



İyi diferansiye tiroit kanserleri

Well-differentiated thyroid cancers

Mahmut Başoğlu^a, Kağan Karabulut^{*b}

^aMedicana Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun

^bOndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 30 / 05 / 2012

Kabul tarihi : 03 / 12 / 2012

* Yazışma Adresi:

Kağan Karabulut
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi A.B.D
Kurupelit/Samsun

Anahtar Kelimeler:

Tiroit
Papiller
Foliküler
Diferansiye
Kanser

Keywords:

Thyroid
Papillary
Follicular
Differentiated
Cancer

ÖZET

İyi diferansiye tiroit kanserleri papiller ve foliküler tiroit kanserleri olarak tanımlanır. Tüm tiroit kanserlerinin % 80' ini oluştururlar ve pimer tedavileri cerrahidir. Bu derlemede iyi diferansiye tiroit kanserlerin oluşmasındaki risk faktörlerinden ve prognozu etkileyen faktörlerden bahsedilmektedir. Total tiroidektomi, lobektomi ve boyun disseksiyonu gibi yapılacak cerrahinin seçimi güncel bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S329-S332

ABSTRACT

Well-differentiated thyroid carcinomas are defined as papillary and follicular thyroid cancers. They consist of 80 % of all thyroid cancers and their primary therapies are surgical. The aim of present review is to present risk factors of occurring well differential thyroid cancers and the factors that affect prognosis. The choices of surgery including total thyroidectomy, lobectomy and neck dissection are discussed.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S329-S332

Giriş

Papiller tiroit karsinomu

En sık görülen tiroit kanseridir. Kadın erkek oranı 2,5/1'dir. Yaşamın 4. ve 5. dekadlarında kadınlarda görülme sıklığı erkekler göre daha fazladır (Tuttle ve ark, 2011). Kanıtlanmış risk faktörleri; boyun bölgesine alınmış radyasyon/radyasyon maruziyeti ve aile hikayesidir. Birinci dereceden yakınlarında tiroit kanserleri olan veya tiroit kanserleri ile ilişkili sendrom bulunanlarda tiroit nodüllerinin malignite riski yüksektir. Tiroit kanserleri ile ilişkili sendromlar ailesel polipozis sendromları, Carney Kompleksi, MEN tip 2, Werner sendromu ve Cowden sendromu olarak sıralanabilir.

MAPK (mitogen activated protein kinase) yolunda meydana gelen gen mutasyonları ya da yeniden düzenlemeler diferansiye tiroit kanserlerinin gelişmesinde ve progresyonunda

önemli rol oynarlar (Fagin, 2004). Diferansiye tiroit kanserlerinin % 70 'inde; ret/PTC, NTRK1, Ras ya da BRAF genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. (Fagin ve Mitsiades, 2008). Özellikle BRAF mutasyonu olan hastalarda klinik rekürrens, lenf nodu metastazı, tiroit dışı yayılımın daha fazla olduğu gösterilmiştir (Xing ve ark., 2005; Lee ve ark., 2007). Klinik semptomları; hızlı büyüyen fiks tiroit nodülü, yeni başlayan ses kısıklığı ya da vokal kord paralizisi, nodül ile aynı tarafta servikal lenfadenopatidir. Bunun dışında teknolojik gelişmelere paralel olarak boyun bölgesine yapılan taramaların artması sonucu nonpalpabl tiroit kanserlerin sayısında da artış olmaktadır. Papiller tiroit kanserlerinin tanısı genellikle şüpheli nodüle yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konulmaktadır. Papiller tiroit kanserlerinin prognozu çok iyidir. Düşük risk grubundaki hastalarda kansere bağlı ölüm oranı

çok düşüktür. Prognozu belirlemek için bir çok prognostik faktör ortaya atılmıştır. Bunların içinde en sık kullanılanı yaş, metastaz, hastalığın yaygınlığı, cinsiyet, tümör çapı ve grade kriterleridir (Tablo 1).

Yaş: 20-45 yaş arasındaki papiller kanserleri uzun dönem iyi prognoza sahiptirler ve kansere bağlı ölüm riski diğer yaş gruplarına göre daha düşüktür (Zaydfudim ve ark., 2008).

Tümör çapı: Tümör çapı arttıkça mortalite oranı artmaktadır. Özellikle bir cm ya da altındaki tümör çapında prognoz çok iyidir ve klinik rekürrense pek rastlanılmaz (Hay ve ark., 1993; Pellegriti ve ark., 2004).

Yumuşak doku invazyonu: Yumuşak doku invazyonu varlığında ölüm riski beş kat artar (Tuttle, 2011).

Uzak metastaz: Uzak metastaz varlığı kötü bir prognostik faktördür. Pulmoner metastaz varlığında 10 yıllık sağ kalım % 30-50 iken beyin metastazında ortalama sağ kalım bir sene kadardır (Casara ve ark., 1993; Chiu ve ark., 1997) (Tablo 1).

Tablo 1. İyi differansiye tiroit kanserlerinin prognostik risk sınıflaması (AMES/AGES)*

	Düşük risk	Yüksek risk
Yaş	<40	>40
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yayılım	Tiroit dışı yayılım yok	Kapsül invazyonu/tiroit dışı yayılım
Metastaz	Yok	Bölgesel/uzak
Tümör çapı	<2 cm	>2 cm
Grade	İyi differansiye	Kötü differansiye

*AGES - Age, Grade, Extent of disease, Size (Yaş, derece, hastalığın yayılımı, çap)
*AMES - Age, Metastasis, Extent of disease, Size (Yaş, metastaz, hastalığın yayılımı, çap)

Minör risk faktörleri ise birleşik tümör, 10' dan fazla boyun/mediastinal lenf nodu metastazı, ekstranodal yayımlı nodal metastaz, erkek cinsiyet ve geçikmiş cerrahi olarak sıralanabilir (Leboulleux ve ark., 2005; Lin ve ark., 2009a). Evreleme için genellikle TNM sınıflaması kullanılır. Bu sınıflamanın dışında Amerikan Tiroit Derneğinin yayınladığı klinikopatolojik sınıflamaya göre üç gruba ayrılır. Düşük riskli grup: Tiroit glandı içinde sınırlı kalan ve agresif histolojiye sahip olmayan tümörler ve post operatif dönemde ¹³¹I geri alınımının olmaması, orta riskli grup: Mikroskopik invazyon, servikal lenf nodu metastazı, agresif histolojiye sahip tümör (tall cell, insular, kolumnar cell, hurthle cell, foliküler karsinoma), vasküler invazyon, post operatif dönemde ¹³¹I uptake olması, yüksek risk grup: Makroskopik tümör invazyonu, tam olmayan rezeksiyon ve uzak metastazdır (Tuttle ve ark., 2010).

Foliküler tiroit karsinomu

En sık rastlanılan ikinci tiroit kanser tipidir. Diğer differansiye tiroit kanserlerine göre daha geç dönemlerde sıklığı artar. Sıklığı 4. ve 6. dekadlarda artar. Kadın/erkek oranı 3/1 dir (Ries, ve ark., 2004; Tuttle, 2011).

Papiller tiroit kanserlerinin aksine radyasyon maruziyeti, RET-PTC, BRAF mutasyonları çok nadirken, ailesel neoplastik sendromlar ile ilgisi yoktur (Cerilli ve ark., 2002; Xing 2005). RAS mutasyonu, PAX8-PPAR gamma 1 geninde yeniden düzenlenme etiolojide rol oynar. RAS mutasyonu foliküler kanserlerin % 40' ında görülmesine rağmen foliküler

kanserler için spesifik değildir. RAS mutasyonunun varlığı kanserin agresifliği ve yüksek mortalitesi ile ilgilidir (Medema ve ark., 1993; Garcia-Rostan ve ark., 2003). PAX8-PPAR gamma 1 geninde yeniden düzenlenme foliküler adenomların % 10' unda foliküler kanserlerin % 41' inde görülür (Fagin, 2005). Diğer suçlanan faktörler ise p53, c-myc, c-fos, TSH reseptör mutasyonlarıdır. İyot eksikliğinin, foliküler kanser gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Pendergrast ve ark., 1961; Nikiforov, 2004). Hastalar, tiroit nodülü, az sıklıkla olmakla beraber servikal lenf nodları ya da hipertiroidizm semptomları ile başvururlar. Bazen de uzak metastazlara bağlı semptomlar ile başvururlar. İnce iğne aspirasyon biyopsisi papiller kanserin aksine foliküler kanserlerin teşhisinde yeterli değildir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi foliküler kanser ile adenomun ayırımında yardımcı olmaz. Bu nedenle şüpheli nodülü bulunan ve ince iğne biyopsisi foliküler lezyon olarak gelen yaşlı hastalar malignite riski yüzünden ameliyat edilmelidir.

Lenf nodu tutulumu, papiller tiroit kanserin aksine daha az rastlanır ve yaygın değildir. Olguların % 8-13' ünde lenf nodu tutulumu görülür (Tuttle, 2011). Foliküler kanserler hematogen yol ile yayılırlar. Uzak metastaz olguların % 10-15 ' inde görülür. Tümör çapı iki cm den küçük olan tümörlerde uzak metastaz olması beklenmez (Machens ve ark., 2005). En sık metastaz kemik ve akciğerleredir. Daha az sıklıkla beyin, karaciğer, safra kesesi ve cilt metastazı görülebilir (Grebeve ve Hay, 1995).

Prognostik özellikleri:

Prognostik özellikleri diğer iyi differansiye tiroit kanserlerine benzerdir. Prognoz belirlemede birçok sınıflama sistemi kullanılsa da en sık kullanılanlar AMES ve AGES sınıflamalarıdır. Diğer differansiye kanserlerine göre daha yaşlı hastalarda, agresif klinik gidişe, uzak metastaz eğilimi ve yüksek mortaliteye sahiptir. Önemli prognostik faktörleri evre, yaş, tümörün karakteri (tümör boyutu, vasküler invazyon, kapsül yayılımı, uzak metastaz)' dir. Yaş önemli bir prognostik faktördür (Grebeve, 1995). Yaşın artması ile beraber yaşam sürelerinde azalış, tümör agresifliğinde artış ve radyoaktif iyot tedavisine cevap azalır. Erken rekürrens yaşlı erkek hastalarda sık görülür (Lin ve ark., 2009b).

İyi diferansiye tiroit kanserlerin cerrahi tedavisi

İyi diferansiye tiroit kanserlerin primer tedavi yöntemi cerrahidir. Yapılacak cerrahi hastaların çoğunluğunda total tiroidektomi/totale yakın tiroidektomi ya da tek taraflı lobektomidir. Günümüzde subtotal tiroidektomi bu tür hastaların tedavisinde önerilmemektedir. Bu iki cerrahi yaklaşımdan hangisinin uygulanacağı hastanın klinik özelliklerine göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda % 36-85 hastada her iki tiroit lobunda papiller kanser odağının olması, % 5-10 hastada rekürren tiroit kanserinin karşı lobdan çıkması, rekürren kansere bağlı ölüm oranının 1,5 kat artması, radyoaktif iyot ablasyon tedavisini kolaylaştırması, serum tiroglobülin düzeyinin post operatif dönemde takip amaçlı kullanılmasını sağlaması ve ameliyat sonrası takiplerde ameliyat bölgesinin radyolojik takibinin daha kolay olması nedeniyle günümüzde total/totale yakın tiroidektomi bu hastaların cerrahi tedavisinde en sık kullanılan ve önerilen cerrahidir (Smith ve ark., 1963; Tollefsen ve Decosse, 1963; Silverberg ve ark., 1970; Katoh ve ark., 1992; Pacini, ve ark., 2001; Kim ve ark., 2004;

Shattuck ve ark., 2005). Yapılan retrospektif çalışmalar da göstermiştir ki primer tümör çapı bir cm ya da yukarısı ise total tiroidektomi sonrası rekürrens ve ölüm riski azalmaktadır (Bilimoria ve ark., 2007). Total tiroidektomi tümör çapı bir cm ve üzeri ise, tiroit dışı tulum/metastaz ya da hastanın öyküsünde boyun bölgesine radyasyona maruz kalma öyküsü varsa total veya totale yakın tiroidektomi yapılması önerilmektedir (Mazzaferri ve Jhiang, 1994).

Tek taraflı lobektomi ve ishmektomi tümör çapı bir cm altında/düşük riskli hastalarda üç cm ve altı ise ve de tek lobda lokalize bir tümör ise önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada bu tip hastalarda 30 yıllık yaşam süresinin % 100 olduğu tespit edilmiştir (Mazzaferri ve Jhiang, 1994). Bir

başka durumda şüpheli lezyonu bulunan fakat kanser tanısı konulamamış hasta grubudur ki bu durumda hastalara tek taraflı lobektomi ve ishmektomi uygulanmalı ve kesin patoloji sonucuna göre hastanın tedavisi tekrar gözden geçirilmelidir. Çünkü bu gibi durumlarda hastaların % 60'ında patoloji sonuçları iyi huylu olduğu gösterilmiştir (Tyler ve ark., 1994). Boyun disseksiyonu papiller karsinomla beraberinde klinik olarak tespit edilmişse boyun disseksiyonu yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca Amerikan Tiroit Derneği ileri tümörlerde (tümör çapı>4 cm/ekstratiroidal yayılım varsa) profilaktik santral kompartman lenf nodlarının profilaktik disseksiyonu önerilmektedir (National Comprehensive Cancer Network; Amerikan Tiroit Derneği) (NCCN; ATA).

KAYNAKLAR

- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper D.S., Doherty, Gerard M. D. Haugen, B.R., Kloos, R.T., Lee, S.L., Mandel, S.J., Mazzaferri, E.L., McIver, B., Pacini F., Schlumberger, M., Sherman, S.I., Steward, D.L., Tuttle, R.M., 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 19, 1167.
- Bilimoria, K.Y., Bentrem, D.J., Ko, C.Y., 2007. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann. Surg.* 246, 375.
- Casara, D., Rubello, D., Saladini, G., Masarotto, G., Favero, A., Girelli, M.E., Busnardo, B., 1993. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J. Nucl. Med.* 34, 1626.
- Cerilli, L.A., Mills, S.E., Rumpel, C.A., Dudley, T.H., Moskaluk, C.A., 2002. Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid. *Am. J. Clin. Pathol.* 118, 186.
- Chiu, A.C., Delpassand, E.S., Sherman, S.I., 1997. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82, 3637.
- Fagin, J.A., 2004. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J. Endocrinol.* 183, 249.
- Fagin, J.A., 2005. Molecular genetics of tumors of thyroid follicular cells. In: Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, Braverman, L.E., Utiger, R.D. (Eds), Philadelphia, PA. pp. 909.
- Fagin, J.A., Mitsiades, N., 2008. Molecular pathology of thyroid cancer: Diagnostic and clinical implications. *Best Pract. Res. Clin. En.* 22, 955.
- Garcia-Rostan, G., Zhao, H., Camp, R.L., Pollan, M., Herrero, A., Pardo, J., Wu, R., Carcangiu, M.L., Costa, J., Tallini, G., 2003. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 3226.
- Grebe, S.K., Hay, I.D., 1995. Follicular thyroid cancer. *Endocrin. Metab. Clin.* 24, 761.
- Hay, I.D., Bergstralh, E.J., Goellner, J.R., Rsold, J.R., Grant, C.S., 1993. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 114, 1050.
- Katoh, R., Sasaki, J., Kurihara, H., Suzuki, K., Iida, Y., Kawaoi, A., 1992. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 70, 1585.
- Kim, E.S., Kim, T.Y., Koh, J.M., Hong, S.J., Kim, W.B., Shong, Y.K., 2004. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 61, 145.
- Lee, J.H., Lee, E.S., Kim, Y.S., 2007. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: A meta-analysis. *Cancer*. 110, 38.
- Leboulleux, S., Rubino, C., Baudin, E., Hartl, D.M., Bidart, J.M., Travaglini, J.P., Schlumberger, M., 2005. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymphnode metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 90, 5723.
- Lin, J.D., Chao, T.C., Hsueh, C., Kuo, S.F., 2009a. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 2609.
- Lin, J.D., Hsueh, C., Chao, T.C., 2009b. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid* 19, 1053.
- Machens, A., Holzhausen, H.J., Dralle, H., 2005. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 103, 2269.
- Mazzaferri, E.L., Jhiang, S.M., 1994. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 97, 418.
- Medema, R.H., Bos, J.L., 1993. The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling. *Crit. Rev. Oncog.* 4, 615.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on October 13, 2011).
- Nikiforov, Y.E., 2004. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr. Pathol.* 15, 319.
- Pacini, F., Elisei, R., Capezone, M., Miccoli, P., Molinaro, E., Basolo, F., Agate, L., Bottici, V., Raffaelli, M., Pinchera, A., 2001. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*. 11, 877.
- Pellegriti, G., Scollo, C., Lumera, G., Regalbuto, C., Vigneri, R., Belfiore, A., 2004. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1,5 cm in diameter: Study of 299 cases. *J. Clin. Endocr. Metab.* 89, 3713.
- Pendergrast, W.J., Milmore, B.K., Marcus, S.C., 1961. Thyroid cancer and thyrotoxicosis in the United States: Their relation to endemic goiter. *J. Chronic Dis.* 13, 22.
- Ries, L.A.G., Eisner, M.P., Kosary, C.L., Hankey, B.F., Miller, B.A., Clegg, L., Mariotto, A., Fay, M.P., Feuer, E.J., Edwards, B.K., 2004. (Eds), SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1975-2001. NM scan on nodule: Hegedus article NEJM. <http://seer>.

- cancer.gov/csr/1975_2001/, (Accessed on 22.10.2005).
- Rosai, J., Carcangiu, M.L., De Lellis, R.A., Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology, 3rd series, fas 5. AFIP, Washington.
- Shattuck, T.M., Westra, W.H., Ladenson, P.W., Arnold, A., 2005. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* 352, 2406.
- Silverberg, S.G., Hutter, R.V., Foote, F.W. Jr., 1970. Fatal carcinoma of the thyroid: Histology, metastases, and causes of death. *Cancer.* 25, 792.
- Smith, R.R., Frazell, E.L., Caulk, R., Holinger P.H., Russell, W.O., 1963. The american joint committee's proposed method of stage classification and end-result reporting applied to 1,320 Pharynx Cancers. *Cancer.* 16, 1505.
- Tuttle, R.M., Tala, H., Shah, J., Leboeuf, R., Ghossein, R., Gonen, M., Brokhin, M., Omry, G., Fagin, J.A., Shaha, A., 2010. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: Using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 20, 1341.
- Tollefsen, H.R., Decosse, J.J., 1963. Papillary carcinoma of the thyroid. recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am. J. Surg.* 106, 728.
- Tyler, D.S., Winchester, D.J., Caraway, N.P., Hickey, R.C., Evans, D.B. 1994. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery.* 116, 1054.
- Tuttle, R.M., 2011. update/overview of papillary thyroid cancer.
- Xing, M., 2005. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat. Cancer.* 12, 245.
- Xing, M., Westra, W.H., Tufano, R.P., Cohen, Y., Rosenbaum, E., Rhoden, J.K., Carson, K.A., Vasko, V., Larin, A., Tallini, G., Tolaney, S., Holt, E.H., Hui, P., Umbricht, C.B., Basaria, S., Ewertz, M., Tufano, A.P., Califano, J.A., Ringel, M.D., Zeiger, M.A., Sidransky, D., Ladenson, P.W., 2005. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocr. Metab.* 90, 6373.
- Zaydfudim, V., Feurer, I.D., Griffin, M.R., Phay, J.E., 2008. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery.* 144, 1070.