

Bölüm 86

PRİMERİ BİLİNMEYEN BOYUN METASTAZLARI

Huri Sultan ÖZBİLEN¹

GİRİŞ

Gerekli incelemeler yapılmasına rağmen prime-ri bulunamayan, boyun bölgesindeki lenfatiklere metastaz saptanan kitleler, primeri bilinmeyen boyun metastazı (PBBM) olarak adlandırılır. Primer tümörün bulunamama nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte tümör boyutunun küçük olması, tümör yerinin diagnostik testlerle erişilebilirliğinin, görüntülenebilmesinin zor olması, tümörün yavaş büyümesi, kanser ortaya çıkmadan önce lenfatik sisteme veya kana kanser hücrelerinin migrasyonu bu nedenlerden olabilir (1).

PBBM tüm baş boyun kanserlerinin %2-4'ü olarak bildirilmiştir (2). Bunlarında üçte ikisi skuamöz hücreli kanserdir (3). Adenokarsinom, anaplastik/andiferansiye tümörler, melanom, tiroid maligniteleri ve lenfoma diğer servikal metastatik hastalık nedenlerindedir (4). Biz de skuamöz hücreli kanser metastazlarına odaklanıp, diğer histolojik tiplerden yeri geldiğinde kısaca bahsedeceğiz.

PBBM'lı hastaların surveyi eskiye kıyasla önemli ölçüde artmıştır. İnsan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkili kanserlerin prevalansının artışı, alkol ve tütünle ilgili baş ve boyun kanserlerine göre prognozunun daha iyi olması ve gelişen tedavi modaliteleri bu artışta en önemli faktörlerdir (5).

KLİNİK

Primeri bilinmeyen boyun metastazı ile gelen has-

tanın kliniği tipik olarak 55-65 yaş arası, alkol ve sigara öyküsü olan erkek hasta şeklindedir. Yalnız bu durumun, insan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkili orofaringeal kanser ile başvuran genç ve sigara içmeyenlerin artmasıyla değişmesi beklenmektedir (6).

Hastalar genellikle boyunda ağrısız, sert, fikse ve antibiyotik tedavisine cevapsız kitle şikayeti ile başvururlar. Başvuru anında hastanın büyümüş lenf nodu en sık level 2, ardından level 3'te izlenir. Bilateral görülme oranının %10'dan daha az olduğu bildirilmiştir. Klinik N klasifikasyonu sıklıkla N2a, N2b, N2c'dir. Lenf nodunun ortalama büyüklüğü 3.5 ile 5 cm arasındadır. Kitlenin ortaya çıkışı ile tanı konulma arasında geçen süre ortalama 2 ila 5 ay arasındadır (3).

Hastanın semptomları ile primer lezyon yeri ilişkili olabileceğinden, dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Tablo 1'de hastanın başvuru semptomları ve olası primer lokalizasyonu gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların başvuru semptomları ve olası primer lokalizasyonları

Semptom	Primer lezyon lokalizasyonu
Nazal obstrüksiyon, epistaksis, otitis media	Nazofarinks
odinofaji, disfaji	Orofarinks, ösefagus, larinks
disfoni	Larinks
otalji	Tonsil, dil kökü, supraglottik alan, hipofarinks
Disartri, trismus	Oral kavite, orofarinks

¹ Operatör Doktor Muş Devlet Hastanesi KBB kliniği huriozbilin@gmail.com

Tablo 3: Primeri bilinmeyen boyun metastazlarında prognozu etkileyen faktörler

Olumlu faktörler	Olumsuz faktörler
Squamöz hücreli kanser (undiferansiyel tm)	Adenokanser-melanom
N1 evre boyun	N2-3 evre boyun
Primerin ortaya çıkmaması	Supraklavikuler lenf nodu
Primerin tiroid olması	Primerin nazofarinks veya tonsil oluşu
HPV varlığı *	Büyük fikse lenf nodu
P16-p53 ekspresyonu	İnsizyonel-eksizyonel biyopsi öyküsü

*HPV pozitif tümörler, HPV negatif tümörlere oranla radyasyona daha duyarlıdır(26).

Tek bir tedavi yaklaşımından söz etmek mümkün olmadığı için hastanın klinik durumuna göre tedavi şekli kişiselleştirilebilir.

Prognoz

Prognoza etki eden pek çok faktör vardır. Bunlar metastatik kitlenin ve primerin lokalizasyonu, histolojik tanı, lenf nodu evresidir. Prognozu etkileyen faktörler tablo 3 te gösterilmiştir (29).

SONUÇ

Primeri bilinmeyen boyun metastazlarında tanı 4 adımda konulmaktadır. İlki; hikaye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleridir. İkinci adımda; metastazın histolojisinin belirlenmesi için İİAB, non diagnostik biyopsi sonucu geldiğinde ise İİAB tekrarı, kor ya da eksizyonel biyopsidir. Yine immunohistokimyasal çalışmalar ile tümörün doku karakteristiği belirlenebilir. Üçüncü adım; genel anestezi altında panendoskopi ve tonsillektomi ile şüpheli alanlardan direk biyopsi alınmasıdır. Dördüncü adım; moleküler çalışmalardır. Tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gereken noktalar ise ilk olarak primeri bulunamayan servikal kitlelerde boyundaki hastalığın kontrol altına alınması hasta için önemli ve oldukça yararlıdır. PBBM olan hastalarda primeri bilinen baş boyun skuamöz hücreli kanserli hastalara oranla metakron ikincil primer tümör gelişme olasılığı daha yüksektir. Boynun 5 bölgesi nadiren risk altındadır; bu nedenle tercih edilen yöntem sıklıkla selektif boyun diseksiyonudur. Yine HPV pozitif tümörler HPV negatif tümörlere oranla radyasyona daha duyarlıdır. Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) nin yan etkileri nisbeten az olmasının yanında diğer RT yöntemlerine kıyasla daha etkilidir.

Anahtar kelimeler: primeri bilinmeyen tümörler; servikal lenf nodu metastazı; panendoskopi; baş boyun kanserleri; skuamöz hücreli kanser

Kaynaklar

- Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119:2348-54
- Waltonen JD, Ozer E, Hall NC. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(10): 1024-1029.
- Strojan P, Ferlito A, Medina JE. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013;35:123-32.
- NCCN 2019 Guidelines
- Psyrrri A, Rampias T, Vermorken JB et al. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;2101-15.
- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS et al. The "New" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;12-7.
- Aslani M, Sultanem K, Voung Tet al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29:585-90.
- Ligey A, Gentil J, Créhange G et al. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 2009;93:483-7.
- Boscolo-Rizzo P, Da Mosto MC, Gava A et al. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: analysis of 82 cases. *ORL; J Oto-Rhino-Laryngol Related Specialties* 2006;68:189-94.
- Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2007;35:798-805.
- Yap YY, Hassan S, Chan M et al. Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyn-

- geal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jun;136(6):986-91.
12. Mydlarz WK, Liu J, Blanco R et al. Transcervical ultrasound identifies primary tumor site of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151(6): 1090-1092.
 13. Goldenberg D, Begum S, Westra WH et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008;30:898–903.
 14. de Bree R. The real additional value of FDG-PET in detecting the occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastases of unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Nov;267(11):1653-5. doi: 10.1007/s00405-010-1372-2.
 15. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757–65.
 16. Arosio AD, Pignataro L, Gaini RM. Neck lymph node metastases from unknown primary. *Cancer Treat Rev.* 2017 Feb;53:1-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.014
 17. Di Maio P, Iocca O, De Virgilio et al. A Role of palatine tonsillectomy in the diagnostic workup of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019 Apr;41(4):1112-1121. doi: 10.1002/hed.25522.
 18. Köybaşıoğlu A. 2018. Primeri bilinmeyen boyun kanserleri. *Metin Önerci, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları içinde (s 197-203).* Ankara: Güneş Tıp Kitabevi
 19. Karni RJ, Rich JT, Sinha P et al. Transoral laser microsurgery: a new approach for unknown primaries of the head and neck. *Laryngoscope.* 2011;121:1194-1201
 20. Park JM, Jung CK, Choi YJ, et al. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2010;41:431–437.
 21. Bishop JA, Ma XJ, Wang H et al. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(12): 1874- 1882.
 22. Masaki T, Katada C, Nakayama M et al. Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis. *Auris Nasus Larynx.* 2012 Oct;39(5):502-6. doi: 10.1016/j.anl.2012.01.007
 23. Aslan İ. 2017. Primeri bilinmeyen boyun metastazlarına yaklaşım. *Metin Önerci, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisinde güncel yaklaşım içinde (s 55-58).* Ankara: Hacettepe hastaneleri basımevi
 24. Martin JM, Galloway TJ Evaluation and management of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Surg oncol clin N Am* 2015 Jul;24(3):579-91.
 25. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2009;11:340–8.
 26. Strojanc P, Ferlito A, Langendijk JA et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck* 2013;35:286–93.
 27. Wallace A, Richards GM, Harari PM et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site *Am J Otolaryngol.* 2011 Jul-Aug;32(4):286-90. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.05.004.
 28. Strojanc P, Anicic A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol* 1998;49:33–40.
 29. Başal Y, Eryılmaz Aylin. Primeri bilinmeyen boyun metastazlarına güncel yaklaşım. *Van tıp dergisi.* 201623(3): 294-300