

Olgu Sunumu

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinomu'nun İntrakranial Metastazı-Olgu Sunumu

Adem Bozkurt Aras^{*}, Bahadır Alkan^{*}, Özbey Şafak^{*}, Hasan Ali Kiraz^{**}, Sule Kosar^{***}, Tarık Akman^{*}, Mustafa Güven^{*}, H. Murat Sen^{****}, Nihal Kılınç^{*****}, Murat Coşar^{*}

Özet

Beyin metastazları, sistemik kanserlerin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Yetişkinlerde beyin metastazlarının en çok kaynağı akciğerlerdir. Hemisferler, beyincik, beyinsapı, hipofiz (sellar bölge), serebellopontin/internal akustik kanal ve leptomeningeal bölgeler potansiyel yayılım lokalizasyonlarıdır. Dünya Sağlık Örgütü, 2004 yılında malign akciğer tümörlerinin yeni histolojik sınıflamasını oluşturmuştur. Bu sınıflamada yer alan büyük hücreli nöroendokrin karsinom kötü prognoza sahip nadir ve agresif bir tümördür. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısında farklı immünohistokimyasal belirteçler kullanılabilir.

Bu olguda; 61 yaşındaki bir erkek hastada yürürken dengesizlik ve hafif baş ağrısı şikayete neden olan, kranyal MRG' sinde sağ parietal ve sol serebellar yerleşimli metastazları olan olgu sunulmuştur. Sağ parietal yerleşimli tümör kranyektomi yapılarak çıkartıldı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular büyük hücreli nöroendokrin karsinom ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Bu makalede; nadir görülen ve kötü prognoza sahip olan bu tümörlerin tanısı, yapmış olduğu metastazlar, radyolojik özellikleri, patogenezi, ve cerrahi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Beyin, Büyük hücreli, Metastaz, Nöroendokrin karsinom*

Akciğer kanseri akciğer dokularındaki hücrelerin, kontrolsüz çoğaldığı bir hastalıktır. Bu kontrolsüz çoğalma, hücrelerin çevredeki dokuları istila etmeleri veya akciğer dışındaki organlara yayılmaları ile (metastaz) sonuçlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında en sık ölüme neden olan kanser türlerindedir (1). Akciğer kanserinin görülme oranı yaş ile birlikte artar (2). Akciğer kanserinde ileri evrelerde sağ kalım ciddi oranda düşmektedir (2).

Akciğer kanserinin bulguları birincil tümör tipine, tümörün göğüs kafesi içinde yayılımına,

metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkabilir (3). Semptomlar, birincil tümörlerin lokalizasyonuna göre değişebilir (4).

Beyin metastazları, sistemik kanserlerin iyi bilinen bir komplikasyonudur (5). Malign akciğer tümörlerinden büyük hücreli nöroendokrin karsinom kötü prognoza sahip (6) ve nadir agresif bir tümördür (6). Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ayırıcı tanısında farklı immünohistokimyasal belirteçler kullanılabilir (6).

Bu yazıda, intrakranial metastazı olan bir büyük hücreli nöroendokrin karsinom olgusu cerrahi tedavisiyle birlikte sunulmuş ve tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

61 yaşında erkek hasta, bir hafta önce başlayan denge kaybı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde solunum sesleri derinden geliyordu, hastanın yapılan nörolojik muayenesinde ataksik yürüyüş ve Romberg + tespit edildi. Belirgin motor ve duyuşal defisit saptanmadı.

Hastanın radyolojik değerlendirmesinde beyin BT' sinde sağ hemisferde çevresinde geniş ödem alanı olan yer kaplayan lezyon tespit edildi ve orta hat sola deplaseydi (Resim 1). Çekilen kranyal MRG'sinde sağ parietal lobda T1 ağırlıklı görüntülerinde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen ve hafif hiperintens imajı

*Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale

**Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çanakkale

***Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

****Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

*****Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Sorumlu Yazar: Dr. Adem Bozkurt Aras

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Terzioğlu Yerleşkesi, 17100, Çanakkale

Mobile: 0542 4785043

Fax: 0286 263 5957

E mail: adem_aras@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.09.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 10.11.2014

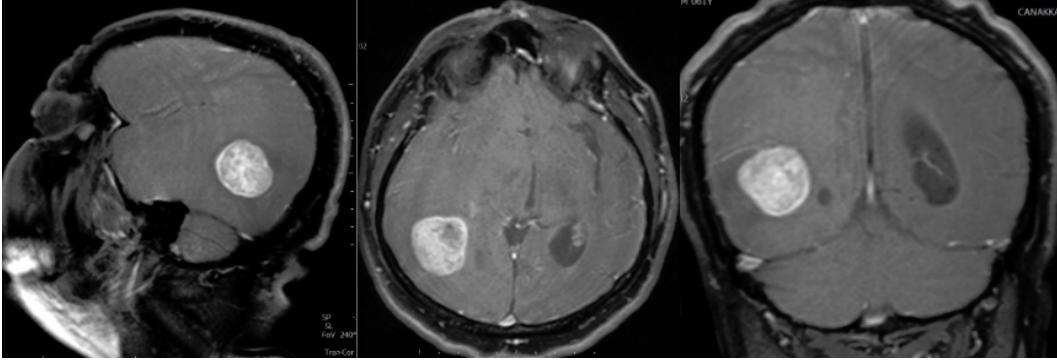
Aras ve ark.

olan 4x3x3.5 cm boyutlarında kitle lezyonu tespit edildi. Kitle çevresinde geniş parankimal ödem bulunmaktaydı ve sulkuslar silinmiş ve orta hat yapıları 14 mm sol tarafta shiftte neden olmuştu (Resim 2a,b,c). Sol serebellar hemisferde etrafında ödem oluşturan 7 mm çapında başka bir kitlesi daha mevcuttu (Resim 3a,b). Her iki kitlede de yoğun kontrast tutulumu vardı. Çekilen toraks BT'sinde sol akciğerde ana bronşu çevreleyen 6,5x4 cm büyüklüğünde kitle ile birlikte pretrakeal alanda milimetrik lenf nodları mevcuttu (Resim 4).

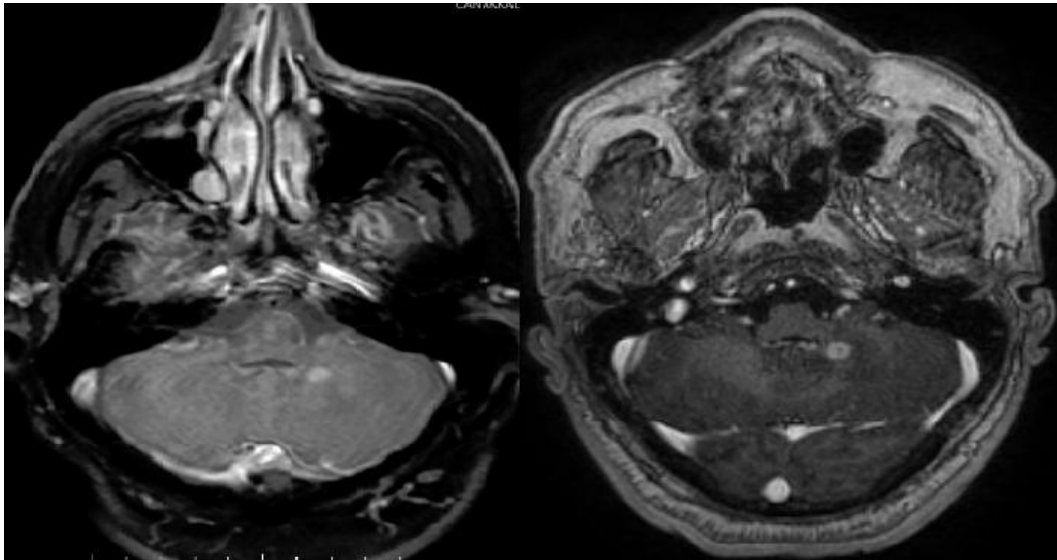
Hastanın sağ parietalde yer alan metastazına yönelik cerrahi müdahale planlandı. At nalı başlık üzerinde sağ parietal kranyektomiye uygun cilt insizyonuna takiben sağ parietal kranyektomi yapıldı. Mikroskop altında ultrasonik aspiratör (CUSA) yardımıyla etraf parankim dokulardan sıyrılarak solid yapıdaki kitle eksize edildikten sonra dokular anatomik yapıya uygun kapatıldı. (Resim 5a,b).



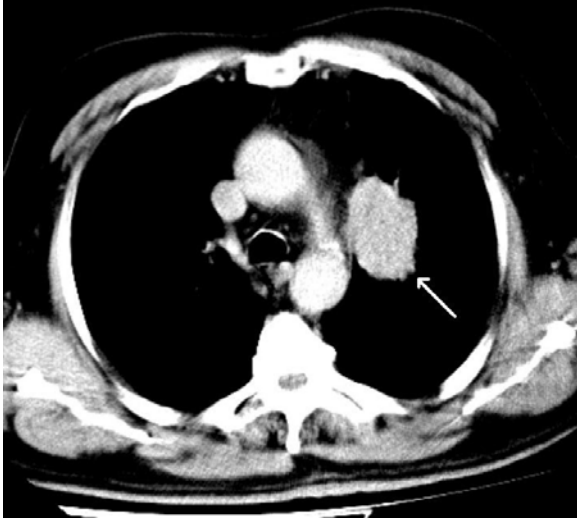
Resim 1. Operasyon öncesi aksiyal kesitlerde beyin BT görüntüleri.



Resim 2 a,b,c. Operasyon öncesi kontrastlı sagittal, aksiyal ve koronal planda T1 ağırlıklı kranyal MR görüntüleri.



Resim 3 a,b. Operasyon öncesi ve sonrası kontrastlı aksiyal kesitlerde T1 ağırlıklı kranyal MR görüntülerinde serebellar metastaz görülmektedir.



Resim 4. Toraks BT' de sol ana bronşu çevrelen kitle görülmektedir.

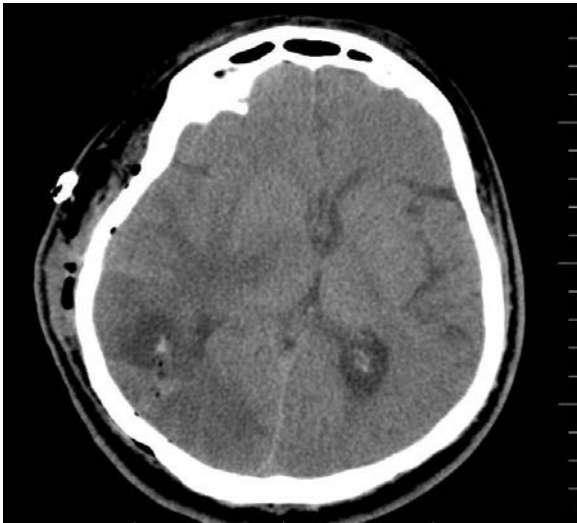
Hastadan gönderilen doku örneklerinin histopatolojik sonucu büyük hücreli nöroendokrin karsinom metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası defisiti olmayan hasta 3. gün taburcu edildi (Resim 6). Hastanın operasyon sonrası 3. ay klinik ve radyolojik takipleri normal seyrindeydi (Resim 7 a,b,c).

Tartışma

Akciğer kanserinin görülme oranı yaşla birlikte artar (2). Akciğer kanserinde ileri evrelerde sağkalım ciddi oranda düşmektedir (2). Akciğer kanserinin bulguları birincil tümör tipine, tümörün göğüs kafesi içinde yayılımına, metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkabilir (3). Semptomlar, birincil tümörlerin lokalizasyonuna göre değişebilir (3).



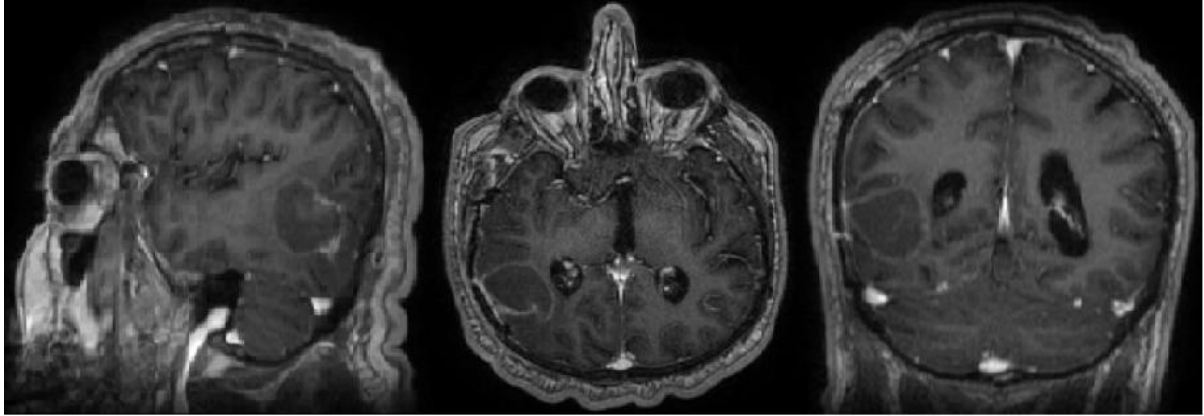
Resim 5. Operasyonda çıkarılan solid yapıdaki metastatik kitlenin makroskopik görüntüleri.



Resim 6. Operasyondan hemen sonra aksiyal kesit kontrol beyin BT.

Beyin metastazları sistemik kanserlerin iyi bilinen bir komplikasyonudur (5). Malign akciğer tümörlerinden büyük hücreli nöroendokrin karsinom kötü prognoza sahip (6) ve nadir agresif bir tümördür (6). Yayınlanan bir çalışmada, cerrahi rezeksiyon yapılan akciğer kanserlerinde büyük hücreli nöroendokrin karsinom sıklığı % 2.1-3.5 arasında bildirilmiştir (6). National Cancer Institute tarafından yapılan 35 yıllık bir çalışmada sadece 5 vaka tespit edilmiştir (7). Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ayırıcı tanısında farklı immünohistokimyasal belirteçler kullanılabilir (4). Nöroendokrin markerların immünohistokimyasal tanıda geliştirilmesi ile pulmoner nöroendokrin tümörlerin ayırt edilmesi kolaylaşmıştır (1).

Pulmoner nöroendokrin tümörlerin kliniği ve biyolojik özellikleri çeşitli farklılıklar gösterebilir



Resim 7 a,b,c. Operasyon sonrası 3.hafta kontrastlı sagittal, aksiyal ve koronal planda T1 ağırlıklı kranyal MR görüntüleri.

Tablo 1. Pulmoner nöroendokrin tümörlerin kliniği ve biyolojik özellikleri

Özellikleri	Tipik karsinoid	Atipik karsinoid	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Akciğer tümörlerinin	% 1-2	0.1-0.2	2-3
Farklılaşma derecesi	Düşük	Orta	Yüksek
Patolojik özellikleri	<2 mitoz/2mm ²	2-10 mitoz/2 mm ²	>10 mitoz/2 mm ²
Lenf nodu metastazları	%5-15	%40-50	%60-80
Uzak metastazlar	%3	%20	%40

(1) (Tablo 1). Tanı aşamasındaki akciğer kanserli olgularda, santral sinir sistemi metastazları yaklaşık %10 oranında bulunurken, hastaların %15-20'sinde hastalığın seyri sırasında gelişebilmektedir. Serebellar metastazlar ise hastaların yaklaşık % 10-15'inde görülür (8).

Hemisferler, beyincik, beyinsapı, sellar bölge, serebellopontin veya internal akustik kanal ve leptomeningeal metastazlar olası yayılım lokalizasyonlarıdır (10).

Santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi ve genel düşünlük halidir. Daha az sıklıkla tek taraflı hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular, fokal epilepsi, kranyal sinir patolojileri, serebellar fonksiyonlarda bozulma veya afazi saptanır (8).

Belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MRG en duyarlı yöntemdir (8).

Sağkalım üzerine birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı yazarlar akciğer kanseri nedeniyle opere olan hastalarda, postoperatif kranyal radyoterapi alan ve almayan hastaların sağkalım üzerine anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (3). Başka bir çalışmada ise beyin metastazı gross total çıkarıldığında sağkalım oranları anlamlı olarak iyi bulmuşken (5,9), bazı yazarlar ise kranyotomi sonrası kranyal radyoterapinin sağkalım avantajını

bildirmiş fakat anlamlı bulmamıştır (3). Serebral metastatik lezyonun cerrahi olarak çıkarıldığı vakalarda %91 oranında nörolojik semptomların tamamen düzeldiği gösterilmiştir (3).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar nadir görülen akciğer kanserlerinden olması nedeniyle literatür araştırmalarında yaptıkları beyin metastazları ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. İki farklı seride (30 hastanın dahil edildiği çalışmada 1 hastada (10) ve 121 hastanın dahil edildiği seride ise 5 hastada (8)) büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar'ın neden olduğu beyin metastazları sunulmuştur.

Sonuç olarak; son yıllarda immünohistokimyasal testlerin çeşitlenmesi nöroendokrin tümörlerin tanısını kolaylaştırmıştır. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar gibi nadir görülen ve kötü prognoz gösteren akciğer kanserinin yapabileceği beyin metastazlarına yönelik uygulanacak cerrahi tedavinin ,hastaların sağkalım ve yaşam kalitesine olumlu etkisi görülmüştür.

Intracranial Metastasis from Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Case Report

Abstract

Brain metastases are well-known complications of systemic cancers. The most common source of brain metastases is lung cancer in adults. Hemispheres,

cerebellum, brainstem, pituitary (sellar region), cerebellopontine angle / internal auditory canal and leptomeningeal areas are potential localizations of metastases. The World Health Organization organized a new histological classification of malignant lung tumors in 2004. Large cell neuroendocrine carcinoma which is located in this classification is a poor prognosed, rarely seen aggressive tumor. Different immunohistochemical markers are used for the diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma.

In this case, a 61-year-old male patient suffering from walking instability and mild headaches with a right parietal and left superior cerebellar located metastasis at the cranial MRI is presented. Craniectomy was performed to the right parietal located one and the tumor was removed. Histopathological and immunohistochemical findings were evaluated as large-cell neuroendocrine carcinoma.

In this article; the rarely seen and poor diagnosis of these tumors, their metastasis, radiological features, pathogenesis and surgical approaches were discussed.

Key words: Brain, Large cell, Metastasis, Neuroendocrine carcinoma

Kaynaklar

1. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol* 2005; 40(2):90-97.
2. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M: 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Türk Toraks Derg*, 2004; 5(3): 148-153
3. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmel DW, Galicich JH, Fuks Z, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989; 24(6):798-805.
4. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315(7114):980-988
5. Soffiotti R, Rudà R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249(10):1357-1369.
6. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Control* 2006; 13(4):270-275.
7. Demirağ F, Memiş L, Taştepe İ, Demircan S. Akciğer yüksek grade'li Nöroendokrin Tümörleri (bir olgu sunumu), *Ankara Patoloji Bülteni* 1999;16(3): 46-48
8. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, Cesario A, Kawamukai K, Meacci E. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(2):361-366
9. Smalley SR, Laws ER Jr, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF. Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 1992; 77(4):531-540.
10. Cassoni P, Daniele L, Maldì E, Righi L, Tavaglione V, Novello S, et al. Caveolin-1 expression in lung carcinoma varies according to tumour histotype and is acquired de novo in brain metastases. *Histopathology* 2009; 55(1):20-27.