

Tiroid Bezi Metastazı Gösteren Pankreasın Nöroendokrin Tümörü Tanılı Bir Olgu

METASTASIS TO THYROID GLAND IN A PATIENT DIAGNOSED WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR: SCIENTIFIC LETTER

Dr. Şerif YILMAZ,^a Dr. Mehmet DURSUN,^a Dr. Fikri CANORUÇ,^a Dr. Kadim BAYAN,^a
Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN,^b Dr. M. Ali KAPLAN^c

^aGastroenteroloji BD, ^bOnkoloji BD, ^cİç Hastalıkları AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

Pankreas kanseri, gittikçe artan sıklıkta karşılaşılan ve patogenezi gizemini koruyan öldürücü bir sağlık problemidir. Pankreas malign neoplazmalarının %95'i bezin ekzokrin komponentinden (duktal ve asiner hücreler) meydana gelir ve adenokarsinomla uyumlu özellikler sergiler. Endokrin neoplazmalar pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturur.¹ Bunlar, tümör tarafından salgılanan hormonlara bağlı ortaya çıkan klinik sendromlara göre 'fonksiyonel' ve 'fonksiyonel olmayan' olarak 2'ye ayrılır. Fonksiyonel olmayan tümörler, pankreasın endokrin tümörleri (PET)'nin yaklaşık üçte birini oluşturur. Geleneksel anlamda fonksiyonel olmayan tümörlerdeki daha kötü prognoz, klinik belirti gelişmesine bağlı geç tanı ve sonuçta metastazların oluşmasına bağlanmaktadır.² Bu yazıda akciğere, oldukça nadir bir lokalizasyon olan tiroid bezine ve nihayetinde beyine metastaz gösteren, dramatik seyirli bir pankreas nöroendokrin tümör olgusunu sunmaktayız.

Yetmiş yaşında erkek, memur emeklisi bir hasta tarafımızdan 2004 yılı başlarında görüldü. Temel şikayeti karın ağrısı, kilo kaybı ve vücudunda sararma idi. Son 6 aydır müphem olan karın

ağrısı epigastrik bölgeye yerleşik, yemeklerden sonra artan ve bele yansıyan karakterdeymiş. Hasta son 2 ayda yaklaşık 10 kg kadar zayıflamış. Aynı dönemde gittikçe artan sarılık şikayeti eklenmiş. Hastada terleme, çarpıntı, yüzde kızarma atakları veya ishal bulunmamaktadır. Yirmi beş yıldır haftada 1-2 kadeh alkol tüketimi olan hastada sigara alışkanlığı bulunmamaktadır. Fizik bakışında genel durumu iyi, cilt sararmış, konjonktivalar soluk, skleralar ikterik, derin palpasyonla epigastriumda hassasiyet vardı. Laboratuvar bulgularında hematokrit %33, MCV 76 fL, eritrosit sedimentasyon hızı saatte 15 mm, açlık kan glukozu 108 mg/dL, total bilirubin 13 mg/dL, direkt bilirubin 11 mg/dL, ALP: 450 U/L, SGOT: 97 U/L, SGPT: 258 U/L, LDH: 434 U/L, idrarda bilirubin pozitif idi. Hepatotrop virüsler için serum markerleri negatif, C-reaktif protein: 128 mg/L, CA19-9: 365 U/mL, CA125: 88 U/mL, CEA 3 ng/mL idi. Serum kalsiyum, potasyum, klor, sodyum, gastrin, parathormon, kalsitonin, prolaktin, insülin, kortizol, kortikotropin, growth hormon ve beta-hCG düzeyleri normal sınırlardaydı. Posteroanterior akciğer grafisinde sol akciğer üst bölgede lokalize en büyüğü 4 x 2 cm boyutlarında düzgün sınırlı kalsifikasyonla uyumlu multipl homojen opasiteler (plevral plaklar); sağ akciğer orta zonda lokalize öncelikle 10 x 7 cm boyutunda homojen opasite izlendi (Resim 1). Batın USG'sinde karaciğer normal boyutta, intrahepatik safra yolları ve kole-

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2005

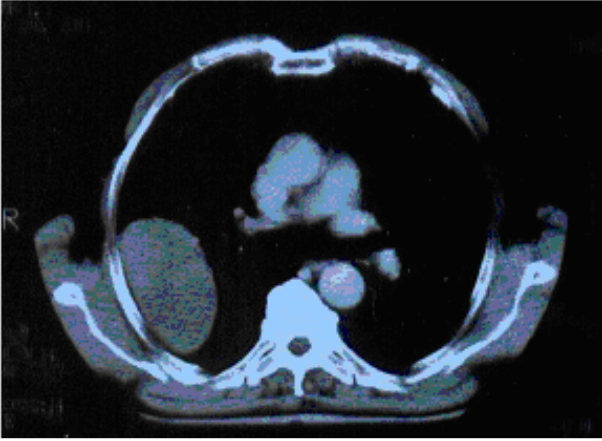
Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Şerif YILMAZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji AD,
drserif@dicle.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Tamı anında akciğerdeki kitle.



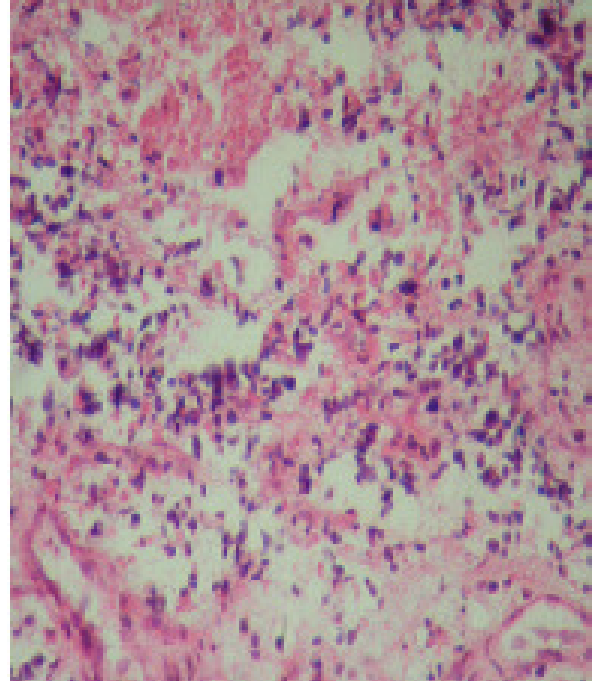
Resim 2. Torakal bilgisayarlı tomografide akciğerdeki kitle.



Resim 3. Abdominal bilgisayarlı tomografide pankreatik kitle.

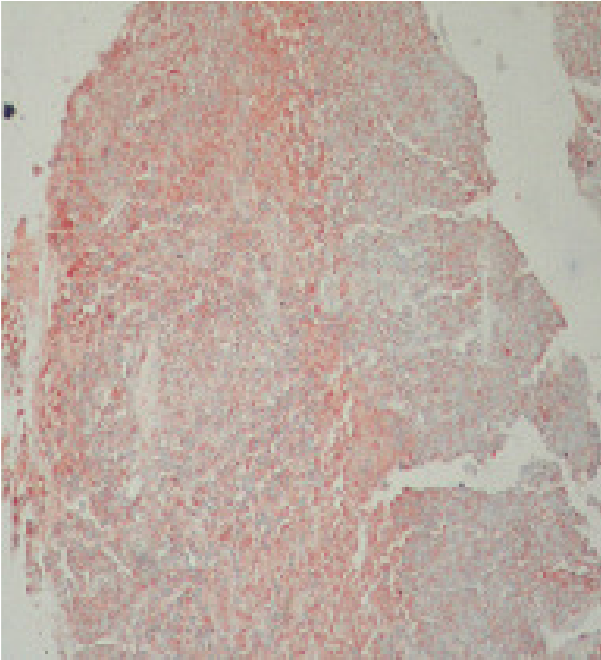
dok geniş, pankreas başı lokalizasyonuna uyan bölgede 55 mm çapında lobüle kontürlü düşük heterojen ekolu solid kitle lezyonu izlendi.

Wirsung kanalı da genişti. Peripankreatik alanda en büyüğü 2.5 cm büyümüş lenf bezleri vardı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özellik yoktu. Toraks BT'sinde sol tiroid bezi inferiorunda 2 cm çapında solid kitle izlendi (Resim 2). Sağ akciğer üst lob posterior segment ile sağ alt lob superior segment lokalizasyonunda solid, 9 x 5 cm çapında kitle lezyonu izlendi. Batın BT'sinde koledok ve intrahepatik safra yolları geniş, pankreas kanalı dilate, pankreas başı lokalizasyonunda korpuse uzanım gösteren 6 cm boyutunda lobüle kontürlü heterojen kontrastlanma gösteren solid kitle lezyonu izlendi (Resim 3). Lezyon superior mezenterik veni sarmış, duodenal ans ile arasındaki sınır ayırt edilememiştir. Peripankreatik multipl lenfadenomegaliler izlendi. USG eşliğinde pankreas başındaki kitleden alınan ince iğne aspirasyonu malignite yönünden şüpheli olarak değerlendirildi. Yapılan bronkoskopik incelemede endobronşiyal patolojiye rastlanmadı. Pankreas ve akciğerdeki kitlelerden BT eşliğinde biyopsiler alındı. Her iki biyopsi sonucu malign küçük-yuvarlak hücreli, high grade tümör olarak değerlendirildi (Resim 4).

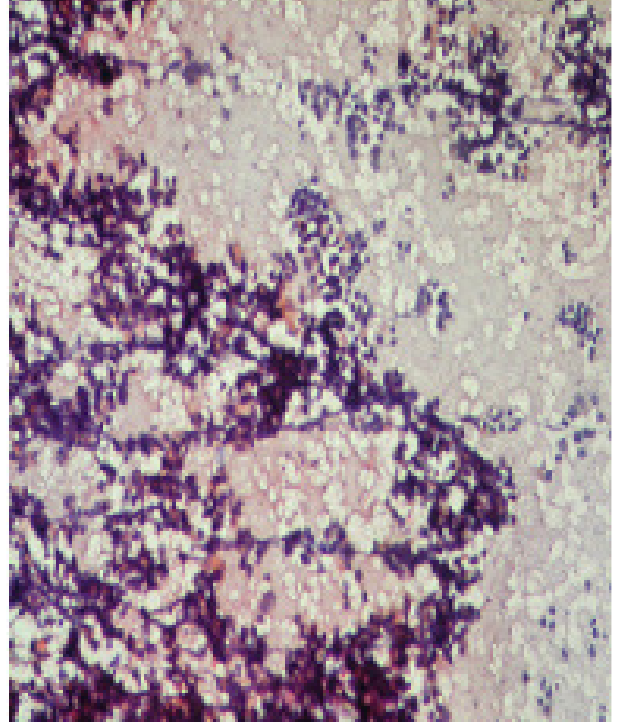


Resim 4. Pankreastaki kitle biyopsisi: Çoğu nekrotik alan içinde küçük hücreli karsinom görünümü (x200 HE).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda sitokeratin, epitelyal membran antijen, S100, vimentin, desmin, sinaptofizin, lökosit common antijen ve PAS ile boyanma negatif; chromogranin, nöron spesifik enolaz ve CD99 ile kuvvetli pozitif boyanma izlendi (Resim 5). Bu bulgular ışığında malign, high grade, küçük hücreli, nöroendokrin tümör tanısı konuldu. Tiroid bezindeki kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi de benzer histopatolojik bulguları yansıtmaktaydı (Resim 6). Tüm vücut kemik sintigrafisi normal idi. Hastaya bu bulgular sonucunda Cisplatin ve Etoposid kombinasyonundan oluşan kemoterapi başlandı. İlk kürden hemen sonra akciğer ve pankreastaki kitlede anlamlı küçülme izlendi. Dördüncü kürden sonra CA19-9 değeri 29 U/mL'ye düştü; akciğer, pankreas ve tiroiddeki kitleler tamamen kayboldu. Sonrasında parenteral kemoterapiyi kabul etmediği için, oral etoposide (günde 2 kez 50 mg tb) ile idame tedavisi verildi. Klinik olarak da oldukça düzelen hastada, idame kemoterapiyi kestikten 1 ay sonra CA19-9 değeri 379 U/mL'ye yükseldi. Aynı zamanlı batın USG'de patolojiye rastlanmadı



Resim 5. Akciğerdeki kitleden alınan biyopside immünohistokimyasal boyama ile pozitif Nöron-spesifik enolaz görünümü (x200).



Resim 6. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde küçük hücreli karsinom metastazi görünümü (x200 HE).

ancak, sol hemipleji geçiren hastaya çekilen kranial tomografide metastatik kitle imajları izlendi. Hemen ardından intrakranial radyoterapi uygulanmasına rağmen, izleminin 8. ayında kaybedildi.

Normal pankreasta 3 tip hücre bulunur: Bunların %80'ini asiner hücreler, %10-15'ini duktal hücreler ve %1-2'sini de endokrin (adacık) hücreler oluşturur. Egemen kanser tipi ilk 2 hücre tipinden kaynaklanırken, endokrin tümörler oldukça nadir olup, tüm pankreas kanserlerinin %1'ini oluştururlar. Pankreasın endokrin tümörleri, çoğunlukla sporadiktirler, ancak multipl endokrin neoplazi Tip 1 (MEN-1) veya von Hippel-Lindau sendromlarının bir parçası olabilmektedir.³ MEN-1'in komponentlerini paratiroid adenomu, enteropankreatik endokrin tümörler ve hipofiz tümörleri oluşturur ve daha genç yaşlarda belirir. Hastamız normal serum kalsiyum, parathormon ve prolaktin düzeylerine sahip olup, yaşı oldukça ileri idi. Bu verilerle sporadik tümör gurubuna girmektedir. Ayrıca temel bir sorun da, aynı anda saptadığımız 2 majör tümörden hangisinin öncü, hangisinin metastaz olduğu konusu idi. Pankreasın primer

küçük hücreli karsinomu oldukça nadirdir. High grade nöroendokrin tümörlerin akciğer metastazı durumunda, ayırıcı tanıda küçük hücreli akciğer karsinomu da düşünölmelidir. Hastadaki küçük hücreli nöroendokrin tümörün pankreas veya akciğer ayrımında, tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) marker boyasından yararlanılmaktadır.⁴ Bu faktör akciğer markeri olarak ön görölmekte olup, pankreasta negatiftir. İki antiteyi ayıracak tam doğru bir yöntem yoktur. Bunun yanında klinik prezentasyon da ayırıcıda önemlidir ve hasta bize tıkanma ikteri primer yakınımasıyla başvurmuştu. Pankreasa metastazlar difüz ve önemli bir oranda da soliter iken, en sık metastaz yine akciğerlerden olmaktadır.^{5,6} Ayrıca küçük hücreli akciğer karsinomunun genellikle santral yerleştiği bilinmelidir. Yerleşim durumu, tümörün primerinin pankreas olduğunu çağrıştırabilir. Bu metastatik olguda sonuç tedavi kararı küçük hücreli akciğer kanserinde önerildiği gibi kombinasyon kemoterapisi verilmiş olup, ayırıcıdaki karışıklığa rağmen yaklaşım doğrudur.

Daha önce PET'lerin geleneksel anlamda fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan olmak üzere 2'ye ayrıldığı belirtilmişti. Fonksiyonel PET'lerin prototipini insülinomalar oluşturur ve bunlar fonksiyonel olmayan PET'lere oranla daha benign bir seyire sahiptirler. Fonksiyonel tümörler de sıklıkla birden fazla hormon salgırlarlar. Fonksiyonel olmayan tümörler sıklıkla büyük (>5 cm) olup, pankreas başına lokalizedirler. Hastamızda diyare, kızarıklık, dermatit, akromegali, hipoglisemi, hiperkalsemi yokluğu ve normal hormon profilleri yanında tümör lokalizasyonu ve çapındaki büyüklük, fonksiyonel olmayan PET tanısını desteklemekteydi. Pankreatik polipeptid salgılayan tümörler ve nörotensin salgılayan nörotensinomalar da non-sekretuar PET'leri gibi kesin bir klinik sendroma neden olmazlar.^{7,8} Bu anlamda, fonksiyonel olmayan endokrin pankreas tümörleri, hormon salgılamayan veya hormon salınımına rağmen belirgin klinik sendroma neden olmayan tümörleri kapsamaktadır.⁹

Fonksiyonel olmayan tümörlerin %90'ı, gastrinomaların %60'ı malign iken, insülinomaların %90'ı benign seyire sahiptir. Aynı zamanda fonk-

siyonel olmayan PET'lerin %60'ı tanı anında metastaz yapmıştır. Bu tümörlerde asıl metastaz alanları bölgesel lenf nodları, karaciğer ve kemiklerdir. Akciğerler, mediastinum, periton ve beyin daha nadir tutulabilen bölgelerdir.¹⁰ Hastamızda lenf nodu tutulumu vardı. Karaciğer ve kemikte makroskobik metastaz yoktu. Ayrıca akciğer ve daha sonrasında da saptadığımız beyin metastazları vardı. Başlangıçta nörolojik sekeli olmayan hastada, nadir metastaz alanı olarak bildiğimiz beyin bölgesine yönelik görüntüleme yöntemi rutin önerilmediğinden dolayı tomografi çekmedik.⁴ Bunun yanında oldukça nadir bir bulgu olan tiroid bezi metastazı varlığı da ilginç bir noktaydı. Tiroid metastazı tanısında uygulanabilen diğer yöntemler arasında, tru-cut biyopsi ve cerrahi (total veya subtotal tiroidektomi veya lobektomi) vardır. Ancak, hastamızdaki özel durum ince iğne aspirasyonu dışındaki yaklaşımları zora sokmaktaydı. Tiroid bezine en sık metastaz yapan tümörler başta renal hücreli karsinom olmak üzere, meme, akciğer, melanom, kolon ve larenks olarak bildirilmektedir.¹¹ Bu bezin metastazları özellikle interstisyel tutulum şekli veya multipl odaklar şeklinde beklenirken, nadiren de olsa tek kitle şeklinde görülebilmektedir. Bizim hastamızda tiroid bezinde tek kitle vardı ve bu durum ona özellik katmaktaydı. Tiroid bezi metastazının medüller tiroid karsinomundan ayrılması tedavi seçeneği yaklaşımı bakımından önemlidir. Hastamızda zeminde pankreas ve akciğer odakları ve sitolojide küçük hücreli kanser metastazıyla uyumlu görüntü vardı, amiloid negatifti ve serum kalsitonin düzeyi normaldi.

Bu küçük hücreli nöroendokrin tümörde, başlangıçta ana tedavinin mümkün olabilen her aşamada cerrahi olduğu belirtilmekle birlikte, sonraları kemoterapinin önemi ön plana çıkmıştır. Pulmoner küçük hücreli karsinoma benzerliğinden dolayı metastazı olan tüm hastalarda kemoterapi ana tedavidir. Bu yöntemle ek olarak sitoredüktif cerrahi, hepatik arteriyel embolizasyon veya kemoembolizasyon, interferon alfa, somatostatin analogları ve karaciğer transplantasyonu uygulanabilmektedir. Yeni serilerde yeni tedavi stratejileri arasında tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar yer almakta, çok değişken reseptör eks-

presyon şekli nedeniyle tüm hastaların bireysel reseptör ekspresyonlarının belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.¹² Hastamız pankreasın high grade nöroendokrin tümörü olması nedeniyle bir kemoterapi adayı olarak durmaktaydı. İlerlemiş PET olgularında streptozosin-doksorubisin kombinasyonu pek başarılı değildir.¹³ Beyin metastazlarının tedavisinde de seçenek olarak sunulan Cisplatin-Etoposide kombinasyonuna çok dramatik yanıt aldık. Var olan tüm kitleleri kaybıldı. Oral etoposid idamesinin kesildiği 1 ay içinde gelişen nörolojik bulgular doğrultusunda yapılan değerlendirmede beyin metastazı olduğu saptandı. Hemen sonrasında, intrakranial radyoterapi seansına rağmen, izleminin 8. ayında kaybedildi. Normal şartlarda solid organ tümörlerinin beyin metastazlarında, -korunmuş kan-beyin bariyeri nedeniyle- kemoterapinin başarısız olduğu bildirilmektedir.¹⁴ Buna karşın yüksek doz veya radyoterapi ile kombine yaklaşımların ümit vaat ettiği belirtilmektedir. Pankreas adenokarsinomuna oranla görece daha iyi prognoza sahip PET'lerinde 5 yıllık sağkalım oranı fonksiyonel olmayan tümörlerde %42 olarak bildirilmektedir. Fonksiyonel olmayan tümörlerin bu bağlamda, fonksiyonel olanlara oranla daha anaplastik doğaya sahip oldukları ileri sürülmüştür. Hastamızdaki bu agresif seyir anaplastik patern ile açıklanabilir.

Sonuç olarak şunları söyleyebiliriz:

1. Pankreasın high grade küçük hücreli nöroendokrin tümörleri, akciğerin küçük hücreli karsinomu ile karışmaktadır ve ayrımları zordur.
2. Böyle tümörlerde, akciğerin küçük hücreli tümörü referans alınarak kombinasyon kemoterapileri verilmelidir.
3. Metastazlı olgularda beyin metastazı olasılığı göz ardı edilmeyip, tarama için nörolojik sekel varlığı beklenmeyebilir.
4. PET'lerinde tiroid bezine metastaz oldukça nadir olup, bu olgu iyi bir örnek oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. *Tumors of the Pancreas*. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.
2. Madeira I, Terris B, Voss M, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43:422-7.
3. Gumbs AA, Bassi C, Moore PS, et al. Overexpression of the Sm-like proto-oncogene in primary and metastatic pancreatic endocrine tumors. *JOP* 2002;3: 109-15.
4. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: A review. *J Clin Oncol* 2004;22:2730-9.
5. Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: Clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int* 2001;51:686-90.
6. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: An analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444:527-35.
7. O'Dorisio TM, Vinik AI. Pancreatic polypeptide and mixed peptide-producing tumors of the gastrointestinal tract. In: Cohen S, Soloway RD, eds. *Hormone-Producing Tumors of the Gastrointestinal Tract*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1985. p.117.
8. Soga J, Yakuwa Y. Pancreatic polypeptide (PP)-producing tumors (PPomas): A review of the literature and statistical analysis of 58 cases. *J Hepatol Biliary Pancreat Surg* 1994;1:556-61.
9. Fraker DL, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. In: DeVita VT, Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.1678-89.
10. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP, et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001;74:1065-70.
11. Wood K, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: The Royal Marsden experience. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:583-8.
12. Fjallskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, Eriksson BK, Janson ET. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9: 1469-73.
13. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27:485-8.
14. Buckner JC. The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1991;10:335-41.