



Nadir Bir Olgu Sunumu: Senkron Pankreatik Duktal Adenokarsinom ve Tiroid Medüller Karsinom

Ceren Canbey Göret¹, Ömer Faruk Özkan², Mehmet Yılmaz Akgün²

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale

Özet

Günümüzde ilerleyen tedavi yöntemleriyle kanserli hastaların sağ kalım süresi uzamıştır. Bu nedenle ikincil primer tümör görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Hastanemize başvuran 52 yaşındaki erkek hastada senkron pankreas duktal adenokarsinomu ve tiroid medüller karsinom tespit edildi. Bu iki tümör birlikteliği daha önce bildirilmediğinden literatürde paylaşmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Pankreas duktal adenokarsinom; senkron tümör; tiroid medüller karsinom.

A Rare Case Report: Synchronous Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Thyroid Medullary Carcinoma

Abstract

Due to advancements in modern medicine, the survival rate for cancer patients has increased. The occurrence of 2 or more primary tumors in the same patient has thus also increased. Synchronous ductal pancreas adenocarcinoma and thyroid medullary carcinoma was found in a 52-year-old male patient presenting at our hospital. Occurrence of these tumors simultaneously has never been reported. The goal of this report is to share our experience.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma; synchronous tumour; thyroid medullary carcinoma.

Multipl kanserler, metakron ve senkron tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Tümör aynı ya da çok kısa zaman aralığı içinde saptanırsa senkron, ikinci tümör birinciyi takiben 12 ay ya da daha uzun bir süre sonra saptanırsa metakron tümör olarak tanımlanmaktadır [1,2]. Multipl primer tümörlerin literatürde tüm karsinomaların %0.7-11.7'si oranında olduğu bildirilmektedir [4,6]. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Karsinogeneze ilişkin bazı teo-

riler ortaya atılmıştır [7,10]. Genetik fonksiyon bozukluğu, gen mutasyonu, genetik instabilite gibi patolojilerde çoklu kanser gelişiminin tetiklenebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları ve yaşam süresinin uzaması ikinci malignite gelişimini artırmaktadır [7,10,11]. Bu olgu sunumunda ilk olarak pankreasında kitle sonucu "pankreatik duktal adenokarsinom" olan olguda, 10 ay sonra tiroidinde ki nodül "medüller karsinom" olarak rapor

İletişim (Correspondence): Dr. Ceren Canbey Göret. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 17000, Çanakkale

Telefon (Phone): +90 507 950 02 12 **E-Posta (E-mail):** drcerencanbey@hotmail.com

Başvuru Tarihi (Submitted Date): 26.01.2017 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 23.02.2017



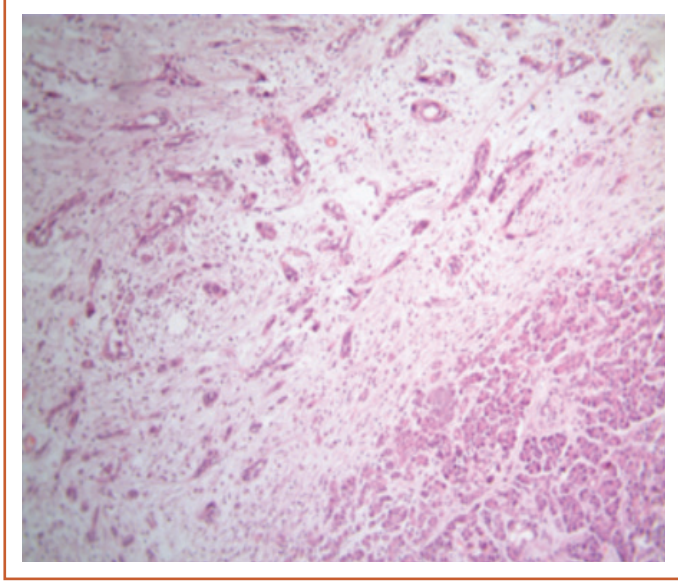
edilmiştir. Bu iki tümör birlikteliği daha önce bildirilmediğinden literatürde paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

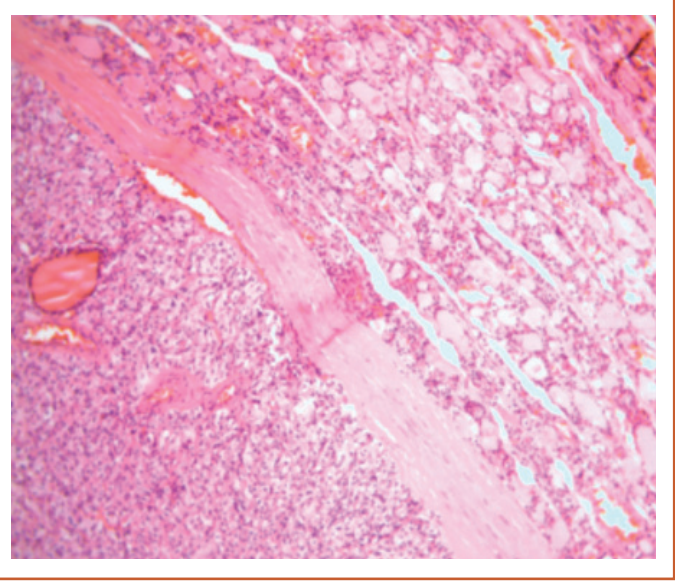
Elli iki yaşında erkek, sarılık şikayeti ile hastanemize başvuran olguya pankreas başında kitle tespit edilmesi üzerine Whipple operasyonu yapılıyor. Patolojik incelemede pankreas başında koledoğu infiltrate eden 3x2 cm tümör izleniyor

ve histopatolojik olarak pankreatik duktal adenokarsinom olarak rapor ediliyor.

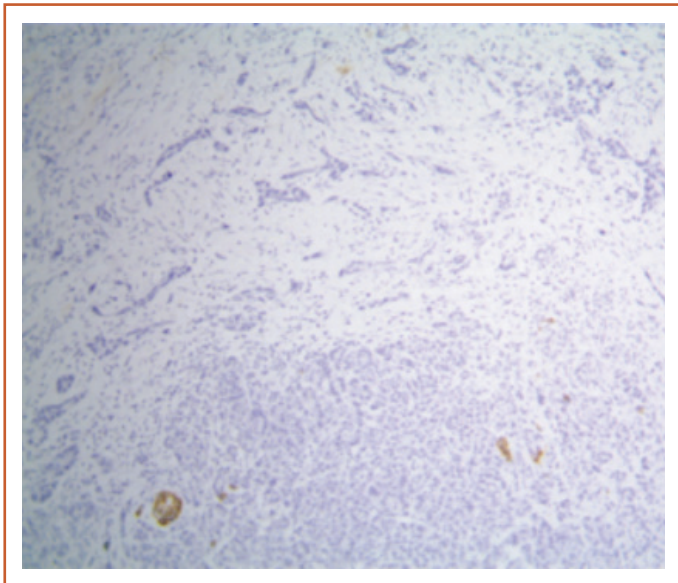
Whipple operasyonundan yaklaşık 3 ay sonra kontrollerde tiroidinde yaklaşık 4 cm çapında nodül tespit edilen olgunun yapılan tiroid ince iğne aspirasyon sitolojisinde (FNA) tek tek ya da trabeküler paternde, orta genişlikte sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü tiroisitler görül-



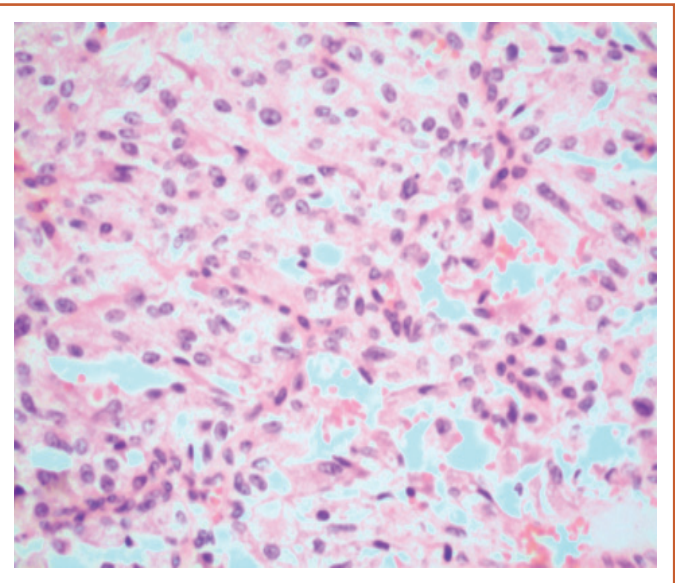
Şekil 1. Sağ alt köşede pankreas dokusu, diğer alanlarda desmoplastik stroma içerisinde infiltratif glandüler yapıda tümör adaları (H-E x 40).



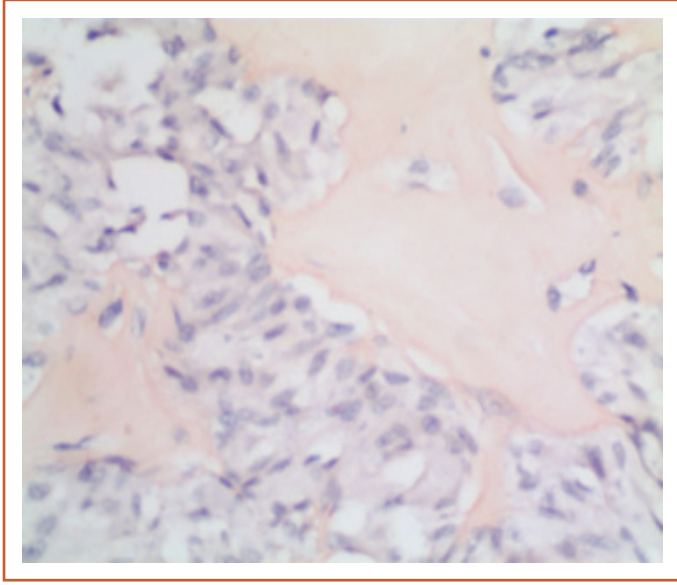
Şekil 3. Medüller karsinomda sağ üstte tiroid dokusundan fokal alanda kapsül ile ayrılan hücre adalarının küçük büyütmede görünümü (H-E x 40).



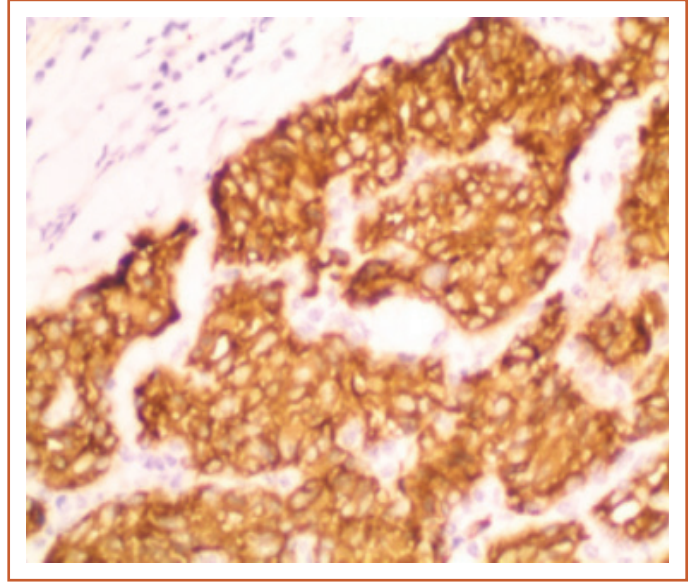
Şekil 2. Pankreas duktal adenokarsinomunda sinaptofizin ile rezidü adacık hücrelerinde pozitiflik, infiltratif tümörde negatif (İmmünohistokimya x 40).



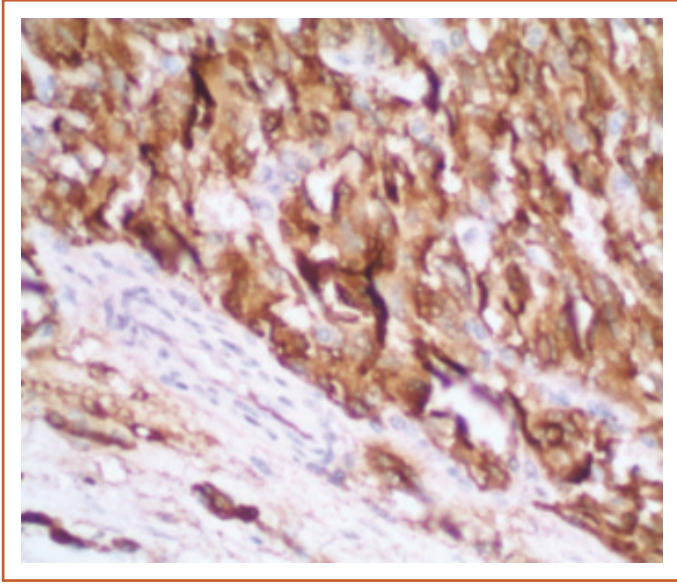
Şekil 4. Medüller karsinomda büyük büyütmede geniş sitoplazmalı, noktasal kromatinli uniform yuvarlak hücreler (H-E x 400).



Şekil 5. Medüller karsinomda Kongo Red ile pozitif boyanan amiloid varlığı (Histokimya x 400).



Şekil 7. Medüller karsinomda sinaptofizin ile tümör hücrelerinde diffüz kuvvetli pozitiflik (Immunohistokimya x 400).



Şekil 6. Medüller karsinomda kalsitonin ile tümör hücrelerinde diffüz kuvvetli pozitiflik (Immunohistokimya x 400).

mesi üzerine FNA sonucu "Bethesda sistem Kategori V: malignite için şüpheli, medüller karsinom için şüpheli" olarak rapor ediliyor [3]. Ancak hastanın devam eden kemoterapisi sebebiyle tiroidektomi operasyonu tedavi bitene kadar erteleniyor.

Whipple operasyonundan 10 ay sonra total tiroidektomi yapılan hastada tiroid sağ lobda 4.5x4 cm yer yer tiroid dokusundan kapsül ile ayrılan ama tam bir kapsül ile çevrili olmayan solid tümör izlendi. Histopatolojik incelemede

yoğun amiloid içeren pembe stroma ile çevrili, adalar şeklinde tümör izlendi. Yapılan immünohistokimyasal analizde kalsitonin, sinaptofizin ve kromogranin ile yaygın kuvvetli pozitiflik izlenmesi üzerine "medüller tiroid karsinom" olarak rapor ediliyor (Şekil 3-7).

Tiroide medüller karsinom tespit edilmesi üzerine olguya ait eski pankreatik duktal adenokarsinom tanısının teyiti ve pankreasta olası bir nöroendokrin tümör ekartasyonu için immünohistokimyasal olarak sinaptofizin ve kromogranin yapılmıştır. Olguda rezidü pankreas adacık hücrelerinde pozitif boyanma izlenirken, karsinom alanlarında boyanma görülmemiş, tanı dukral adenokarsinom olarak teyit edilmiştir (Şekil 1, 2).

Tartışma

Primer tümörlü olgularda ikinci bir kanser gelişme riski, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, 1.29 kez daha fazladır. İleri yaşlarda ise multipl primer tümör sıklığı %36 oranına ulaşabilmektedir [11]. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş sınıflamasına göre çoklu primer tümörler ileri yaş grubunda (>65 yaş) daha sık görülmektedir. Bu da yaşlanmanın kanser gelişiminde bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir [11-12]. Aynı anda iki primer senkron malignite nadir görülmele birlikte bir literatürde birden fazla primer malignite varlığı önceye nazaran artık daha fazla görüldüğü, ikinci primer kanser insidansının indeks primer kansere bağlı olarak %1 ila %16 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir [17].

Multipl primer kanserlerde, birinci kanser gelişim bölgesinde ya da yakınında sonradan diğer kanserlerin gelişim

olasılığı yüksektir. Buna saha etkisi denmektedir ve bu durum primer kanser bölgesindeki aynı karsinojenik ajanlara maruziyet ya da genetik değişiklikler sonucunda farklı organlarda kanser gelişimi şeklinde özetlenebilir. Oral kavite kanserleri, nazofarenks karsinomu, kolorektal karsinomlar ve melanoma için böyle bir ilişki istatistiksel olarak bazı çalışmalarında anlamlı bulunmuştur [11,13].

Literatürde birçok senkron ve metakron tümör bildirilmektedir. Bunlar arasında opere akciğer karsinoidi sonrasında küçük hücreli akciğer karsinomu [1], senkron pankreas berrak hücreli karsinom ve midenin gastrointestinal stromal tümörü [14], senkron mide ve rektum adenokarsinomu [15], tiroide eş zamanlı papiller ve medüller karsinom [18] gibi birçok senkron tümör vakası mevcuttur. Pulivarthi ve ark. nın bildirdiği senkron glioblastom ve eşlik eden tiroid papiller karsinom olgusu da mevcuttur [16].

Medullar tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitile ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir [18]. Tiroid kanserinde tanı FNA yapılarak konulabilir, tanı değeri %50-80 arasındadır. Medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık %25'i herediter olup RET proto-onkogeninde patoloji vardır. Multipl endokrin neoplazi (MEN) olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri, feokromasitoma, hiperparatiroidizm) ve MEN2b'de (meduller tiroid kanseri, feokromasitoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri de bulunmaktadır [18,19]. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişebilir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diyare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing sendromu görülebilir. Medüller tiroid kanserinde prognostik faktörler; yaş: 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla 40 yaş altında %95, %65, 40 yaş üstünde ise %75 ve %50'dir, hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), erkek cins, tümör çapı, tiroid dışı yayılım, damar invazyonu, kalsitonin immünreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, ameliyat sonrası rezidü, ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir [18,20]. Diğer faktörler tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi, yüksek kan CEA seviyesi, prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir [18]. Bizim olgumuzda hem radyolojik olarak hem de operasyonda boyunda lenf düğümü izlenmedi.

Sonuç olarak, karsinomlu hastalarda modern tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile artacak olan multipl primer tümör olguları beklenmektedir. Pankreas duktal adenokarsinom ve tiroid medüller karsinom birlikteliği olan olgu sunumu literatürde saptanmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Dış bağımsız.

Yazarlık Katkıları: Konsept: C.C.G., Ö.F.Ö.; Dizayn: Ö.F.Ö., M.Y.A.; Veri Toplama veya İşleme: C.C.G., Ö.F.Ö., M.Y.A.; Analiz veya Yorumlama: Ö.F.Ö., M.Y.A.; Literatür Arama: C.C.G.; Yazan: C.C.G., Ö.F.Ö.

Kaynaklar

1. Çeldir Emre J, Baysak A, Çok G, Çağırıcı U. Second Primary Neuroendocrine Tumor in a Patient Operated Because of Lung Carcinoid Tumor: Small Cell Lung Cancer. *J Clin Anal Med* 2013;4:178–80.
2. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins; 2001. p. 2939–64.
3. Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658–65.
4. Tachimori Y. Cancer screening in patients with cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:118–9.
5. Artac M, Bozcuk H, Ozdogan M, Demiral AN, Sarper A, Samur M, et al. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. *Tumori* 2005;91:317–20.
6. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26:79–83.
7. Crocetti E, Arniani S, Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. *Tumori* 1998;84:9–13.
8. Hemminki K, Boffetta P. Multiple primary cancers as clues to environmental and heritable causes of cancer and mechanisms of carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004;289–97.
9. Carey TE. Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal? *Ann Med* 1996;28:183–8.
10. Dong C, Hemminki K. Multiple primary cancers of the colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. *Int J Cancer* 2001;92:883–7.
11. Gököz Doğu G, Yenen A, Yapar Taşköylü B, İşler K, Değirmenciöğlü S. Synchronous and metachronous double primary cancer patients: single center experience. *Pam Med J* 2012;5:1–4.
12. Armakolas N, Armakolas A, Antonopoulos A, Dimakakos A, Stathaki M, Koutsilieris M. The role of the IGF-1 Ec in myoskeletal system and osteosarcoma pathophysiology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:137–45.
13. Fraumeni JF Jr, Curtis RE, Edwards BK. Introduction. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al, editors. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006. p. 1–9.
14. Kilic MO, Turkan A, Bozer M, Arslan N, Koktener A. Synchronous tumors: clear cell carcinoma of pancreas and gastrointestinal stromal tumor of stomach. *J Turgut Ozal Med Cent* 2016;23:306–8.

15. Tavusbay C, Sarı E, Kar H, Gür EÖ, Hacıyanlı M, Ekinci N. Synchronous Gastric and Rectal Cancer: Case Report. *Kolon Rektum Hast Derg* 2015;25:38–42.
16. Pulivarthi S, Haglind E, McGary CT, Gurram MK. Glioblastoma multiforme and papillary thyroid carcinoma - A rare combination of multiple primary malignancies. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6:241–4.
17. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20–37.
18. Olgen U, Dilek G, Özaslan C. Concurrent Thyroid Papillary Carcinoma and Medullary Carcinoma in The Thyroid. *Acta Oncol Tur* 2016;49:39–42.
19. Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:481–96.
20. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:823–37.