

## OLGU BİLDİRİSİ / CASE REPORT

# Larenksin atipik karsinoid tümörü: Olgu sunumu

S.D. Micozkadıoğlu, C. Özer, F. Bolat

### Atypical carcinoid tumor of the larynx: a case report

The neuroendocrine tumors are the second most common malignant tumors of the larynx. They originate from the neuroendocrine cells located in the basal and middle layer of the respiratory epithelium of ventricle and subglottis. Atypical carcinoid tumors of the larynx (moderately differentiated neuroendocrine tumors) are the most common type. They have an aggressive clinical course and poor prognosis. A 60-year-old male patient presented to our clinic with painful neck mass which had grown for a month. Laryngeal examination of the patient revealed a vegetative mass involving anterior surface of the right aryepiglottic fold, posterior surface of the ventricle and destructing the epiglottis. There were multiple palpable lymph nodes in the bilateral jugulodigastric, middle jugular, posterior cervical and right jugular lymph nodes in the neck. Lung and bone metastasis was present. The patient was diagnosed as atypic carcinoid tumor of the larynx. The patient was treated with chemotherapy (cisplatin, etoposide and zoledronic acid). The computed tomography which was performed three months after chemotherapy revealed regression of the mass lesion in the aryepiglottic fold and lymph nodes at cervical chain. We intended to present this case since neuroendocrine tumors of the larynx are rare and should be considered in the differential diagnosis of larynx neoplasms

**Key Words:** Larynx, atypical carcinoid tumor, case report.

### Özet

Nöroendokrin tümörler larenksin ikinci en sık görülen malign tümörleridir. Ventrikül ve subglottisin respiratuar epitelinin bazal ve orta tabakasında yerleşmiş olan nöroendokrin hücrelerden köken alırlar. En sık atipik karsinoid tümör (orta derece diferansiye nöroendokrin tümör) görülür. Agresif seyirli ve kötü prognoza sahiptirler. 60 yaşında erkek hasta boynunda bir yıldan beri olan ve son 1 aydır giderek büyüyen ağrılı şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan larenks muayenesinde sağ aritenoid ön yüzeyini, ventriküler posterior yüzeyini tutan, epiglotu destrükte eden vejetan kitle mevcuttu. Boyunda bilateral jugulodigastrik, orta juguler, posterior servikal ve sağ supraklaviküler bölgede 1x1 cm multipl lenfadenopatiler mevcuttu. Akciğer ve kemik metastazları vardı. Hastanın larenks biyopsi örneği atipik karsinoid tanısı aldı. Tanıdan sonra hastaya cisplatin, etoposide, zoledronik asit kemoterapisi uygulandı. Kemoterapiden 3 ay sonra bilgisayarlı tomografide ariepiglottik fold düzeyinde izlenen kitlesel lezyonda ve servikal zincirde izlenen lenf nodlarında belirgin gerileme oldu. Bu vakayı larenks nöroendokrin karsinomlarının nadir görülmesi ve larenks neoplazmlarının ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğinden sunmayı planladık.

**Anahtar Sözcükler:** Larenks, karsinoid tümör, olgu sunumu.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2009; 47(1): 48-52

Türk Arch Otolaryngol, 2009; 47(1): 48-52

**Dr. Sıdıka Deniz Micozkadıoğlu, Dr. Cem Özer**  
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Adana  
**Dr. Filiz Bolat**  
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Kliniği, Adana

### Giriş

Larenksin nöroendokrin tümörleri skuamöz hücreli karsinomdan sonra larenksin ikinci en sık görülen malign tümörleridir.<sup>1</sup> Tüm larenks neoplazmlarının %0.6'sını oluşturur.<sup>2</sup> Nöroendokrin hü-

reler normalde ventrikül ve subglottisteki respiratuar epitelinin bazal ve orta tabakasında yerleşmiştir.<sup>1</sup> Larenks nöroendokrin tümörleri histopatolojik özelliklerine göre tipik karsinoid (iyi derecede diferansiye), atipik karsinoid (orta derecede diferansiye), küçük hücreli karsinom (kötü diferansiye nöroendokrin tümörler) ve paragangliomlar olmak üzere dörde ayrılırlar.<sup>1</sup> Bunlardan en sık orta derecede diferansiye nöroendokrin tümörler görülür, agresif seyirlidir ve kötü prognoza sahiptir.<sup>1</sup> Lokal invazyon yaparlar ve tanı anında boyunda metastatik lenf düğümleri mevcuttur.<sup>1</sup>

### Olgu

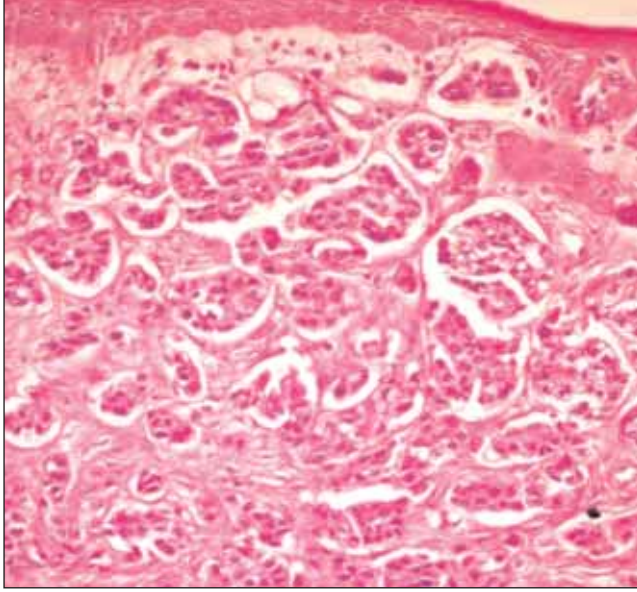
60 yaşında erkek hasta boynunda bir yıldan beri olan ve son 1 aydır giderek büyüyen ağrılı şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın ses kısıklığı, öksürük ve yutma güçlüğü vardı. Hastada nefes darlığı şikayeti yoktu ve trakeotomi ihtiyacı olmadı. Hastaya bir dış merkezde boyun biyopsisi yapılmış ve sonucu metastatik karsinom olarak rapor edilmişti. Hastanın yapılan larenks muayenesinde sağ aritenoid ön yüzeyini, ventrikül posterior yüzeyini tutan ve epiglotu destrükte eden vejetan kitle mevcuttu (Resim 1). Boyunda bilateral jugulodigastrik, orta juguler, posterior servikal ve sağ supraklaviküler bölgede en büyüğü 1x1 cm çapında multipl lenfadenopatiler mevcuttu. Larenks tomografisinde sağ ariepiglottik foldu içerisine alan ve kalınlaştıran yaklaşık 18x14 mm boyutlarında irregüler konturlu kitle izlenmekteydi. Bilateral IB, sağda daha yaygın olmak üzere IIA, IIB, III, IV düzeyinde bazılarının santral kesimi nekrotik özellikte multipl lenf nodları mevcuttu. Süperior mediasten yerleşimli birkaç adet milimetrik çaplı lenf nodu mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral efüzyon ve bilateral bazal segmentlerde kompresif atelettaziler, her iki akciğer mediobazal segmentlerde malign infiltrasyonlar, en büyüğü sağ hilusta olmak üzere her iki hiler prevasküler aortikopulmoner pencerede



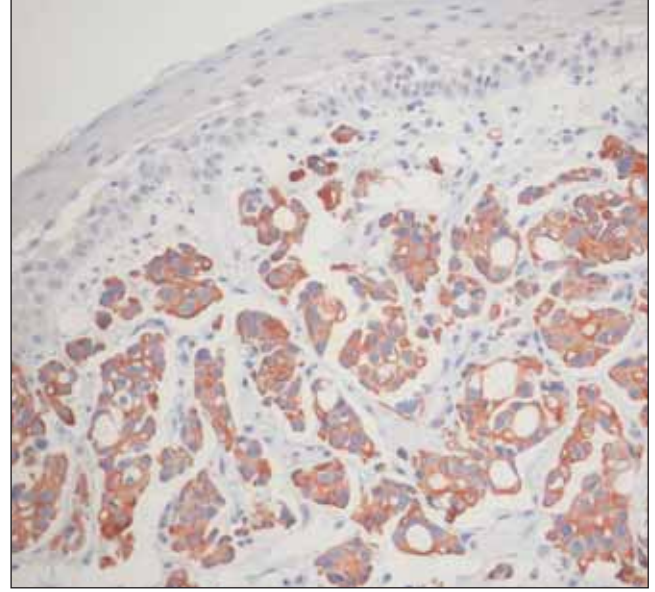
**Resim 1.** Sağ aritenoid ön yüzeyini, ventrikül posterior yüzeyini tutan ve epiglotu destrükte eden vejetan kitle. [Bu resim, derginin [www.turkarchotolaryngol.org](http://www.turkarchotolaryngol.org) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

karinal, prekarinal ve sağ paratrakeal multipl lenfadenomegaliler mevcuttu. Sağ hilusta en büyüğü 2 cm çapında lenfadenomegaliler vardı. Bilateral skapulada ve üst servikal vertebralarda, kostalarda yaygın, sklerotik özellikte nodüler lezyonlar mevcuttu. İskelet sisteminde yaygın metastazları vardı. Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde frontal periventriküler beyaz cevherde milimetrik gliotik odaklar mevcuttu.

Hastanın larenksinde makroskopik olarak sağ aritenoid ön yüzeyini, ventrikül posterior yüzeyini tutan, epiglotu destrükte eden gri beyaz renkte ülsere vejetan kitle mevcuttu. Kitleden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesinde, sağlam çok katlı yassı epitel ile örtülü yüzey epiteli altında, trabeküller, organoid patern ve psödoglandüler yapılar oluşturan tümöral gelişim izlenmiştir (Resim 2). Tümör hücreleri oval yuvarlak veziküle nükleuslu, belirgin nükleollü, eozinofilik sitoplazmalı poligo-



**Resim 2.** Sağlam çok katlı yassı epitel altında organoid patern ve psödoglandüler yapı oluşturan hafif pleomorfik nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu tümöral gelişim (HE x200). [Bu resim, derginin [www.turkarchotolaryngol.org](http://www.turkarchotolaryngol.org) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



**Resim 3.** Tümör hücrelerinde güçlü ve yaygın sinaptofizin pozitifliği (İmmünohistokimya x200). [Bu resim, derginin [www.turkarchotolaryngol.org](http://www.turkarchotolaryngol.org) adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

nal şekilli yer yer pleomorfik hücrelerden oluşmaktaydı. Tümörde küçük nekroz odakları ve 10 büyük büyütme alanında 8-9 mitoz saptanmıştır. İmmünohistokimyasal incelemede keratin, epitelyal membran antijen (EMA), sinaptofizin (Resim 3) ve nöronspesifik enolaz (NSE) ile tümör hücrelerinde pozitif boyanma saptanırken, kromogranin negatif bulunmuştur. Olgu bu morfolojik ve immunohistokimyasal bulgularla birlikte larenkste orta derecede diferansiye nöroendokrin tümör (atipik karsinoid) tanısı almıştır.

Tanıdan sonra hastaya cisplatin, etaposide, zoledronik asit kemoterapisi uygulandı. Kemoterapi-den 3 ay sonra yapılan BT'sinde kitlesel lezyonunda ve servikal zincirde izlenen lenf nodlarında belirgin regresyon görüldü. Mediastinal lenfadenopatiler ile bilateral hiler lokalizasyondaki lenfanjitik yayılımda da gerileme mevcuttu ancak kemik metastazlarda anlamlı değişiklik saptanmadı. Hasta halen 4 aydır nüks ve metastaz açısından takibimizdedir.

## Tartışma

Larenksin nöroendokrin karsinomaları nadir olmalarına rağmen skuamöz kanser dışı larenks kanserlerin %59'unu oluşturur.<sup>1</sup> 1955 yılında Blanchard ve Williams nöroendokrin tümörlerden bahsetmiştir.<sup>3</sup> 1983'te Duval ve ark. ilk larenks nöroendokrin tümörü vakasını bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Nöroendokrin karsinomlar APUD (amine precursor uptake and decarboxylation)'un bir parçası olan enterokromafin (Kulchitsky) hücrelerden köken alırlar.<sup>1</sup> 1977'de Bonikos ve Bensch insan larenks ve trakeasında enterokromafin hücrelerin varlığını göstermişlerdir.<sup>3</sup> Bu nedenle bu tümörler enterokromafin hücrelerin yaygın olarak bulunduğu gastrointestinal sistem, akciğer parenkimi ve bronşlarda görülür.<sup>1</sup>

Larenksin nöroendokrin tümör tiplerinin çok çeşitli sınıflandırılmaları vardır ve bunlar yıllar içinde modifiye edilmiştir.<sup>1</sup> 1991 WHO sınıflamasına göre epitelden köken alanlar; tipik karsinoid (iyi derecede diferansiye), atipik karsinoid (orta derecede dife-

ransiye) ve küçük hücreli karsinom (kötü diferansiye nöroendokrin tümörler) olarak, nöral kökenli olanlar ise paraganglioma olarak sınıflandırılır.<sup>1,4</sup> 1991'de Ferlito ve Friedman bu tümörleri epitelyal (tipik, atipik, küçük hücreli) ve nöral (paraganglioma) olarak iki gruba ayırmışlardır.<sup>4</sup> Tüm tiplerde benzer şikayetler görülebilir ancak her bir tipin klinik seyri ve dolayısıyla tedavisi farklıdır.<sup>1</sup> 500'den fazla vaka bildirilmiştir ve bunların 300'den fazlası atipik nöroendokrin tümörlerdir.<sup>1</sup> Elektron mikroskopunda larenksin nöroendokrin tümörlerinde hücre içinde membrana bağlı nörosekretuar granüllerin görülmesi tanıya kolaylık sağlar ancak 4 tipin belirlenmesinde yardımcı değildir.<sup>5</sup> Larenksin atipik karsinoid tümörleri nadirdir ve bunlar genellikle anaplastik veya indiferansiye daha az sıklıkla da adenokarsinom ile karışır.<sup>1</sup>

Tipik karsinoid tümörler en az sıklıkta görülür.<sup>1</sup> Genellikle yaşlı kişilerde ve supraglottik kitle şeklindedir, en sık ses kısıklığı şikayeti ile başvururlar.<sup>1</sup> Histolojik olarak, trabeküler patern oluşturan oval yuvarlak nükleuslu küçük hücrelerden oluşurlar; nekroz yoktur ve mitoz 2'den azdır.<sup>1</sup> Soga ve ark. tipik karsinoidi (iyi derecede diferansiye nöroendokrin tümör) olan hastaların %33'ünde Batsakis ve ark. da %30.7'sinde metastaz bulmuşlardır.<sup>1</sup> Bildirilen 5 yıllık yaşam süresi %48'dir.<sup>1</sup> Tedavisi konservatif cerrahidir, yaygın tümörlerde total larenjektomi yapılabilir.<sup>1</sup> Boyun metastazı az olduğundan elektif boyun diseksiyonu gerekli değildir.<sup>1</sup> Kemoterapi ve radyoterapi etkili değildir.<sup>1</sup>

Atipik karsinoid (orta derecede diferansiye nöroendokrin tümörler) en sık görülür (olguların %90).<sup>1</sup> Bizim vakamızda olduğu gibi histolojik olarak, tipik karsinoid göre sitolojik atipi, pleomorfizm ve artmış mitotik aktivite gösteren daha büyük hücreler vardır.<sup>1</sup> Nöroendokrin belirleyiciler pozitifdir ve tanı için mutlaka gereklidir.<sup>1</sup> Ayırıcı tanıda larengeal paraganglioma ve tiroid medüller karsinomu yer alır.<sup>1</sup> Eğer larengeal nöroendokrin tümörde organoid ve psödo-Zellballen patern mevcut ise paraganglioma tanısı alabilir, ancak paragangliomada keratin, EMA,

CEA ve kalsitonin negatiftir.<sup>1</sup> Tiroid medüller karsinomu ise histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri ile larenks nöroendokrin karsinomundan ayrılır.<sup>1</sup> Atipik karsinoid tümörler daha agresif seyirlidir ve kötü prognoza sahiptir.<sup>1</sup> Lokal invazyon yapar, tanı anında boyunda metastatik lenf düğümleri mevcuttur.<sup>1</sup> Larenksin nöroendokrin tümörleri 60-70 yaşlarında sigara içen erkeklerde daha çok görülür.<sup>1</sup> Bizim hastamız da 60 yaşında erkek hastaydı ve 4 aydır sigara içmekteydi. Hastalar genellikle yutma güçlüğü, ses kısıklığı, kulak ağrısı, boğazda takılma hissi ve hemoptizi ile başvururlar.<sup>1</sup> Bizim hastamız ise boyunda şişlik şikayetiyle geldi. Ses kısıklığı, öksürük ve yutma güçlüğü mevcuttu. Literatürde bildirilen 2 hasta dışında sekonder sistemik belirtiler ve yüksek 5-HIAA seviyeleri yoktur.<sup>1</sup> Bu nedenle hastanın semptomları olmadığından 5-HIAA bakılmadı. En sık supraglottiste görülür.<sup>4</sup> Tümör pedinküle, polipoid veya nodüler olabilir. Submukoza kökenlidir, sağlam mukoza ile örtülüdür ama ülser olabilir.<sup>1</sup> Bizim hastamızın lezyonu da supraglottik yerleşimliydi ve nodülerdi.

Soga %66.7 oranında metastaz bulmuştur.<sup>1</sup> Bu tümörlerin yaygın cilt ve cilt altı metastaz yapma özellikleri vardır.<sup>1</sup> Uzun bir remisyon döneminden sonra lokal nüks ve uzak metastaz görülebilir.<sup>1</sup> Vakaların %22'sinde ağrılı deri lezyonları şeklinde görülen uzak metastaz atipik karsinoidlerin (orta derecede diferansiye nöroendokrin tümörler) bir özelliğidir.<sup>1,6</sup> Diğer metastaz yerleri akciğer, kemik, karaciğer, kalp, beyin, plevra ve peritondur.<sup>1</sup> Bizim vakamızda da tanı anında boyun, akciğer ve kemik metastazları vardı. Ölüm genellikle uzak metastaz nedeniyledir.<sup>1</sup> Woodruff ve Senie 5 ve 10 yıllık yaşam sürelerini sırasıyla %48 ve %30 olarak bildirmiştir.<sup>1</sup> 4 hastada karsinoid sendrom bildirilmiştir.<sup>1</sup> Larenksin atipik karsinoid tümöründe (orta derecede diferansiye nöroendokrin tümör) tedavi supraglottik larenjektomi büyük tümörlerde total larenjektomidir.<sup>1,4</sup> N0 boyunda bilateral selektif boyun diseksiyonu (level II-IV,IIB korunarak), fikse olmayan lenf nodu varsa bilateral lateral boyun diseksiyonu yapılır.<sup>1,4</sup> Boyun

metastazı varsa uygun tedavi radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonudur.<sup>1,4</sup> Radyoterapi ve kemoterapiye cevap az olduğundan bu tedavilerin metastaz dışında kullanımı tartışmalıdır.<sup>1</sup> Gillenwater ve ark. birkaç hastada radyoterapi ve kemoterapinin başarılı olduğunu bildirmiştir.<sup>1</sup> Hastamızda akciğer ve kemik metastazı olması nedeniyle cisplatin, etoposide, zoledronik asit kemoterapisi ve palyatif radyoterapi planlandı.

Larenksin küçük hücreli karsinomu (kötü diferansiyasyonlu nöroendokrin tümörü) akciğerdeki küçük hücreli karsinomu ile benzer özellikler gösterir.<sup>1</sup> Histolojik olarak, kordonlar ve şeritler oluşturan hiperkromatik nükleuslu dar sitoplazmalı hücreler vardır, tümör hücreleri sık ve atipik mitoz ile yaygın nekroz içerir.<sup>1</sup> Erken metastaz sıktır ve %90'dan fazla hastada metastaz görülür.<sup>1</sup> En sık boyun, karaciğer, akciğer, kemik, beyin, kemik iliğine metastaz yapar.<sup>1</sup> Küçük hücreli nöroendokrin karsinom kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir.<sup>1,4</sup> Çeşitli paraneoplastik sendromlar (Schwartz-Bartter, Eaton-Lambert, Cushing sendromu) görülebilir.<sup>1</sup> Bu tümörün prognozu kötüdür ve 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %16 ve %5'tir ve bu oranlar tümör büyüklüğüyle orantılı değildir.<sup>1</sup>

Paraganglioma benignidir.<sup>1</sup> Kadınlarda sık görülür, kadın-erkek oranı 1:3'tür.<sup>1</sup> Sadece 1 vakada tanı

aldıktan 16 yıl sonra lomber vertebra metastazı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Tedavisi cerrahidir.<sup>1</sup> Larenks paragangliomaları supraglottik submukozal kitlelerdir ve modifiye lateral faringotomi ile tedavi edilir.<sup>1,4</sup> İleri evre larenks paragangliomasında CO<sub>2</sub> lazer ile tedavi edilmiş bir vaka da bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Nöroendokrin tümörler larenksin nadir görülen, ancak agresiflikleriyle bilinen tümörleridir. Bu nedenle tanı anında özellikle uzak sistemde metastazlar saptanan olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereklidir. Tedavide konservatif davranılmalı, radyoterapi ve kemoterapi düşünülmemelidir.

#### Kaynaklar

1. **Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A.** Neuroendocrine neoplasms of the larynx: advances in identification, understanding, and management. *Oral Oncol* 2006; 42: 770-88.
2. **Alujevic A, Juric G, Separovic R, Kruslin B.** Unusual features of metastatic atypical carcinoid of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 318-21.
3. **Kim KM, Choi EC, Hong WP, Jeong HJ.** Primary carcinoid tumor of larynx. *Yonsei Medical Journal* 1989; 30: 193-7.
4. **Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, Gnepp DR, Milroy CM.** A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 827-34.
5. **Shemen I, Petratos P, Patel S, Horowitz L.** Infiltrating, moderately differentiated neuroendocrine tumor of the larynx: a brief report. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 3.
6. **Ereno C, Lopez JI, Sanchez JM.** Atypical carcinoid of larynx: presentation with scalp metastases. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 89-91.

#### Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

#### İletişim Adresi: Dr. Sıdika Deniz Micozkadiođlu

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dadaloglu Mah. 39 Sk. No:6

Yüreğir 01250 ADANA

Tel: +90 (322) 327 27 27

e-posta: denizmicozkadioglu@yahoo.com