

İlk başvuruda primer odağı bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlü 43 olgunun irdelenmesi

Analysis of 43 cases with liver metastases and the primary focus unknown on the first admittance

Fatih TEKİN¹, Elmas KASAP¹, Galip ERSÖZ¹, Serpil BOZTEPE¹, Oya PAR², Gül YÜCE², Fulya GÜNŞAR¹, Zeki KARASU¹, Ahmet AYDIN¹, Ömer ÖZÜTEMİZ¹, Ulus Salih AKARCA¹, Oktay TEKEŞİN¹, Ahmet MUSOĞLU¹, Tankut İLTER¹, Yücel BATUR¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı², İzmir

Giriş ve amaç: Primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlü hastaların prognozu kötü seyretmekle birlikte, nöroendokrin tümörler gibi bazı tümör metastazlarında göreceli olarak daha iyi prognoz beklenir. Bu durumdan dolayı bu hastalarda, tümörün histopatolojik özelliği tedavi ve takipte önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı metastatik karaciğer tümörlü olgularımızın histopatolojik ve sitolojik olarak retrospektif değerlendirilmesidir. **Gereç ve yöntem:** Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2000-Mayıs 2003 tarihleri arasında yatan ve biyopsi yapılarak metastatik karaciğer tümörü tanısı alan 43 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Primer karaciğer tümörleri, kolanjiyosellüler karsinom ve lenfoma tanısı alan olgular ile kayıtları yetersiz olan olgular çalışmadan dışlanmışlardır. Olgular yaş, cinsiyet, histopatolojik ve sitolojik tanıları ve eğer saptanmışsa primer odakları açısından değerlendirilmiştir. **Bulgular:** 23'ü erkek, 20'si kadın olan 43 olgunun ortalama yaşı 59 (19-88) dur. Metastatik tümörlerin histopatolojik değerlendirilmesinde; 26'sında (%60) adenokarsinom, 8'inde (%18) nöroendokrin tümör, 4'ünde (%9) anaplastik karsinom ve 5'inde diğer tümör metastazı saptanmıştır. 37 (%86) olgunun sitolojik incelemesi malign, 5'inin (%11) benign ve 1 (%3) olgunun da kuşkulu olarak rapor edilmiştir. Sitolojik incelemenin duyarlılığı %86 bulunmuştur. 17'sinde (%40) primer odak bulunmuş, 26 (%60) olgu primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümörü tanısı almıştır. **Sonuç:** Metastatik karaciğer tümörü ile başvuran nöroendokrin tümör sıklığımız ve primeri saptanan hasta sıklığımız literatürde belirtilenden daha yüksektir. Metastatik karaciğer tümörlü olgularda biyopsi yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer metastazı, primer odak, nöroendokrin tümör

Background/aim: Although patients with liver metastases and unknown primary focus have poor prognosis, some have a relatively good prognosis, such as cases of liver metastases of neuroendocrine tumors. Thus, the histopathological property of these metastatic tumors is valuable in treatment and follow-up of these patients. The aim of this study was to evaluate the histopathological and cytological properties of our patients with liver metastases retrospectively. **Materials and methods:** The medical reports of 43 patients who were hospitalized at the Gastroenterology Department between January 2000-May 2003 and diagnosed to have biopsy-proven liver metastases were reviewed retrospectively. Patients who were diagnosed to have primary hepatic tumor, cholangiocarcinoma, or lymphoma and those with insufficient medical records were excluded. Age, sex, histopathological and cytological diagnoses and, if found, primary focus of malignancy of the patients were evaluated. **Results:** The mean age of the 43 patients (23 males, 20 females) was 59 years (range: 19-88). Histopathological spectrum included adenocarcinoma in 26, neuroendocrine tumor in 8, anaplastic carcinoma in 4, and other in 5. Malignant cytology in 37 (86%), benign cytology in 5 (11%) and suspected cytology in 1 (3%) were reported. Sensitivity of the cytology was found to be 86%. Primary focus of malignancy was found in 17 (40%) patients and 26 (60%) patients were diagnosed to have a malignancy of unknown primary focus with liver metastases. **Conclusion:** Both the percentage of neuroendocrine tumors presenting with liver metastases and the percentage of patients whose primary focus of malignancy unknown were found to be higher than the percentage reported in literature. We suggest that liver biopsy should be performed in metastatic liver tumors.

Key words: Liver metastases, primary focus, neuroendocrine tumor

GİRİŞ VE AMAÇ

Önemli bir sağlık sorunu olan malign hastalıkların %5'ini primeri bilinmeyen metastatik tümörler (PBMT) oluşturmakta (1) ve PBMT'lerin ortalama %33'ünde de karaciğer metastazı saptanmaktadır (2). Primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümör (PBMKT)'ü olanların yaklaşık %80'ini ade-

nokarsinomlar oluşturmakta ve kötü prognozla seyretmektedirler (3, 4). Ancak nöroendokrin hücre kökenli olanlar gibi bazı tümörler tedaviye iyi yanıt vermekte, daha uzun yaşam süresine sahip olabilmekte ve bu nedenle de PBMKT'lü olgularda histopatolojik tanı önem kazanmaktadır (2,3).

Bu çalışmada, PBMKT'lü olgularımızın histopatolojik ve sitolojik olarak retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2000- Mayıs 2003 tarihleri arasında yatan ve biyopsi yapılarak metastatik karaciğer tümörü tanısı alan 43 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Primer karaciğer tümörleri, kolanjiyosellüler karsinom ve lenfoma tanısı alan olgular ile kayıtları düzenli olmayan olgular ve çeşitli nedenlerle primer odağı araştırılmayan olgular değerlendirmeye alınmamıştır. Primer odağın araştırılmış kabul edilmesi için akciğer grafisi, gastroskopi, kolon grafisi veya kolonoskopinin ve erkek hastalarda prostat tümörüne yönelik tetkiklerin, kadın hastalarda da meme muayenesinin yapılmış olması şart koşulmuştur. Olgular yaş, cinsiyet, histopatolojik ve sitolojik tanıları ve eğer saptanmışsa primer odakları açısından değerlendirilmiştir.

BULGULAR

23'ü erkek, 20'si kadın olan 43 olgunun ortalama yaşı 59 (19-88) dur. 43 olgunun 31'ine (%72) laparoskopik, 12'sine (%28) perkutan biyopsi yapılmıştır. Olguların; çoğunda adenokarsinom ve nöroendokrin tümör metastazı saptanmıştır (Tablo 1). 37 (%86) olgunun sitolojik incelemesi malign, 5'inin (%11) benign ve 1 (%3) olgunun da kuşku olarak rapor edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların histopatolojik tanı dağılımı (n: 43)

Histopatolojik tanı	n	%
Adenokarsinom	26	60
Nöroendokrin tümör	8	18
Anaplastik karsinom	4	9
Küçük hücreli karsinom	1	2,6
Mezotelyoma	1	2,6
İndiferansiyel malign tümör	1	2,6
Meme karsinomu metastazı	1	2,6
Malign melanom metastazı	1	2,6
Toplam	43	100

2 olgunun sitolojisi malign iken biyopsisi nondiyagnostik olarak bildirilmiş, tekrarlanan biyopsi sonucu 2 olgu da adenokarsinom metastazı tanısı almıştır. Sitolojik incelemenin duyarlılığı %86 bulunmuştur. 43 olgunun 31'ine (%72) laparoskopik, 12'sine (%28) perkutan biyopsi yapılmıştır.

Tablo 2. Olguların sitolojik tanı dağılımı (n: 43)

Sitolojik tanı	n	%
Malign	37	86
Benign	5	11
Kuşkulu	1	3
Toplam	43	100

Olguların 17'sinde (%40) primer odak bulunmuş, 26 (%60) olgu PBMKT tanısı almıştır. Primer odak olarak en sık akciğer ve kolon tespit edilmiştir (Tablo 3). 43 olgunun 11'inde (%25) ilk başvuruda assit tespit edilmiş ve tümünde assit sitolojisi malign olarak rapor edilmiştir.

Tablo 3. Primer odakların dağılımı (n: 17)

Primer odak	n	%
Akciğer	4	23,5
Kolon	4	23,5
Safra kesesi	3	17,6
Pankreas	2	11,8
Özofagus	1	5,9
Sürrrenal bez	1	5,9
Deri (Melanom)	1	5,9
Meme	1	5,9
Toplam	17	100

TARTIŞMA

Tüm malign hastalıkların %5'ini oluşturan PBMT'lerin yaklaşık %60'ında adenokarsinom saptanır ve bu olgular kısa yaşam süresi ve kötü prognozla seyretmektedirler (2, 5). Ancak nöroendokrin hücre kökenli olanlar gibi bazı tümörler tedaviye iyi yanıt vermekte, daha uzun yaşam süresine sahip olabilmekte ve bu nedenle de PBMT'lü olgularda histopatolojik tanı önem kazanmaktadır (2, 3). Her üç PBMT tanısı alan olgunun birinde karaciğer metastazı saptanmakta (2), PBMKT'lerin ise yaklaşık %80'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır (3, 4).

Çalışmamızda literatüre göre daha az sıklıkla adenokarsinom saptanmıştır (Tablo 4). Adenokarsinom sıklığımız literatürde bildirilenden daha düşük saptanırken, nöroendokrin tümör sıklığımız literatürde bildirilenden daha yüksektir (Tablo 5). Nöroendokrin tümörler tedaviye adeno-

Tablo 4. Primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlerinde saptanan adenokarsinom sıklığı

Histopatolojik tanı	Hogan ve ark. (3)		Mousseau ve ark. (4)		Olgularımız	
	n	%	n	%	n	%
Adenokarsinom	70/88	%80	71/91	%78	26/43	%60

karsinomlara göre çok daha iyi yanıt verirler ve yaşam süreleri daha uzun, yaşam kaliteleri de daha iyidir. Bir çalışmada, 88 PBMKT'lü olgunun histopatolojik tipine göre yaşam süreleri kıyaslanmış, adenokarsinom tanısı alan olgularda ortalama yaşam süresi 49 gün bulunurken, nöroendokrin tümör tanısı alan 4 olgunun ortalama yaşam süresinin 302 gün olduğu ve karsinoid tümör tanısı alan 2 olgunun da 2 yıllık takibinde sağ oldukları bildirilmiştir (3). Çalışmamızda nöroendokrin tümör sıklığının literatürden daha yüksek çıkması, kliniğimizde PBMKT'lü olgularda histopatolojik tanı için biyopsi yapılmasının zorunluluğunu ve önemini artırmaktadır. Primer odak saptanmasının, adenokarsinomlar için yaşam sürelerine, yaşam kalitelerine veya tedavi seçeneğine etkisinin olmadığı ancak nöroendokrin tümörlerde önemli olduğu bildirilmektedir (3). Nöroendokrin tümör metastazı tanısı alan bir olgumuzda primer odak olarak sürrenal bez saptanmış, olgu sürrenalektomi ve metastatektomi operasyonu için cerrahi kliniğine sevk edilmiştir.

Tablo 5. Primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlerinde saptanan nöroendokrin tümör sıklığı

Histopatolojik tanı	Hess ve ark. (2)	Hogan ve ark. (3)	Olgularımız
Nöroendokrin tümör	%4	%7	%18

KAYNAKLAR

1. Fizazi K, Culine S. Metastatic carcinoma of unknown origin. *Bull Cancer* 1998; 85(7): 609-17.
2. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Can Res* 1999; 5: 3403-10.
3. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, et al. Hepatic metastases from an unknown primary neoplasm (UPN): Survival, prognostic indicators and value of extensive investigations. *Clinical Radiology* 2002; 57: 1073-7.
4. Mousseau M, Schaerer R, Lutz JM, et al. Hepatic metastasis of unknown origin. *Bull Cancer* 1991; 78(8): 725-36.
5. Hammar SP. Metastatic carcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 1998; 29(12): 1393-402.
6. Gaber AO, Rice P, Eaton C, et al. Metastatic malignant disease of unknown origin. *Am J Surg* 1983; 145(4): 493-7.
7. Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, et al. Cancers of unknown origin: 311 cases. *Bull Cancer* 2001; 88: 619-27.

Literatürde PBMKT'lü olgularda primer odağın saptanabilme sıklığı %6-18 olarak bildirilmekle birlikte (3, 6, 7) çalışmamızda %40 (n:17) olarak bulunmuştur (Tablo 6). Bu durum; çalışmadaki olgu sayımızın az olması ve/veya primer odak araştırılmasının polikliniklerimizden çok servisimizde yapıyor olması gibi nedenlere bağlı olabilir.

Tablo 6. Primeri bilinmeyen metastatik karaciğer tümörlerinde primer odağın bulunabilme sıklığı

Referans	Toplam olgu sayısı	Primer odağın saptanabilme sıklığı
Hogan ve ark. (3)	n: 88	%18
Gaber ve ark. (6)	n:106	%9,5
Lortholary ve ark. (7)	n: 311	%6
Olgularımız	n: 43	%40

Sonuç olarak PBMKT'lü olgularda, nöroendokrin tümörler gibi tedaviye iyi yanıt alınan tümörlerin atlanmaması için biyopsi yapılmalıdır. Sitolojik tetkikin ucuz olma ve hızlı sonuç verebilme özellikleri olmasına rağmen, hücre tipini belirleyememesi bu tetkikin önemli bir dezavantajıdır. Ayrıca nöroendokrin tümör tanısı konmuşsa primer odak aranmalı, adenokarsinomlarda ise primer odak araştırılması için gereksiz invaziv tetkiklerden kaçınılmalıdır.