

Primeri Bilinmeyen Kanserler

Doç.Dr.Dilek

DİNÇOL*

Primeri bilinmeyen kanser terimi metastazlar ile ortaya çıkan, fizik muayene, histopatolojik, radyolojik ve diğer temel laboratuvar incelemeleri sonunda primer tümör odağı belirlenemeyen olguları kapsamaktadır. Tüm kanserli hastaların yaklaşık %5-10'unu oluşturan primeri bilinmeyen kanserler (1), farklı biyolojik davranışlar gösteren olgulardan oluşan karma bir gruptur. Bu hastalara yaklaşımda temel prensip lenfoma, gem hücre tümörü, küçük hücreli veya nöroendokrin tümör gibi tedavi şansı yüksek olan malign neoplazmların ayırddilmesidir. Tedavi ile hastalık seyrinde önemli bir iyileşme sağlanamayacak olan diğer metastatik kanserlerde, primer tümörü ortaya çıkarmak için pahalı ve invaziv inceleme yöntemlerine başvurmak gereksizdir.

Primeri bilinmeyen kanserlerde en sık karşılaşılan histopatolojik tanılar dört grupta toplanabilir:

1. Az differansiye malign tümör,
2. Adenokarsinoma
3. Yassı hücreli karsinoma
4. Az differansiye (Anaplastik) karsinoma

Az differansiye malign tümörlerde ışık mikroskobu ile ayırtedilebilen hücre özellikleri tümörün malign naturede olduğunu belirtmekte ama köken aldığı hücre tipi hakkında fikir vermemektedir. Bu tip bir tümör sarkom, lenfoma, melanoma veya herhangi bir karsinoma olabilir. Tedavi edilebilir malign tümörlerin pek çoğu bu grup içinde yer almaktadırlar.

Primeri bilinmeyen kanserlerin yaklaşık %70'i adenokarsinomadır (2). Bu olguların pek çoğu yaşlı ve çok sayıda metastaz ile başvuran hastalardır. En sık karşılaşılan metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Primer tümör hastalığın klinik seyri sırasında %15-20 olguda saptanabilir. Otopsi ile bu oran %60-80'e çıkmakla birlikte %20-40 olguda primer tümör odağı belirsizliğini korumaktadır (3). Primer tümör olgularının çoğunda (%40) akciğer veya pankreasta saptanmaktadır. Diğer gastrointestinal sistem kanserleri (mide, karaciğer, kolon) onları izlemektedir. Meme ve prostat

kanserleri görülme sıklığı en yüksek kanser türleri olmakla birlikte primeri bilinmeyen kanserler içinde küçük bir grup oluşturmaktadırlar.

Yassı hücreli karsinom en sık baş-boyun, akciğer ve serviksten köken almaktadır. Daha seyrek olarak özefagus, anus, penis ve ciltten de başlayabilir. Primeri bilinmeyen yassı hücreli karsinom olguları az görülmektedir. Genellikle servikal veya inguinal lenf bezi metastazı ile ortaya çıkmaktadırlar. Primer odağın bu lenf bezlerine drene olan komşu organlarda aranması gerekir. Bu bölgeler dışındaki metastazlar ile tanı konulan yassı hücreli karsinoma olgularında, hemen her zaman primer tümör akciğerlerdedir. Eğer diğer klinik bulgular akciğer kanseri ile uyumlu değilse (hastanın genç olması, sigara içmemesi, alışılmamış metastaz bölgeleri gibi) histopatolojik tanının doğruluğu şüphe ile karşılanmalıdır.

Az differansiye karsinomlar, primeri belirlenmeyen tümörlerin yaklaşık %20'sini oluştururlar. Bu gruptaki hastalarda da önemli olan konu, tedavi edilebilir olguların ayırt edilmesidir. Modern patolojik yöntemler bu ayırmada çok yararlı olmaktadır.

Primeri Belirlenemeyen Kanserlerde Tanı

I. Patolojik Değerlendirme

a) İmmünohistokimya: bu incelemelerin temel prensibi hücre veya dokularda belirli bir antijenin varlığının özgül antikor kullanılarak gösterilmesidir. Boyama için en sık uygulanan iki yöntem peroksidaz-antiperoksidaz immün kompleks metodu ile biotin-avidin immünoenzimatik tekniktir. Tümörün köken aldığı doku ve hücreye özgü antijenler ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Tablo 1'de bu amaçla sıklıkla kullanılan hücre belirleyiciler özetlenmiştir. Bu belirleyicilerden ortak lökosit antijeni (Leukocyte common antigen=LCA) ve prostat spesifik antijenin (PSA) özgüllüğü en yüksektir. Diğerlerinde yalnızca pozitif ve yalnızca negatif sonuçlar olabileceği hatırlanmalıdır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Tablo 1. Az diferansiye malign tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılan hücre belirleyiciler

Tümörün Tipi	Hücre belirleyiciler
Karsinoma	Epitelyal antijenler (sitokeratin, EMA)
Melanoma	S-100, vimentin, NSE
Lenfoma	LCA, EMA (bazı olgularda)
Sarkoma	
mezenşimal	Vimentin
rabdomyosarkoma	Desmin
Anjiosarkoma	Faktör VIII antijeni
Nöroendokrin tümör	NSE, kromogranin, epitelyal antijenler
Germ hücre tümörleri	hCG, AFP, epitelyal antijenler
Prostat kanseri	PSA, epitelyal antijenler
EMA:	Epitelyal Membran Antijeni,
LCA:	Ortak Lökosit Antijeni (leukocyte common antigen),
NSE:	Nöron Spesifik Enolaz
hCG:	İnsan Koryonik Gonadotropin! (human chorionic gonadotropin)
AFP:	Alfafötöprotein,
PSA:	prostat spesifik antijen

Lenfomaların anaplastik tümörlerden ve karsinomlardan ayırılmasında en değerli antijen LCA'dır. Bu ayırmada yardımcı olabilecek bir diğer belirleyici Kİ-1 monoklonal antikordur, ilk kez 1982'de Scwab ve arkadaşları (4) tarafından Reed-Sternberg hücrelerine karşı geliştirilen bu antikor, büyük hücreli lenfomaların bir alt grubunun tanımlanmasında önemlidir. Stern ve arkadaşları 1985 yılında, karsinoma veya malign histiyositozis tanısı olan 45 olguda Kİ-1 antikorumun pozitif olduğunu göstererek bu olguları Kİ-1 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfomalar olarak tanımlamışlardır (5).

Sitokeratinler (Cytokeratin) epitelyal diferansiyasyonu gösteren çok iyi bir belirleyicilerdir. EMA (Epitelyal membran antijeni) da pek çok normal ve neoplastik epitelyal dokuda bulunur, ancak özgüllüğü daha azdır.

F VIII- antijeni endotel hücrelerinde sentezlenir ve endotel hücre diferansiyasyonunu belirler.

Desmin, düz ve çizgili kas hücrelerinde bulunur ve bu dokulardan köken alan tümörlerde pozitifdir. Vimentin ise mezenşimal hücrelerde yer alır ancak bazı epitelyal veya nöral tümörlerde de pozitif olabilir.

S-100 proteini ilk kez santral sinir sisteminden izole edilmiştir. Gliyal ve Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler, adipositler, myoepitelyal hücrelerde pozitif olup, malign melanomanın diğer tümörlerden ayırılmasında yararlıdır.

b. Elektron mikroskopik inceleme: immünohistokimyasal yöntemlerde olduğu gibi lenfoma ile karsinomu ayırtmakta oldukça yararlıdır. Ayrıca premelanom (melanoma) veya nörosekretuar granüllerin (nö-

roendokrin tümörler) varlığını göstererek bu tümörlerin tanısında da yardımcı olabilir. Bu hücre içi oluşumların özgüllüğü yüksek olmakla birlikte duyarlılığı düşüktür. Yani nörosekretuar granüllerin gösterilmesi nöroendokrin tümör tanısını destekler ama bu granüllerin tümör hücresinde bulunmaması nöroendokrin tümör tanısını dışlatmaz.

Elektron mikroskopik inceleme ile az diferansiye karsinomlarda, adenokarsinoma ile yassı hücreli karsinoma ayırımı yapılabilir. Ancak tümörün kökeni hakkında aydınlatıcı bilgi vermesi beklenemez.

c. Sitogenetik inceleme: Son yıllarda solid tümörlerdeki kromozoma! değişiklikler ile ilgili bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bu konuda en iyi incelenmiş olanlar lenfomalardır. Burkitt lenfoma ile folliküler lenfomalara özgü kromozom değişiklikleri tanımlanmıştır (Tablo 2). Ayrıca immünglobülin ve T-hücre reseptör genlerinin yeniden düzenlenmesi (gen rearrangement) lenfoma alt gruplarının ayırılmasında çok önemlidir.

İlk kez Atkin ve arkadaşları tarafından germ hücre tümörlerinde gösterilen kromozom değişikliği (kromozom 12'nin kısa kolunun izokromozomu), son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (6). Metzger ve arkadaşları kökeni bilinmeyen orta hat maligniteli dokuz olguda sitogenetik inceleme yapmışlar (7) ve atipik klinik özellikleri bulunan, seminoma tanısı almış olan bir olguda t (8,14) kromozom bozukluğu saptayarak non-Hodgkin lenfoma olduğunu göstermişlerdir. Az diferansiye karsinoma tanısı alan diğer 8 olgunun dördünde ise yine sitogenetik bulgulara dayanan germ hücre tümörü tanısı konulmuş ve bu olguların üçünde sisplatin içeren kemoterapi ile tam remisyona sağlanmıştır.

Çocukluk çağı küçük yuvarlak hücreli tümörleri (Ewing sarkomu, lenfoma, nöroblastoma, embriyonel rabdomyosarkoma) de histopatolojik tanı problemi-

Tablo 2. Solid tümörlerde sitogenetik değişiklikler

Tümör tipi	Kromozoma!değişiklik
Lenfoma	
Burkit	t (8:14), t (2:8), t (8:22)
Folliküler lenfoma	i (14;18)
Küçük lenfositik lenfoma	Trizomi 12
Küçük lenfositik lenfoma (Kötü prognozlu)	t (11;14)
Sarkomlar	
Alveolar rabdomyosarkom	t (2; 13)
Ewing sarkomu, nöroepitelyoma	t (11;12)
Miksoid liposarkoma	t (12:16)
Germ hücre tümörleri	i (12p)
Over kanseri	t (6:14)
Retinoblastoma	del (13)
Kolon kanseri	trizomi 7, del (18q) de! (17p), de! (5q)

t: translokasyon, i: izokromozom, del: delesyon

lerinden birini oluştururlar. Sیتogenetik çalışma bu olguların ayırıcı tanısında da önemlidir. Ewing sarkomunda (11 ;12) kromozom bozukluğu gösterilmiştir ve bu sitogenetik özellik Ewing sarkomunun diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerden ayırımını sağlamaktadır (8).

d. Östrojen reseptör tayini: Primeri bilinmeyen adenokarsinomalı kadın hastalarda, tümör dokusunda östrojen reseptör pozitifliği meme kanseri tanısında yardımcı olabilir. Ancak duyarlılığı yüksek ve meme kanserine özgü bir belirleyici olarak kabul edilemez. Malign melanoma, germ hücre tümörü, endometrium, över, kolon ve böbrek kanserlerinde de östrojen reseptör pozitifliği bildirilmiştir (9).

II. Primer Odağa Yönelik Değerlendirme

Tüm hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar incelemeleri ve akciğer filmi ile değerlendirilmelidirler. Bu incelemeler sonunda primer odak ile ilgili bulgu saptanamazsa toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisi yapılır. Böylelikle sık karşılaşılan mediasten ve retroperitoneal tutulum ile ilgili bilgi elde edilir. Tümör belirleyicilerden alfa feto protein (AFP) ve insan koryonik gonadotropin (human chorionic gonadotropin-hCG) önemlidir. Bu belirleyicilerin yüksek olması germ hücreli tümörler açısından tanıya götürücü bir bulgudur. Karsinoembriyonik antijen, CA-125, CA 19-9 ve CA 15-3 gibi diğer tümör belirleyicilerin önemi ise tartışmalıdır.

Tablo 3'de sık karşılaşılan metastaz bölgeleri ve ilgili primer odaklar belirtilmiştir.

Primeri Belirlenemeyen Kanserlerde Tedavi

Hastanın ilk değerlendirmesi tamamlandıktan sonra elde edilen veriler ışığında tedavi planı yapılır. Tedavide en sık kullanılan ilaç 5-fluorouracil'dir. Tek başına fluorouracil uygulanan birçok çalışmada %0-16 arasında değişen yanıt elde edilmiştir (10). Gastrointestinal kanserlerde etkinliği gösterilen FAM (Fluorouracil, adriyamin, mitomisin-C) veya diğer kombinasyonlarla da %7-39 yanıt gözlenmiş ancak sağkalım süresi 4-11 ay arasında sınırlı kalmış ve uzun süreli hastalısız yaşam da bildirilmemiştir (2). Kemoterapinin minimal iyileştirici etkisinin yanısıra toksik etkilerinin bulunduğu da gözönünde tutularak her hastada bireysel değerlendirme yapılmalıdır. Yaşlı, performansı kötü ve yaygın metastazları olan kötü prognozlu grupta semptomatik tedavi kemoterapiye tercih edilebilir.

Vanderbilt Üniversitesi'nden Greco ve arkadaşları 1978'de primeri bilinmeyen az diferansiye karsinomalı bazı genç hastalarda kemoterapi ile dramatik tümör yanıtı elde edildiğini gözlemişler ve bu tip hastalarda kesin tanıya varılmamış ekstragonadal germ hücre tümörü olabileceği varsayımından yola çıkarak prospektif bir çalışma başlatmışlardır (10). Araştırmacılar 1978-1982 yılları arasında izledikleri az diferansiye karsinoma veya

Tablo 3. Metastazlar ile ortaya çıkan malign tümörlerde muhtemel primer odaklar

Metastaz lokalizasyonu	Muhtemel primer odak
Lenf bezleri	Komşu organlar, cilt (melanoma)
Jugulodigastrik	Nazofarenks
Alt servikal ve sup-raklaviküler	
sağ taraf	Akciğer, meme
sol taraf	Meme, gastrointestinal sistem, akciğer (sol üst lop)
Aksiller	Meme, üst ekstremitate, mide (ender)
Inguinal	Alt ekstremitate, vulva, anorektal, mesane, prostat
Cilt	Akciğer, meme, böbrek, över, melanoma
Alt ekstremitate	Böbrek
Karın ve üst ekstremitate	Kolon, mesane
Umblikus	Mide, pankreas, kolon
Beyin	Akciğer, meme, melanoma
Akciğer	Meme, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, akciğer melanoma.
Plevra	Akciğer, meme, mide, över, lenfoma, pankreas, karaciğer
Perikard	Akciğer, meme, lenfoma, melanoma
Karaciğer	Pankreas, mide, kolon, akciğer meme
Periton (asit)	Över, pankreas, mide, kolon
Kemik iliği	Meme, akciğer (küçük hücreli) prostat, tiroid, mide
Kemik	
Osteolitik	Myeloma, meme, akciğer (küçük hücreli olmayan), tiroid, böbrek
Osteoblastik	Prostat, sarkom, karsinoid, Hodgkin, akciğer (küçük hücreli) meme
Mikst	
Medulla spinalis basısı	Akciğer, meme, lenfoma, myeloma, prostat, böbrek, sarkom, gastrointestinal sistem
Üst torasik vertebra	Meme, akciğer
Lumbal vertebra	Lenfoma, prostat

az diferansiye adenokarsinoma tanısı almış 71 olgunun 68'ine, germ hücre tümörlerinde uygulanan PVB (sisplatin, vinblastin, bleomisin) tedavisi uygulamışlardır. Olguların hiçbirinde ekstragonadal germ hücre tümörünü düşündürecek klinik bulgular mevcut değildir. Hastaların %56'sında tedaviye yanıt alınmıştır. Tam remisyona giren 15 (%22) hastanın dokuz 8 yıldan daha uzun süre remisyonda kalmış ve muhtemelen şifa (kür) sağlanmıştır, van der Gaast ve arkadaşları da benzer bir çalışmada BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) ile %53 yanıt bildirmişlerdir (12). Vanderbilt grubunun 1982'den sonra başlattıkları ikinci çalışmada sisplatin+etoposid kombinasyonu kullanılmış ve %37 tam remisyon olmak üzere %60 olguda yanıt elde edilmiştir (2).

Tablo 4. Primeri bilinmeyen kanserlere yaklaşım

Histopatoloji	Klinik değerlendirme	Özel patolojik inceleme	Tedavi edilebilir alt gruplar	Tedavi
Adenokarsinoma	Abdominal BT Erkek: Serum asit fosfataz, PSA Kadın: Mammografi	Erkek: PSA Kadın: Östrojen, progesteron reseptörleri CA 125 ?	1. Peritoneal karsinomatozisli kadın 2. Aksiller lenf bezi metastazı olan kadın 3. Blastik kemik metastazı veya PSA (+) erkek hasta	Över Ca gibi tedavi edilir (Cerrahi sitoreüksiyon ve kemoterapi) Meme kanseri gibi tedavi edilir Prostat kanserine uygun hormonal tedavi verilir
Az diferansiye karsinoma veya adenokarsinoma	Toraks ve abdomen BT, serum hCG, AFP	immünperoksidaz boyama, elektron mikroskopik inceleme	1. Nöroendokrin tümör 2. Mediasten, retroperitoneal bölge ve lenf bezlerine lokalize tümör	Sisplatinli kombine kemoterapi Sisplatin + etoposid kombine kemoterapisi
Yassı hücreli karsinoma	Direk iaringoskopi, nazofaringoskopi, kör biopsi fiberoptik bronkoskopi		1. Servikal lenfadenopati 2. inguinal lenfadenopati	Boyun diseksiyonu ve/veya radyoterapi inguinal diseksiyon ve/veya radyoterapi

BT: Bilgisayarlı tomografi

Bu araştırmalar az diferansiye karsinoma ve adenokarsinoma olgularının bir kısmında sisplatinli kombinasyonlarla çok iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken en önemli özelliklerden biri tümörün hızlı büyümesidir (2). Mediasten, retroperitoneal bölge veya diğer lenf bezi bölgelerinde hastalık saptanan olguların tedaviden yararlanma olasılığı en yüksektir. Yaş bir diğer önemli faktör olup genç olgularda yanıt daha iyidir; ancak sağkalım süresi ile korele değildir.

Vanderbilt grubunun çalışmasında tedaviye yanıt veren olgular içinde az diferansiye nöroendokrin tümörler de bulunmaktadır. Bu olguların çoğuna elektron mikroskopik inceleme ile tanı konulmuştur (13). Mediasten,

lenf bezleri (özellikle servikal) ve retroperitoneal bölge en sık görülen hastalık bölgeleridir. Küçük hücreli akciğer kanseri ve karsinoid tümör gibi iyi bilinen nöroendokrin tümörler bu grup içine dahil edilmemişlerdir.

Tablo 4'te tedavi şansı olan alt gruplar ve önerilen tedavi yaklaşımları özetlenmiştir (2). Primeri bilinmeyen az diferansiye karsinoma ve adenokarsinomların tanı ve tedavisindeki bu son gelişmelere rağmen, tüm hastaları gözönüne aldığımızda prognoz hala çok kötüdür. Bu olgulardaki tedavi başarısı küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, pankreas kanseri veya diğer gastrointestinal sistem kanserlerinin tedavisindeki gelişmelerle dolaylı olarak ilişkilidir. Çünkü primer tümör sıklıkla bu tipte ve kemoterapiye az duyarlı kanserlerden birisidir.

1. Ultmann JE, Philips TL. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1989;1941-52.
2. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of unknown primary site. In: DeVita VT; Hellmann S, Rosenberg SA, eds. Important advances in oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1991; 173-90.
3. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1977; 4:53.

4. Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. Nature 1982; 299:65.
5. Stein H, Masen DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66:848.
6. Atkin NB, Baker MC. Specific chromosome change, i(12p) in testicular tumors. Lancet 1982; 2:1349.

- 7, Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, et al. Genetic analysis aids in the diagnosis of patients with midline carcinomas of uncertain histologies. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:341
- 8, Ture-Carel C, Philip I, Berger MP, et al, Chromosomal translocation in Ewing's sarcoma, *N Engl J Med* 1983; 303:497,
- 9, Casciato DA, Tabbarah HJ, Metastases of unknown origin, in: Haskell CM, ed. *Cancer treatment*. Philadelphia: WB Saunders 1990; 798-815,
- 10, Sporn JR, Greenberg BR, Empiric chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Am J Med* 1990; 88:49.
11. Greco FA, Hoinswerth JD, The management of patients with adenocarcinoma and poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1989; 18:118.
12. van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC. et al. Carcinoma of unknown primary; identification of a treatable subset. *Ann Oncol* 1990; 1:119.
13. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco A. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site, A newly recognized entity, *Ann Intern Med* 1988; 109:364.