

Uzak lenf nodu metastazı ile başvuran iki prostat ve mide adenokarsinom olgusu

Two prostatic and gastric adenocarcinoma cases with distant lymph node metastasis

Mutlu DOĞAN,¹ Abdullah BÜYÜKÇELİK,¹ Serpil DİZBAY SAK,² Arzu ENSARİ,² Dilek DİNÇOL¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı

Primeri bilinmeyen kanserli olgular atipik klinik prezentasyon ile başvurabilirler. Sağ supradiyafragmatik lenf nodu (LN) metastazı ile başvuran hastada bunun hematojen LN metastazı olabileceği de düşünülmelidir. Hematojen LN metastazı ile prezente olan 68 yaşında prostat kanserli ve 60 yaşında mide kanserli iki olgu sunuldu. İlk olguda olduğu gibi primeri bilinmeyen kanserli erkek hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) düzeyine ve serbest/total PSA oranlarına mutlaka bakılmalı, gerekirse metastatik LN'da immünohistokimyasal PSA boyaması yapılmalıdır. Yine, diğer olgudaki gibi hematojen LN metastazı sonrası lenfatikler aracılığıyla cilt metastazı gelişebilir; bu lezyonlar tedavi yanıtını değerlendirirken takip kriteri olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Cilt metastazı; hematojen lenf nodu metastazı; mide kanseri; prostat kanseri; sağ supradiyafragmatik lenf nodu metastazı.

Cancer patients with unknown primary site may have different presentations. Hematogenous lymph node metastasis probability should be also considered when evaluating patients with right supradiaphragmatic lymph node metastasis. A 68-year-old male with prostatic carcinoma and a 60-year-old male with gastric carcinoma are presented here. The prostate specific antigen (PSA) levels and free/total PSA ratio should be measured in male cancer patients with unknown primary site, as we did in our first patient and immunohistochemical PSA staining in the metastatic lymph node, if necessary. Skin metastasis may occur with lymphatic spread after hematogenous lymph node metastasis, and these lesions might also be used as follow-up criteria for response to the treatment.

Key words: Skin metastasis; hematogenous lymph node metastasis; gastric cancer; prostate cancer; right supradiaphragmatic lymph node metastasis.

Primeri bilinmeyen kanser kliniği ile başvuran olguların bazıları atipik prezentasyonlu solid tümörler olabilir ve bu tip başvuruları olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir.⁽¹⁾ Sağ servikal veya sağ supraklavikular lenf nodu biyopsisinde kanser metastazı saptandıktan sonra primere yönelik değerlendirme yapılırken ilk olarak bu lenf nodları tarafından lenfatik drenajı sağlanan bölgelerin maligniteleri araştırılmaktadır. İlgili bölgelere ait malignite gösterilemediği takdirde hematojen yolla uzak lenf nodu olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Hematojen yolla uzak lenf nodu metastazı prostat ve gastrointestinal sistem kanserleri için nadir rastlanılan bir durumdur.

Bu yazıda, uzak lenf nodu metastazı ile kendini gösteren prostat ve mide kanserli iki olgu sunuldu.

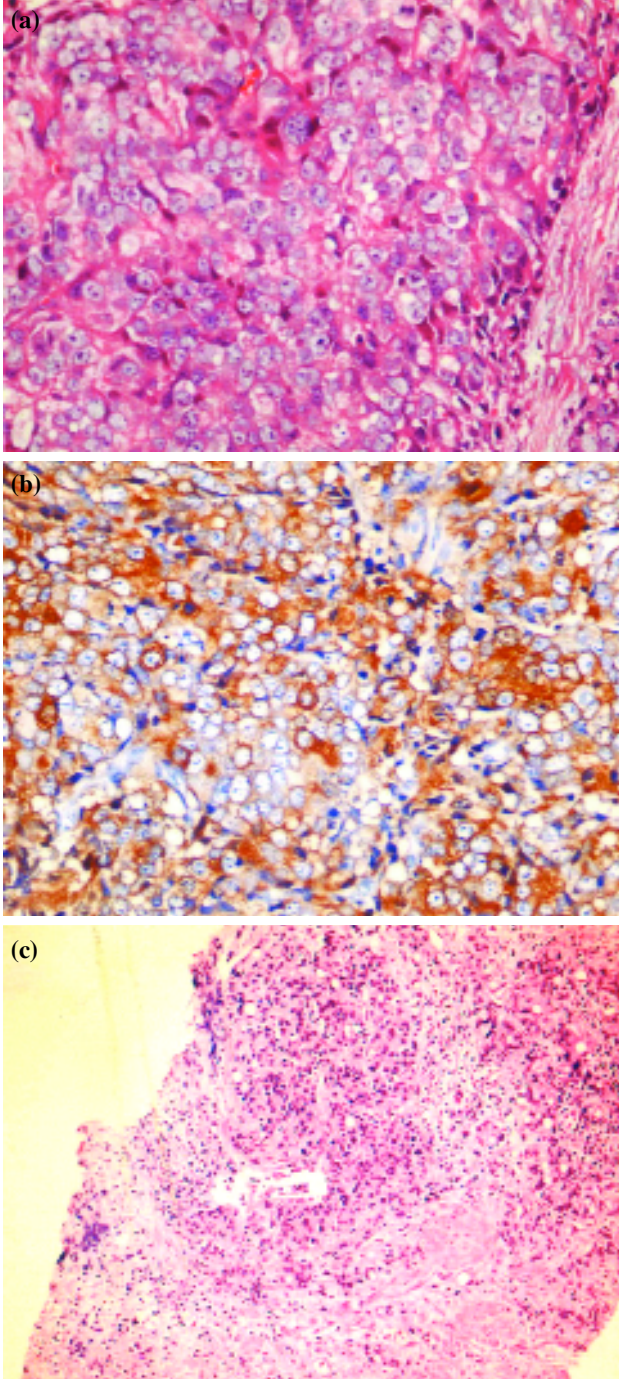
OLGU SUNUMU

Olgu 1- Altmış sekiz yaşında erkek hasta bir aydır olan kilo kaybı, terleme ve halsizlik şikayetleriyle başvurdu. Yapılan fizik muayenede sağ servikal 3x2 cm çapında konglomere, sağda 4x3 cm, solda 1,5x1,5 cm boyutlarında olmak üzere bilateral inguinal lenfadenopati (LAP) saptandı. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 517 U/L (Normal: 0-250 U/L) idi. Sağ servikal lenf nodundan insizyo-

2. Tıbbi Onkoloji Kongresi'nde sunulmuştur (26-30 Mart 2008, Antalya).

İletişim (Correspondence): Dr. Mutlu DOĞAN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 06590 Dikimevi, Ankara, Turkey. Tel: +90 - 312 - 595 71 43 Faks (Fax): +90 - 312 - 319 22 83 e-posta (e-mail): mutludogan1@yahoo.com

nel biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu karsinoma metastazı ile uyumlu geldi (Şekil 1a). Primeri araştırmaya yönelik tetkikler yapılırken prostat



Şekil 1. (a) Lenf nodu biyopsisine ait ışık mikroskopisi görünümü (H-E x 40). (b) Lenf nodu biyopsisinde immünohistokimyasal PSA ile pozitif boyanma (x 40). (c) Prostat biyopsisine ait ışık mikroskopisi görünümü (H-E x 10).

spesifik antijen (PSA) düzeyi ve serbest/total PSA oranı yüksek bulundu [total (t) PSA: 35,6 ng/mL (normal: $\cdot 4,1$ ng/mL), serbest (s) PSA: 8,05 ng/mL (normal: $\cdot 0,4$ ng/mL), s/t PSA: 0.22]. Bunun üzerine daha önce yapılan lenf nodu biyopsisinde PSA boyaması ile immünohistokimya çalışması yapıldı ve PSA ile kuvvetli yaygın sitoplazmik pozitif boyanma olduğu izlendi (Şekil 1b). Torakoabdominal bilgisayarlı tomografide (BT) en büyüğü 3 cm olan sağ aksiller, sağ parakardiyak, pretrakeal, aortikopulmoner, paraaortik, parailiak, obturator LAP'ler ve prostatta büyüme saptandı. Transrektal ultrasonografide periferik zonda kapsül düzensizliğine yol açan 1 cm boyutunda hipoeoik alan saptandı ve prostat bezi 74 gram olarak hesaplandı. Prostat biyopsisi yapıldı; biyopsi sonucu prostat adenokarsinomu (Gleason grade 4.5, 5.5) ile uyumlu geldi (Şekil 1c). Tüm vücut kemik sintigrafisinde yaygın kemik metastazı ile uyumlu bulgular saptandı. Metastatik prostat kanseri tanısı ile hastaya flutamid, LHRH analogu ve zoledronik asit başlandı. Tedavinin 3. ayında yapılan değerlendirmede paraaortik ve parailiak LAP'de belirgin gerileme izlenirken PSA düzeyinde düşme (tPSA: 2,1 ng/mL, sPSA: 0,785 ng/mL) olduğu gözlemlendi. Ancak, tedavinin 6. ayında PSA düzeyinde artış (tPSA: 12.3 ng/ml, sPSA: 5.01ng/mL) ve karın içi LAP'ler ile prostat boyutunda progresyon saptandı. Hormonrefrakter olarak değerlendirilen hastaya dositaksel ve prednizolon başlandı. Birinci kür sonunda hastada hızlı progresyon gelişti (tPSA: 36.91ng/mL, sPSA: 11.94 ng/mL). Hastanın performans statusu bozuldu ve KT sonlandırılarak destek tedavisi uygulandı. Hasta hastalık progresyonu nedeniyle tedavinin 8. ayında hayatını kaybetti.

Olgu 2- Altmış yaşında erkek hasta yaklaşık iki aydır olan boyunda şişlik nedeni ile doktora başvurdu. Fizik muayenesinde sağ servikal 2x1 cm LAP, sağ kolda lenfödem ve ekstansör yüzde ekskoriye papüllerin eşlik ettiği eritemli alan, sağ meme üzerinde eritemli ve nodüler yapıda 5x6 cm boyutlarında keskin sınırlı alan mevcuttu. Sağ skalen lenf nodundan ekzisyonel biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu az diferansiye adenokarsinom metastazı ile uyumlu geldi (Şekil 2a). Torakoabdominal BT'de sağ aksiller 1x1 cm LAP, bilateral plev-

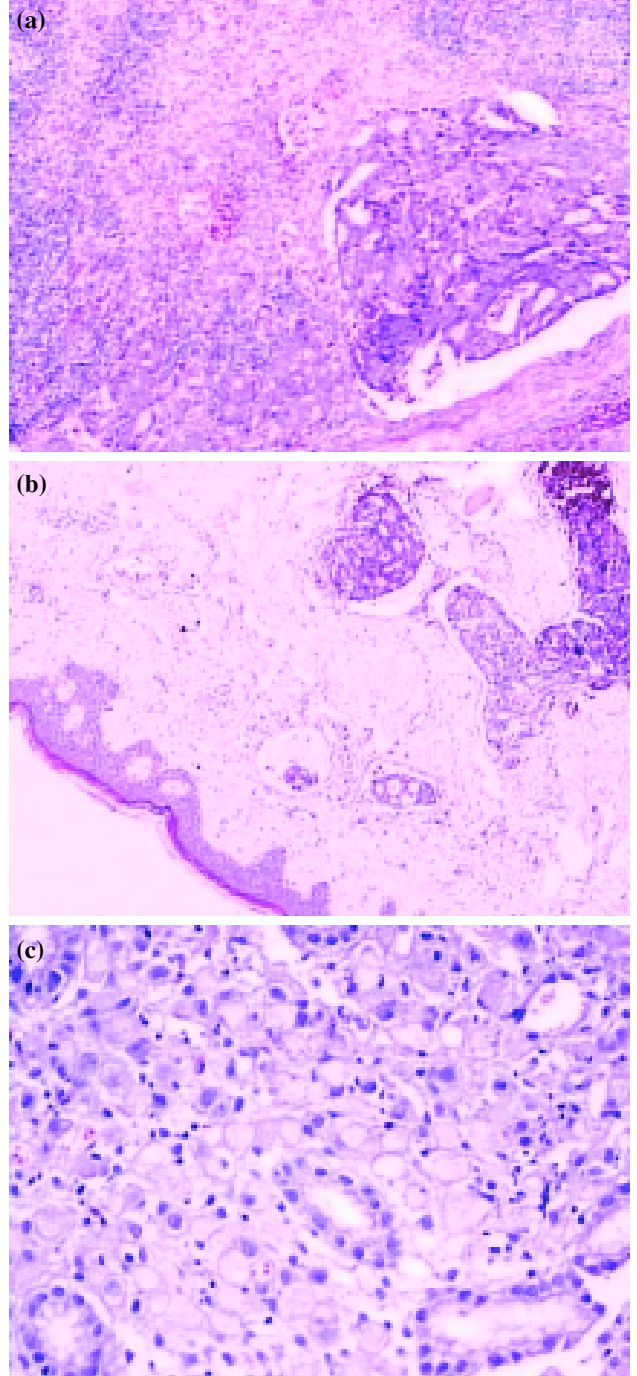
ral ve perikardiyal effüzyon, mide antrumda duvar kalınlaşması ve mezenterik LAP saptandı. Mamografide meme ödemli ve dansitesi artmış, sağ meme alt dış kadranda 7x6 mm boyutunda lenf nodu ile uyumlu görünüm izlenirken saat 10 hizasında da 12x8 mm düzgün sınırlı hipoekoik lezyon izlendi. Memedeki cilt lezyonlarından yapılan biyopside intralenfatik odaklar şeklinde adenokarsinom metastazı saptandı (Şekil 2b). Abdomen BT'de izlenen mide duvar kalınlaşmasına ek olarak silik dispeptik yakınmaları da olan hastaya yapılan özefagogastroduodenoskopi'de (ÖGD) kitle izlendi. Kitleden yapılan endoskopik biyopsi sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom ile uyumlu geldi (Şekil 2c). Lenf nodu, meme cildi ve mide biyopsileri karşılaştırılıp birlikte değerlendirildi. İmmünohistokimyasal çalışmada patolojilerin benzer özellikte olduğu saptandı. Metastatik mide kanseri tanısı ile hastaya dositaksel, florourasil ve sisplatin tedavisi başlandı. Üç kür kemoterapi sonunda parsiyel yanıt elde edildi, çok iyi subjektif yanıt alındı. Altı kür sonunda yanıt stabilleştiği ve toksisiteye bağlı semptomlar arttığı için kemoterapi sonlandırılarak hasta takibe alındı. KT kesildikten üç ay sonra hastanın sağ kolunda lenf ödem, meme cildinde eritematöz lezyonlar ve plevral effüzyonda artış oldu. Nefes darlığı da gelişen hastada progresyon düşünülerek destek ile takibi planlandı.

TARTIŞMA

Primeri bilinmeyen kanserlerin yaklaşık %30'u az diferansiye tümörler olup bunların %30'u ise adenokanserdir. En sık primer, %40 oranında akciğer ve pankreas kanserleri iken ikinci sıklıkta gastrointestinal sistem (GIS) maligniteleridir.^[2]

Bu yazıda sunulan iki olgu, primeri bilinmeyen kanserlere ilk yaklaşımda önerilen ve bazen günlük pratikte gözden kaçabilen bazı noktaların önemini vurgulamaktadır. Bunlardan birincisi; yaşı ne olursa olsun primeri bilinmeyen kanser kliniği ile başvuran tüm erkek hastalarda PSA'ya bakılmalıdır. İkinci önemli nokta ise ilk değerlendirmedeki her bulgunun ileri tetkik planlanmasında dikkate alınmalıdır. Böylece, ikinci olguda olduğu gibi mamografi gibi bazı gereksiz tetkiklerden kaçını-

labilir ve öncelikli tetkik sıralaması daha akılcı bir şekilde yapılabilir. Eğer hastada birden fazla ve ilişkisiz gibi görünen lezyonlar varsa iki ayrı pri-



Şekil 2. (a) Lenf nodu biyopsisine ait ışık mikroskopisi görünümü (H-E x 10). (b) Meme cildi biyopsisine ait ışık mikroskopisi görünümü (H-E x 10). (c) Mide biyopsisine ait ışık mikroskopisi görünümü (H-E x 40).

mer olasılığı düşünülebilir. Böyle durumlarda bizim olgumuzda olduğu gibi, ulaşılabilen lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik karşılaştırması kesin tanı için yol gösterici olabilir. İyi ve orta derece diferansiye adenokarsinom tanısı ışık mikroskopisine dayanır. Primeri bilinmeyen kanserleri, özellikle iyi ve orta derece diferansiye tümörleri değerlendirirken immünperoksidaz boyama ve elektron mikroskopisinin kullanım alanı kısıtlıdır. Ancak, bizim olgumuzda olduğu gibi hematogen lenf nodu metastazı ile başvuran hastalarda prostat kanseri düşünüldüğü zaman lenf nodu biyopsisinde PSA boyaması prostat kanseri tanısının konulmasına büyük ölçüde katkı sağlar.^[2] Primer odağın bulunması prostat kanserinde hormon tedavisinin tercih edilmesi durumunda olduğu gibi bazı olguların tedavisinin yönlendirilmesi açısından yararlı olmaktadır.

Mide kanseri lokal invazyon ile serozaya doğru ilerlerken malign hücreler intramural lenfatiklere geçer ve perigastrik lenf nodlarına, ardından diğer lenf nodlarına metastaz yapar. Lokal invazyon komşu yapılar ve periton metastazı için önemlidir. Hematojen yayılım sonucunda uzak metastazlar ortaya çıkabilir. Mide kanserinde hematogen yolla metastaz ilk olarak sıklıkla karaciğere olur, ancak nadir de olsa karaciğer metastazı olmaksızın uzak metastazlar gelişebilir. Kobayashi ve arkadaşları,^[3] sol supraklavikular lenf nodu metastazı olmaksızın sol aksiller lenf nodu metastazı gelişen mide kanserli olgularında bunun paraaortik lenf nodu invazyonu ile duktus torasikusa geçen tümör hücrelerinin sistemik yayılımı sonucu olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bizim olgumuzda olduğu gibi sağ supradiafragmatik lenf nodu metastazının duktus torasikus yoluyla yayılım ile açıklanması zordur. Çünkü, literatürde duktus torasikusun sağ subklavian vene açıldığına dair lenfatik varyasyon bildirilmemiştir.

Hematojen uzak lenf nodu metastazı geliştikten sonra lenfatik yayılım sonucunda lenf ödem ve cilt metastazı gelişebilir. Mide kanserli olgumuzun meme cildi biyopsisinde intralenfatik odaklar şeklinde adenokarsinom metastazının gösterilmesi bu bilgiyi doğrulamaktadır. Lookingbill ve arkadaşları,^[4] 7300 kanserli hastayı retrospektif

trak değerlendirdiklerinde tüm olguların %1,3'ünde tanı sırasında cilt metastazı olduğunu, yine tüm olguların %0,8'inde ise cilt metastazının ilk bulgu olduğunu göstermişlerdir. Literatürde sık olmakla birlikte yüz, boyun ve perianal bölgede cilt metastazı gelişen mide kanserli olgular bildirilmiştir.^[5,6] Yamamura ve arkadaşları,^[7] yıllar önce ameliyat edilen mide kanserli olgularında Virchow lenf nodu spontan rüptürü sonucunda yaygın cilt metastazı geliştiğini ve radyolojik olarak bunun supraklavikular fossadaki frajil duktus torasikus rüptürü sonucu ortaya çıktığını göstermişlerdir.

Cilt metastazları uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde takip kriteri olarak da kullanılabilir. Mide kanserli olgumuzun meme cildinde ödem ve eritemli nodüler lezyon şeklinde kendini gösteren cilt metastazı primer hastalık tedavisini takiben gerilemiştir. Ancak, daha sonra diğer bulgularda progresyon gelişmesine paralel olarak metastatik cilt lezyonları tekrar ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, LAP ile başvuran hastalarda tanıya yönelik lenf nodu biyopsisi yapılırken ince iğne aspirasyon biyopsisinden ziyade ekzisyonel veya insizyonel biyopsi tercih edilmeli, gerektiğinde immünohistokimyasal çalışmalar yapılmalıdır. Histopatolojik tanı karsinom metastazı ile uyumlu gelirse, primer araştırılırken hematogen lenf nodu olasılığı da düşünülerek organ maligniteleri ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wang HJ, Chiang PH, Peng JP, Yu TJ. Presentation of prostate carcinoma with cervical lymphadenopathy: report of three cases. *Chang Gung Med J* 2004;27(11):840-4.
2. Greco FA, Hainsworth JD. Poorly differentiated carcinoma (with or without features of adenocarcinoma) of unknown primary site. Adenocarcinoma of unknown primary site. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology: Cancer of Unknown Primary Site*. 7th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2216-22.
3. Kobayashi O, Sugiyama Y, Konishi K, Kanari M, Cho H, Tsuburaya A, et al. Solitary metastasis to the left axillary lymph node after curative gastrectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5(3):173-6.

4. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(1):19-26.
5. Koo DH, Chang HM, Jung JY, Song JH, Lee JL, Ryu MH, et al. Cutaneous metastasis resembling acute dermatitis in patient with advanced gastric cancer. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(3):284-6.
6. Lee SE, Jeon EJ, Oh JH, Shim KH, Lee J, Kim EH, et al. A case of advanced gastric cancer with perianal skin metastasis. *Korean J Gastroenterol* 2008;51(1):40-4.
7. Yamamura Y, Kodera Y, Kito T. Gastric cancer with carcinoma erysipeloides caused by spontaneous thoracic duct rupture: report of a case. *Surg Today* 1997;27(2):166-8.