

Larenkste Düşük Gradeli Nöroendokrin Karsinom

M. Vefa Kılıç*, Ayşe Hatipoğlu*, Yavuz Uyar*, Mustafa Kuzdere*, Güven Yıldırım*, Burcu Kaman*, Deniz Özcan**, Tülay Sayılğan**

* Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,

** Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

ÖZET

Nöroendokrin tümörler, nöral doku kaynaklıdır. Baş boyun bölgesinde nadir görülmesine rağmen larenkste skuamöz hücreli karsinomdan sonra en sık görülen tümördür. Tüm larenks tümörlerinin % 1'den azını kapsamaktadır. Sinaptofizin, kromogranin, KI 67 ve sitokeratin gibi nöroendokrin tümör belirleyicileri ile pozitif boyanırlar. En sık low grade nöroendokrin karsinom görülmektedir. Agresif seyirli olup tanı anında genelde servikal metastaz mevcuttur.

60 yaşında erkek hasta, yaklaşık 3 ay önce başlayan yutma güçlüğü, boğazda takılma hissi nedeniyle tarafımıza başvurdu. İndirekt laringoskopide epiglot larengeal yüzünü tutan ve hava pasajını daraltan kitle mevcuttu. Kitle ariepiglottik foldu infiltrat etmiş ve aritenoid uzanmıştı. Kitle 3x2 cm boyutlarında, lobule görünümü ve ariepiglottik foldda kalınlaşmaya neden olmuştu. Boyun bilgisayarlı tomografisinde, supraglottik alanda epiglot düzeyinde 3x2.5 cm boyutlarında ve sağ ariepiglottik foldda kalınlaşmaya neden olan kitlesel lezyon saptandı. Boyun sağ alt jugulerde en büyüğünün kısa aksı 2 cm'yi bulan LAP'ler rapor edildi.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom

SUMMARY

Low Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: A Case Report

Neuroendocrine tumors are lesions originated from neural tissues. Although they are rare in head and neck region, they are the second most common tumors of larynx following squamous cell carcinoma. They consist of less than 1 % of larynx tumors. They can be diagnosed by dying with neuroendocrine tumor markers such as synaptophysin, chromogranin, KI 67 and cytokeratin. Low grade neuroendocrine carcinoma is the most common neuroendocrine tumor. It has an aggressive course and cervical metastasis is common at the time of diagnosis.

A 60 year old male patient admitted to our clinic by 3 months of dysphagia and foreign body sensation at throat. There was a lesion covering laryngeal surface of epiglot and narrowing laryngeal passage. It also infiltrated aryepiglottic fold and reached arytenoid. The lesion was a lobulated mass that was about 3x2 cm and this lesion caused thickening of aryepiglottic fold. There was a lesion which was originated from supraglottic region and measured as 3x2 cm on the computer scan tomography. There was a lymphadenopathy at right jugular region which was measured as 2 cm in diameter.

Key words: Neuroendocrine tumors, neuroendocrine carcinoma

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler vücudun herhangi bir organında görülebilmekle beraber en sık GIS ve bronşial sistemde karşımıza çıkarlar⁽¹⁾. Oldukça nadir görülmesine karşın skuamöz hü-

reli karsinomdan sonra larenkste en sık görülen tümördür. Tüm larenks tümörlerinin % 1' den daha azını oluşturmaktadır⁽²⁻⁵⁻⁸⁾. Nöroendokrin tümörler histopatolojik özelliklerine göre iyi diferansiye nöroendokrin tümör, low grade nöroendokrin karsinom ve high grade nöro-

Bu çalışma 28 Ekim-01 Kasım 2009 tarihinde, 31. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Alındığı Tarih: 29.12.2010

Kabul Tarihi: 25.01.2011

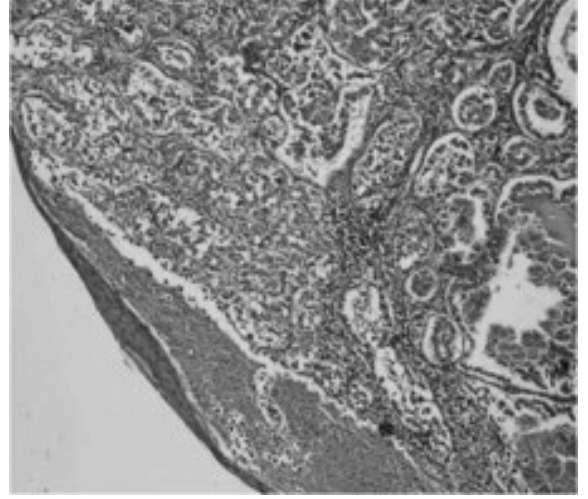
Yazışma adresi: Dr. Mehmet Vefa Kılıç, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği, Darülaceze Cad. No:25 Okmeydanı-Şişli-İstanbul

e-posta: dr_mehmet01@hotmail.com

endokrin karsinoma olmak üzere 3'e ayrılır. Karsinomlar agresif seyirli olup tanı anında genelde servikal metastaz mevcuttur ⁽²⁾.

OLGU

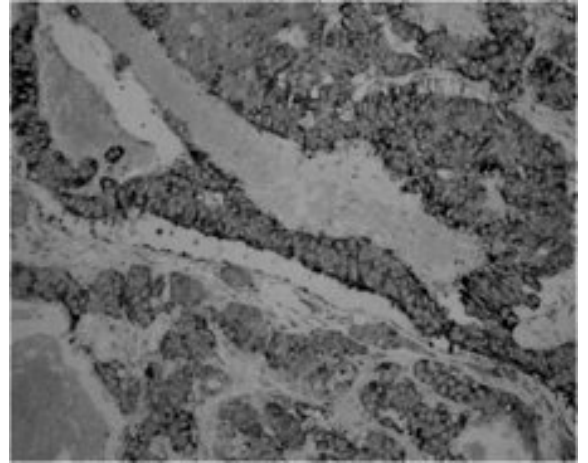
60 yaşında erkek hasta, yaklaşık 3 ay önce başlayan yutma güçlüğü, boğazda takılma hissi nedeniyle tarafımıza başvurdu. 1 paket/gün/35 yıl sigara içme hikayesi olan hastanın belirgin ses kısıklığı ve nefes darlığı şikayeti olmamış. Yapılan indirekt laringoskopide epiglot larengeal yüzü tamamiyle dolduran,



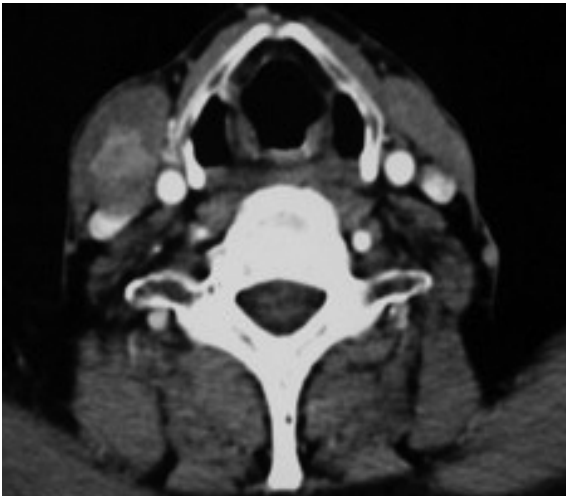
Resim 3. Kordonlar ve adalar yapan hafif pleomorfik nöroendokrin hücreler (H&E 100).



Resim 1. Epiglot larengeal yüzü tamamiyle dolduran sağ ariepiglottik foldu tutan, aritenoidde uzanım gösteren 3x2 cm boyutlarında, nodüler görünümde düzgün yüzeyli kitle.



Resim 4. Tümör hücrelerinde yaygın kromogranin pozitifliği (immünohistokimya x 200).



Resim 2. Sağ alt jugulerde en büyüğü 3 cm'yi bulan LAP.

sağ ariepiglottik foldu tutan, aritenoidde uzanım gösteren 3x2 cm boyutlarında, nodüler görünümde düzgün yüzeyli kitle mevcuttur (Resim 1).

Her iki vokal kord hareketli ve normal görünümdeydi. Boyun muayenesinde, sağ alt juguler bölgede 3x2 cm, sol orta juguler bölgede ise 1x1 cm boyutlarında palpabl lenfadenopati (LAP) mevcuttur. Çekilen Boyun Bilgisayarlı Tomografisinde, sağ ariepiglottik foldda kalınlaşmaya neden olan, supraglottik alanda epiglot düzeyinde 3x2.5 cm boyutlarında lobüle, kontürlü kitlesel lezyon ile boyun sağ alt jugulerde en büyüğü 3 cm'yi bulan LAP'ler

rapor edilmiştir (Resim 2).

Tarama amaçlı yapılan tüm vücut Pozitron Emisyon Tomografi-sinde, epiglot inferior yüzü ile sağ üst ve alt juguler bölgelerde hipermetabolik görünüm mevcuttu. Kemik sintigrafisinde ise metastaz lehine bulgu saptanmadı. Kitleden yapılan biyopsi sonucu tipik karsinoid (orta derecede diferansiye) tümör olarak rapor edildi. Olgu ameliyata alınarak Supraglottik Larenjektomi + Bilateral Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu (B.M.R.B.D.) uygulandı.

Postoperatif olarak incelenen piyeste, makroskopik olarak epiglot larengeal yüzde yerleşim gösteren kirli-kahve renkli, üzeri intakt mukozaya ile örtülü nodüler tümör izlendi. Histopatolojik incelemede ise çok katlı yassı epitel altında kordonlar ve adalar yapan hafif pleomorfik nöroendokrin hücreler saptanmıştır (Resim 3).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmada sinaptofizin ve kromogranin ile diffüz boyanırken, Vimentin ve S-100 negatif bulundu (Resim 4).

Ayrıca hastanın sağ ve sol olmak üzere her iki boyunda 2'şer adet lenfnodunda karsinom metastazı saptandı. Operasyondan 1 ay sonra olguya bölgesel kontrol için Radyoterapi (RT), uzak metastaz riskinden dolayı ise Kemoterapi (KT) (Cisplatin, Etoposide) uygulanmaya başlandı. KT bitiminden sonra yapılan kontrollerde metastaz lehine bulgu saptanmamış olup hasta nüks ve metastaz açısından takip altında tutulmaktadır.

TARTIŞMA

Baş ve boyun tümörlerinin büyük bir kısmı larenkste görülmektedir (2). Larenkste görülen kanserlerin % 85-90'i skuamöz hücreli karsinom iken ikinci sıklıkta nöroendokrin tümörler görülür (1-3-6). Nöroendokrin tümörler APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) sisteminin bir parçası olan enterokromafin (Kulchitsky) hücrelerinden köken almaktadır. Bu hücreler en sık gastrointestinal sistemde,

bronş, seyrek olarak timus, orta kulak ve overde yer almaktadır. İnsan larenksinde de bu hücrelerin varlığı gösterilmiştir (7). Nöroendokrin hücreler ventrikül ve subglottisin respiratuar epitelinin bazal ve orta tabakasında yerleşmiştir. İnsan larenksinde de bu hücreler gösterilmiştir (7). İlk nöroendokrin tümör 1955 yılında Blanchard ve Saunders tarafından tanımlanmıştır.

Nöroendokrin tümörler için çeşitli sınıflandırmalar kullanılmıştır. Epitelial ve nöral orjinli olmak üzere 2 temel gruba ayrılırlar. Epitelial kökenli olanlar kendi arasına 3 alt gruba ayrılır: İyi diferansiye nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom (low grade), nöroendokrin karsinoma (high grade).

Günümüze kadar 500 kadar nöroendokrin tümör vakası bildirilmiştir. Bunların 300'den fazlası low grade nöroendokrin karsinomlardır (3). Tüm gruplarda benzer şikayetler gözlenebilir fakat klinik seyri ve tedavisi oldukça farklıdır (7). Tanı temel olarak ışık mikroskobu ile konulabilirken elektron mikroskobu ve immünohistokimyasal çalışmalarla desteklenmelidir (2). Sinaptofizin, kromogranin, Ki 67 ve sitokeratin gibi tümör belirleyicileri ile boyanırlar. Elektron mikroskobunda hücre içinde membrana bağlı nörosekretuar granüllerin görülmesi tanıyı destekler. Larenksin nöroendokrin tümörleri en sık adenokarsinoma, asinik hücreli karsinoma, kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinom ve adenoid kistik karsinoma ile karışır.

Low grade nöroendokrin karsinom en sık görülen alt gruptur (1,2,3,8). Lezyon makroskopik olarak 0.3-4 cm boyutlarında pediküllü, polipoid ve nodüler olabilir. Lezyon, intakt mukozaya ile çevrili submukozal kitle olarak karşımıza çıkar (4). Zellballen paterni, pleomorfizm, yüksek mitoz (10 büyük büyütmede 2-10 arası) saptanırken, nekroz da görülebilir. Ayırıcı tanıda larengeal paraganglioma ve tiroid medüller karsinom yer almaktadır (2). Vakaların % 90'ında tümör supraglottik larenkste (arierpiglottik fold, aritenoid ve epiglot yüzeyinde) yerleşmiştir (1). Daha az olarak ise glottik ve

subglottik yerleşimlidir ^(3,8). Bizim vakamızda tümör epiglot larengeal yerleşimli, nodüler kitle şeklindeydi. Üzeri intakt mukoza ile çevriliydi. Larenksin nöroendokrin tümörleri sıklıkla 6. ve 7. dekatta, sigara içenlerde gözlenir. E /K oranı 3/1 'dir ^(3,5,6,8). Başvuru şikayetleri arasında disfaji, odinofaji, ses kabalaşması, ve otalji sayılabilir ^(3,8). Bizim vakamız 60 yaşında sigara içen erkek hasta idi. Disfaji ve boğazda takılma hissi mevcuttu. Sistemik belirtilerin bulunduğu Karsinoid sendrom literatürde yalnızca dört vakada bildirilmiş olup bizim vakamızda 5-HIAA seviyesi sistemik belirti olmadığı için bakılmamıştır.

Low grade nöroendokrin karsinom agresif seyirli olup prognozları kötüdür. Lokal invazyon yapmaya eğilimlidir. Tanı anında genellikle servikal metastaz mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 127 vakanın % 43'ün de lenf nodu metastazı gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Bizim olgumuzda da tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttur. Bölgesel rekürrens ve uzak metastaz uzun remisyon döneminden sonra bile görülebilir ⁽³⁾. Ölümler genelde bölgesel rekürrensten ziyade, daha sık metastatik hastalığın sonucuyla oluşur. Soga ve ark.'nın yaptığı 199 vakalık seride % 66.7 oranında uzak metastaz bildirilmiştir ^(9,10). Akciğer, kemik, karaciğer, beyin, deri, kalp ve peritonyum, gastrointestinal sistem, plevraya uzak metastaz yapabilir. Yaygın cilt lezyonları ve cilt altında kitle şeklinde görülen uzak metastazlar, low grade nöroendokrin karsinomlar için spesifiktir ^(2,9). Karaciğere metastaz sonucunda karsinoid sendrom gelişebilmektedir. Sırasıyla 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri; % 48 ve % 30'dur . Ebira ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 3, 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri sırasıyla; % 58.5, % 36.5, % 12.2 olarak saptanmıştır ⁽¹¹⁾.

Low grade nöroendokrin karsinomda genellikle supraglottik larenjektomi tercih edilmekteyken büyük tümörlerde total larenjektomi de gerekebilmektedir. Yüksek servikal metastaz riskinden dolayı No boyunda level II-IV ve IIB korunarak bilateral selektif boyun diseksiyonu önerilmektedir ^(1,9). Boyun metastazı varlığında ise radikal veya modifiye radikal

boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Endoskopik lazer cerrahisi de diğer tedavi yöntemidir ^(1,2,7,8). Radyoterapi (RT) ve kemoterapinin (KT) metastaz dışında kullanımı tartışmalıdır ⁽³⁾. Bizim vakamıza supraglottik larenjektomi ve boyun metastazı nedeniyle bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu ve post operatif RT/ KT uygulandı.

İyi diferansiye nöroendokrin tümör en az sıklıkta görülür. Sadece 42 vaka rapor edilmiştir ^(2,8). 45-80 yaş arası genellikle erkek cinsiyette, supraglottik kitle şeklinde gözlenir ^(2,8). Makroskopik olarak atipik karsinoid tümör ile benzerlik gösterir. Mikroskopik olarak ise mitoz sayısının 2'den az olması ve nekroz yokluğu ile atipik karsinoid tümörden ayrılır ⁽²⁾. Soga ve ark.'ları 42 vakanın % 33.3'ün de metastaz saptamıştır. Uzak metastaz ise % 30.7 oranında saptanmıştır. 5 yıllık yaşam süresi % 48.7'dir ⁽¹⁰⁾. Tedavisi supraglottik larenjektomi olup konservatif cerrahidir. Boyunda lenf nodu metastazı yokluğunda boyun diseksiyonu endikasyonu yoktur. RT ve KT etkisizdir ⁽²⁾. Prognozu ve doğal seyri atipik karsinoid tümörden daha iyidir. Uzak metastaz (özellikle karaciğer) nedeniyle ex olurlar ⁽⁸⁾.

High grade nöroendokrin karsinoma, akciğerden sonra en sık larenkste yerleşir. Akciğerin küçük hücreli karsinomuyla benzerlik gösterir. Sıklıkla 5. dekatta, yoğun sigara içen erkek cinsiyette gözlenir. Başvuru şikayeti ses kabalaşması ve boyunda kitledir ⁽⁸⁾. Mikroskopik olarak nekroz ve yaygın mitoz görülür. En sık supraglottik bölgeye yerleşir ve lezyon ülseredir ⁽²⁾. Tedavisi RT ve KT'dir ⁽⁹⁾. Cushing, Schwart-Bartter gibi paraneoplastik sendrom görülebilir. Tüm larenks tümörleri arasında en fetal olandır. % 90 metastaz mevcuttur. En sık servikal lenf nodu, karaciğer, akciğer ve kemiğe metastaz yapar. 2 ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla % 16 ve % 5'tir ^(2,9).

SONUÇ

Nöroendokrin karsinomlar larenksin seyrek görülen maligniteleridir. Benzer özellik göstermelerinin yanında tanı ve tedavide büyük

farklılıklar içeren heterojen hastalıklar grubudur. Her bir vakanın dikkatli bir şekilde tanısı konulup tedavisi buna göre belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chung E, Baek D. Moderately Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2008;1(4):217-20. <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2008.1.4.217> PMID:19434271 PMCID:2671763
2. Ferlito A, Silver C, Bradford C. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: An Overview. *Head and Neck* 31;12:1634 -1646.
3. Bapat U, MacKinnon N, Spencer M. Carcinoid tumors of the larynx. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 2005;262:194-197. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-004-0788-y> PMID:15164214
4. Machenes A, Holzhausen J, Dralle H. Minimally Invasive Surgery for Recurrent Neuroendocrine Carcinoma of the Supraglottic Larynx. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 1999;256:242-246. <http://dx.doi.org/10.1007/s004050050150> PMID:10392299
5. Kumar K, Sudha A, Preetha K. Neuroendocrine carcinoma of the supraglottic, A Case Report *Indian Journal of Otorhinolaryngol and Head and Neck Surgery* 2006;58(3):311-12.
6. Curran A, Mcdermott N, Leader M. Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx. *Irish Journal of Medical Science* 166(1):44-6. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02939778> PMID:9057434
7. Micozkadioğlu SD, Özer C, Bolat F. Larenksin atipik karsinoid tümörü: Olgu sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2009;47(1):48-52.
8. Ferlito A, Rinaldo A. The spectrum of endocrinocarcinomas of the larynx. *Oral Oncology* 2005;41:878-883. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.12.005> PMID:16154516
9. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney K. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: Advances in identification, understanding and management. *Oral oncology* 2006;42:770-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.01.002> PMID:16815077
10. Soga J, Ferlito A, Rinaldo A. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the larynx: A comparative consideration with those of other sites. *Oral Oncol* 2004;40:668-672. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.09.017> PMID:15172635
11. Ebihara Y, Watanabe K, Fujishiro Y, et al. Carcinoid tumor of the larynx: Clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;559:145-150. <http://dx.doi.org/10.1080/03655230701599594> PMID:18340586