

Gizli Primer Kansere Yaklaşım

Gülten TEK UZMAN*

Malign biyopsisi olan bir hastada hikaye, fizik muayene, kan, idrar, gaita tetkikleri ve akciğer grafisi primer bir yer göstermiyorsa, o hastada primeri bilinmeyen bir kanserin varlığı sözkonusudur. Primeri bilinmeyen kanserler hekimin sıklıkla karşılaşılabileceği ve çözümünü çoğunlukla güç olan bir sorundur. Otopsi dahil tüm tetkiklere rağmen primer odak bulunmayabilir (1, 2). Holmes ve Fouts (3) isimli yazarlara göre primer odağın bulunamaması şu sebeplere bağlıdır:

1. Tümör elde mevcut metodlara göre saptanamayacak kadar küçüktür.
2. Primer tümör eksizyon, fulgurasyon, küretaj ile veya nekrotik dokunun dökülmesiyle ortadan kalkmış olabilir.
3. Primer tümör spontan olarak iyileşmiş olabilir.
4. Otopsiye rağmen primer odağın bulunamaması Standard örnek ve seri kesitlerin yetersiz olmasındandır.

Gizli primer kanserler bilinen primerlerden farklı bazı özelliklere sahiptirler. Nystrom (4) ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre gizli primer kanserli hastalarda primer yerlerin dağılımı, bilinen primerli kanserlerin dağılımından farklıdır. Supradyaframatik metastaz gösteren hastalarda en sık primer yer akciğer, subdiyaframatik metastazı olan hastalarda en sık primer yer ise pankreas olarak bulunmuştur. Diğer yazarların sonuçları da bununla uyumludur (1, 5).

Primeri gizli kanserlerin metastaz paternleri de farklıdır. Örneğin bilinen primer akciğer kanserli hastalarda kemik metastazı % 30-50 oranında görüldüğü halde, akciğer orijinli gizli primer kanserde bu oran % 4'e kadar düşmektedir. Bilinen karaciğer ve pankreas kanserleri kemiğe oldukça az metastaz yapmasına rağmen gizli primer olması halinde oran yükselmektedir. Prostat kanserlerinde akciğer metastazı % 13-53 olduğu halde gizli primerde bu oran % 75 olmaktadır (16). Dokunun bizzat kendi kendine metastaz yaptığı

da görülmektedir (6). Bu nedenle primeri bilinen kanserlerin metastazlarının rölatif insidansı primeri bilinmeyen kanserlerde tanı koymada fazla bir yarar sağlamaz.

Gizli primer kanserlerde primer tümör bilinen primerlere göre çok küçüktür. Fakat onlardan çok daha erken metastaz yapar. Bir çalışmada gizli primer akciğer kanserli hastalarda ortalama tümör çapının 2.8 cm olduğu ve bu tümörlerin % 53'ünün vasküler ve lenfatik invazyon gösterdiği saptanmıştır (7). Bu durum erken ve yaygın metastazların sebebini açıklamaktadır.

Gizli primer kanserlerde metastazların ve primerin histopatolojisi indifferansiye, kötü differansiye karsinom, lenfoma veya sarkomadır (3, 6, 8).

Primer akciğer kanserlerinin tanısında görülen röntgenolojik değişikliklere primeri bilinmeyen akciğere metastaz yapmış kanserlerde de rastlanır. Yani bunlar da primer akciğer kanserindeki gibi tek kitle lezyonu, hiler veya mediastinal adenopati, plevral effüzyon gösterebilirler. Ancak multipl nodüller, infiltratlar metastaz lehine yorumlanabilir (9).

Gizli primer kanserlerin yukarıda sıralanan özellikleri yanında, klinikte primeri aramak için yapılan gastrointestinal grafiler, pyelografiler ve daha pek çok tetkikteki yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar bazı hastalarda primerin bulunmasında neden güçlük çekildiğini ortaya koyar (1, 9).

Gizli primer kanserlerde primer odağın otopsi dahil tüm çabalara karşın % 0,5-7 oranında bulunamaması ve bu hastaların büyük çoğunluğunda yaşamın kısıtlı olması (ortalama 4 ay) (2,7,8), primer odağın aranması için yapılan yoğun tetkiklere gerek olmadığını düşündürmektedir. Mamafih bu hastaların % 10-15'inde tedavi edilir bir tümör mevcuttur (6). Primer arama sırasında ilerde meydana gelebilecek bir obstrüksiyon veya perforasyon olayı önlenir.

Gizli primer kanserli hastaya yaklaşım: Primeri

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji ve İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi

bulmak için yapılacak çalışmalarda hastaya en az maddi yük getiren, en az zaman kaybı ve rahatsızlık veren, en az mortalite ve morbiditesi olan ve en fazla bilgi verecek testleri seçmek gerekir. Tekrarlanan hikâye ve fizik muayene pek çok ipuçları verebilir. Sigara hikâyesi, ağrı olup olmaması barsak alışkanlığı, miksiyonda değişiklik, vaginal ve rektal kanamalar ve pelvik yakınmalara dikkat edilmelidir. Üst servikal lenfadenopatisi olan bir hastada kulak-burun-boğaz muayenesi yapılmadan gizli bir primer kanserden söz edilmemesi gerekir.

Biyopsi materyalinin incelenmesi, metastazların anatomik yeri, primer odak için değerli ipuçları olabilir. Biyopsi materyalinin tecrübeli bir patolog tarafından incelenip, verilecek bilgiler primeri bulmada klinisyene önemli yararlar sağlar. Biyopsinin yeterli olmaması tanı koymada zorluk çıkarır. Bu bakımdan aynı hastadan bir kaç biyopsi almak gerekebilir. Bazı tümörler, hemotoksilen-eosin boyası ile boyanmış kesitlerde indifferansiye gözükebilirler. Bu durumda özel boyalar faydalı olur. Mucicarmine boyası ile intraselülüler musinin gösterilmesi adenokarsinoma, böyle bir adenokarsinomanın PAS pozitif olması gastrik karsinomayı gösterir. Elektron mikroskobu çoğu kanserlerde (mezotelyoma, malign melanoma gibi) faydalıdır.

Metastazların anatomik yerlerine bakarak primer hakkında bazı önemli bilgiler edinilebilir (Tablo - 1). Metastazlar lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin, deri ve kemiklerde olabilir.

Servikal lenf nodları en sık baş ve boyundaki gizli primerden yayılmaya bağlı olarak büyürler (10, 11, 12). Posterior servikal lenf nodlarına metastazda primer odak genellikle nazofarenkstedir. Servikal lenf nodu metastazları troid ve akciğer orijinli de olabilirler. Bir çalışmada üst servikal nod metastazlarında primer odağın boyun, akciğer, alt servikal nod tutulmalarında ise akciğer ve abdomen orijinli olduğu saptanmıştır (10).

Supraklaviküler lenf nodu metastazlarında primer odak çoğunlukla klavikulanın altındadır. Büyüme sağ supraklaviküler bölgede ise primer, akciğer veya memede, solda ise intraabdominal bir organdadır. Gastrointestinal sistem ve testis tümörleri duktus torasikus yolu ile sol supraklaviküler lenf noduna metastaz yaparlar.

Aksiller lenf nodu metastazında primer odak meme, gastrointestinal sistem ve akciğerlerdir. Bir kadın hastada aksilla lenf nodunda estrogen ve progesteron reseptörü pozitif bir adenokanser bulunması halinde primer odağın memede olduğu kabul edilmelidir. Reseptör negatif olsa bile başka primer bulunmayan böyle bir hasta meme kanseri kabul edilmeli ve öyle tedavi edilmelidir. Negatif meme muayenesi ve mamografi meme kanseri aleyhine yorumlanmamalıdır (13). Primer odağı saptamak için o taraf memenin üst dış kadrından biyopsi yapılması önerilmektedir.

Tablo - 1

Gizli Primer Kanserlerin Anatomik Analizi (6)

Anatomik yerleşim yeri	Muhtemel primer odak
Diyafragma üzeri	
Üst servikal lenf nodları	Baş ve boyun Troid Akciğerler
Alt servikal lenf nodları	Baş ve boyun
Supraklaviküler lenf nodları	Tro id Akciğer Gastrointestinal
Aksiller	Meme Akciğer Gastrointestinal
Diyafragma üstü tüm yerleşimler	Akciğer
Diyafragma altı	
Umblikal kitle	Gastrointestinal Mide Över literus
İnguinal lenf nodları	Anus ve rektum Prostat Vulva
Diyafragma altı tüm yerleşimler	Pankreas

İnguinal lenf bezlerine metastaz sıklıkla alt ekstremitte, vulva, anorektal bölge ve prostattaki bir kanserden olur. Daha az sıklıkla över ve testis kanserleri de bu bölgeye metastaz yapabilirler.

Umblikusta rastlanan adenokanser (sister Mary Joseph's nodule) sıklıkla mide orijinlidir. Daha az sıklıkla safra kesesi, kolon, apendiks, över, uterus primer odak olabilir (14,15).

Primeri bilinmeyen kanser deride olduğu zaman hematojen yolla yayılan malignansiler düşünülmelidir. Akciğer kanseri, malign melanoma, kolon, mesane, böbrek, serviks, över, özofagus meme kanserleri deriye metastaz yaparlar. Kolon özofagus daha çok karın, hipernefroma alt ekstremitte, mesane ise üst ekstremitte derisine, akciğer ve meme daha çok göğüs ve sırt derisine metastaz yaparlar (16). Hastada mevcut bir nevüs eksizyonu hikâyesinin bulunması malign melanomayı düşündürmelidir. Primerin deri ve deri eklerinden çıkabileceği de unutulmamalıdır.

Gizli primer kanserli hasta akciğer metastazı ile karşımıza gelebilir. Toraks radyogramlarında görülen

tek lezyonlar genellikle primer akciğer kanseridir. Primeri bilinmeyen ve akciğere metastaz yapmış kanserler primer akciğer kanserini taklit edebilirler (9). Akciğerdeki lezyonun histolojisi skuamoz hücreli karsinom ise metastaz akciğerdeki primer lezyondan çıkmıştır. Eğer adenokarsinom ise primer odak akciğer, pankreas, meme veya gastrointestinal sistemdir. Akciğerdeki soliter lezyonlar genellikle böbrek ve karaciğer orijindir. İndiferansiye tümörler ise amelanotik melanoma veya sarkoma olabilirler.

Karaciğer metastazlarında gastrointestinal sistem, pankreas, meme ve akciğer en sık yerleşim yerleridir. Gizli primer bizzat karaciğerin içinde olabilir. Karaciğer kanserleri de akciğer kanserleri gibi kendi kendine metastaz yapıp yanılmalara sebep olabilirler (6). Çoğu zaman karaciğer biyopsisi soruna çözüm getirebilir. Malign melanoma karaciğere metastaz yaptığında idrarda melanin pigmenti tesbit edilir ve primeri bulmakta yardımcı olur.

Kemik ağrıları, kırıklar gizli bir primerin habercisi olabilirler. Kemik lezyonları litik, blastik veya karışık olabilir. Pür blastik lezyonlarda primer prostattadır. Daha seyrek olarak primer Hodgkin hastalığı, over karsinomu, cat cell kanser veya karsinoid tümördür. Mikst blastik-litik lezyonlar meme kanserinde görülür. Kemik metastazlarında, troid, akciğer, meme, prostat kanserlerine ilaveten böbrek, malign melanom ve gastrointestinal sistem tümörleri akla getirilmelidir.

Beyin metastazlarında en sık primer yerleşim yeri akciğer, prostat ve memedir (6). Malign melanomalar da bunlara eklenebilir.

Spinal kord basısı söz konusu ise torasik bölgede gizli primer akciğer, meme, lomber bölgede ise retroperitoneal lenfomalar ve prostattır.

Malign tümörler plevral sıvı ve asitle ortaya çıkarılabilirler. Sıvının sitolojisi primer hakkında fikir verebilir. Musin ihtiva eden hücreler mukoid karsinomu gösterir ki, bu da en sık gastrointestinal sistemdedir. Plevral sıvı varlığında primer odak akciğer, meme, over, gastro-intestinal sistem veya pankreastadır. Bazan primer mezotelyoma olabilir. Asit sıvıları ise çoklukla gastro-intestinal kanal, over veya pankreas orijindir.

Gezici tromboflebit gizli primer malignansinin ilk işareti olabilir. En sık pankreas, akciğer ve gastrointestinal kanal kanserlerinde görülür.

Gizli primer kanserler bazan hematolojik değişikliklerle karşımıza çıkarlar. Hemoglobun yükselmesine hipernefroma, hepatoma ve infratentorial hemangio-blastomalarda rastlanır. Kemik iliği metastazları nedeniyle pansitopeni veya lökoeritroblastik kan tablosu meydana gelir. Buna en sık neden olan tümörler akciğer, meme ve daha az olarak da gastro-intestinal tümörlerdir. Dissémine intravasküler koagülasyona mu-

koid kanserlerde rastlanır. Çoğu kez primer, gastro-intestinaldir. DİC ile birlikte veya DİC olmaksızın mikroanjiopatik hemolitik anemilere akciğer, mide, meme kanserlerinde rastlanır (17). Kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi gizli primerin multipl myelom olduğunu ortaya çıkarabilir.

Gizli primer kanserlerde nadir metastazlara da rastlanır. Gastro-intestinal sistem, göz, orbita, kalp metastazları en sık akciğer, meme, malign melanoma bağlıdır. Över ve serviks kanserleri de gastro-intestinal kanala metastaz yapabilirler. Böbreğe metastaz nadirdir; akciğer ve meme kanserlerinde rastlanır. Troide metastaz ise akciğer ve böbrek orijinli olan kanserlerde görülmektedir.

Gizli primer kanserlerde primerin tespitinde bazı testler yol gösterici olabilir. Alkalen fosfatazın yükseldiği hallerde yükselmenin kemik veya karaciğere ait olup olmadığı elektroforezle saptanabilir. Kemir ağrıları olan ve asit fosfatazı yüksek bir hastada prostatik asit fosfataza bakılarak primer için prostata yöneinebilir. Alfa fetoprotein (AFP) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) spesifik tümör belirleyicileri (marker) olmadıkları halde bazan tanıya yardım edebilirler. Serumda APF ve beta HCG'nin artması trofoblastik tümörlerin ve testis tümörlerinin varlığını gösterebilir.

Dokuda estrogen progesteron reseptörlerinin tespiti primer odağın meme, endometrium orijinli veya malign melanom olduğunu akla getirir.

Kemik sintigrafisi teşhiste faydalı bir yöntemdir. Semptomsuz hastalarda bile % 50 oranında pozitiflik göstermektedir (1).

TEDAVİ

Primer odak saptanan hastalarda buna yönelik tedavi yapılır. Primer odağın baş-boyun bölgesinde olduğu tahmin edilen hastalara primer odağın bulunabileceği tüm bölgeleri içine alacak şekilde radyoterapi verilmelidir (10). Bu yapılmazsa ilerde metastazlar kontrol altına alındığı halde primer yer belirgin hale geçecektir. Primerin bulunamadığı hallerde hayati organlara lokal bir bası söz konusu ise ve serebral ödem olmuşsa radyoterapi indikasyonu vardır.

Hastada primer odak bulunsun veya bulunmasın kemoterapiye dirençli ve yaygın hastalık varsa, yaşam süreleri ortalama 4 ay gibi kısa olan bu hastalara kemoterapi verilmemelidir. Genel durumu iyi ve kemoterapiye orta veya duyarlı tümörü olanlarda kemoterapi uygulaması gerekir. Zira tedaviye cevap veren hastalarda yaşam 3-4 yıla kadar uzayabilmektedir (3, 10).

KAYNAKLAR

1. Osteen, R.T., Kopt, G., Wilson, R.E.: In pursuit of the unknown primary. *Am. J. Surg.* 135:494-498, 1978.
2. Smith, P.E., Krementz, E.T., Chapman, W.: Metastatic cancer without a detectable primary site. *Am. J. Surg.* 113:633-637, 1967.
3. Holmes, F.F., Fouts, T.L.: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 26:816-820, 1970.
4. Nystrom, J.S., Weiner, J.M., Heffelfinger-Juttner, J., Irwin, L.E., Bateman, R., Wolf R.M.: Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 4:53-58, 1977.
5. Didolkar, M.S., Fanous, N., Elias, E.G., Moore, R.H.: Metastatic carcinomas from occult primary tumors: A study of 254 patients. *Ann. Surg.* 186:625-630, 1977.
6. Ultman, J.E., Phillips, T.L.: Management of the patient with cancer of unknown primary site. *Cancer, Principles and Practice of Oncology.* DeVita, JR V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A., 1518-33, 1982.
7. Clary, C.F., Michol, R.P., Wang, N., Hanson, R.E.: Metastatic carcinoma. *Cancer*: 51:362-366, 1983.
8. Jordan, W., Edward and Shildt Richard, A.: Adenocarcinoma of unknown primary site. *Cancer* 55:857-860, 1985.
9. Nystrom, J.S., Weiner, J.M., Wolf, R.M., Bateman, J.R., Viola, M.V.: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *J. A. M. A.* 241:381-383, 1979.
10. Jasse, R.H., Perez, C.A., Fletcher, G.H.: Cervical lymph node metastasis: Unknown primary cancer. *Cancer* 31: 854-859, 1973.
11. Barrie, J.R., Knapper, W.U., Strong, E.W.: Servical nodal metastases of unknown origin. *Am. J. Surg.* 120: 466-470, 1970.
12. Fried, M.P., Diehl, W.H., Brownson, R.J., et al.: Cervical metastasis from an unknown primary. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 84:152-156, 1975.
13. Copeland, E.M., McBride, C.M.: Axillary metastases from unknown primary sites. *Ann. Surg.* 178:27-27, 1975.
14. Samitz, M.H.: Umbilical metastasis from carcinoma of the stomach. Sister Joseph's nodule. *Arch. Dermatol.* 111:1479, 1975.
15. Scarpo, F.J., Dineen, J.P., Boltax, R.S.: Visceral Neoplasia presenting at the umbilicus. *J. Surg. Oncol.* 11: 351-359, 1979.
16. Luther, W.B., O'Neill, E.A., Farber, S.D.: Unusual sites of metastases. *Semin. Oncol.* 4:59-64, 1977.
17. Lohrmann, H.P., Wolfgang, A., Heyrner, B., Kubanek, B.: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. *Annals of Int Med.* 70:368-375, 1973.