

Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümörler: İki Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Mustafa Yıldırım¹, Cem Parlak², Mustafa Yıldız¹, Nurullah Bülbüller³, Cem Sezer⁴, Çetin Kaya¹, Dinç Süren⁴

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, Türkiye

³Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye

⁴Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Birçok organda bulunan nöroendokrin hücrelerden gelişen tümörler klinik seyir ve prognoz açısından birbirinden farklıdır. Bu hastaların %13'ünde tümörün primer odağı tespit edilememektedir. Nöroendokrin tümörler elektron mikroskopisi ile tespit edilebilen membrana bağlı intrastoplazmik nörosekretuar granüllerle karakterizedirler. Yaygın lenf nodu tutulumuna neden olabilen bu tümörler klinik olarak lenfoproliferatif hastalıklar ile karışabilmektedir. Bu yazımızda yaygın lenf nodu tutulumu ile prezente olan primeri bilinmeyen nöroendokrin tümörlü iki olgumuzu güncel literatür eşliğinde tartıştık.

Anahtar sözcükler: nöroendokrin tümör, primeri bilinmeyen kanser, lenfoproliferatif hastalık

NEUROENDOCRINE TUMORS OF UNKNOWN PRIMARY SITE: TWO CASE REPORTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

The tumor growing in neuroendocrine cells, which are present in many organs, vary in terms of clinical progress and prognosis. In 13% of these patients, the primary focus of the tumor cannot be identified. Neuroendocrine tumors are characterized by intracytoplasmic neurosecretory granules which are linked to the membrane that can be detected by electron microscopy. Likely to lead to extensive involvement of the lymph node, these tumors can be clinically confused with lymphoproliferative diseases. In this article, we discuss two cases of neuroendocrine tumors presented with extensive involvement of the lymph node of unknown primary, in the light of the existing literature.

Keywords: neuroendocrine tumor, cancer of unknown primary, lymphoproliferative

Primeri bilinmeyen kanser tüm invaziv kanserlerin %4-5'ini oluşturur. Tüm primeri bilinmeyen tümörlerin %5'den azı nöroendokrin (NE) kaynaklıdır ve bu hastaların %13'ünde tümörün primeri tespit edilememektedir (1).

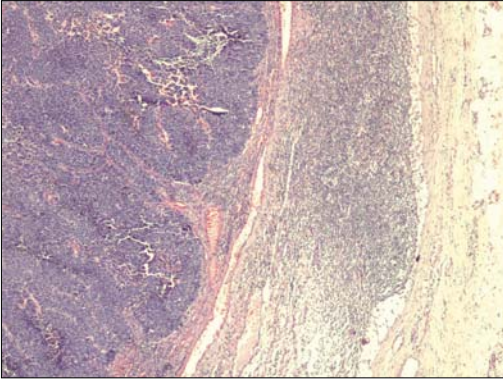
Yaygın lenf nodu tutulumuna neden olabilen bu tümörler klinik olarak lenfoproliferatif hastalıklar ile karışabilmektedir. Bu yazımızda yaygın lenf nodu tutulumu ile prezente olan primeri bilinmeyen NE tümörlü iki olgumuzu güncel literatür eşliğinde tartıştık.

Olgu sunumları

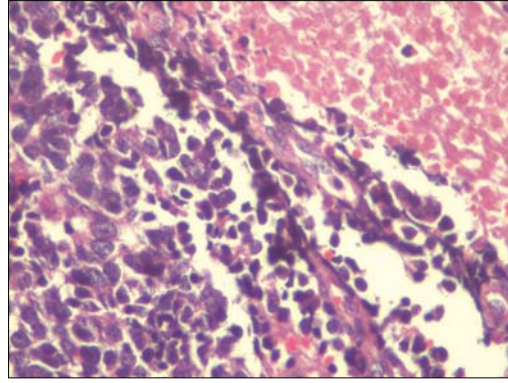
Olgu 1

Dispeptik yakınmalar ile hastanemize başvuran 49 yaşında bir erkek hastanın tıbbi öyküsünden son iki ayda

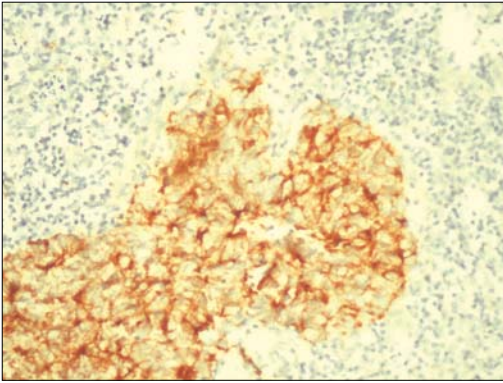
ağırlığının %10'unu kaybettiği öğrenildi. Aile öyküsünde herhangi bir malign hastalık öyküsü yoktu. Flushing tarif etmeyen hastanın muayenesinde aksiller, servikal, inguinal bölgelerde en büyüğü 2x3 cm boyutlarında çok sayıda lenfadenopati tespit edildi. Hastanın laboratuvar değerleri; BK:8.23 10³/mm³, RBC: 5.38 10⁶/mm³, HGB: 14.2 g/dL, HCT: % 42.5, MCV:79 um³, PLT: 280 10³/mm³, BUN:22 mg/DL, Kreatinin: 0.8 mg/DL, LDH:241 U/L, AST:24 U/L, ALT 17 U/L PSA: 0.008 ng/DL olarak saptandı. Hastaya servikal eksizezyonel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede lenf nodunun temel yapısını ortadan kaldıran yaygın nekrozla birlikte tümöral infiltrasyon izlendi (Şekil 1). Tümör hücreleri yer yer ezilme artefaktı gösteren, nükleoller seçilmeyen hiperkromatik küçük nükleuslu idi. Bir kısmı atipik olmak üzere yaygın mitoz mevcuttu (Şekil 2). Tümör hücreleri epitelyal belirteç olan pansitokeratin, nöroendokrin belirteç olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve sianptofizin ile pozitif reaksiyon ve tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ile yaygın kuvvetli nükleer pozitiflik bulundu



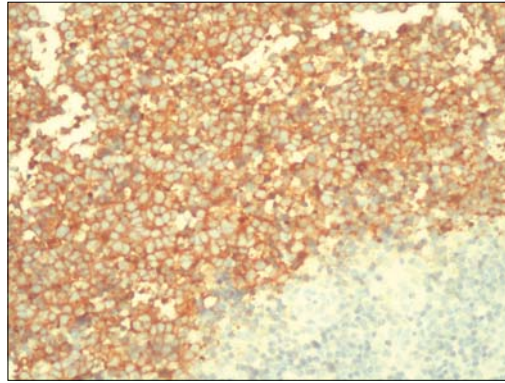
Şekil 1. Rezidü lenfoid dokunun yerel alanda izlendiği tümör (H&E x40).



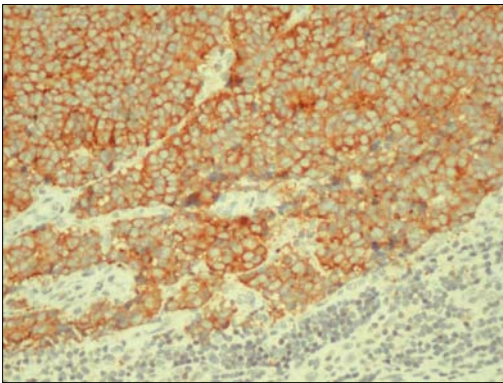
Şekil 2. Nekroz yanı sıra ezilme artefaktı gösteren hiperkromatik nükleuslu, nükleusu seçilmeyen, mitozdan zengin tümör hücreleri (H&E x400).



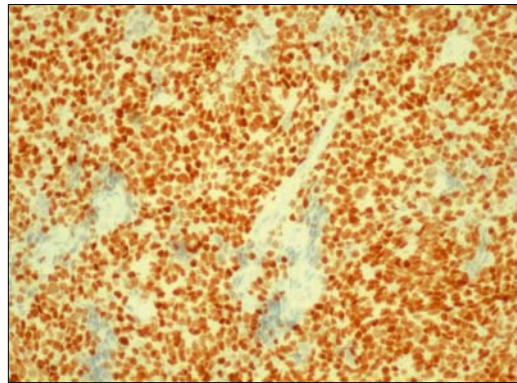
Şekil 3. Sitoplazmik Pansitokeratin pozitifliği (Pansitokeratin x200).



Şekil 4. NSE pozitifliği (NSE x200).



Şekil 5. Kromogranin pozitifliği (Kromogranin x200).



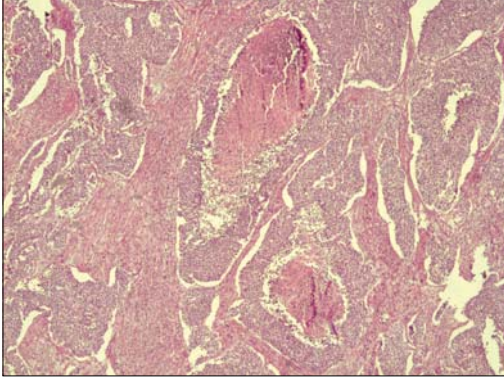
Şekil 6. Nükleer TTF-1 pozitifliği (TTF-1 x200).

(Şekil 3-6). Lenfoid bir malignensiyi dışlama amaçlı çalışılan lenfoid panelden CD45, CD20 ve CD3 ile ekspresyon saptanmadı. Bulgular NE karsinom metastazı olarak yorumlandı. Yaygın ve kuvvetli TTF-1 pozitifliği nedeniyle öncelikle akciğer kökenli olabileceği düşünüldü. Ancak hastanın akciğer grafisinde parankimal lezyonu yoktu. Hastaya evreleme amaçlı PET-BT görüntüleme yapıldı ve

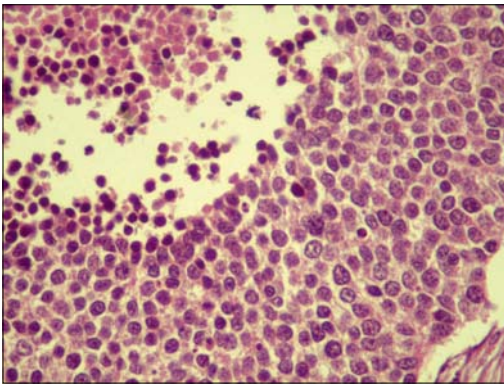
servikal, mediastinal, abdominal, ingiunal yaygın patolojik FDG tutulumu (SUV maks:7,8) tespit edildi. Bu bulgularla primeri bilinmeyen NE tümör tanısıyla hastaya sisp-latin (**80 mg/m² 1. gün**) ve etoposid (**100 mg/m² 1 ve 3. günler**)'den oluşan kemoterapi kombinasyonu verildi. Yazının yazıldığı sırada hasta 3. kür kemoterapisini sorunsuz olarak almıştı.

Olgu 2

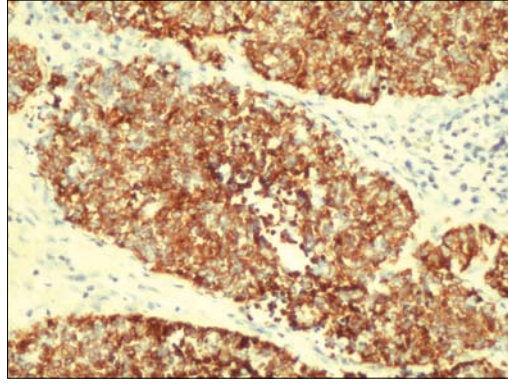
Boyunda kitle nedeniyle hastanemize başvuran 75 yaşındaki erkek hastanın bir yıldır dispeptik yakınma öyküsü vardı. Aile öyküsünde kalıtsal geçişli hastalık düşündürülecek özellik yoktu. Hastanın muayenesinde submandibular, aksiller, ingiunal bölgelerde çok sayıda lenfadenopati mevcuttu. Hastaya submandibular eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede lenf nodu yapısını tamamen ortadan kaldıran yer yer nekroz alanları içeren tümöral infiltrasyon saptandı (Şekil 7). Tümör hücreleri granüler sitoplazmalı, nükleoller belirsiz ve mitotik aktivitesi belirgin hücrelerdi (Şekil 8). İmmünohistokimyasal incelemede pansitokeratin, NSE, sinaptofizin, nükleer TTF1 ile pozitif boyanma tespit edildi (Şekil 9-12). LCA, CD3 ve CD20 ile ekspresyon saptanmadı. Histopatolojik görünüm olgu 1 ile benzer nitelikteydi. Hasta bu bulgularla küçük hücreli NE karsinom metastazı olarak değerlendirildi. Primer odağı tespit etmek amacıyla yapılan toraks ve abdomen tomografisinde mediastinal ve abdominal yaygın lenfadenopati mevcuttu. Hastaya sisplatin (**80 mg/m² 1. gün**) ve etoposid (**100 mg/m² 1 ve 3. günler**)' den oluşan kemoterapi kombinasyonu verildi. Bu olgumuz da halen 3. kür kemoterapisini almaktaydı.



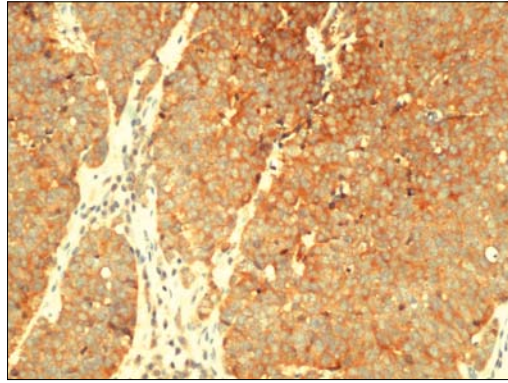
Şekil 7. Geniş nekroz alanları yanı sıra sellüler tümör infiltrasyonu (H&E x40).



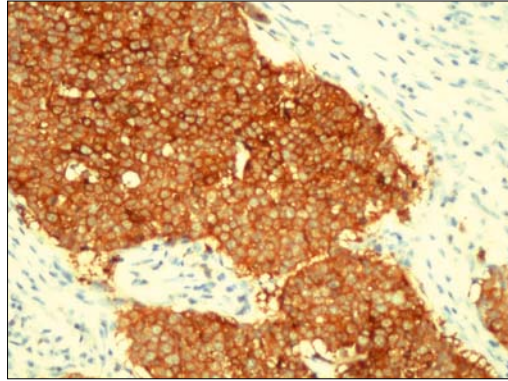
Şekil 8. Tümör hücreleri granüler sitoplazmalı, düzensiz kromatinli, belli belirsiz nükleollü olup mitotik aktivite belirgindir (H&E x400).



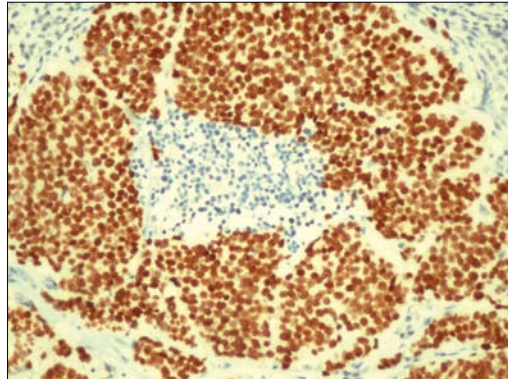
Şekil 9. Sitoplazmik Pansitokeratin pozitifliği (Pansitokeratin x200).



Şekil 10. NSE pozitifliği (NSE x200).



Şekil 11. Kromogranin pozitifliği (Kromogranin x200).



Şekil 12. Nükleer TTF-1 pozitifliği (TTF-1 x200).

Tartışma

NE hücreler bir çok organda bulunur. Bu hücrelerden gelişen tümörler klinik seyir ve prognoz açısından birbirinden farklıdır. NE tümörler elektron mikroskopisi ile tespit edilebilen membrana bağlı intrastoplazmik nörosekretuar granüllerle karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin, NSE gibi spesifik proteinler ışık mikroskobu ile gösterilebilir (2).

NE tümörlerde tümör gelişim ve differansiasyonundan sorumlu genetik değişiklikler tespit edilmiştir. Furlan ve ark. 36 hastalık kötü diferansiye NE tümörlü bir grupta yaptıkları çalışmada hastaların %86'sında kompleks allotip ve alellik dengesizlik tespit etmişlerdir (3). Vilar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada gastrointestinal NE tümörlü 38 hastada Ki-67 proliferasyonu ve p53 inaktivasyonu ile korele kromozomal instabilite tespit edilmiştir (4). Ayrıca, NE tümörlerde gen ekspresyon profilleri araştırılmıştır. Timidilat sentaz ve caudal homology transkripsiyon faktör-2 (CDX2) ekspresyonları ile NE tümörler arasındaki ilişki gösterilmiştir (5,6).

NE tümörler WHO 2000 NE tümör sınıflamasına göre iyi ve kötü diferansiye olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflama orta derecede diferansiye NE tümörleri kapsamamaktadır ve bu tümörlerin çoğunluğunu gastroenterohepatik NE tümörler oluşturur (7). Günümüzde farklı organ tutulumları için farklı terminolojiler kullanılmaktadır. Akciğerde iyi diferansiye tümörler karsinoid tümör, orta derece diferansiye tümörler atipik karsinoid tümör, kötü diferansiye tümörleri ise küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar oluşturmaktadır (8).

İyi diferansiye grup, düşük dereceli ve indolent seyirli tümörlerden oluşur. Bu tümörler pankreas adacık hücre tümörleri (gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, vipoma, somatostatinoma), paraganglioma, feokromasi-toma ve medüller tiroid karsinomundan oluşmaktadır. Gastrointestinal kanalı tutanlar gastroenteropankreatik NE tümörler olarak adlandırılırlar. Bu tümörler fonksiyonel olarak hormon üretebildikleri gibi non-fonksiyonelde olabilirler (9).

Kötü diferansiye NE tümörler yüksek derecelidir ve akciğerin küçük hücreli karsinomu, ekstrapulmoner küçük hücreli karsinom, cildin Merkel hücreli tümörleri, periferik nöroepitelyoma, adrenal nöroblastomadan oluşmaktadır. Bu tümörler immünohistokimyasal olarak sinaptofizin ve kromogranin ile boyanma gösterirler. Bu tümörler kötü diferansiye NE tümörler olarak adlandırılır (10).

Metastatik iyi diferansiye NE tümörler primer odak tespit edilmeksizin de karşımıza çıkabilmektedirler. Bu durumda çoğunlukla karaciğer metastazı söz konusudur. Karaciğer metastazları karsinoid sendroma veya diğer hormonların üretimi nedeniyle oluşan klinik tablolara yol açabilirler. Primer odağın tespit edilemediği karsinoid veya adacık hücre tümörleri olası primer odağın metastazı gibi tedavi edilirler. İzole metastazlara metastezektomi uygulanabilir. Semptomların yönetiminde somatostatin analogları kullanılabilir.

Metastatik küçük hücreli karsinomlar genelde akciğer kökenlidir. Bu tümörlerin primerini tespit etmek üzere akciğer tomografisi ve bronkoskopi yapılmalıdır. Küçük hücreli tümörler akciğer dışında tükrük bezi, özofagus, mesane, over kökenli de olabilirler. Bu tümörlerin tedavisinde küçük hücreli akciğer kanserine benzer şekilde yapılmalıdır.

Kötü diferansiye primeri bilinmeyen NE tümörlerin seyri birbirinden farklı olabilir. Bu tümörlerin histopatolojik tanısında nöron spesifik enolaz, sinaptofizin, kromogranin gibi nöroendokrin belirteç pozitifliği ve pansitokeratin gibi epitelyal belirteç pozitifliği immünohistokimyasal olarak tespit edilmelidir (11). Primeri tespit etmek için BT/MR kullanılabilir. Somatostatin reseptörü olan tümörleri tespit etmek için OcteroScan sintigrafisi yapılabilir (12). PET-BT primer tümörü tespit etmek için kullanılabilir. Her iki hastamızda yaygın lenf nodu tutulumu ile başvurular ve ikisine de lenfoma ön tanısıyla lenf nodu biopsisi yapıldı. Biopsi sonucu NE karsinom metastazı olarak raporlanan hastalara primerini tespit etmek için BT ve PET-BT kullanılmasına rağmen primer odak tespit edilemedi.

Hainsworth ve ark. primeri bilinmeyen kötü diferansiye NE tümörlü hastalarda yaptıkları bir faz II çalışmada platin/etoposid ile bu iki ajana ek olarak paklitaksel ilavesini karşılaştırılmıştır. İki grup arasında etkinlik açısından bir fark saptanmazken; üçlü rejimin ikili rejimle göre etkilerinin fazla olduğu tespit edilmiştir (13). Bizde her iki hastamıza platin/etoposid kombinasyonu başladık. Klinik olarak ilk kürden sonra muayene bulgularında gerileme tespit ettik. Hastalarımızın takibi devam etmektedir.

Primeri bilinmeyen nöroendokrin tümörler klinik tablo olarak lenfoid maligniteler dahil bir çok tümörü taklit edebilmektedir. Bu nedenle yaygın lenf nodu tutulumunda nöroendokrin tümörlerin de ayrıca tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Greco FA, Hainsworth JD. Introduction: unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009; 36:6.
2. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol*. 2009 Feb;36(1):52-9
3. Furlan D, Bernasconi B, Uccella S, Cerutti R, Carnevali I, Capella C. Allelo types and fluorescence insitu hybridization profiles of poorly differentiated endocrine carcinomas of different sites. *Clin Cancer Res*.2005;11:1765-75
4. Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Taberero J.. Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 indigestive neuroendocrine tumors. *Endocr Rel Cancer*.2007;14:221-32
5. Ceppi P, Volante M, Ferrero A, Righi L, Rapa I, Rosas R, et al. Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*.2008;14:1059-64.
6. Erickson LA, Papouchado B, Dimashkieh H, Zhang S, Nakamura N, Lloyd RV. Cdx2 as a marker for neuroendocrine tumors of unknown primary sites. *Endocr Pathol*. 2004 Fall;15(3):247-52.
7. Bajetta E, Catena L, Procopio G, Bichisao E, Ferrari L, Della Torre S, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol*.2005;16:1374-80
8. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010 ;39(6):707-12.
9. Keller, AR, Hochholzer, L, Castleman, B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29:670.
10. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:86.
11. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, La Rosa S, Capella C, Fiocca R. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Oncol* 1999;10:59-15
12. Meko JB, Doherty GM, Siegel BA, Norton JA. Evulation somatostatin receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors *Surgey* 1996;120:975-983
13. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol*. 2006 1;24(22):3548-54.