor (EGFR) pozitifliği arasında bir ilişki olabileceği varsayılmaktadır (Hoffman et al., 2019; Sebastian et al., 2009).

Bu olgu sunumunda radyolojik olarak miliyer patern tespit edilen, daha sonraki tetkikler ile EGFR pozitif akciğer adenokarsinomu tanısı alan, başlanan tirozin kinaz inhibitörü tedavisine çok erken ve dramatik şekilde iyi yanıt veren genç bir kadın vaka paylaşılmıştır.

Tablo 1: Akciğer Adenokarsinomları Sınıflandırılması (WHO*-2021)

Akciğer Adenokarsinomları
Minimal invaziv adenokarsinom
- Minimal invaziv adenokarsinom, musinöz olmayan - Minimal invaziv adenokarsinom, musinöz
İnvaziv nonmusinöz adenokarsinom
- Lepidik adenokarsinom - Asiner adenokarsinom - Papiller adenokarsinom - Mikropapiller adenokarsinom - Solit adenokarsinom
İnvaziv musinöz adenokarsinom
Mixt invaziv musinöz ve non-musinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Adenokarsinom, enterik tip
Adenokarsinom, NOS

* WHO: Dünya Sağlık Örgütü.

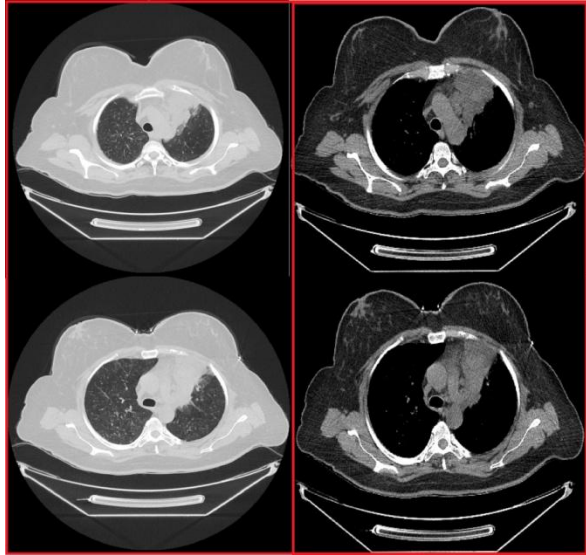
OLGU

43 yaşında kadın hasta öksürük, bol miktarda beyaz renkli balgam ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Öz geçmişinde diyabetes mellitus (DM) dışında ek hastalığı yoktu. Soy geçmişinde teyzesi ve annesinin teyzesinde akciğer kanseri öyküsü vardı. Sigara öyküsü yoktu. Yapılan solunum sistemi fizik muayenesinde (FM) akciğerlerde bilateral orta alt alanlarda ralleri olduğu görüldü. Bakılan parmak ucu oksijen saturasyonu oda havasında %96 olan olgunun çekilen postero-anterior akciğer grafisinde (AG) sol üst zonda non homojen dansite artışı görüldü (Resim 1).



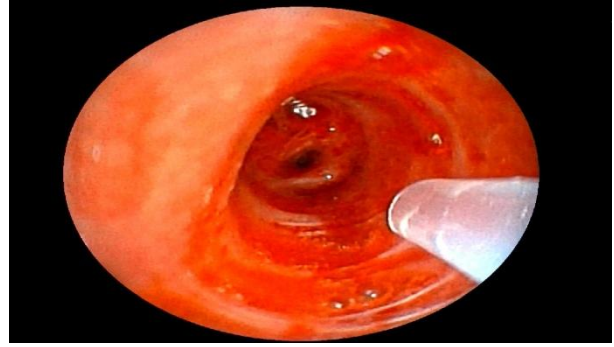
Resim 1: Olgunun çekilen akciğer grafisinde sol üst zonda non homojen opasite artışı.

Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol üst lobda kitle lezyon ve bilateral akciğerlerde mikronodüller görüldü (Resim 2).



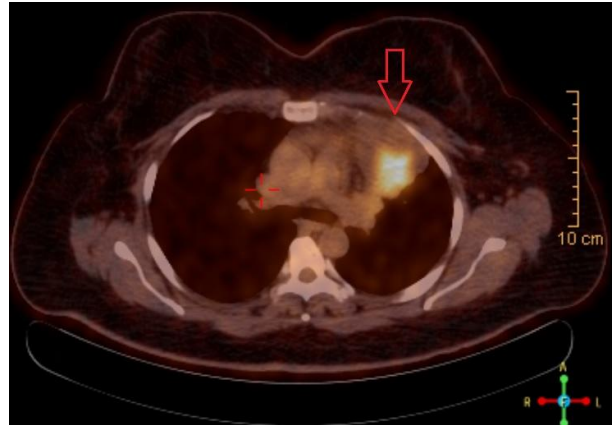
Resim 2: Toraks BT'de sol üst lobda yumuşak doku dansitesinde lezyon ve bilateral akciğerlerde mikronodüller.

Laboratuvar değerleri: lökosit (WBC) 9800 / μ l, Sedimentasyon 48 mm/saat, CRP 104 mg/dl, AST 15 U/L, ALT 14 U/L, üre 33 mg/dl, kreatinin 0.92 mg/dl saptandı. Başlanan geniş spektrumlu antibiyoterapiye klinik olarak yanıt vermeyen olgunun gönderilen 3 balgam ARB incelemesinin negatif gelmesi üzerine fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı (Resim 3).



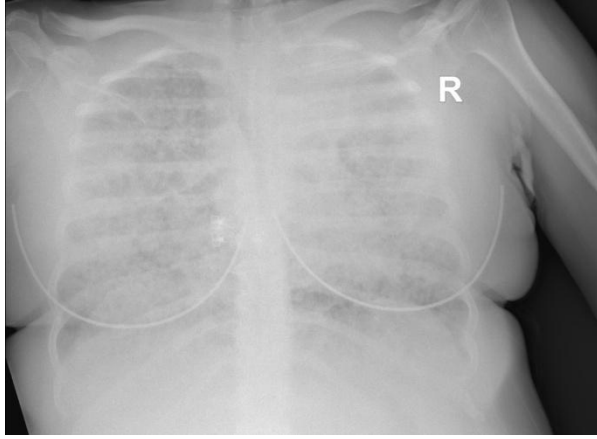
Resim 3: Yapılan fiberoptik bronkoskopide; Sol üst lob girişi ödemli daralmış görünümde ve submukozal tümör infiltrasyon şüphesi izleniyor.

Yapılan FOB'da sol üst lob içerisinde submukozal tümör infiltrasyonu şüphesi olan alandan yapılan forseps biyopsi ve fırça biyopsi sonuçları ile akciğer adenokarsinomu tanısı alan hastaya evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi (PET)/BT çekildi (Resim 4).



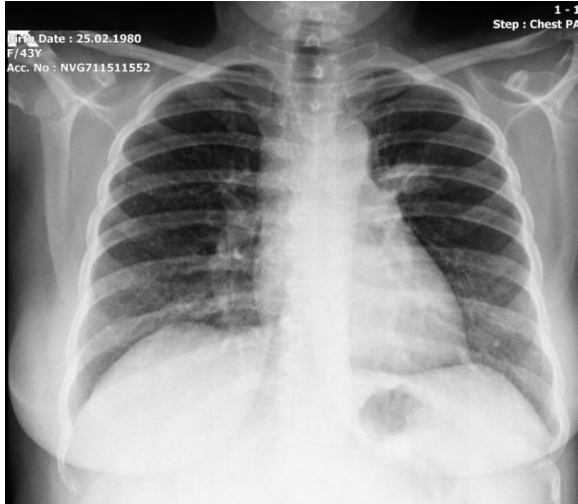
Resim 4: Sol akciğer üst lobda 3x3 cm boyutlarında (SUVMax: 6,6) kitle lezyon, her iki akciğerde yaygın mikronodüller görünüm (SUVMax: 3,3).

Olguya Tıbbi Onkoloji kliniği tarafından pemetrekset ve karboplatin kombine kemoterapi (KT) başlandı. İlk kür KT sonrası klinik ve radyolojik progresyon gözlenen olgunun kontrol akciğer grafisinde ciddi derece progresyon gözlemlendi (Resim 5).



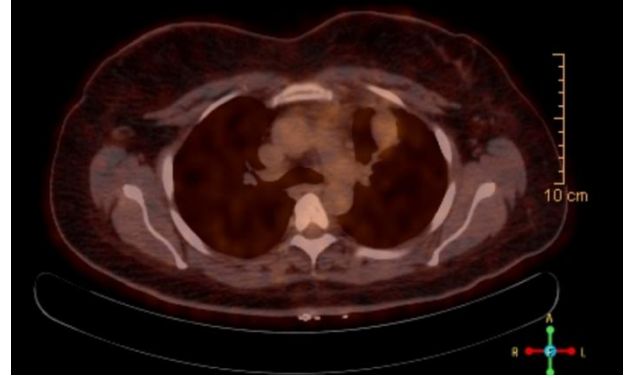
Resim 5: İlk kür KT (pemetrekset+karboplatin) sonrası belirgin radyolojik progresyon.

Olgunun 8-10 Litre/dakika ile oksijen satürasyonları %90-91 arasında seyretti. Moleküler patolojik incelemeler sonucunda EGFR pozitifliği saptanan olguya tirozin kinaz inhibitörü (TKİ- Erlotinib HCL) başlandı. Başlanan TKİ tedavisinin 2. ayında olguda ciddi klinik radyolojik düzelme gözlemlendi, oksijen satürasyonları oda havasında %96-97 arasında seyretti, çekilen 2. ay kontrol akciğer grafisi belirgin regrese olarak görüldü (Resim 6).



Resim 6: Tirozin Kinaz tedavisinin 2. ayında olgunun akciğer grafisinde parankimal infiltrasyonlarda belirgin regresyon.

Olgunun tedavin 6. ayında çekilen PET-BT'si de benzer olarak sağ üst lob primer lezyon ve parankimal nodüler lezyonlarda belirgin metabolik regresyon şeklinde raporlandı (Resim 7).



Resim 7: Kontrol PET/CT sol üst lob 20x26 cm boyutlarında (SUVMax:2.5) boyutsal ve metabolik olarak regrese lezyon, eski radyolojik görüntülere kıyasla belirgin regrese görünümde parankimal nodüller.

TARTIŞMA

Bundan 30 yıl önce Umeki (1993) 630 akciğer kanseri arasında 4'ü (%80) kadın cinsiyette olan 5 primer akciğer adenokarsinomlu olguda miliyer patern saptamış, akciğerlerde büyüklükleri birbirine yakın, çok sayıda uniform görünümde yayılım tarzının ön planda hematojen yayılım (pulmoner arter yolu ile intraparakimal metastaz) ile oluşabileceği üzerinde durmuştur. İlginç olarak bu seride olguların hepsinde kemik metastazı da olduğu için bu çalışmada adenokarsinomun miliyer patern şeklinde görülmesinin kemik metastazı ile de bir ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (Umeki, 1993). Bir primer akciğer adenokarsinomunun bu şekilde yayılım paterni göstermesi araştırmacılara günümüzde de ilginç gelmekte hatta bu özel durumu bazı araştırmacılar “miliyer intrapulmoner karsinomatozis” (MIPC) olarak adlandırmaktadırlar (Wu et al., 2013). Yakın zamanda Kim ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları bir araştırmada, miliyer yayılımı olan primer akciğer adenokarsinomlu hastalarının, miliyer yayılımı olmayanlara göre daha kısa hayatta kalma sürelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Konu ile ilgili olarak yapılmış en güncel

çalışmalardan birisi de Chang ve arkadaşlarının (2022) 182 primer akciğer kanserli olgudan 58 miliyer akciğer metastazı olan primer akciğer kanser hastalarının ilk tanı anında klinik özelliklerini ve prognozunu araştırdığı çalışmadır. Bu çalışmanın çarpıcı sonuçları; en sık miliyer akciğer metastazı görülen hücre tipinin adenokarsinom (%90,8) olduğu, miliyer metastazlı olguların %75,9'unda kemik metastazı olduğu, yine beyin metastazının istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğu, miliyer akciğer metastazının istatistiksel anlamlı olarak daha kötü prognoza sahip olmasıydı.

Miliyer yayılım, primer akciğer adenokarsinomu ve EGFR pozitifliği arasında bir ilişki olabileceği ile ilgili çalışmalar vardır ve bu ilişki tam olarak açıklanmamıştır. Farklı radyolojik patern gösteren primer akciğer adenokarsinomunun tümör hücrelerinin akciğere yerleşmesini kolaylaştıran spesifik bir moleküler fenotip olabileceği (özellikle EGFR ekson 19 delesyonu olan olgularda) üzerinde durulmaktadır. Ayrıca yazarlar sigara öyküsü olmayan, miliyer paternli EGFR pozitif primer akciğer adenokarsinomlu olgularda bu nadir durumun klinik yüksek önemi olduğunu ve hekimlerin bu antitenin saptanmasının ardından TKİ'lerle erken tedavi ihtiyacının farkında olmaları gerektiğine dikkat çekmişlerdir (Kobayashi et al., 2006; Laack et al., 2011; Sebastian et al., 2009). EGFR pozitif primer akciğer adenokarsinomlu olgularda TKİ'lerin sağkalıma etkisi konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu tedavi ajanlarının sağkalımı değiştirmedini gösteren çalışmalar olduğu gibi (Kim et al., 2015; Zhu et al., 2008) sigara içmeyen, kadın cinsiyet, primer akciğer adenokarsinomlu EGFR pozitif olgularda TKİ'lerin daha iyi sağkalım sağladığını da gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Park and Goto, 2006; Shigematsu et al., 2005).

Sonuç olarak; hastamızın sigara öyküsünün olmaması, genç olması, radyolojik görüntülemde miliyer görünüm ve üst loba lokalize lezyon gibi ipuçları hastada ilk bakışta tüberküloz düşündürse de, benzer olgularda miliyer primer akciğer adenokarsinomunun da akılda tutulması gerektiğini bu vaka sunumumuzda paylaştık.

Bu tarz olgularda özellikle EGFR pozitifliğinin mutlaka gösterilmesi ve TKİ tedavisi açısından değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekmek istiyoruz.

Finansal Destek: Çalışmada herhangi bir finansal destek yoktur.

Etik Onay: Olguya ait yazılı onam formu hastadan alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Chang, M. H., Chiang, K. H., Shieh, J. M., Cheng, K. C., and Ho, C. H. (2022). Analysis of non-small cell lung cancer with miliary lung metastasis in patients harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Scientific Reports*, 12(1), 18182. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23195-9>
- Hoffman, S. A., Manski, S., and Deepak, J. (2019). Miliary pattern on chest imaging as a presentation of EGFR-negative primary lung adenocarcinoma. *BMJ Case Reports*, 12(5), e228534. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228534>
- Kim, H. J., Kang, S. H., Chung, H. W., Lee, J. S., Kim, S. J., Yoo, K. H., and Lee, K. Y. (2015). Clinical features of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations and miliary disseminated carcinomatosis. *Thoracic Cancer*, 6(5), 629–635. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12234>
- Kobayashi, M., Takeuchi, T., Bandobashi, K., Uemura, Y., Ogawa, Y., Ohtsuki, Y., and Taguchi, H. (2006). Diffuse micronodular pulmonary metastasis of lung adenocarcinoma predicts gefitinib response in association with epidermal growth factor receptor mutations. *Anticancer Research*, 26(2B), 1621–1626. <https://ar.iijournals.org/content/anticancer/26/2B/1621.full.pdf>
- Laack, E., Simon, R., Regier, M., Andritzky, B., Tennstedt, P., Habermann, C., Verth, C. Z., Thöm, I., Grob, T., Sauter, G., and Bokemeyer, C. (2011). Miliary never-smoking adenocarcinoma of the lung: Strong association with epidermal growth factor receptor exon 19 deletion. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(1), 199–202. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fb7cf1>
- Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K. M., Lantuejoul, S., Noguchi, M., Papotti, M., Rekhtman, N., Scagliotti, G., van Schil, P., Sholl, L., Yatabe, Y., Yoshida, A., and Travis, W. D. (2022). The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(3), 362–387. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
- Park, K., and Goto, K. (2006). A review of the benefit-risk profile of gefitinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Current Medical Research and Opinion*, 22(3), 561–573. <https://doi.org/10.1185/030079906X89847>
- Sebastian, M., Schad, A., Schadmand-Fischer, S., Post, F., Meier, S., Springer, E., Makowski, J., Taube, C., Wiewrodt, R., Fischer, B., and Buhl, R. (2009). Hämorrhagischer Perikarderguss mit multiplen pulmonalen Rundherden bei einem 37-jährigen "Nie-Raucher" [Hemorrhagic pericardial effusion and multiple pulmonary nodules in a 37-year-old male who has "never smoked"]. *Der Internist*, 50(1), 91–94. <https://doi.org/10.1007/s00108-008-2239-0>
- Sharma, S. K., Mohan, A., and Sharma, A. (2016). Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 3, 13–27. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.003>
- Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., Nomura, M., Suzuki, M., Wistuba, I. I., Fong, K. M., Lee, H., Toyooka, S., Shimizu, N., Fujisawa, T., Feng, Z., Roth, J. A., Herz, J., Minna, J. D., and Gazdar, A. F. (2005). Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(5), 339–346. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji055>
- Umeki, S. (1993). Association of miliary lung metastases and bone metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 104(3), 948–950. <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.948>
- Wu, S. G., Hu, F. C., Chang, Y. L., Lee, Y. C., Yu, C. J., Chang, Y. C., Wu, J. Y., Shih, J. Y., and Yang, P. C. (2013). Frequent EGFR mutations in nonsmall cell lung cancer presenting with miliary intrapulmonary carcinomatosis. *European Respiratory Journal*, 41(2), 417–424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00006912>
- Zhu, J. Q., Zhong, W. Z., Zhang, G. C., Li, R., Zhang, X. C., Guo, A. L., Zhang, Y. F., An, S. J., Mok, T. S., and Wu, Y. L. (2008). Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer Letters*, 265(2), 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.064>