

Akciğer Yerleşimli Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinomlu Bir Olgu

A Case with Lymphoepithelioma-Like Carcinoma Situated in the Lung

Alper Gözübüyük, Kuthan Kavaklı, Hasan Çaylak, Onur Genç

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma akciğer kanserlerinin ender görülen bir formudur. Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma tümör genezisinde Epstein-Barr virus enfeksiyonunun temel rol oynadığı düşünülmektedir. Asyalı hastalarda Epstein-Barr virus enfeksiyonu ile güçlü ilişkisi gösterilmesine rağmen, batılı ülkelere olan hastalarda bu ilişkinin gösterilememesi çelişkili bir durum oluşturmaktadır. Erken evre hastalıkta küratif cerrahi rezeksiyon yeterli iken, metastatik hastalıkta tedavi seçeneği kemoterapidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında Lenfoepitelyoma benzeri karsinomada survi daha iyidir. Asemptomatik ve akciğer grafisinde tesadüfen saptanan bir soliter pulmoner nodül olan olguya yapılan incelemeler, özellikle pozitron emisyon tomografisinin maligniteyi desteklemesi üzerine küratif cerrahi rezeksiyon uygulandı. Histopatolojik incelemesi lenfoepitelyoma benzeri karsinoma olarak raporlanan hastanın Epstein-Barr virus maruziyetini belirlemek için spesifik olmamakla birlikte yapılan EBV IgG sonucu pozitif olarak bulundu. Olgumuz literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

(*Tur Toraks Der 2009;10: 201-3*)

Anahtar sözcükler: Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, akciğer, Epstein-Barr virus

Geliş Tarihi: 03. 08. 2007 Kabul Tarihi: 17. 02. 2007

ABSTRACT

Lymphoepithelioma-like carcinoma is a rare form of lung cancer. Epstein-Barr virus infection has a basic role in the tumorigenesis of the Lymphoepithelioma-like carcinoma. Although it is strongly associated with Epstein-Barr virus infection in Asian patients, there is controversy over whether an association exists in patients from Western countries. The curative surgical resection is adequate for early-stage disease but for the metastatic disease the choice of treatment is chemotherapy. The overall survival is more favourable in Lymphoepithelioma-like carcinoma compared with non-small cell lung carcinoma. Curative surgical resection was performed in the patient who was asymptomatic and had an incidentally discovered solitary pulmonary nodule on chest roentgenogram. The positron emission tomography finding especially suggested malignancy. Histopathologically, it was reported as Lymphoepithelioma-like carcinoma and previous exposure to Epstein-Barr virus was documented with IgG antibody test, which is not very specific. Our case was presented with literature findings.

(*Tur Toraks Der 2009;10: 201-3*)

Key words: Lymphoepithelioma-like carcinoma, lung, Epstein-Barr virus

Received: 03. 08. 2007 Accepted: 17. 02. 2007

GİRİŞ

Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma (LBK) Epstein-Barr virus (EBV) ile ilişkili ve genellikle nazofarinkste görülen ancak ender de olsa akciğerde de rastlanan histopatolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin büyük hücreli kanserler gurubu içerisinde yer alan bir tümördür. Akciğerin LBK'sı ilk olarak Begin tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır [1]. Geçen son yirmi yılda literatürde bildirilmiş olgu sayısı 150 civarındadır. LBK tümör genezisinde EBV enfeksiyonu temel rol oynar. Asyalı hastalarda EBV taşıyıcılığı gösterilirken, bildirilen az sayıdaki Asyalı olmayan hasta gurubunda EBV maruziyeti gösterilememiştir. Nadir görülen bu tümörün tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon uyguladığımız LBK'lı bir olguyu literatür bilgileri eşliğinde irdledik.

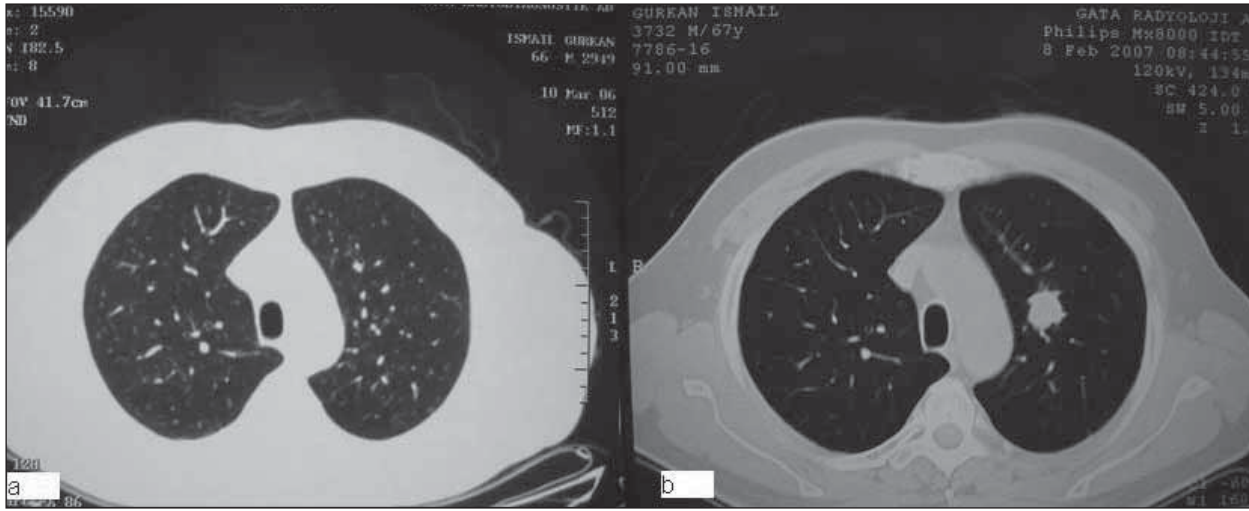
OLGU

65 yaşında erkek hasta hiçbir şikayeti yokken kontrol amaçlı çektiği direkt akciğer grafisinde sol akciğer üst zonda, 2 cm çapında nodüler lezyon saptanması üzerine kliniğimize müracaat etti. Toraks tomografisinde lezyonun lobule konturlu, heterojen dansitede ve üst lob yerleşimli olduğu saptandı. Hastanın başka bir sebeple bir yıl önce çektiği toraks tomografisinde lezyon olmaması (Şekil 1), 45 yaşın üzerinde ve 25 paket/yıl sigara içme hikayesinin olması gibi risk faktörleri göz önüne alınarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olabileceği düşünüldü. Transbronşial alınan biopsi sonucu tanısal gelmedi. Ön tanıyı desteklemek, olası bir uzak organ metastazı varlığını dışlamak ve tam evreleme yapmak amacıyla yaptırılan pozitron emisyon tomografisinde (PET) toraks

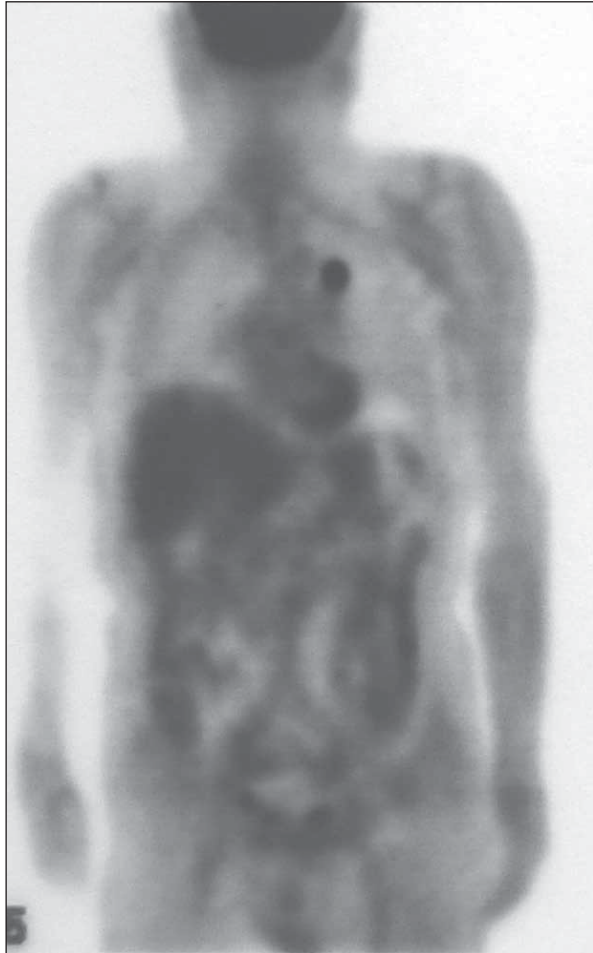
Sunulduğu Kongre: 3. Ulusal Torasik Onkoloji Kongresi, 21-24 Haziran 2007, Marmaris

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Kuthan Kavaklı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 304 51 71 E-posta: dr_kuthan_78@hotmail.com

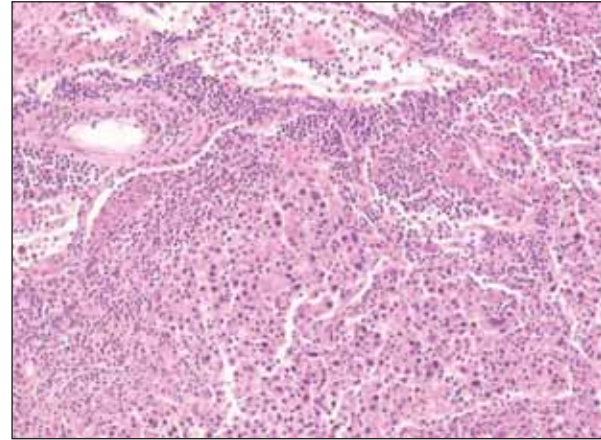


Şekil 1 a. Bir yıl önce çekilen toraks tomografisindeki normal parankime ait kesit
b. Bir yıl sonra nodüler lezyonun ortaya çıktığı parankim kesiti



Şekil 2. Pozitron emisyon tomografisinde SUV Max değeri 11,2 olan FDG tutulumunun görüldüğü nodüle ait kesit

tomografisinde saptanan lezyon ile uyumlu lokalizasyonda primer akciğer malignitesi ile uyumlu FDG tutulumu (SUV Max:11,2) tespit edildi (Şekil 2). Uzak organ metastazı saptanmayan olgu klinik olarak Evre I-A olarak evrelendirildi ve küratif cerrahi rezeksiyon planlandı. Sol posterolateral torakotomi ile üst lobektomi ameliyatı uygulandı.



Şekil 3. Belirgin pleomorfizm gösteren epitelyal adalardan ve aradaki reaktif lenfoid hücrelerden oluşmuş tümör izlenmektedir (H&E x 100)

Makroskopik olarak, lobektomi materyalinin kesitlerinde 2,5x2x1,5 cm boyutlarında gri-beyaz renkli tümör izlenmiştir. Histopatolojik olarak tümör lenfoid mononükleer hücrelerin bulunduğu bir zeminde ortasında geniş nekroz alanları bulunan atipik epitelyal adalardan oluşmaktaydı (Şekil 3). İmmunohistokimyasal incelemede epitelyal adalarda sitokeratin ekspresyonu, aradaki lenfoid hücrelerde Leucocyte Common Antigen (LCA), CD3 ve CD8 (T cell marker) ekspresyonu saptanmış olup; Bcl-2, CD30, CD117 ve PLAP ekspresyonu saptanmamıştır. İmmunohistokimyasal olarak ayırıcı tanıda yer alabilecek olan lenfoma ve seminoma olasılıklarının ekarte edilmesinde yol gösterici olmuştur. EBV IgG değeri 56 (Referans aralığı: 0-11) olarak saptanan hastanın spesifik olmamakla birlikte öncesinde geçirilmiş EBV maruziyetini destekler nitelikte olduğu bulundu. İndiferansiye nazofarengeyal karsinom metastazının ekarte edilmesi için nazofarenksin MRI ile incelenmesi ve alınan biyopsilerin neticesi normal olarak saptandı. Adjuvan terapi planlanmayan hasta tümör takip programına alındı. Olgu postoperatif onuncu ayda olup takiplerinde nüks ve uzak organ metastazı saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Akciğerin primer LBK'sı oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Bildirilen vakaların çoğunu daha önce EBV enfeksiyonu geçirdiği kanıtlanmış Asyalı hastalar oluşturmaktadır. Han ve arkadaşları Güney Çin'de LBK tanısı konan 32 hastanın 30'unda Epstein Bar virus kaplı RNA-1 antijeninin (EBER-1) pozitif olduğunu saptarken, LBK'lı olmayan 19 primer akciğer kanserli kontrol grubunda EBER-1 pozitifliği saptanamamış ve EBV'nin LBK tümör genезisinde temel rol oynadığını vurgulamışlardır [2]. İlginç olarak az sayıda hastadan oluşan Asyalı olmayan hasta grubunda EBV enfeksiyonu varlığı gösterilememiştir.

Chen ve arkadaşları LBK'da EBV enfeksiyonunun ve onkoproteinlerin ekspresyonunun rolünü ortaya koymaya yönelik yaptıkları bir çalışmada, LBK'lı 5 olgunun hepsinde EBER-1 pozitif, bcl-2 ekspresyonunun yüksek, latent membran protein-1 ekspresyonunun düşük olduğunu ve KHDAK'li olgularda ise bu bulguların saptanmadığını bildirmişlerdir [3]. Akciğerin LBK'sı histolojik olarak andifferansiye nazofaringeal karsinomadan ayırt edilemez. Kesin tanı için nazofaringeal karsinoma ve lenfomanın endoskopik biopsiler ile ekarte edilmesi gereklidir. Bildirici ve arkadaşları yaptıkları bir olgu bildiriminde histopatolojik tanıya nasıl gittiklerini ve klinik olarak nazofaringeal karsinomanın ekarte edilmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır [4]. Castro ve arkadaşları Asyalı olmayan altı LBK'lı hastada EBV maruziyeti olmadığını tespit etmişler ve lenfoma ayırıcı tanısı için dokuda Lökosit Comman Antijen boyaması çalışmışlardır [5].

LBK'nın mikroskopik incelemesinde çok sayıda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu vardır. Bizim olgunun mikroskopik incelemesinde yaygın otoliz bulguları içeren tümörü atipik epitelyal hücreleri oluşturmakta ve stromada yoğun olarak lenfositik mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunmaktaydı. Yaygın otoliz bulgularının olması incelenecek piyesin bir gün bekletildikten sonra incelemeye alınmasına bağlanmış olup otoliz gözlenmesi de tanıyı desteklemiştir. Bcl-2 ekspresyonunun düşük olması ise yaygın otoliz olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

LBK nedeniyle küratif cerrahi uygulanan olguların erken dönem survi sonuçları yüz güldürücü iken uzun dönem survi sonuçları hakkında tatmin edici veriler yoktur. Han ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 32 LBK'lı hasta ile 84 KHDAK'li hasta prognoz açısından karşılaştırılmış ve LBK'lı hastaların daha iyi prognoza sahip oldukları bulunmuştur [2].

Erken evre hastalıkta küratif cerrahi rezeksiyon tedavi seçeneğidir ve 38-60 ay arasında postoperatif yaşam süreleri bildirilmiştir [3]. Chang ve arkadaşları kemoteropatik ajan olarak Gemcitabine ve Cisplatin kullanımını önermişlerdir [6]. Bazı seçilmiş olgularda postoperatif adjuvan kemoterapi veya downstaging amaçlanan olgularda neoadjuvan 5-fluorourasil, leucovorin ve cisplatin tedavi uygulamaları bildirilmiştir [7]. LBK'lı olgular son derece

nadir olması nedeniyle literatürde ileri evre hastalıkta kemoterapinin olumlu etkisini ortaya koyan randomize kontrollü bir çalışma halen bildirilmemiştir. Literatürde sınırlı sayıda olgu bildirimleri vardır. Bir çalışmada 7 ileri evre LBK'lı 7 hastaya cisplatin (100 mg/m², 1.gün) ve 5-fluorourasil (1000 mg/m², 2-4 günler) verilmiş ve hastalarda %71.4 parsiyel cevap elde edilmiştir [8]. Başka bir çalışmada 10 ileri evre LBK'lı hastaya 5-fluorourasil (1000 mg/m², 1-4 günler), leucovorin (200 mg/m², 1-4 günler) ve cisplatin (100 mg/m², 1. gün) 4 haftada bir uygulanmış, %60 parsiyel cevap, %30 progresyon ve %10 stabil hastalık elde edilmiştir. Progresyona kadar geçen süre 7±0.9 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada progresyon saptanan olgulara ifosfamid/leucovorin/5-fluorourasil, paclitaxel/carboplatin veya gemcitabin uygulanmak suretiyle 23.4±4.7 ay median survi elde edilmiştir [9].

Bu çalışmalar ışığında ileri evre LBK'lı olgularda 5-fluorourasil (1000 mg/m², 1-4 günler), leucovorin (200 mg/m², 1-4 günler) ve cisplatin (100 mg/m², 1. gün) içerikli kombinasyon tedavilerinin 4 haftada bir uygulanmasıyla uygun survi artışları elde edildiği söylenebilir.

Sonuç olarak, erken evre LBK' da tedavi seçeneği küratif cerrahi rezeksiyondur. Uzun dönem sonuçlar ile ilgili ve EBV maruziyeti olmadan gelişen LBK'da tümör genезisin açıklanmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Begin LR, Eskandari J, Joncas J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. J Surg Oncol 1987;36:280.
2. Han AJ, Xiong M, Gu YY, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. Am J Clin Pathol 2001;115:841.
3. Chen FF, Yan JJ, Lai WW, et al. Epstein-Barr virus-associated non small cell lung carcinoma: undifferentiated 'lymphoepithelioma-like' carcinoma as a distinct entity with better prognosis. Cancer 1998;82:2334-42.
4. Bildirici K, Ak G, Peker B, ve ark. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. Tuberk Toraks 2005;53:69-73.
5. Castro CY, Ostrrowski ML, Barrios R, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. Hum Pathol 2001;32:863-72.
6. Chang Y-L, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. Am Surg Pathol 2002;26:715.
7. Curcio LD, Cohen JS, Grannis FW Jr, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in a child. Report of an Epstein-Barr virus related neoplasm. Chest 1997;111:250-1.
8. Chan AT, Teo PM, Lam KC, et al. Multimodality treatment of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. Cancer 1998;83:925-9.
9. Ho JC, Lam WK, Wong M, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: experience with ten cases. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:890-5.