

Genç Bir Hastada Hiler ve Mediastinal Lenf Nodlarının Primeri Bilinmeyen Kanseri

Ahmet Ursavaş*, Esra Kunt Uzaslan*, Ahmet Sami Bayram**, Özlem Saraydaroğlu***
Fulya Gürkan Şahin*, Özlem Özkubat*, Nihat Özyardımcı*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Primeri bilinmeyen tümör, biyopsi örneğinde metastatik kanser saptandığında, primer tümörün bulunamaması olarak tanımlanmaktadır. Primeri bilinmeyen kanserler, tüm kanser hastalarının %5-10'unu oluşturmaktadır. Bununla birlikte malign mediastinal lenf nodu varlığında primer tümörün belirlenememesi nadirdir. Primeri bilinmeyen tümörlerde en sık histolojik tanı adenokarsinomdur. Orjini bilinmeyen kanserlerde tanı, öykü, fizik muayene, detaylı bir patolojik inceleme, HCG, alfafetoprotein ve prostat spesifik antijeni de içeren bazı ek biyokimyasal testler, göğüs radyografisi, tiroid ultrasonu, mammografi, abdominal bilgisayarlı tomografi ve detaylı patolojik incelemeye dayalıdır. Primeri bilinmeyen tümörlerin bir çoğunda prognoz kötüdür ve sıklıkla tanı konulduktan sonra sürvi 6 aydan kısadır.

Genç yaş grubunda görülmesi çok nadir olan, mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumlu primeri bilinmeyen tümörlü olgumuzu sunuyoruz.

Akciğer Arşivi: 2004; 1: 51-54

Anahtar Kelimeler: Primeri bilinmeyen tümör, mediastinal lenf nodları.

SUMMARY

Primary Unknown Cancer of Hilar and Mediastinal Lymph Node in Young Patients

Unknown primary tumour are defined by the absence of primary tumour in biopsy proved metastatic cancer. Patients with cancer of unknown primary site represent 5% to 10% of all cancer patients. However malignant mediastinal lymph nodes with unknown primary tumour is a rare occurrence. The most common histological diagnoses of unknown primary tumour is adenocarcinoma. The diagnoses of cancer of unknown origin should be based on a medical history, physical examination, a few additional biochemistry test including the assay of HCG, alfafetoprotein and specific antigen of prostate, chest x-ray, thyroid ultrasonography, mammography, abdominal CT scan and detailed pathological examination. The prognosis for most patients with unknown primary tumour has been poor with survival often less than 6 months from diagnosis.

In this case report we present a young patient with mediastinal and hilar lymph node metastasis of primary tumour with unknown origin that was seen very rare in young age group.

Archives of Pulmonary: 2004; 1: 51-54

Key Words: Unknown primary tumour, mediastinal lymph nodes.

Giriş

Biyopsi ile metastatik kanser saptanmasına rağmen, primer odağın bulunamaması, primeri bilinmeyen kanser (PBK) olarak tanımlanmaktadır. PBK tüm kanser hastalarının %5-10'unu oluşturmaktadır (1). Primeri bilinmeyen tümörler heterojen bir grup olup hızlı progresyon gösterirler, sıklıkla tanı anında bir-

den fazla organda metastaz saptanır (2). Karaciğer, akciğer, kemik ve lenf nodları en sık tutulum saptanan bölgelerdir. Histopatolojik olarak, adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve kötü diferansiye adenokarsinom olmak üzere 4 alt grupta incelenmektedir (1-3).

PBK'de, yaş, cinsiyet, semptomlar, metastazın saptandığı organlar ve metastazın histopatolojik tipi dikkate alınarak tetkik ve tedavinin planlanması gereklidir(2,3). Klinik ve histopatolojik olarak heterojen bir grup olup, çoğunlukla kemoterapiye yanıt oranları düşüktür (1-3).

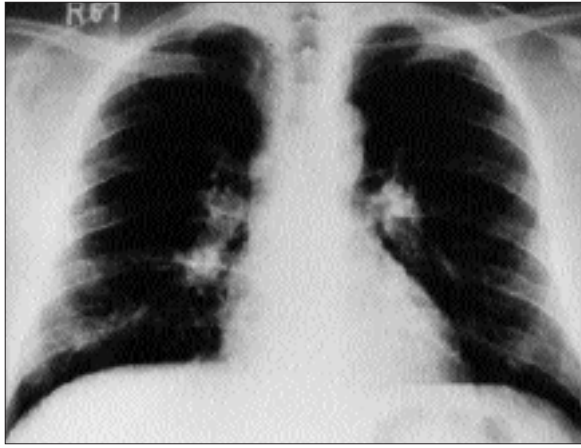
PBK'in genç yaşta görülmesi ve hiler-mediastinal lenfadenopati ile ortaya çıkması nadirdir (4,5). So-

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Ahmet Ursavaş
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı
16059 Görükle/ Bursa
Telefon: 0224 44284 00-1726, Faks:0-224-4428149
GSM: 0-533-2825314, e-mail: ahmetursavas@hotmail.com

lunumsal semptomlarla başvuran, bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati etyolojisi araştırılırken, yaygın kemik metastazları saptanan ancak primer tümörü bulunamayan genç olgu, tanı ve tedavinin gözden geçirilmesi amacıyla sunulmuştur.

Olgu

Otuz üç yaşında erkek hasta, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları nedeniyle ile polikliniğimize başvurdu. Öksürük ve halsizlik yakınmalarının 2 ay önce başladığını, son 15 gündür ise göğüs ağrısı ve nefes darlığının tabloya eklendiğini ifade ediyordu. Ağrı sternum üzerinde, batıcı tarzdaydı ve ağrının efor ile ilişkisi yoktu. Nefes darlığı efor ile artmaktaydı. Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve hemoptizi tarif etmi-



Resim 1: PA akciğer grafisi.



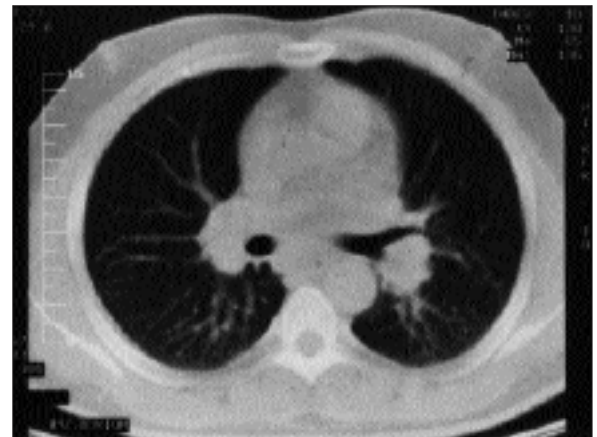
Resim 2: Toraks bilgisayarlı tomografisi (Mediasten kesiti).

yordu. Son iki ayda 10 kilogram kilo kaybı mevcuttu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Sigara 1 paket/gün 15 yıldır kullanmaktaydı.

Fizik muayenede genel durum iyi, şuurlu, oryante ve soluk görünümdeydi. Ödem, ikter, siyanoz ve çomak parmak saptanmadı. Ateş 36,5 °C, kan basıncı 130/80 mmHg, nabız sayısı 94/dak. ve solunum sayısı 20/dak. idi. Solunum sistemi ve diğer sistem muayenelerinde patolojik özellik saptanmadı.

Rutin laboratuvar incelemelerinde, sedimentasyon 81 mm/saat, serum transaminaz (AST 72 IU/L ve ALT 146 IU/L), laktat dehidrogenaz (LDH 923 IU/L) ve alkalen fosfataz (ALP 301 IU/L) yüksekliği dışında özellik saptanmadı. Tümör belirteçlerinden, karsinoembriyjenik antijen, alfafetoprotein, beta HCG, prostat spesifik antijen, CA 15.3, CA 19.9 ve CA 125 normal sınırlardaydı.

PA akciğer grafisinde, bilateral hiluslarda genişleme izlenmekteydi (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde her iki hilus ve mediastende yaklaşık 1 cm çapında çok sayıda lenf nodu izlenmekteydi (Resim 2,3). Bronkoscopisinde karina dipten geniş, her iki broş ağacında tüm lob ve segment ağızları açıktı. Bronş lavajı, fırça sürüntüsü ve biyopsi benign olarak değerlendirildi. Sağ orta lobdan yapılan bronkoalveolar lavajda alveolit saptanmadı, CD4/CD8 oranı 0.87 olarak değerlendirildi. Histopatolojik tanı için mediastinoskopi uygulandı. Mediastinoskopi ile lenf nodlarından alınan biyopsinin patolojik incelemesinde, belirgin pleomorfizm gösteren hücrelerin adenoid yapılanmalar yaparak oluşturdukları tümöral infiltrasyon, adenokarsi-

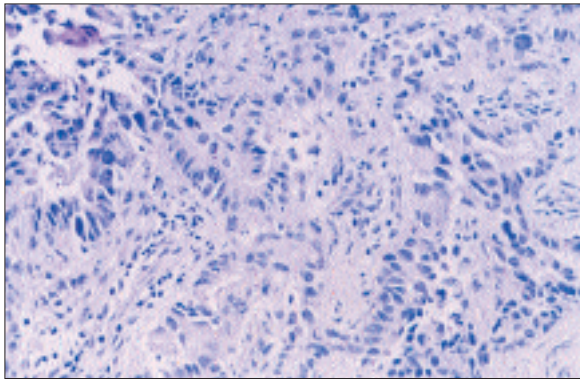


Resim 3: Toraks bilgisayarlı tomografisi (Parankim kesiti).

nom ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 4). Kemik sintigrafisinde T4, T12 vertebralar, sağ sakroiliak eklem, sağ tibia ve sol femurda multipl metastazlar saptandı. Primer tümörün araştırılması için çekilen abdominopelvik bilgisayarlı tomografide bilateral üreterlerde taş dışında özellik saptanmadı. Tiroid ultrasonografisi, skrotal ultrasonografi, transrektal ultrasonografi, gastroskopi ve kolonoskopide primer tümöre ait olabilecek patolojik bulguya rastlanmadı. Primeri bilinmeyen kanser kabul edilen olguya, sistemik kemoterapi ve palyatif kemik radyoterapisi uygulandı. Tedavinin 3. ayında halen izlenmektedir.

Tartışma

Primeri bilinmeyen kanserler tüm kanserlerin %5-10'unu oluşturmaktadır. PBK insidansının, over kanseri, non-hodgkin lenfoma ve rektum kanserlerinden yüksek olduğu bildirilmiştir. PBK çoğunlukla tedaviye yanıtı düşük olup progresif ve fatal seyredir. Bu hastalardan tedavi edilebilir olanları belirlemede, kemoterapiye yanıt verebilecek tümör tiplerinin histopatolojik olarak ayırt edilmesi önemli rol oynar (1-7). PBK yaşlılarda gençlere göre, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. PBK'de yaş ortalamasının 65, erkek/kadın oranının 5/4 ve olguların yalnızca %10'unun 50 yaş altında olduğu bildirilmiştir (7). Van de Wouw ve ark. (8) 1285 PBK olgusunun değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmada, olguların ortalama yaşı 66 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada PBK olgularının %60'ının 70 yaş üzerinde olduğu, insidansın ise kadınlarda 4.0/100.000,



Resim 4: Mediastinoskopi ile yapılan lenf nodu biyopsisinin patoloji preparatı [Pleomorfizm gösteren hücrelerin adenoid yapılanmalar oluşturan tümörül infiltrasyonları (HEx200)].

erkeklerde ise 6.2/100.000 olduğu saptanmıştır. Olgumuz 33 yaşında olup literatür bilgilerine göre PBK'in çok nadir görüldüğü bir yaş grubundadır. Primeri bilinmeyen kanserler, sıklıkla metastaz yaptığı bölgelere ait semptomlarla (ağrı, öksürük gibi) ortaya çıkar. Olguların çoğunda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş yüksekliği gibi konstitüsyonel semptomlarda tabloya eşlik eder (1,2,7). Bu nedenle PBK şüpheli olgularda, kapsamlı bir anamnez alınmalı, rektal ve pelvik bölgeyi de içeren dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Olgumuzda mediastinal metastazlara ait öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomlarının yanı sıra, halsizlik ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlarda mevcuttu. Fizik muayenede ise herhangi bir patolojik özellik saptanmadı.

Bir çok retrospektif seride, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerin bu hastaların tanı ve tedavisine anlamlı bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir (9,10). Buna rağmen birçok klinikte öncelikle bu hastalara temel hematolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılmaktadır. Anemi, alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz yüksekliği en sık rastlanan anormalliklerdir (11). Olgumuzda da serum alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz yüksekliği mevcuttu. Tümör belirteçlerinin spesifiteleri, sensitiviteleri ve primer kanser odağının belirlenmesinde de güvenilirlikleri düşüktür. Bu nedenle PBK olgularında rutin olarak tümör belirteçlerine bakılmasına gerek olmadığı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte kemik metastazlarının ön planda olduğu erkek hastalarda prostat spesifik antijen, maligniteye bağlı asit sıvısı toplanması olan bayan hastalarda CA-125 ve kötü difereansiye tümörü olan genç hastalarda alfa fetoprotein ile beta human koriyonik gonadotropin tanıda yararlı olabilmektedir (7,12). Olgumuzda tümör belirteçleri normal sınırlarda idi.

PBK tanısı en sık iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları uzmanları tarafından konulmaktadır. Olguların %63'ü iç hastalıklarında, %15'i göğüs hastalıklarında tanı almaktadır (8). Tanısal yaklaşımda en önemli hedef tedavi edilebilir nitelikli tümörlerin ayırt edilmesidir. Akciğer grafisi, toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ve kadın hastalarda mammografi öncelikli olarak uygulanması gerekli radyolojik yöntemlerdir. Primeri araştırılan kanserlerin %20-30'unda abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ile primer tümörün tespit edilmesi mümkün olmaktadır (11). Olgumuzda bu radyolojik

araştırmaların hiçbirisinde primer tümöre ait bulguya rastlanmadı. PBK tanısı konulan olguların %25'inde yaşadıkları süre içerisinde, primer kanser odağı belirlenebilmektedir. Postmortem biyopsi ile bu oran %70'e çıkmakta, olguların %30'unda ise postmortem biyopsiye rağmen tanı konulamamaktadır. PBK olgularında en sık saptanan primer odaklar akciğer (%30) ve pankreas (%20)'tir (10,13). PBK'lerde en sık metastaz saptanan organ ise karaciğerdir. Sırasıyla akciğer, plevra ve lenf nodları sık metastaz bölgeleridir. Olguların %26'sında tanı anında 3 veya daha fazla organda metastaz saptanır (8). Olgumuzda tanı anında yalnız mediastinal lenf nodu ve kemik metastazları mevcuttu.

Primer kanser odağının ve kanserin tedavi edilebilirliğinin belirlenmesinde, histopatolojik incelemenin önemi büyüktür. PBK'ler ışık mikroskopunda yapılan incelemede 4 patolojik hücre tipinde olabilmektedir. En sık adenokarsinom (%60), daha sonra sırasıyla kötü diferansiye adenokarsinom (%30), yassı hücreli karsinom (%5) ve kötü diferansiye neoplazm (%5)'dir (1-3). Özellikle kötü diferansiye tümörlerde immünohistokimyasal boyamalar ile spesifik histopatolojik tanıları koymak mümkündür. Sitokeratin (karsinoma), vimentin (mezenkimal tümör), S-100 protein (melanom), prostat spesifik antijen (prostat), nöron spesifik enolaz (nöroendokrin tümör), beta human korionik gonadotropin (germ hücre tümörü) ve östrojen reseptör (meme) ve common lökosit antijen (lenfoma) incelemeleri yapılmalıdır (2,7,14). Olgumuzda primeri bilinmeyen kanserlerin en sık görülen histopatolojik tipi olan adenokarsinom mevcuttu.

PBK'ler progresif seyreder, kemoterapiye yanıt oranları düşüktür ve çok kötü prognozludurlar. Median sağ kalımın 3-4 ay ve 1 yıllık sürvinin ise %25 olduğu belirlenmiştir (6,8,15,16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise geliştirilen etkili kemoterapi ajanlarının kombine kullanımı ile median sağ kalım süresinin 9-13 aya ve 1 yıllık sürvinin %40'a çıktığı bildirilmiştir (17-19).

Kaynaklar

1. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: Devita WT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Principles and Practice of Oncology. 6 nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 2001;2537-60.
2. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment the patients with cancer of an unknown primary site. N Eng J

3. Med 1993;329:257-63.
3. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. Med Clin North Am 1996;80:153-71.
4. Blanco N, Kirgan DM, Little AG. Metastatic squamous cell carcinoma of mediastinum with unknown primary tumor. Chest 1998; 114: 938-40.
5. Riquet M, Badoual C, LePimpec BF, Dujan A, Danel C. Metastatic thoracic lymph node carcinoma with unknown primary site. Ann Thorac Surg 2003;75(1):244-9.
6. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer 1986;57:120-4.
7. Hillen HFP. Unknown primary tumours. Postgrad Med J 2000;76:690-3.
8. Van de Wouw AJ, Janssen-Heijen ML, Coeberg JW, Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in southeast Netherlands, 1984-1992. Eur J Cancer 2002;38:409-13.
9. Stewart JF, Tattersal MHN, Woods RL, et al. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. BMJ 1979: 1530-3.
10. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. Semin Oncol 1997;4:53-8.
11. Abbruzzese VL, Abbruzzese MC, Renzi R, et al. Analysis of diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995; 13: 2094-103.
12. Shahangian S, Fritsche HA. Serum tumour markers as diagnostic aids in patients with unknown primary tumours. Cancer Bulletin 1989;41:152.
13. Le Chevalier T, Cvitcovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients Arc Intern Med 1988;148:2035-9.
14. Hammar SP. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. Hum Pathol 1998;29:1393-402.
15. Kambhu SA, Kelsen DP, Fiore J, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and prognostic results. Am J Clin Oncol 1990;13: 55-60.
16. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. A randomised study of two combination chemotherapy regimens. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:1645-8.
17. Greco FA, Erland JB, Morissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel for patients with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000;11:211-5.
18. Hainsworth JD, Burris HA, Calvert SW, et al. Gemtastabine in the second line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer Invest 2001;19:335-9.
19. Greco FA, Burris HA, Litchy S, et al. Gemtastabine, carboplatin and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network study. J Clin Oncol 2002;20:1651-6.