

Estesyonöroblastomda geç boyun metastazı: Olgu sunumu

Late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: A case report

Dr. Murat Damar,¹ Dr. Nermin Başerler,² Dr. Selvinaz Özkara,³ Dr. Rasim Yılmaz⁴

¹Osmaniye Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Osmaniye, Türkiye;

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

³Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye;

⁴Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Estesyonöroblastom, olfaktor nöroepitelden kaynaklanan sinonazal bölgenin oldukça nadir malign tümörüdür. Biyolojik olarak agresif bir davranışa sahiptir. Sık lokal nüks, atipik uzak metastaz ve uzun dönem kötü prognoz ile karakterizedir. Servikal metastazlar hastaların %20-30'unda ortaya çıkmaktadır. Özellikle primer tedaviden altı ay ve sonrasında geç metastazlar gelişmektedir. Bu yazıda, Kadish B evresindeki estesyonöroblastom nedeniyle ekstrakraniyal olarak tümör rezeksiyonu yapılan ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan 43 yaşında bir kadın olgu sunuldu. On bir yıl (132 ayda) sonra sağ boyunda gelişen servikal metastaz nedeniyle, hastaya sağ fonksiyonel boyun diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi uygulandı. Ayrıca geç boyun metastazlarının tedavisi güncel literatür verileri ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Estesyonöroblastom; geç boyun metastazı; olfaktor nöroepitel; tedavi.

Esthesioneuroblastoma is a rare malignancy of olfactory neuroepithelium arising from sinonasal region. It has biologically an aggressive behavior. The tumor is characterised by common local recurrence, atypic distant metastasis and poor long-term prognosis. Cervical metastasis accounts for 20-30% of the patients. Late metastases are seen particularly six months or later following primary treatment. In this article, we present a 43-year-old female case with Kadish B stage esthesioneuroblastoma who underwent extracranial tumor resection and postoperative radiotherapy. Eleven years later (at 132 months) right neck cervical metastasis was occurred and we applied right functional neck dissection and adjuvant radiotherapy to treat. We also review the treatment of late neck metastasis in the light of the current literature data.

Key Words: Esthesioneuroblastoma; late cervical metastasis; olfactory neuroepithelium; treatment.

Estesyonöroblastom (ENB) veya diğer adıyla olfaktor nöroblastom, nöroektodermal orijinli, septumun üst 1/3'ü, kribroform plate ve superiyor konkanın üzerini örten olfaktor nöroepitelden kaynaklanan, nazal kavitenin oldukça nadir görülen malign bir tümörüdür. İlk olarak 1924'de Berger ve ark.^[1,2] tarafından tanımlanmıştır ve intranasal kanserlerin %3-6'sını oluşturmaktadır. Optimal

tedavisi, klinik davranışı ve tümör biyolojisi nadir bir tümör olması nedeniyle tam olarak anlaşılama-mıştır.

Estesyonöroblastomlu hastalarda servikal metastaz paterni tam olarak tanımlanamamıştır. Çoğu yazar ENB'li hastalarda servikal metastaz oranlarını geniş serilerde %15-30 arasında vermiş ve servikal metastazların önemli bir kısmının geç

dönemde (primer tümör tanısının konulmasından 6 ay ve sonrasında) oluştuğunu bildirmişlerdir. İlk tanı anında hastaların yaklaşık %5'inde boyunda hastalık bulguları bulunmaktadır ve bu hastalarda genel olarak boyun tedavisi belirtilmiştir.^[3] Servikal hastalık kanıtı olmadığı sürece çoğu merkezde primer tümörün rezeksiyonu ile beraber boyun diseksiyonu veya radyoterapi önerilmemektedir. Geç dönemde servikal metastaz yapan hastalarda cerrahi ve radyoterapiyi kapsayan kombine tedavi önerilmektedir.^[4]

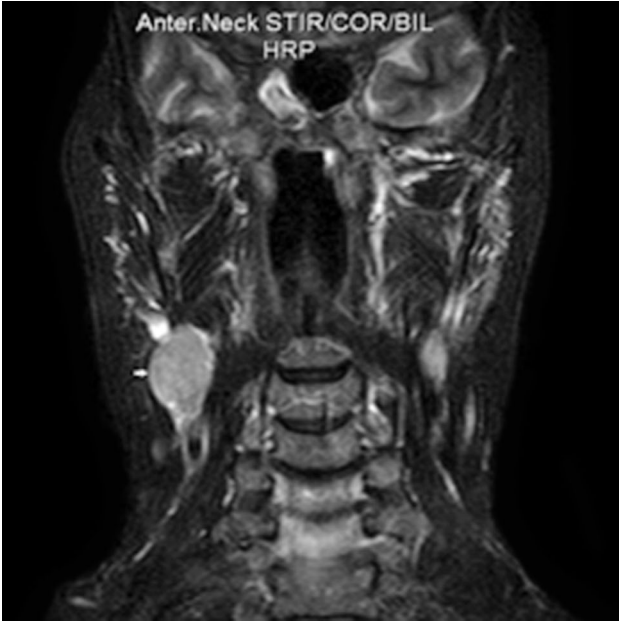
Bu yazıda ENB nedeniyle primer olarak cerrahi ile tedavi edilen, ameliyat sonrasında adjuvan radyoterapi uygulanan hastada, 11 yıl (132 ay) sonra gelişen servikal metastaz nedeniyle fonksiyonel boyun diseksiyonu ve ameliyat sonrasında adjuvan radyoterapi uygulanan bir olgu sunuldu. Aynı zamanda geç servikal metastazların tedavisi genel literatür ışığında gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

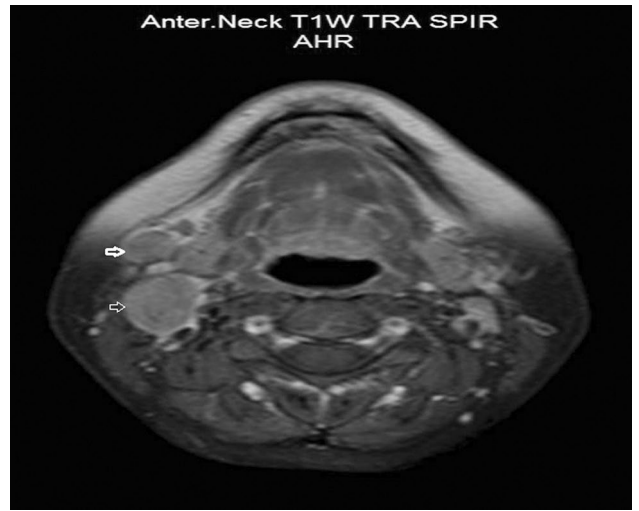
Kırk üç yaşında kadın hasta 11 yıl önce; sağ sinonazal bölge kaynaklı, etmoid sinüsleri tutmuş, nazofarenks üst duvarında kanama ile kendini gösteren ENB (Kadish B evre) nedeniyle ameliyat edildi. Genel anestezi altında lateral rinotomi insizyonunu takiben, lateral osteotomi yapıp nazal kemik bir pencere şeklinde kaldırıldıktan

sonra subfrontal bölgeye ekstrakraniyal yaklaşılarak lamina kriboformis, septumun üst bölümü ve posteriyor etmoid sinüsler rezeke edildi. Cerrahi sınırlar temizdi. Hastaya ameliyat sonrasında adjuvan radyoterapi uygulandı.

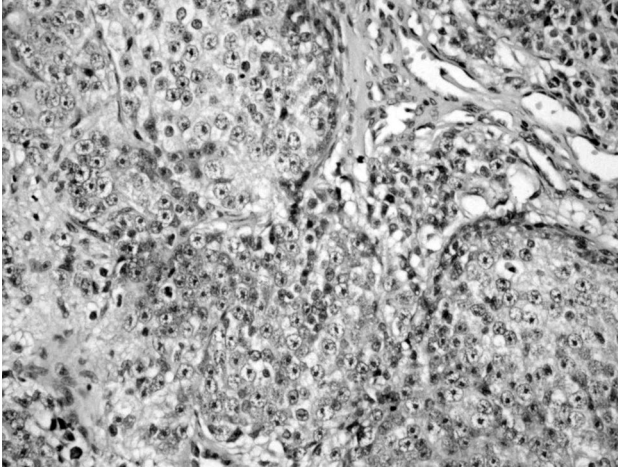
On birinci yılda iki aydır var olan, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sağ jugulodigastrik bölgede 3x2 cm'lik metastatik karakterde ve sağ submandibüler bölgede 1.7x1 cm ebatında, diğer boyun bölgelerinde 1 cm'den küçük 3-4 adet reaktif karakterde lenfadenopati saptanması üzerine sağ fonksiyonel boyun diseksiyonu planlandı (Şekil 1, 2). Hastada klinik ve radyolojik değerlendirmede lokal nüks ya da sistemik metastaz yoktu. Ameliyat esnasında sağ jugulodigastrik bölgede metastatik karakterde 2x3 cm'lik lenfadenopati, 1b, 3. ve 4. boyun bölgelerinde çok sayıda reaktif karakterde lenfadenopati vardı. Histopatolojik incelemede fibröz stroma içerisinde solid adalar şeklinde tümör infiltrasyonu izlenmekte idi ve tümör elemanları orta genişlikte eozinofilik stoplazmalı, iri hiperkromatik çekirdekli, nükleolleri belirgin atipik hücrelerden oluşuyordu (Şekil 3). İmmünohistokimyasal incelemede sinaptofizin (+), kromogranin-A (+), nöron spesifik enolaz (+), epitelial membran antijeni (-) olarak saptandı (Şekil 4). Sonuç yüksek dereceli (derece 3-4) olfaktör nöroblastom metastazi olarak bildirildi. Hastaya ameliyat sonrasında adjuvan radyoterapi ve kemoterapi önerildi, fakat hasta kemoterapi tedavisini kabul etmedi. Hasta boyun diseksiyonu sonrası metastaz açısından dört aydır yakından izlenmektedir.



Şekil 1. Boynun manyetik rezonans görüntülemesinde, koronal STIR sekansında sağ jugulodigastrik bölgede hafif internal heterojenite gösteren, 3x2 cm boyutlu metastatik lenfadenopati.



Şekil 2. Aksiyel T1 yağ baskılı incelemede sağ jugulodigastrik bölgedeki metastatik lenfadenopati (ince beyaz ok) ve sağ submandibüler bölgede 1.7x1 cm'lik reaktif lenf nodunun görünümü (kalın beyaz ok).



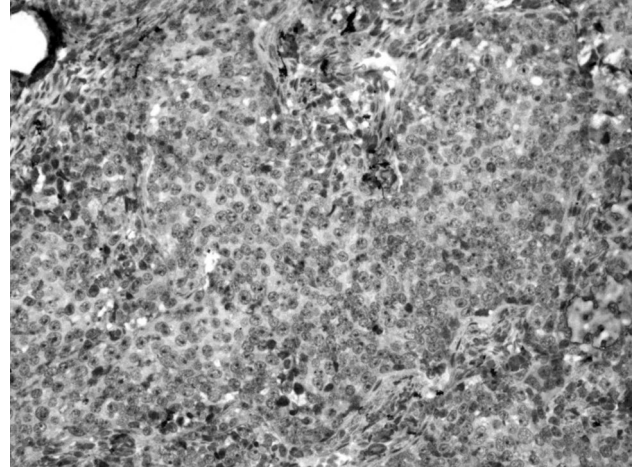
Şekil 3. Kesitte fibröz stroma içerisinde solid adalar şeklinde tümör infiltrasyonu izlenmektedir. Tümör elemanları orta genişlikte eozinofilik stoplazmalı, iri hiperkromatik çekirdekli, nükleolleri belirgin atipik hücrelerdir. Arada tipik mitotik figürler dikkati çekmektedir (H-E x 600).

TARTIŞMA

Estesyonöroblastom klinik olarak agresif seyirli, lokal invazyon ve metastazlar ile karakterize bir tümördür. Metastaz yerleri çok değişken olmakla birlikte lokal invazyon, sıklıkla komşu yapılar olan paranazal sinüslere, orbitaya ve anteriör kranial fossaya olurken, en sık servikal lenf nodları tutulmaktadır. Uzak metastazlar sıklıkla akciğer, kemik ve karaciğere olmaktadır.^[1,5,6] Estesyonöroblastomda evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflama sistemi olmamasına rağmen ilk sınıflama sistemi ve en sık kullanılanı Kadish sınıflamasıdır, fakat bu sınıflama metastatik yayılımı içermemesi, prognostik değerlerin eksikliği ve cerrahi evreleme gerektirmesi nedeniyle eleştirilmektedir. Modifiye Kadish evreleme sistemine servikal veya uzak metastazlı hastalar için 4. evre eklenmiştir.^[7]

Estesyonöroblastom iyi anlaşılmuş bir tümör olmamasına rağmen, servikal lenf nodlarına metastaz sağkalımın önemli bir belirleyicisidir.^[6-8] Estesyonöroblastomda servikal metastaz paterni iyi anlaşılammış olsa da, metastaz paternini ve metastatik servikal lenf nodlarının görünümünü tanımlayan tek çalışma bulunmaktadır.^[9] Bu çalışmada servikal metastazı olan her hastada 2. boyun bölgesindeki lenf nodlarında metastaz saptanmış ve bunun beklenen bir bulgu olduğu ifade edilmiştir.

Estesyonöroblastomun görülme sıklığının düşük olması ve büyük olgu serileri veya prospektif çalışmaların oluşturulmasının zorluğu nedeniyle primer



Şekil 4. Kesitte immünohistokimyasal incelemede pozitif boyanma elde edilmiştir (Synaptophysin x 400).

hastalığın ve bölgesel yayılımın tedavisi tartışmalıdır. Aynı zamanda potansiyel olarak sorun yaratan bir diğer özellik de servikal metastazların geç olmasıdır. Primer alanın tedavisinin değerlendirildiği 390 hastayı içeren 26 çalışmanın sonucunda yalnız cerrahi veya radyoterapiye kıyasla cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunun uygulanması sağkalım açısından daha avantajlı bulunmuştur.^[8] Kraniofasyal rezeksiyon uygulanan 42 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise radyoterapi uygulanmayan hastalarda lokal nüks önemli oranda yüksek (%28'e karşın %4) bulunmuştur.^[10]

Estesyonöroblastom servikal lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli bir tümör olup, büyük serilerde boyun metastaz oranları %20-25 arasında bildirilmektedir.^[4,11,12] Rinaldo ve ark.^[11] 2002'de ENB'li hastalarda servikal metastazı değerlendirirken, literatürdeki dünya çapında 15 enstitüdeki en son ve en geniş çalışmalardaki verileri değerlendirmiş ve bu değerlendirme sonucunda boyun metastaz oranını %23.4 olarak bildirmişlerdir; Ferlito ve ark.^[12] yaptıkları çalışmada 2003'te dünyadaki 26 enstitüdeki toplam 494 olguda servikal metastaz oranı %23 olarak bildirilirken; Gore ve Zanation^[4] 2009'da 678 ENB'li hasta ile yaptıkları meta-analiz çalışmada %12.4'ü (%61.4) geç boyun metastazı olacak şekilde, toplamında %20.2 boyun metastazı bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda %20 ve üzerinde boyun metastazı olmasına rağmen geç metastazların çokluğu nedeniyle rutin olarak elektif boyun diseksiyonu önerilmemektedir. Davis ve Weissler^[13] 207 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Kadish evrelemesine göre servikal metastaz oranını Kadish A'da %14, Kadish B'de %11 ve Kadish C'de

%44 olarak hesaplamışlar, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Simon ve ark.^[4] 2001'de 13 hasta üzerinde yaptıkları 20 yıllık izlem sonuçlarını verdikleri bir çalışmada başlangıç tanısından 165 ay sonra ve lokal nüksün başarılı tedavisinden 26 ay sonra servikal metastaz gelişen bir hasta bildirmişlerdir.

Geç boyun metastazı olan ENB'li olgular için optimal bir tedavi belirlenebilmesini zorlaştıran faktörlerden birincisi, geç boyun metastaz oranının yüksek olması ki bu durum primer tümörün tedavisinden yıllar sonra bile ortaya çıkmaktadır. İkincisi, hastalığın görülme sıklığının düşük olmasıdır. Bu durum randomize çalışmaların oluşturulmasını ya da geniş hasta gruplarıyla retrospektif kohort çalışmaların düzenlenmesini zorlaştırmaktadır. Erken ve geç boyun metastazı olan hastalara uygulanan cerrahi, radyoterapi veya kombine tedavi oranları iki hasta grubunda da benzer bulunmuştur.^[4] Aynı zamanda her iki grupta da başarısız tedavi oranları benzer (%69) bulunmuştur.^[4] Bir yıllık başarılı geç boyun metastazı tedavisini cerrahi, radyoterapi veya kombine tedavi ile %31.2 olarak saptamışlardır.^[4] Geç boyun metastazı olan hastalarda cerrahi, radyoterapi kombinasyonu ile tedavi tek başına cerrahi veya radyoterapi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede (%59'a karşın %14) başarılı bulunmuştur.^[4] Tek başına cerrahi tedavi ile tek başına radyoterapi başarı oranı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır.^[4] Geç boyun metastazının yüksek olması nedeniyle tanı anında N0 olarak sınıflanan ENB tümürlü hastalarda boyun bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama yapılarak tanıdan altı ay ile bir yıl sonrasında nüks araştırması yapmak ve ilk tedaviden yıllar sonra bölgesel yayılım görülebildiği için hastanın takipleri sırasında boyun muayenesinin yapılması önemlidir. Geç dönemde boyun metastazı gelişen hastaların tedavisinde cerrahi ve radyoterapinin bir arada yapılması önerilmektedir.^[4]

Sonuç olarak, ENB oldukça nadir görülen bir tümör olsa da servikal metastazlar azımsanmayacak kadar yüksektir. Özellikle de geç dönemde (6 ay ve sonrasında) gelişen servikal metastazlar açısından dikkatli olunmalı, görüntüleme ve klinik değerlendirmeye hastalar uzun süre takip edilmelidir. Metastaz saptanan hastalar cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res* 1997;17:2683-706.
2. Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DI. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:276-80.
3. Ferlito A, Micheau C. Infantile olfactory neuroblastoma. A clinicopathological study with review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1979;41:40-5.
4. Gore MR, Zanation AM. Salvage treatment of late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1030-4.
5. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37:1571-6.
6. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 1992;102:843-9.
7. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32:706-14.
8. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001;2:683-90.
9. Howell MC, Branstetter BF 4th, Snyderman CH. Patterns of regional spread for esthesioneuroblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:929-33.
10. Lund VJ, Howard D, Wei W, Spittle M. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future? *Laryngoscope* 2003;113:502-7.
11. Rinaldo A, Ferlito A, Shaha AR, Wei W, Lund VJ. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. *Acta Otolaryngol* 2002;122:215-21.
12. Ferlito A, Rinaldo A, Rhys-Evans PH. Contemporary clinical commentary: esthesioneuroblastoma: an update on management of the neck. *Laryngoscope* 2003;113:1935-8.
13. Davis RE, Weissler MC. Esthesioneuroblastoma and neck metastasis. *Head Neck* 1992;14:477-82.
14. Simon JH, Zhen W, McCulloch TM, Hoffman HT, Paulino AC, Mayr NA, et al. Esthesioneuroblastoma: the University of Iowa experience 1978-1998. *Laryngoscope* 2001;111:488-93.