

Renal Hücreli Karsinom, Tiroid ve Parotis Bezi Metastazı: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Yüksel KÜÇÜKZEYBEK*, Gürbüz GÖRÜMLÜ*,ERCÜMENT CENGİZ*, BURÇAK KARACA*,
ÇİĞDEM ERTEN*, M. Kemal GÜL*, Yeşim ERTAN**, BÜLENT KARABULUT*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Renal hücreli karsinom bütün kanserlerin % 2 sini oluşturur. Renal hücreli karsinom tanılı olgularda beklenmedik organ ve doku metastazları saptanabilmektedir. Von Hippel Lindau hastalığı tanısı olanlarda renal hücreli karsinom tanısı konulabilmektedir. Literatürde değerlendirildiğinde, tiroid ve parotis metastazı birlikteliği saptanmamıştır. Bu olgu sunumunda, klinik olarak Von Hippel Lindau hastalığı tanısı düşünülen bilateral renal hücreli karsinom tanısı alan ve tiroid ve parotis bezi metastazı birlikteliği olan olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, Tiroid bezi metastazı, Parotis bezi metastazı, Von hippel Lindau hastalığı

ABSTRACT

Renal Cell carcinoma with metastases to Thyroid Gland and Parotid Gland: A Case report and Review of the Literature

Renal cell cancer accounts for 2% of all cancers. Unexpected tissue and organ metastases can be detected in patients with renal cell cancer. Renal cell cancer can be diagnosed in patients with Von Hippel Lindau(VHL) disease. In the literature there is no report of synchronous parotid gland metastases and thyroid gland metastases in same patient. In this case report, a rare case of clinically considered VHL disease with bilateral renal cell carcinoma and synchronous thyroid gland and parotid gland metastases is described.

Key Words: Renal cell carcinoma, Thyroid gland metastases, Parotid gland metastases, Von Hippel Lindau disease

GİRİŞ

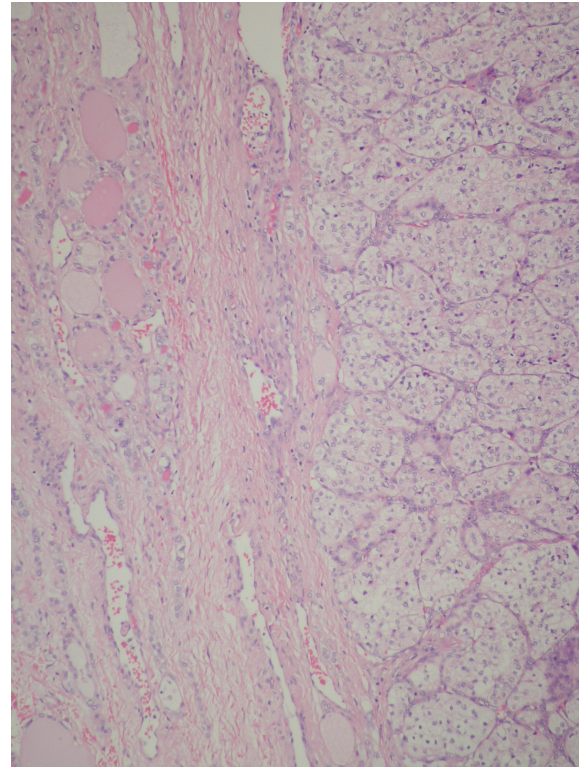
Renal hücreli karsinom (RHK), bütün kanserlerin %2'sini, malign böbrek tümörlerinin ise %80-85'ini oluşturur. RHK, erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık iki kat fazla görülmektedir. Genel olarak hastalar 40 yaşın üzerindedir (1). Kabul gören risk faktörleri sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, petrol ürünlerine maruziyet, ağır metal ve asbest maruziyetidir (2-5). Von Hippel Lindau (VHL) hastalığı ailesel multipl kanser sendromudur. RHK, renal kistler, retinal hemanjioma, serebellar hemanjioblastoma, feokromasitoma, pankreatik karsinoma ve pankreatik kistlerle karakterizedir. VHL hastalığında renal kistler sıklıkla bilateral ve malign tümör içerebilir. RHK, VHL hastalarında yaklaşık %20-40 oranında görülür (6).

Bu olgu sunumunda VHL hastalığı tanısı düşünülen RHK tanılı, tiroid bezi ve parotis bezi metastazı saptanan bir olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

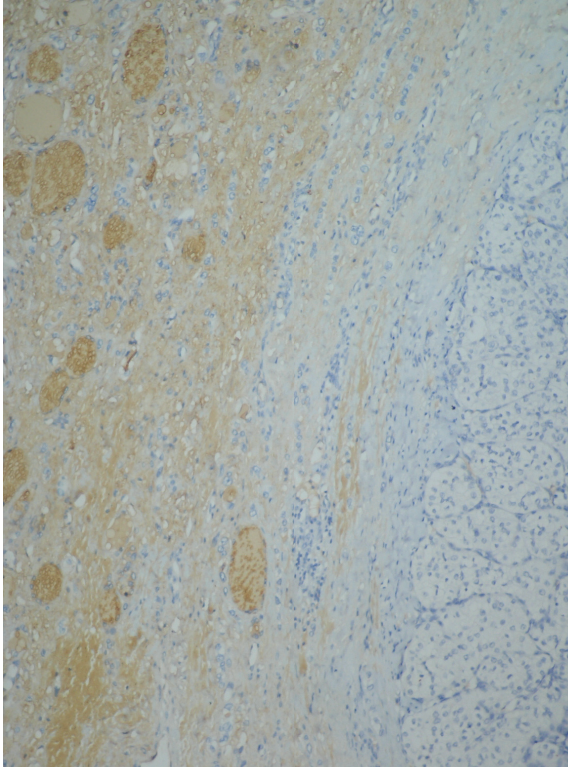
OLGU

50 yaşında kadın hastaya karın ağrısı nedeniyle yapılan tüm batın bilgisayarlı tomografi tetkikinde sağ böbrek üst polde yaklaşık 7 x 6 x 6 cm boyutunda nekrotik alanlar içeren, heterojen kitle ve pankreas başında 4 cm'lik kistik oluşum saptanarak nisan 1999 da sağ radikal nefrektomi operasyonu uygulandı. Operasyon materyalinin makroskopik incelemesinde 6 cm çaplı tümöral kitle ve çevre böbrek dokusunda kortekse dağılmış, çoğu dış yüzde gözlenebilen en büyüğü 1,5 cm çapında 16 adet kistik yapı tespit edildi. Histopatolojik tanı, multifokal böbrek hücreli karsinom (berrak hücreli) olarak konuldu. Nefrektomi materyalinde, 2 ayrı tümör alanı tespit edildi. Büyük tümörün çapı 6 cm ve küçük tümörün çapı 0.2 cm olarak saptandı. Her iki tümörün, aynı histopatolojik özelliklere sahip olduğu görüldü. Tümörün multifokal olması ve beraberindeki atipik ve basit kistik lezyonların bulunması nedeniyle VHL sendromundaki böbrek bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bu bulguları ile hasta izleme alındı. Ocak 2000'de sol böbrekte tümöral kitle saptanan hastaya tümör eksizyonu operasyonu uygulandı. Sol böbrekten elde edilen eksizyon materyalinin de patolojik tanısı böbrek hücreli karsinom (berrak hücreli) idi. İzlemine devam edilen

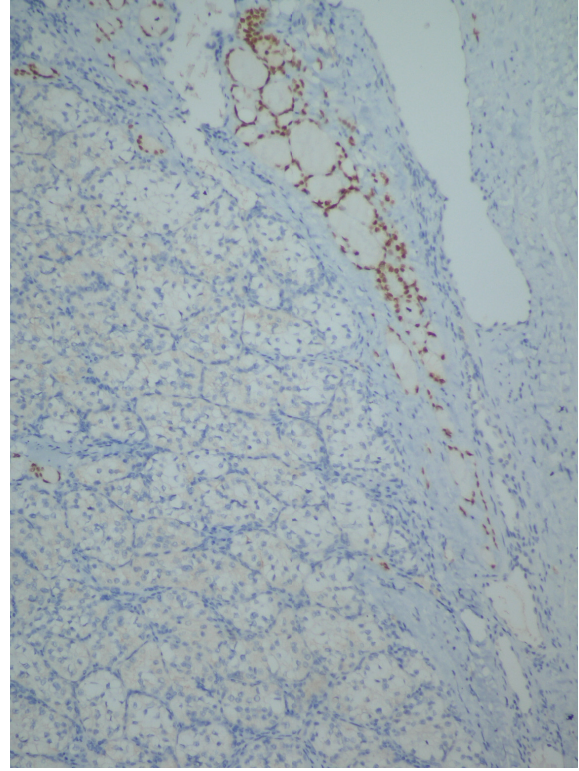
hastanın, boyun sol üst bölümünde saptanan dolgunluk nedeni ile Nisan 2005'te çekilen nazofarinks manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde, sol parotis bezi yüzeyel ve derin lob arasında kitle lezyonu, tiroid sol lobda trakea ve larinksi sağa iten heterojen genişleme saptandı. Mayıs 2005'te yapılan boyun bilgisayarlı tomografi tetkikinde tiroid sol lobda daha belirgin olmak üzere belirgin büyüme ve heterojenite, istmus ve sol lobdaki büyüme nedeniyle trakeanın orta hattın sağa deplase olduğu belirlendi. Mayıs 2005'te yapılan boyun ultrasonografi tetkikinde, sağ lobda 8 mm ve 35 x 30 x 15 mm boyutlu hipoeoik nodüller ve sol lobu tama yakın kaplayan 75 x 50 x 30 mm boyutlu hipoeoik nodül saptandı. Doppler ultrasonografik incelemede tüm nodüller hipervasküler idi. Parotis bezlerinin değerlendirmesinde heriki parotis yüzeyel lob alt yarılarında, arkada yerleşik sağda 5 mm çaplı yuvarlak şekilli, solda ise 27 x 15 mm boyutlu oval şekilli birer adet belirgin hipoeoik solid yer kaplayan oluşum tespit edildi. Hastaya tiroid nodüllerine yönelik ince iğne aspirasyon biopsisi, ardından da total tiroidektomi operasyonu uygulandı. Histopatolojik



Resim 1. Tiroide renal hücreli karsinom metastazı (Hematoksilen-Eosin 10 büyütme)



Resim 2. Tiroglobulin boyası. Normal tiroid dokusunda pozitif, tümör hücrelerinde negatif saptandı.



Resim 3. Tiroid transkripsiyon faktör-1 boyası (streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi). Tiroid dokusunda pozitif, tümör hücrelerinde negatif saptandı.

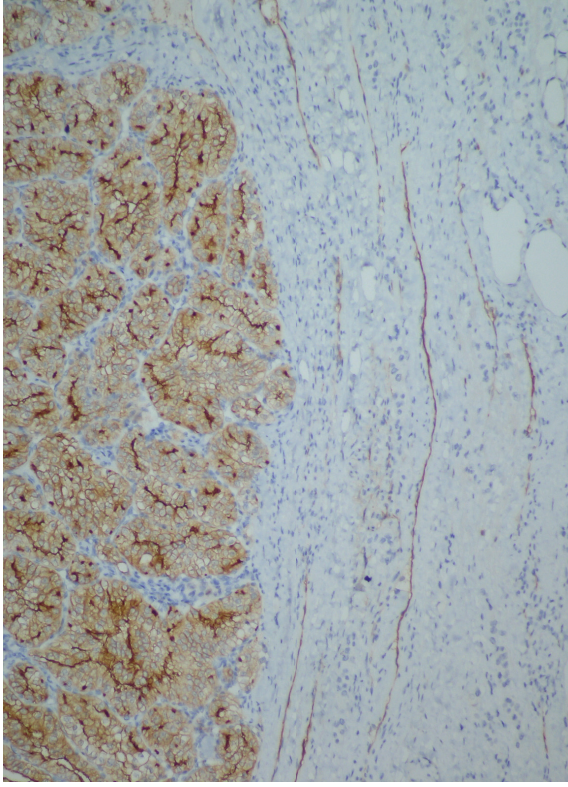
inceleme sonucunda böbrek adenokarsinomu metastazı saptandı (Resim 1-4). Haziran 2005'te pozitron emisyon tomografi ve bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı. Füzyon görüntüleri yorumunda heriki parotis bezi normal olarak değerlendirildi. Sol iliak kanatta litik lezyon saptandı. Litik lezyona radyoterapi uygulandı. Hastaya “zoledronic acid” 21 günde bir 4 mg ve interferon alfa 10 MÜ/gün, haftada 3 gün başlandı. Kasım 2005 de yapılan parotis manyetik rezonans tetkikinde sol parotis bezinde 26 x 27 x 35 mm boyutlarında lobüle konturlu kitle saptandı. Sağ parotis bezinde yüzeyel lob dorsal yarısında 9 mm boyutlu lobüle konturlu ikinci kitle daha tespit edildi. Aralık 2005'te parotidektomi operasyonu uygulandı. Histopatolojik incelemesi sonucunda bulgular böbrek adenokarsinomu metastazı ile uyumlu olarak saptandı (Resim 5).

Hastanın, olgu sunumu hazırlandığı tarihlerde, “zoledronic acid” 21 günde bir gün 4 mg tedavisi ile izlemelerine devam edilmektedir.

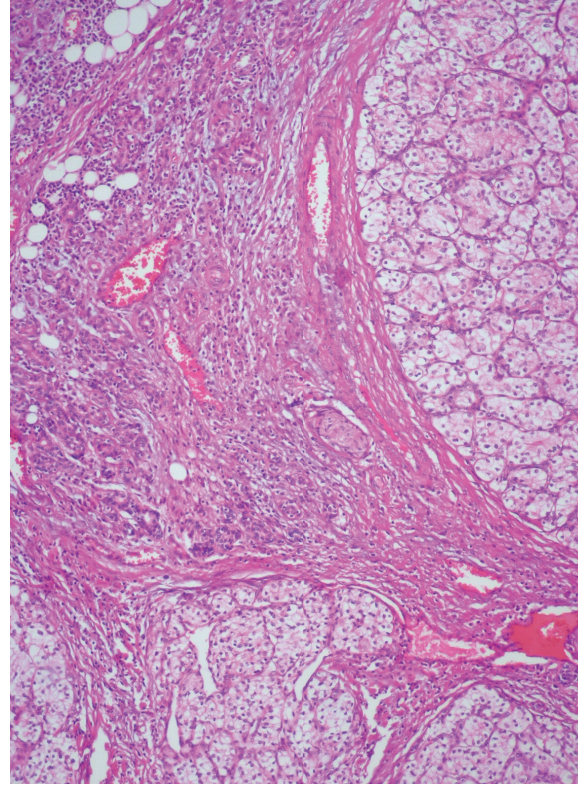
TARTIŞMA

RHK, atipik doku veya organlara metastaz yapabilme özelliğine sahiptir. Ancak literatürde aynı hastada hem parotis bezi hem de tiroid bezi metastazı saptanan başka bir olgu bildirilmemiştir.

RHK, böbrek malign tümörlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Berrak hücreli karsinom, histopatolojik olarak en sık görülen alt tipidir (7). RHK, çoğunlukla tümör büyük çaplara ulaştığında semptom verdiğinden, hastalar sıklıkla hastalığın ileri aşamasında başvururlar. En sık saptanan bulgular hematüri, karın ağrısı, palpabl kitledir. Ancak semptomların üçünün bir arada görüldüğü olgular %10'u geçmemektedir (8). RHK %1-3 olguda bilateral olabilmektedir. Sıklıkla metastaz yaptığı yerler, akciğerler, kemik, karaciğer ve beyindir. Fakat tiroid, pankreas, yumuşak doku, iskelet kası gibi herhangi bir organa veya dokuya da metastaz yapabilir. Olgumuzda nefrektomi materyali incelemesinde ber-



Resim 4. CD-10 boyası (Streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi). Tümör hücrelerinde membranöz pozitiflik saptandı.



Resim 5. Parotis bezine renal hücreli karsinom metastazı (Hematoksilen-Eosin 10 büyütme)

rak hücreli adenokarsinom saptandı. RHK çoğunlukla 40 yaşın üzerinde görülür ve yedinci dekada pik yapar. Olgumuz, 45 yaşında karın ağrısı nedeni ile tetkik edilirken RHK tanısı aldı. İzleminde, sık metastaz yerleri arasında olan kemik metastazı saptandı. RHK, atipik organ veya dokulara metastaz yapabilir. Olgumuzda da tiroid ve parotis bezi metastazı saptandı. Her iki organ da, onkolojide nadir görülen metastaz yerleri olarak kabul edilmektedir. Sporadik berrak hücreli renal karsinomların %60'ında VHL gen defekti saptanmaktadır (9). VHL proteini, VHL geni ürünüdür. Tümör baskılayıcı gen olarak işlev görür (10,11). VHL protein kaybı herhangi bir nedenle oluşursa hücre proliferasyonu için uygun ortam oluşur. Olgumuzda tümörün makroskopik özellikleri, multifokal ve bilateral olması, izleminde pankreasta multiple kistlerin saptanması, hastanın yaşı ve oğlunda da renal kistlerin saptanması nedeniyle VHL hastalığı düşünüldü.

Otopsi serilerinde tiroid bezine metastaz %2-24 oranında saptanabilmektedir. Bu serilerde en sık saptanan primer tümör bölgeleri, meme ve akciğerdir (12-14). McCabe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer tümör ile tiroid bezine metastaz arasında geçen en uzun sürenin 23 yıl olduğu saptanmıştır. Primer tümör olarak en sık baş boyun skuamöz hücreli karsinomları saptanmıştır (15). Nakhlavani ve arkadaşlarının 43 hastalık tiroid bezine metastaz yapan karsinomları değerlendirdikleri serilerinde, 14 hastanın primeri böbrek kaynaklı olduğu saptanmıştır. Tiroid bezine metastaz yapan diğer tümörler, akciğer, meme, ösofagus, deri, uterus, over, paratiroid, tükrük bezi tümörleridir (16). Congiu ve arkadaşlarının yayınladıkları seride %25 olguda tiroid bezine metastaz RHK'un ilk bulgusu olarak saptanmıştır (17). Tiroid bezi metastazı olan hastalarda disfaji, stridor, ses kısıklığı veya boyunda palpabl kitle saptanabilmesine rağmen, çoğu metastaz asemptomatik olabilmektedir (13,18-20). Bu

nedenle tiroid bezi metastazı çoğunlukla primer tümör rezeksiyonundan sonraki izlemde rutin fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanabilmektedir. Tanı için ince iğne aspirasyon biopsisi kullanılabilir (21). Bizim olgumuzda primer tümör eksizyonundan 6 yıl sonra semptom vermeden radyolojik değerlendirmeler sonrasında opere edilerek tiroid bezi metastazı saptandı.

Parotis bezine metastaz nadir saptanan bir durumdur. Sıklıkla melanom ve baş-boyun kaynaklı skuamöz hücreli kanserlerden kaynaklıdır (22). Baş boyun bölgesine metastaz yapan 65 hastalık RHK serisinde, 47 hastada servikal lenf nodu, 18 hastada deri, tiroid bezi, farinks ve dudak metastazı saptandı. Parotis bezi metastazı bu olguların hiçbirisinde tespit edilmedi (23). Parotis bezi metastazlarının en sık saptanan bulgusu, ağrı ve gerginliğe yol açan parotiste kitledir. Literatür değerlendirildiğinde parotis bezi metastazının RHK'un başlangıç bulgusu olabileceği görülmektedir. RHK tanısı alan olgular da tanı ile parotis bezi metastazı arasında birkaç ay ile 10 yıllık bir dönem saptanabilmektedir (24). Olgumuzda primer tümör eksizyonundan 6 yıl sonra parotis lojunda dolgunluk hissi ile yapılan radyolojik tetkikler ile parotis bezinde kitle saptandı.

Sonuç olarak, RHK'un, günümüzde etyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Ancak herediter faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. VHL gen mutasyonu, en sık görülen genetik anomalidir. RHK, biyolojik açıdan alışılmışın dışında doku veya organlara metastaz yapabilme özelliğine sahiptir. Olgumuzda saptanan tiroid ve parotis metastazı, RHK'un doğal seyri olarak kabul edilebilir. Ancak tiroid ve parotis metastazı birlikteliği, literatürde daha önce bildirilmemiştir. RHK öyküsü olan hastalarda sadece baş boyun lokalizasyonunda değil, diğer atipik lokalizasyonlarda da metastaz izlenebileceği, kuşku halinde metastaza yönelik ileri tetkiklerin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Korsay CI, McLaughlin JK. Kidney and renal pelvis. In Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. Eds. SEER cancer statistics review, 1973-1990. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 1993.
2. McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, et al. A population based case control study of renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 72:275-284, 1984.
3. Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, et al. International renal cell cancer study. III. Role of weight, height, physical activity and use of amphetamines. Int J Cancer 60:350-354, 1995.
4. Yu MC, Mack TM, Hanish R, et al. Cigarette smoking, obesity, diuretic use and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 77:351-356, 1986.
5. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal cell cancer study. IV. Occupation. Int J Cancer 61:601-605, 1995.
6. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel Lindau disease affected 43 members of a single kindred. Medicine(Baltimore) 68:1-29, 1989.
7. Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, et al. Histopathological, cytogenetic and molecular characterization of renal cortical tumors. Cancer Res 51:1544-1552, 1991.
8. Ritchie AWS, Chisholm GD. The natural history of renal carcinoma. Semin Oncol 1983;10:390-400.
9. Kim Wy, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol 22:4991-5004, 2004.
10. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, et al. Tumour suppression by the human von Hippel Lindau gene product. Nat Med 1:822-826, 1995.
11. Chen F, Kishida D, Duh FM, et al. Suppression of growth of renal carcinoma cells by the von Hippel Lindau tumour suppressor gene. Cancer Res 55:4804-4807, 1995.
12. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsy cases. Cancer 3:74, 1950.
13. Shimaoka K, Sokal J, Pickrea J. Metastatic neoplasms in the thyroid gland. Cancer 15:557, 1962.
14. Silverberg SG, Vidone RA. Metastatic tumors in the thyroid. Pacif Med Surg 74:175, 1966.
15. McCabe DP, Farrar WB, Petkov TM, et al. Clinical and pathological correlations in disease metastatic to the thyroid gland. Am J Surg 150:519, 1985.
16. Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, et al. Metastasis to the thyroid gland. Cancer 79(3):574-578, 1997.
17. Congiu A, Niolosi A, Mallocci A, et al. Metastasi tiroidea e cutanea isolate de carcinoma renale. Minerva Chir 49:223, 1994.

18. Ericsson M, Biorklund A, Cederquist A, et al. Surgical treatment of metastatic disease in the thyroid gland. J Surg Oncol 17:15, 1981.
19. Wychulis AR, Beahrs OH, Woolner LB. Metastatic carcinoma to the thyroid gland. Ann Surg 160:169, 1964.
20. Eliot RHE, Frantz VR. Metastatic carcinoma masquerading as primary thyroid cancer: report of author's 14 cases. Ann Surg 151:55, 1960.
21. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Clinically significant, isolated metastatic disease to thyroid gland. World J Surg 23:177-181, 1999.
22. Seifert G, Hennign SK, Caselitz J, et al. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands. Pathol Res Pract 181:684-692, 1986.
23. Bernicker EH, Khuri FR, Ellerhorst JA, et al. A case series of 65 patients with renal cell cancer presenting with metastases to the head and neck region (abstract) Am Soc Clin Oncol Proc 16:A1171, 1997.
24. Park YW, Hlivko TJ. Parotid gland metastasis from renal cell carcinoma. Laryngoscope 112:453-456, 2002.

Yazışma Adresi

Dr. Bülent KARABULUT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı
35100 Bornova
İZMİR
Tel: (0.232) 374 73 21
e-mail: bulent.karabulut@ege.edu.tr