

Metastatik Pulmoner Karsinoid Tümör

Metastatic Pulmonary Carcinoid Tumors

Nilgün Yılmaz Demirci, Dilek Ernam, Fethiye Ökten, Ayşenaz Özcan, Atila İhsan Keyf, CebraİL Şimşek

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Karsinoid tümörler nadir görülen, malign nöroendokrin tümörler olup tüm akciğer kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Elli sekiz yaşında kadın hasta nefes darlığı ve hemoptizi yakınması ile başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ hiler bölgede santral kitle lezyon, her iki akciğerde dağınık yerleşimli, metastazi düşündürülen multipl nodüller ve KC'de hipodens lezyonlar izlendi. FOB'da sağ ana bronş, karınaya 2 cm'den yakın EBL ile tama yakın tıkalı idi. Alınan biyopsi sonucu karsinoid tümör olarak geldi. Lezyonların yaygın olması nedeniyle olası metastatik karsinoid tümör açısından çekilen oktreotid sintigrafisinde toraks BT ile uyumlu olarak, her iki akciğerde ve KC'de artmış aktivite tutulumları izlendi. Abdomende patolojik aktivite tutulumu izlenmedi. Metastatik pulmoner karsinoid tümörün nadir görülmesi nedeniyle olgu, literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: karaciğer metastazi, karsinoid tümör, oktreotid sintigrafi

ABSTRACT

Carcinoid tumors are rare malignant neuroendocrine tumors and constitute 1-2% of all pulmonary tumors. A 58 year old woman was admitted to our clinic with dyspnea and hemoptysis. Thorax computed tomography showed central solid lesion on right hiler localisation, multiple nodular densities in all segments of both lungs and hypodense nodular lesion on liver. On flexible fiberoptic bronchoscopy, the lumen of right main bronchus less than 2 cm below the main carina was partially obstructed by an endobronchial lesion. Biopsy was taken and revealed a carcinoid tumor. Due to multiple lesions the patient underwent octreotide scintigraphy, which revealed high uptake on both lung and hepatic lesions. As metastatic pulmonary carcinoid tumor is seen rarely, here we presenting the case with the review of literature.

Keywords: carcinoid tumor, liver metastasis, octreotide scintigraphy

GİRİŞ

Bronşiyal karsinoid tümörler bronş epitelinde bulunan, nöroendokrin özellik gösteren Kulchitzky hücrelerinden kaynaklanır. Karsinoid tümörlerin çoğu ana bronş veya lob bronşu gibi büyük solunum yollarından köken alır. Uzun yıllar tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, hemoptizi, astım benzeri ataklar ile seyrederek veya rutin taramalarda rastlantısal olarak periferik nodül şeklinde bulunur. Bronşiyal karsinoidler düşük gradlı malign tümörler olup lokal olarak invaziftirler.^{1,2} Bu yazıda, üç yıldır astım tanısı nedeniyle tedavi alan metastatik pulmoner karsinoid tümörlü olgu, literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU

Elli sekiz yaşında bir kadın olan olgumuz, nefes darlığı ve ağızdan kan gelme yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Yirmi yıl önce tüberküloz plörezi nedeniyle antitüberküloz tedavi kullanmıştı. Üç yıldır da astım tanısıyla bronkodilatatör kullanmaktaydı. Sigara öyküsü yoktu. Fizik muayenede genel durumu iyi, vital bulguları stabildi. Solunum sisteminde sağ hemitoraksta ekspiratuar ronküs işitiliyordu. Diğer sistem bulguları stabildi. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ hilus dolgun olarak izlendi (*Şekil 1*). Toraks BT'de sağ hiler bölgede, sağ ana bronş içerisine uzanan, ara bronşu oblitere eden santral kitle lezyon,

Alındığı tarih: 8 Aralık 2007; **Revizyon sonrası alınma:** 7 Mart 2008; **Kabul tarihi:** 8 Mart 2008

Yazışma adresi (Address for correspondence): Dr. Nilgün Yılmaz Demirci, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara; Tel: 0 (312) 355 21 10; E-posta: nilgundemirci@gmail.com

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

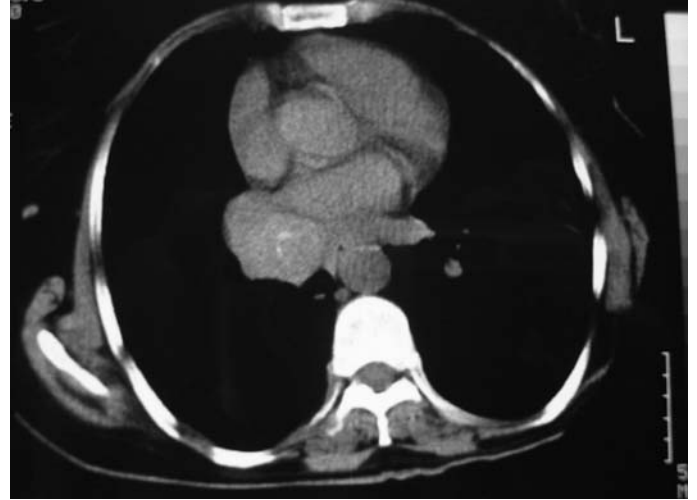
Solunum 2010;12(1): 43-46

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

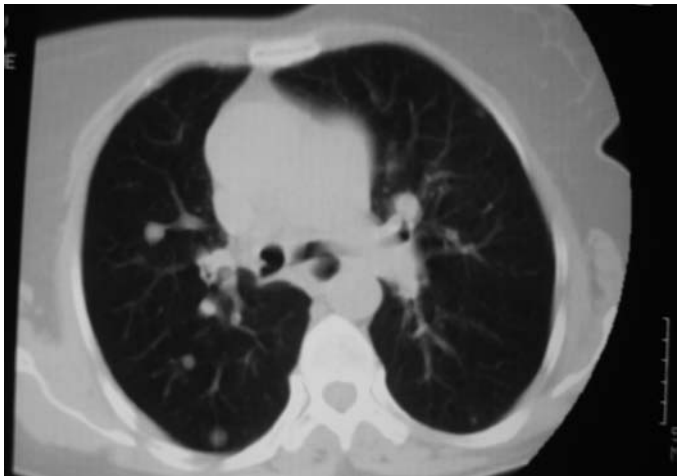
her iki akciğerde dağınık yerleşimli, metastazı düşündürülen multipl nodüller ve KC'de hipodens lezyonlar görüldü (Şekil 2, 3, 4). FOB'da sağ ana bronş, karınaya 2 cm'den yakın endobronşiyal lezyon ile tama yakın tıkalı idi. Alınan biyopsi sonucu karsinoid tümör olarak geldi. Lezyonların yaygın olması nedeniyle olası metastatik karsinoid tümör açısından oktreotid sintigrafisi istendi. Sintigrafide toraks BT ile uyumlu olarak her iki akciğerde ve KC'de artmış aktivite tutulumları izlendi (Şekil 5). Abdomende patolojik aktivite tutulumu saptanmadı. Karsinoid sendrom bulguları olan boyun ve üst gövdede lokalize olan ciltte *flushing* ile diyare yoktu. Kanda ve idrarda serotonin ve 5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) düzeyleri normaldi. Kalp kapak tutulumu için istenen ekokardiyografide patoloji saptanmadı. Hasta metastatik pulmoner karsinoid tümör kabul edildi. Medikal onkoloji ile konsülte edilen olguya etoposid-sisplatin kürü başlandı.



Şekil 1.



Şekil 2.



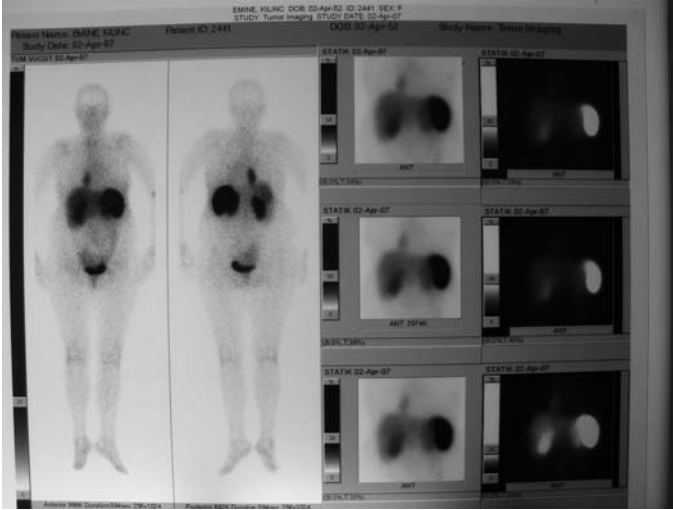
Şekil 3.



Şekil 4.

TARTIŞMA

Bronşiyal karsinoid tümörler, nöroendokrin malign tümörler olup tüm karsinoid tümörlerin %10-25'ini ve tüm akciğer tümörlerinin %1-2'sini oluşturur.^{3,4} Histopatolojik olarak tipik karsinoid (TC) ve atipik karsinoid (AC) tümör olmak üzere, iki önemli tipe ayrılır. Bronşiyal karsinoid tümörlerin %10-20'si atipik, %80-90'ı tipik karsinoiddir.⁵ Tipik ve atipik karsinoid ayrımı prognoz tahmininde önemlidir ve atipik olanlar daha fazla mitotik aktivite, hücresel ve nükleer pleomorfizm gösterir. Bu nedenle TC'lere oranla AC'lerde nodal ve uzak organ metastazı daha siktir.⁶ Uzak organ metastazı tümörün boyutu ve çapı ile ilişkili olup bir çalışmada⁷ %15, diğer bir çalışmada ise %20-27 oranında bildirilmiştir.⁸ Uzak metastazlar daha çok karaciğer, kemik, adrenal bez ve overlerde görülür. Daha az olarak ise, meme, göğüs duvarı, dalak, pankreas, deri ve retroorbi-



Şekil 5.

tal bölgede olabilir. İlk bulgu olarak beyin metastazlı olgu da bildirilmiştir.⁹ Bizim olgumuzda ise karaciğer metastazı ve çok nadir olan akciğer metastazı saptandı. Tanı bronkoskopik biyopsi örneğiyle konduğu için, tipik-atipik ayırımı yapılamadı ancak tanı anında uzak organ metastazlarının varlığı AC'yi düşündürdü.

Karsinoid tümörlerde erkek/kadın oranı akciğerin diğer pek çok primer malign tümörüne kıyasla düşüktür. Her yaşta görülebilir. Geniş serilerde ortalama yaş 48-56 olarak bildirilmektedir.¹⁰ Bizim olgumuz da kadındı ve 58 yaşındaydı.

Karsinoid tümörler, buldukları lokalizasyona göre klinik bulgu oluştururlar. Tümörlerin %70'i santral yerleşimli olup ana bronşta, %30'u ise segmenter bronşta veya periferdedir.⁴ Periferik yerleşimli tümörler genellikle semptomsuz seyrederek ve rastlantısal olarak saptanır. Santral yerleşimli tümörler, bronşu kısmen veya tamamen tıkayarak ateletazi ve inflamasyona yol açabilir. Bu nedenle hemoptizi, öksürük, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, ateş, göğüs ağrısı, unilateral wheezing ve nefes darlığı gibi yakınmalara sık rastlanılır.^{3,11} Tümör yavaş büyüme eğiliminde olduğundan, semptomlar uzun süreden beri devam ediyor olabilir. Karsinoid tümörlü bazı olguların, astım tedavisi görebildikleri bildirilmektedir.³ Bir çalışmada olguların %14,2'si üç yıla kadar astım nedeniyle tedavi almıştır.⁶ Bizim olgumuzda da tümör santral yerleşimliydi ve üç yıldır astım tanısıyla bronkodilatatör tedavi almaktaydı.

Karsinoid tümörler nörosekretuar granüller içerir. Bu granüllerde serotonin, histamin gibi karsinoid sendroma yol açan maddeler vardır. Bronşiyal karsinoid tümörlerde karsinoid sendrom nadir (%2-7) görülür ve genellikle karaciğer metastazı olan olgularda ortaya çıkar.^{12,13} Bizim olgumuzda karaciğer metastazı varlığına karşılık (*flushing* ve diyare atakları, kapak hastalığı gibi) karsinoid sendrom bulguları yoktu.

Karsinoid tümörler PA akciğer grafisinde iyi sınırlı hiler-perihiler veya periferik kitle şeklinde görülebilir ya da tümörün

distalinde gelişen ateletazi, obstrüktif veya tekrarlayan pnömoni radyolojik görünümüne hâkim olup santral tümörü gizleyebilir.^{1,3,14} Yazıcı ve arkadaşlarının bir çalışmasında¹⁵ PA akciğer grafisi ile olguların sadece %29'unda lezyon görülmüştür. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), lezyonun saptanması ve yerleşiminin belirlenmesinde, ek olarak mediastinal lenf bezlerine ait bilgiye ulaşmakta oldukça kullanışlı bir yöntemdir.¹⁴ Bronşiyal karsinoid tümör, toraks BT'de yuvarlak/oval şekilli nodül veya kitle olarak izlenir. Kalsifikasyon %26-33 arasında bulunabilir.^{16,17} Bizim olgumuzda, toraks BT'de sağ hiler bölgede, sağ ana bronş içerisine uzanan, ara bronşu oblitere eden santral kitle lezyon, her iki akciğerde dağınık yerleşimli, metastazı düşündürülen multipl nodüller ve KC'de hipodens lezyonlar izlendi.

Karsinoid tümörlerin çoğu büyük solunum yollarından köken alır ve yaklaşık %75'i bronkoskopik olarak görüntülenebilir.³ FOB'da izlenen parlak pembe/kırmızı renkte, vaskülaritesi yüksek, görünümü tipiktir. Oldukça frajil lezyonlardır. Bu durum tanısal amaçlı yapılan bronkoskopik biyopside sorun olabilir.^{3,10,18} Bir derlemede 587 fleksible ve rijit bronkoskoplara alınan biyopsi değerlendirilmiş ve 15 olguda (%2.6) hemoraji gelişmiş ve bunların dördünde (%0.7) masif kontrol edilemeyen hemoraji olması üzerine acil torakotomi yapıldığı bildirilmiştir.¹⁹ Bizim olgumuzda tümör sağ ana bronşta idi ve lezyonun vaskülaritesi yüksek hemorajiye eğilimliydi.

Somatostatin reseptör analogları olan oktreotid, lanreotid ve depreotid farklı radyonüklidlerle (In-111, Tc-99m) işaretlenerek sintigrafik görüntülemeye kullanılmaktadır. Somatostatin reseptör düzeyleri (özellikle SSTR2) meme kanserinde, lenfomada ve nöroendokrin tümörlerde belirgin olarak artmıştır. Buna bağlı olarak radyoaktif işaretli somatostatin analogları kullanılarak, yoğun somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren primer veya metastatik tümörler görüntülenebilmektedir. Sintigrafide pozitif sonuç alınması oktreotid tedavisine iyi cevap alınmasının bir belirtisi olabilmektedir.²⁰ Bizim olgumuzun oktreotid tüm vücut taramasında sağ akciğer hiler bölge inferiorunda karsinoid tümör ile uyumlu artmış aktivite tutulumu ve sol akciğerinde orta medial kesimde iki alanda ve karaciğerde sağ lob orta kesimde artmış aktivite tutulumunun, karsinoid tümör yayılımı ile uyumlu olduğu, gastrointestinal sistemde ise karsinoid tümör ile uyumlu tutulum gözlenmediği raporlandı. Mevcut bulgularla olgumuz, metastatik pulmoner karsinoid olarak kabul edildi.

Bronşiyal karsinoidlerin kesin tedavisi kitlenin eksizyonudur. Tipik karsinoidin endobronşiyal lokalizasyonunda parankim koruyucu cerrahi standart prosedürdür. Atipik karsinoidlerde ise cerrahi yaklaşım, küçük hücre dışı akciğer kanserlerindeki gibidir. Cerrahi tedaviye ek olarak radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir.²¹ Hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda endobronşiyal lazer tedavi ile palyasyon sağlanabilir ve bronkoplastik cerrahinin boyutu saptanabilir. Ancak küratif amaçlı tek başına kullanılmamalıdır, çünkü karsinoidler sıklıkla eks-tralümenal yayılırlar, bu durum "iceberg fenomeni" olarak ifa-

de edilir. Cerrahiye uygun olmayanlarda ve metastatik hastalıkta sisplatin bazlı (sisplatin-etoposid) veya siklofosamid, doksorubisin ve vinkristin içeren rejimler verilebilir. Metastatik hastalıkta Granberg ve arkadaşları interferon alfa ve oktreotid denemilerdir ancak sonuçlar yüz güldürücü değildir.²² Karsinoid sendrom varlığında somatostatin analogları tedaviye kombine edilebilir.

Tipik karsinoidlerde prognoz iyidir. AC'lerin metastaz yapma eğilimleri daha yüksektir ve prognozları daha kötüdür. Mc Caughan ve arkadaşlarının serisinde cerrahi tedavi sonrası TC'li olgularda 5-10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %87, AC'lerde %69 ve %52 olarak bildirilmiştir.¹² Bizim hastamıza sisplatin-etoposid kürü başlandı. Birinci kürden sonra kontrole gelmediği için arandı ancak kendisine ulaşamadı; akıbeti bilinmemektedir.

Sonuç olarak karsinoid tümörler, düşük gradlı malign ve yaş büyüyen lokal invazif tümörlerdir. Kimi zaman lenf bezi yayılımı görülmekle birlikte, nadir olarak uzak organ metastazı yaparlar. Bizim hastamız da, karaciğer ve multipl nodüler tarzda akciğer metastazı saptanan ilginç bir olgu olması nedeniyle sunularak, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Forster BB, Müller NL, Miller RR, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinic, radiologic, and pathologic correlation. *Radiology* 1989;170:441-445.
2. P. Fishman Alfred. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders Third edition 1997.
3. Ginsberg RJ. Carcinoid tumors. In: Shields TW(ed). *General Thoracic Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1994:1287-1297.
4. R. Hage, A. FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127-135.
5. Brambilla E, Travis WD, et al. The new World Health Organisation classification of lung tumors. *ERJ* 2001;18:1059-1068.
6. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;934-944.
7. Al-Qahtani AR, Lorenzo MD, Yazbeck S. Endobronchial tumors in children: institutional experience and literature review. *J Pediatr Surg* 2003;38:733-736.
8. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM, et al. Thoracic carcinoids: radiologic/pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:707-736.
9. Nakamura Y, Shimokawa S, Ishibe R, et al. Pulmonary carcinoid found in a patient who presented with initial symptoms of brain metastasis: report of a case. *Surg Today* 2001;31:510-512.
10. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-1651.
11. Stefani A, Morandi U, Urgese AL, et al. Carcinoid tumors of the lung: an analysis of 65 operated cases. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:607-612.
12. Mc Caughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Cardiovasc Surg* 1985;89:8-17
13. Ricci C, Patrassi N, Massa R, et al. Carcinoid Syndrome in bronchial adenoma. *Am J Surg* 1973;126:671-677.
14. Mayr B, Ingrisich H, Haussinger K, et al. Tumors of bronchi: role of evaluation with CT. *Radiology* 1989;172:647-652.
15. Yazıcı Z, Topal U, Gebitekin C, et al. Bronşiyal karsinoid tümörler: klinik ve radyolojik bulgular. *Tanısıl ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:359-365.
16. Magid D, Siegelman SS, Eggleston JC, et al. Pulmonary carcinoid tumors: CT assesment. *J Comput Asist Tomogr* 1989;13: 244-247.
17. Zwiebel BR, Austin JH, Grimes MM. Bronchial carcinoid tumors: assesment with CT of location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology* 1991;179:483-486.
18. Caretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, et al. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000;29:217-225.
19. Dusmet ME, Mc Kneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:189-195.
20. Blankenberg FG, Strauss HW. Nuclear medicine applications in molecular imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:352-361.
21. Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, et al. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg* 1995;59:78-83.
22. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1383-1391.