

Tiroide Nadiren İzlenen Bir Malignite: Böbreğin Berrak Renal Hücreli Karsinom Metastazı*

Oğuz DİKBAŞ¹, Ashhan ALPASLAN DUMAN², Neslihan ÖZYURT³, Süleyman BAYLAN⁴, Gülname FINDIK GÜVENDİ⁵

Geliş Tarihi / Received: 19.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 30.09.2022

ÖZ

Amaç: Malignitelerde tiroid bezine metastaz nadir olup, tiroid nodülleri içinde sıklığı % 1'den azdır. Diğer kanserlerde olduğu gibi, böbreğin berrak renal hücreli karsinomu (BRHK) da tiroid bezine metastaz yapabilir. BRHK'nın tiroid bezine metastazı, genellikle BRHK tanısı konduktan yıllar sonra meydana gelebilir.

Olgu: Altmışaltı yaşında erkek 2009 senesinde BRHK sol nefrektomi yapılmış. Takiplerinde 2011 yılında boyunda kitle saptanması nedeni ile total tiroidektomi yapılmış. Adjuvan tedavi olarak iki sene interferon (IFN) uygulanmış. Remisyona giren hastanın Nisan 2019 senesinde yapılan pozitron emisyon tomografide (PET) sol akciğer medio-bazalde standartlaştırılmış alım değeri (standardized uptake value-SUV) 2.05 olan 13 mm'lik nodül saptanmış ve wedge rezeksiyon ile kitle alınmış. Patolojik incelemede BRHK metastazı saptanmış. Sunitinib tedavisi başlanan hastada grade 3 ishal gelişmesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılarak nivolumab tedavisine geçilmiş. Tam yanıt elde edilen hasta halen poliklinik takipleri altındadır.

Sonuç: BRHK'nun tiroid bezine metastazı nadir karşılaşılan bir durum olup, sıklıkla nefrektomiden sonra ağrısız, hızlı büyüyen servikal kitle şeklinde karşımıza gelir. Günümüzde BRHK tedavisinde sunitinib, pazopanib, sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, everolimus ve temsirolimus gibi M-TOR inhibitörleri ve ipilimumab, pembrolizumab ve benzeri immün check-point inhibitörleri kullanılmaktadır. Bizim vakamızda olduğu gibi, BRHK tanısı konduktan çok uzun zaman sonra da metastaz görülebileceği için bu hastaların düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbreğin berrak renal hücreli karsinomu, metastaz, nivolumab, tiroid bezi

A Rare Malignancy in the Thyroid: Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma*

ABSTRACT

Aim: Metastasis to the thyroid gland is rarely encountered clinical condition. The frequency is less than 1%. Clear cell Renal Cell carcinoma (CRCC) with breast, skin and stomach cancer are the tumors which metastasize to the thyroid.

Case report: 66 years old patient has been diagnosed CRCC following left nephrectomy in year 2009. He has been total thyroidectomy following detection of mass in his thyroid in 2011. Pathology of the thyroid were CRCC. He has been treated with interferon for 2 years. His PET scan detected pulmonary nodule on the left lung mediobasal segment with standardized uptake value (SUV) 2.05 and 13 mm. Than wedge resection was performed. Pathology is also CRCC metastases. Sunitinib was started for recurrent tumour. Because of grade 3 diarrhea secondary to sunitinib nivolumab was started. He is disease free with nivolumab up to now.

Result: Thyroid metastase of CRCC appears as painless rapidly growing neck mass following nephrectomy. Before targeted therapies interferon and interleukine were the biochemical agents used in chemotreatment of this tumor. But tyrosine kinase inhibitors like sunitinib, pazopanib, sorafenib and M-TOR inhibitors like everolimus, temsirolimus are used in the treatment of CRCC. Patients intolerant to these molecules check point inhibitors like nivolumab, ipilimumab and pembrolizumab are used. This case warns us that CRCC should be followed up regularly and that metastasis may be observed in very late period.

Keywords: CRCC, metastasis, nivolumab, thyroid

¹ Prof. Dr., Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0001-9875-6065, e-posta: oguz.dikbas@ giresun.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0002-3629-0906, e-posta: aslihanduman@gmail.com

³ Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1404-8983, e-posta: drneslihandogan@hotmail.com

⁴ Arş. Gör. Dr., Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bölümleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID: 0000-0003-3605-883X, e-posta: josesulo@gmail.com, (Sorumlu Yazar)

⁵ Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ORCID: 0000-0001-9370-4880, e-posta: gulnamefindik@hotmail.com

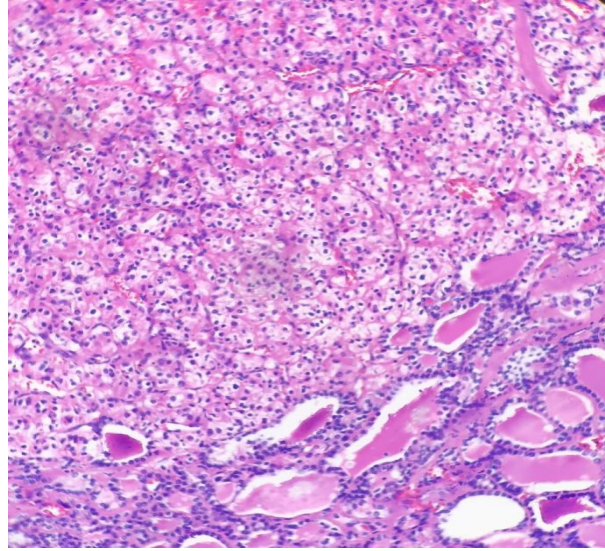
*Bu vaka takdimi 19-23 Mayıs 2021 tarihinde 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

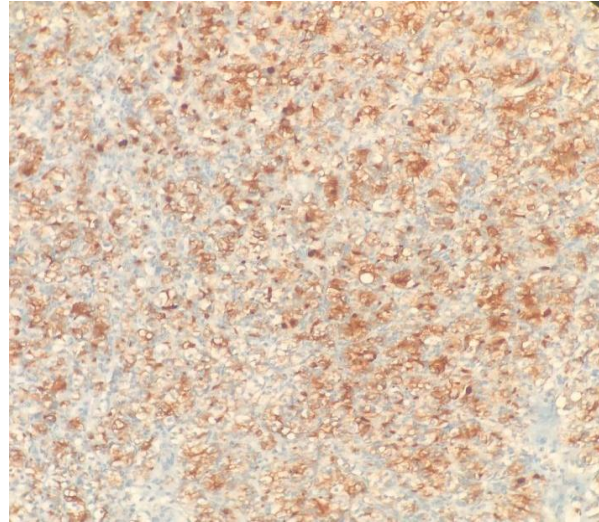
Tiroid bezine primer tümör metastazı oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Tiroid nodülleri arasındaki sıklığı %0,13 olarak izlenmektedir (Budczies ve ark., 2015). Tiroid bezine metastazın nadir olmasının bir nedeni de tiroidin çok kanlanan ve iyottan zengin bir organ olmasıdır (Khaddour ve ark., 2019). Tiroid metastazı tanısı konan hastaların belirti ve bulguları primer tiroid hastalıklarından farklı değildir. Böbreğin berrak renal hücreli karsinomu (BRHK), akciğer, meme, cilt, mide kanseri ile beraber tiroid bezine metastaz yapabilen tümörler arasında yer alır. BRHK'nun tiroid metastazı genellikle primer tümörden yıllar sonra ortaya çıkar ve bu nedenle sıklıkla benign tiroid nodülü ile karışır. Her ne kadar geç metastaz yapsa da nefrektomi sonrasında metastaz genellikle ilk 5 yıl içinde izlenir (Lam ve ark., 2005). BRHK'nın tiroid bezine metastazı, tiroid metastazları arasında en sık rastlananıdır (Khaddour ve ark., 2019).

VAKA

Yaklaşık 20 yıldır tip 2 diyabeti olan, kan şekeri regülasyonu ve sol yan ağrısı için hastaneye başvuran 66 yaşındaki erkek hastaya yapılan batin ultrasonografi (USG) incelemesinde sol böbrekte kitle saptanmış ve biyopsi sonucu hastaya BRHK tanısı konularak 2009 yılında sol nefrektomi yapılmış. İki yıl sonra boynunda kitle fark eden hastaya total tiroidektomi yapılmış ve patolojik incelemede normal tiroid dokusu içinde solid asiner yapılar ve düzensiz fibrovasküler septa dalları ile ayrılan berrak sitoplazmalı küçük yuvarlak nükleuslu hücrelerin oluşturduğu (Resim-1) ve immünohistokimyasal boyamalarda RCC immünohistokimya boyası (Resim-2) ile pozitif immunoreaktivite gösteren tümöral doku saptanmış ve berrak hücreli neoplazm tiroid bezine metastazı olarak kabul edilmiş. Hastaya adjuvan olarak 2 yıl interferon (IFN) tedavisi uygulanmış (en son Şubat 2014). Remisyonda izlenen hastanın Nisan 2019 yılında çekilen pozitron emisyon tomografide (PET)'de sol akciğer mediobazalde standartlaştırılmış alım değeri (standardized uptake value-SUV) 2.05 olan 13 mm'lik nodülü olması üzerine wedge rezeksiyon yapılmış. Patoloji sonucu BRHK metastazı olarak raporlanmış. Hastaya metastatik BRHK olması nedeniyle postoperatif sunitinib tedavisi başlanmış. Hasta sunitinib tedavisi altında nüksüz izlenirken Ağustos 2020 de grade 3 ishal gelişmiş. Doz azaltılmasına rağmen hastanın yakınmaları devam edince tedavisi kesilerek Nivolumab' a geçilmiş. Hasta halen Nivolumab tedavisi altında tam yanıtla takip edilmektedir. Hasta insülin, lerkanidipin, metoprolol, atorvastatin, klopidogrel, levotiroksin tedavisi altında idi. Fizik muayenede bilinç açık, hasta koopere, oryante, arteriyel tansiyon: 135/85 mmHg, nabız: 78/dakika olan hastanın boynunda tiroid lojunda, toraks ön tarafta ve batin sol lomberde geçirilmiş operasyon skarı hariç, fizik muayenesi normaldi.



Resim 1. Normal tiroid dokusu(sağ alt)nu kenara sıkıştıran renal hücreli karsinom alanı(X40)



Resim 2. Renal Cell Carcinoma(RCC) immünohistokimya boyası ile pozitif immünreaktivite gösteren BRHK hücreleri(X40).

TARTIŞMA

Tiroid bezine en sık metastaz yapan maligniteler; %48.1 BRHK, %10.4 kolorektal kanser, %8.3 akciğer kanseri, %7.8 meme kanseri ve %4.0 sarkomlardır (Chung ve ark., 2012). BRHK'nun en sık metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemikler ve karaciğerdir. BRHK'nun tiroid metastazı nadir görülür ve sıklıkla nefrektomi sonrası takip sırasında genellikle ağrısız hızlı büyüyen servikal kitle olarak karşımıza çıkar. Tiroid metastazı diğer tiroid primer tümörleri gibi seste kabalaşma, disfaji, dispne, boyunda ağrı, öksürük, burun kanaması gibi semptomlarla çıkabilir. BRHK'nun tiroid metastazının tanısız algoritması primer tümörlerden pek farklı değildir. İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) ile tanı konulabileceği literatürde gösterilmiştir (HooKim ve ark., 2015). Primer tiroid kanserini BRHK'nun tiroid metastazından ayırt etmek için immünohistokimyasal metodlar kullanılabilir. Bunlar

tiroid transkripsiyon faktör-1, tiroglobulin ve karbonik anhidraz IX dur. Bu markerlar tiroid metastazında negatif saptanır. Ultrasonografi BRHK tiroid metastazını kenar düzensizliği, nodül içi damarlanma artışı ve tromboz varlığı ile tiroid nodülünden ayırt etmede fayda sağlar. BRHK'nun tiroid metastazının saptanması için bilgisayarlı tomografi (BT) ve PET taramadan yararlanır. Her ne kadar BT PET taramaya göre biraz daha üstün olsa da, her ikisi beraber tümör saptama hassasiyetini artırmak için kullanılır. BRHK'nun tiroid metastazlarının prognozu genellikle kötü seyirlidir. Total tiroidektomi sonrasında 5 yıllık ortalama yaşam süresi %10 olarak bulunmuştur (Kaliszewski ve ark., 2019). Karnofsky, performans statüsü iyi olan hastalarda, izole tek metastaz varlığında metastazektomi önerilmektedir (Escudier ve ark., 2019). Hedefe yönelik ajanların kullanıma girmesinden önce metastatik hastalarda IFN alfa ve IL-2 gibi oldukça toksik tedaviler kullanılıyor iken, bugün sunitinib, pazopanib, sorafenib gibi tirozin kinaz ve everolimus ve temsirolimus gibi m-TOR inhibitörleri ile bunları tolere edemeyen ya da progresse olan hastalarda nivolumab, ipilimumab ve pembrolizumab gibi immun check-point inhibitörleri ve bu ilaçların farklı kombinasyonları ile tedavi yapılmaktadır (Arasaratnam ve Gurney, 2018).

Bu vakada hedefe yönelik sunitinib ile başlanan tedavi, yan etki nedeniyle immun check-point inhibitörü ile sürdürülmüştür. Vakamız literatürde en uzun süreli; "8 yıl" tiroid metastazı sonrası akciğer metastazı gelişmeden izlenen vakalardan biridir. Yine interlökin tedavisi sonrasında genellikle remisyon 5 yıldan kısa süre izleniyor iken, vakamızda 8 yıl hastalık gelişmemiştir (Atzpodien ve ark., 1996).

Bu hasta tiroid metastazı tanısı konduktan sonra 10 yıla yakın süredir progresyon izlenmeden takip edilmekte olup, bu tümör metastazı için literatürde bu kadar uzun süreli remisyonda izlenen başka bir vaka rapor edilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Arasaratnam, M., Gurney, H. (2018). Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Future Oncology*, 14(17), 1679-1689.
- Atzpodien, J., Kirchner, H., & Poliwoda, H. (1996). Interleukin-2-haltige ambulante Therapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms [Interleukin 2 based ambulatory therapy of metastatic renal cell carcinoma]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983, 91 Suppl 3, 38-43.
- Budczies, J., von Winterfeld, M., Klauschen, F., Bockmayr, M., Lennerz, J. K., Denkert, C, et. al. (2015). The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget*. 6(1), 570-583.
- Chung, A. Y., Tran, T. B., Brumund, K. T., Weisman, R. A., & Bouvet, M. (2012). Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(3), 258-268. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0154>
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., et al. (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 706-720.
- HooKim, K., Gaitor, J., Lin, O., & Reid, M. D. (2015). Secondary tumors involving the thyroid gland: A multi-institutional analysis of 28 cases diagnosed on fine-needle aspiration. *Diagnostic Cytopathology*, 43(11), 904-911.

- Kaliszewski, K., Szkudlarek, D., Kasperczak, M., & Nowak, Ł. (2019). Clear cell renal carcinoma metastasis mimicking primary thyroid tumor. *Polish Archives of Internal Medicine*, 129(3), 211-214.
- Khaddour, K., Marernych, N., Ward, W. L., Liu, J., Pappa, T. (2019). Characteristics of clear cell renal cell carcinoma metastases to the thyroid gland: A systematic review. *World Journal of Clinical Cases*, 7(21), 3474-3485.
- Lam, J. S., Leppert, J. T., Figlin, R. A., & Beldegrun, A. S. (2005). Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Current Urology Reports*, 6(1), 7-18.
<https://doi.org/10.1007/s11934-005-0062-x>