

# Primer odağı bilinmeyen mediastinal küçük hücreli karsinom: Olgu sunumu

## Mediastinal small cell carcinoma of unknown primary site: case report

Ayşe Nur DEMİRAL,<sup>1</sup> Aydanur KARGI,<sup>2</sup> Ferhat EYİLER,<sup>3</sup> Rıza ÇETİNGÖZ,<sup>1</sup> Atilla AKKOÇLU,<sup>4</sup>  
Oya İTİL,<sup>4</sup> Emine OSMA,<sup>5</sup> Uğur YILMAZ,<sup>6</sup> Ahmet ÖNEN,<sup>7</sup> Münir KINAY<sup>1</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>6</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>7</sup>Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir;  
<sup>3</sup>Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana

Bu makalede, literatürde nadir bildirilmiş olan primer odağı tanımlanamamış mediastinal lenf düğümü metastazlı bir küçük hücreli karsinom olgusu sunuldu. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulanan hasta tanıdan itibaren 49. ayda hastalığıdır. Diğer bölgelerdeki, özellikle akciğerlerdeki, küçük hücreli karsinomlar gibi primer odağı bilinmeyen küçük hücreli karsinom da KT ve RT'ye oldukça duyarlıdır. Bu nedenle, tedavisi küçük hücreli akciğer karsinomu gibidir.

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücreli karsinom; kemoterapi; mediastinal lenf düğümü; radyoterapi.

A patient with mediastinal small cell carcinoma of unknown primary site, which has been reported only rarely in the literature, is presented in this case report. The patient, who received chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT), is disease-free at 49 months after the diagnosis. As in the small cell carcinomas located at many other sites, especially the lungs, mediastinal small cell carcinoma of unknown primary site is sensitive to CT and RT; thus, this entity should be treated as small cell lung cancer.

**Key words:** Small cell carcinoma; chemotherapy; mediastinal lymph node; radiotherapy.

Küçük hücreli karsinoma (KHK) en sık akciğerde rastlanır; ancak çeşitli akciğer dışı bölgelerde de ayrı bir klinik antite olarak artan şekilde karşılaşılmaktadır.<sup>[1]</sup> Akciğer dışı küçük hücreli karsinomlar tüm KHK'ların %2.5-4'ünü temsil eder.<sup>[1]</sup> Öteden beri primer odağı bilinmeyen küçük hücreli karsinom (POBKHK) akciğer dışı küçük hücreli karsinomlar içine dahil edilmektedir. POBKHK'ların gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte, akciğer dışı küçük hücreli karsinomların %7-30'unu oluşturur.<sup>[1]</sup> KHK'nın tanımlanması sıklıkla histolojik inceleme ve immünohistokimyasal boyamalarla yapılmakla birlikte primer, metastatik veya diğer nöroendokrin tümörlerden ayırt edilmesi güç olabilmektedir.

Bu çalışmada, nadir görülen POBKHK'lı bir olgunun klinik, patolojik ve tedavi özellikleri tartışılmıştır.

### OLGU SUNUMU

Ses kısıklığı yakınması olan 48 yaşında bir erkek hastanın akciğer grafisinde mediastinal genişleme görülmesi üzerine, çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) multipl büyümüş mediastinal lenf düğümleri saptandı. Bunun üzerine, mediastinostomi ile lenf düğümü biyopsisi yapıldı. Histolojik incelemede lenf dokusunun küçük, sitoplazması dar, ince dağınık kromatin içeren angüle hücre içeren neoplastik dokuyla kısmen yer değiştirdiği gözlemlendi. İmmünohistokimyasal olarak, tü-

7. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde sunulmuştur (19-23 Nisan 2006, Fethiye).

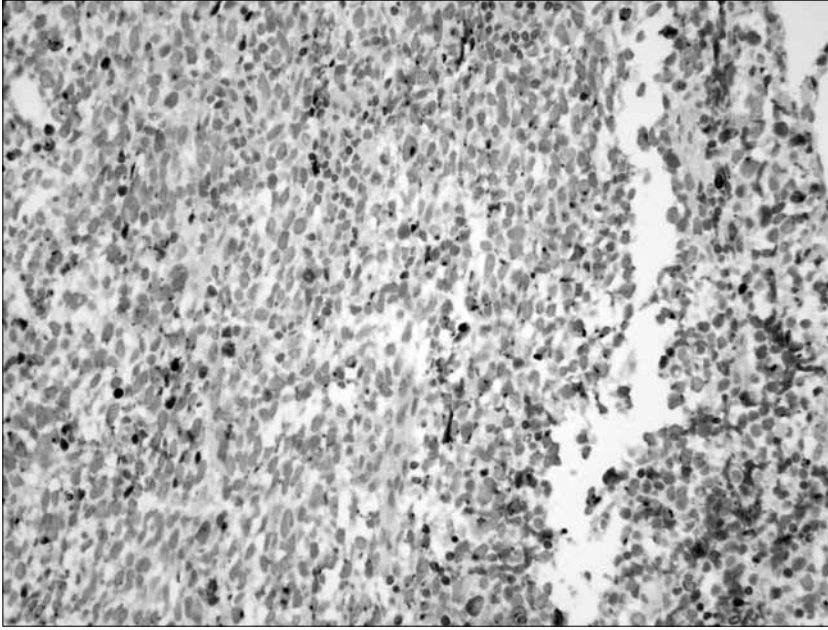
İletişim (Correspondence): Dr. Ayşe Nur DEMİRAL. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Turkey.  
Tel: +90 - 232 - 412 42 10 e-posta (e-mail): ayse.demiral@deu.edu.tr

© 2010 Onkoloji Derneği - © 2010 Association of Oncology.

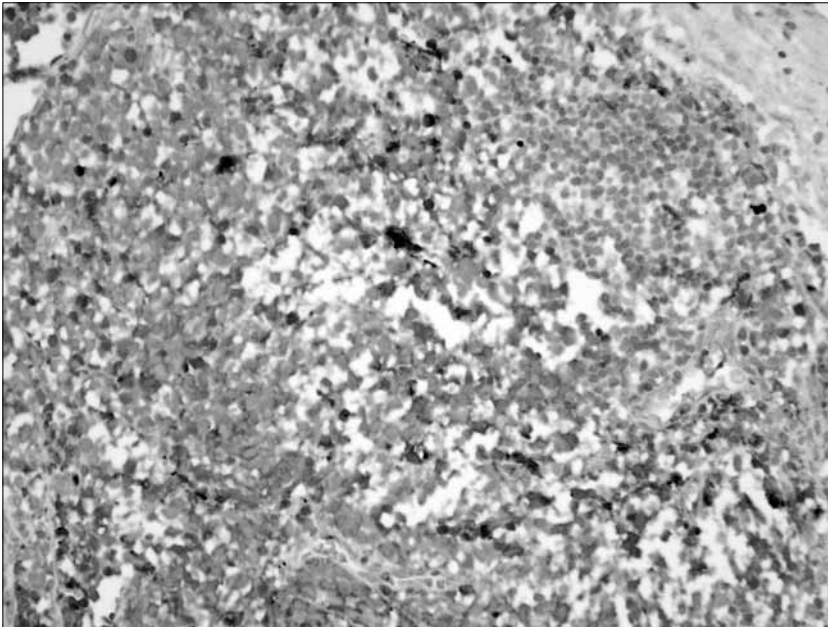
mör hücrelerinin pan keratin, sinaptofizin ve daha az miktarda kromogranin ile paranükleer noktalar şeklinde boyandığı izlendi. Tümü TTF-1, NF, CD20, CD99 ve CD5 negatifti. Tümöre, lenf dokusunda gözlenen morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri nedeniyle, lenf düğümüne metastaz yapmış KHK tanısı konuldu (Şekil 1 ve Şekil 2). Primer veya uzak metastatik lezyon saptanmadı. Hastanın akciğerin sınırlı evre KHK gibi tedavi

edilmesine karar verildi. Neoadjuvan 2 kür kemo-terapi (KT) (sisplatin + etoposide) sonrası tama yakın yanıt elde edildi ve hasta eşzamanlı kemoradyoterapiye sevk edildi.

Hastada konformal radyoterapi (RT) planlandı ve lineer hızlandırıcıda 18 MVX enerji ile toplam 45 Gy doz verildi. Günlük 2x1.5 Gy doz ile hiperfraksiyone RT şeması uygulandı.



**Şekil 1.** Tümör hücrelerinde nokta şeklinde pozitiflik gösteren sitokeratin immünohistokimya görüntüsü (20X, IHC).



**Şekil 2.** Tümör hücrelerinde membranöz ve yer yer nokta şeklinde pozitiflik gösteren NSE immünohistokimya görüntüsü (20X, IHC).

Üçüncü KT kürü RT ile birlikte uygulandı ve tedavi sırasında daha sonra tamamen iyileşen RTOG derece 2 ösofajit gelişti.

RT'nin tamamlanmasından sonra KT 6 küre tamamlandı. Hastada KT'ye bağlı alopesi ve antiemetik ilaca bağlı jeneralize epilepsi gelişti. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü derece 4 nötropeni ve derece 4 trombositopeni gözlemlendi. RT'nin tamamlanmasından 8 hafta sonra yapılan toraks BT'sinde tam yanıt izlendi. Bu sonuç üzerine, tüm beyne profilaktik kranyal ışınlama (PKI) planlandı. 2 Gy günlük fraksiyon dozuyla toplam 30 Gy PKI uygulandı.

Olgu RT'ye ve KT'ye bağlı derece 3-4 geç dönem yan etkiler olmaksızın tanıdan itibaren 49. ayda hastaliksız yaşamaktadır.

## TARTIŞMA

POBKHK'lar sıklıkla baş ve boyun, larenks, trakea, gastrointestinal kanal, serviks, prostat, periferik lenf düğümleri ve mediasten gibi akciğer dışı bölgelerde yerleşirler.<sup>[1,2]</sup> Lenf düğümü tutulumu nadir değildir ve servikal ve supraklaviküler bölgeler en sık tutulan periferik lenf düğümü yerleşimleridir.<sup>[2]</sup> Primer odağı bilinmeyen KHK'larla ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, bu olgu mediastinal POBKHK olması nedeniyle ilgi çekicidir.

Hainsworth'nin çalışmasında medyan yaş 54'dür (sınırlar, 18-77). Bizim olgumuz da bu yaş sınırı içine girmektedir.<sup>[2]</sup> POBKHK genellikle tek bir bölgede birden fazla lenf düğümü tutulumu gösterir.<sup>[2]</sup> Bizim hastamızda da çok sayıda mediastinal lenf düğümü tutulumu mevcuttur.

POBKHK'da tanı ve tedavi amacıyla cerrahi uygulanabilmektedir.<sup>[2,3]</sup> Bizim olgumuzda da, periferik lenf düğümünün veya akciğer parankiminde lezyonların olmaması nedeniyle, tanıya mediastinostomi yoluyla yapılan mediastinal lenf düğümü biyopsisi ile ulaşılabilmektedir.

POBKHK tanısı konulmadan önce ayırıcı tanıda karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, adacık hücreli tümör, Merkel hücreli tümörü, primitif nöroektodermal tümör ve nöroblastoma gibi diğer nöroendokrin tümörlerin tümü dikkate alınmalıdır.<sup>[4]</sup> Olgumuzda hastanın yaşı, klinik ve radyolojik bulguları ve aynı

zamanda tümörün histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri (NF, S-100, CD99, CD20 negatifliği gibi) POBKHK ile diğer nöroendokrin tümörler arasında ayırım yapılmasına olanak sağlamıştır. Diğer taraftan, akciğer ve akciğer dışı küçük hücreli karsinomların morfolojik görüntüsü tamamen aynıdır ve POBKHK olgularında primer odağı ortaya koyan spesifik bir immünohistokimyasal belirteç yoktur. Akciğer olgularının %90'ından fazlasında eksprese olan TTF-1, serviks (%13 pozitiflik), prostat (%100 pozitiflik) gibi pek çok POBKHK'larda da pozitif bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Olgumuzda TTF-1 pozitifliğinin olmaması primer odak olarak akciğerin dışlanmasına yardımcı olmuştur.

POBKHK tedavisinde genellikle platin temelli KT ana role sahiptir ve yanıt oranları küçük hücreli akciğer kanserine benzerdir.<sup>[6,7]</sup> McKay ve arkadaşlarının çalışmasında, az diferansiye metastatik nöroendokrin karsinomlu hastalara karboplatin içeren üçlü KT tedavisi uygulanmıştır.<sup>[7]</sup> Bu çalışmada %14 tam yanıt, %32 kısmi yanıt ve %43 minör (stabil) yanıt elde edilmiştir. Bizim olgumuzda sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserine benzer şekilde tedavi kararı verilmiş ve hasta platin temelli neoadjuvan KT, sonrasında eşzamanlı kemoradyoterapi ve adjuvan KT almıştır. Yanıt oranı ilk 2 kürün sonunda tama yakın olmuştur.

Radyoterapi lokalize POBKHK'larda kullanılmış ve bazı hastalarda yaşam süresini uzatmıştır.<sup>[2,8]</sup> Mediastinal POBKHK'larda önerilen standart bir RT şeması bulunmamakla birlikte olgumuz sınırlı evre küçük hücreli akciğer karsinomunda tercih edilen hiperfraksiyone RT programı ile tedavi edilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde yapıldığı gibi yanıt oranını artırmak için RT, KT ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır. POBKHK'da PKI standart tedavi olarak belirlenmemiştir. Ancak küçük hücreli akciğer kanserinde olduğu gibi eşzamanlı kemoradyoterapiye tam yanıt veren hastalar PKI'dan yarar görebilirler. Bu nedenle, tedaviye tam yanıt oranı dikkate alınarak hastamıza tedavinin sonunda PKI uygulandı.

McKay ve arkadaşlarının çalışmasında, medyan yaşam süresi 11 ay ve 2 yıllık yaşam oranı %38 olmuştur.<sup>[7]</sup> Diğer taraftan, Sengoz ve arkadaşlarının akciğer dışı KHK serilerinde medyan yaşam süresi

14 aydır.<sup>[9]</sup> Bu çalışmada medyan yaşam süresi sınırlı hastalığı olanlarda 25 ay iken, ileri evre hastalığı olanlarda 12 aydır. Hastamızla ilgili olarak vurgulanması gereken nokta hastamızın tanıdan sonra 49. ayda hastaliksız yaşamakta olduğu ve bunun sınırlı evre POBKHK'larda beklenen medyan yaşam süresinin çok üzerinde olduğudur.

Sonuç olarak, POBKHK'un tanısı, gelişmiş immunohistokimyasal inceleme ve primer odağın akciğerlerde ve/veya diğer organlarda ekarte edilmesi ile mümkündür. POBKHK'un tedavisi ile ilgili bilgi az olmakla birlikte, düşük dereceli nöroendokrin tümörlerin aksine cerrahinin belirgin rolü bulunmamaktadır. Uzak metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle küçük hücreli akciğer kanserinde olduğu gibi KT ve RT ile kombine tedavi şekli önem taşır.

#### KAYNAKLAR

1. Lobins R, Floyd J. Small cell carcinoma of unknown primary. *Semin Oncol*. 2007;34(1):39-42.
2. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109(5):364-71.
3. Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, Canneto B, Reni M, Cigala C, et al. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000;29(3):217-25.
4. Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Sem Diagn Pathol* 2000;17(3):194-203.
5. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 2000;13(3):238-42.
6. Haider K, Finch D, Sami A, Ahmad I, Mirchandani D, Alvi R, et al. Largest series of extrapulmonary small cell carcinoma (ESCC). The Saskatchewan experience. *J Clin Oncol* 2004(suppl 14);22:9681
7. McKay CE. Treatment of metastatic poorly differentiated neuroendocrine carcinoma with paclitaxel/carboplatin/etoposide: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:158a.
8. Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small-cell carcinoma. A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66(6):457-71.
9. Sengoz M, Abacioglu U, Salepci T, Eren F, Yumuk F, Turhal S. Extrapulmonary small cell carcinoma: multimodality treatment results. *Tumori* 2003;89(3):274-7.