YIL//**2008** CİLT//**24** SAYI//**4** EKİM-KASIM-ARALIK **ISSN 1300-0705** s. 178-181

ARAŞTIRMA YAZISI

Ulusal Cerrahi Dergisi

Turkish Journal of Surgery

Uzak metastaz ile ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserleri

Differentiated thyroid cancers diagnosed initially with distant metastasis

Özgür Fırat,* Özer Makay,* Gökhan İçöz,* Mahir Akyıldız,*
Mustafa Yılmaz,* Kamil Kumanlıoğlu,* Enis Yetkin*

Amaç:
Bu çalışmada, uzak metastaz ile ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserli hastaların incelenmesi amaçlanmıştır.

Durum Değerlendirmesi:
Diferansiye tiroid kanserleri, multidisipliner tedavi protokolleri ile uzun dönem sağ kalım oranlarına sahiptirler. Bununla birlikte, uzak metastaz gelişen hastalarda mortalite oranları anlamlı derecede artmaktadır

Hastalar ve Yöntem:
Şubat 1997 – Şubat 2008 tarihleri arasında diferansiye tiroid kanseri nedeniyle tedavi ve takip edilen 531 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular:
Uzak metastaz ile ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserli hasta sayısı 9 olarak bulundu. Metastatik lezyonların 7 hastada kemikte, 1 hastada akciğerde ve 1 hastada saçlı deride geliştiği görüldü. Tiroidektomi 8 hastada total, 1 hastada totale yakın olarak uygulandı. Beş hastada papiller, 4 hastada folliküler kanser saptandı. Tüm hastalara radyoaktif iyot tedavisi verildi. Dokuz hastanın ortanca sağ kalım süresi 103 ay olarak bulundu. Metastatik lezyonlara yönelik 4 hastada uygulanan küratif amaçlı cerrahinin sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi bulunamadı ($p = 0.743$).

Sonuç:
Diferansiye tiroid kanserli hastalar, agresif olarak tedavi edildikleri takdirde uzak metastaz varlığında dahi uzun dönem sağ kalım oranlarına ulaşabilirler. Bu hasta grubu için, total tiroidektomi sonrasında radyoaktif iyot ile ablasyon ve tiroksin ile tiroid-stimülan hormon supresyonu önerilen tedavi protokolünü oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler:
Tiroid kanseri, uzak metastaz, tiroid

Makalenin Geliş Tarihi : 07.05.2008
Makalenin Kabul Tarihi : 13.10.2008

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi AD, İZMİR

Dr. Özgür FIRAT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi AD
35100 Bornova / İZMİR
Tel: (0232) 390 40 20 Faks: (0232) 339 88 38
e-posta: ozgur.firat@ege.edu.tr

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK); multidisipliner tedavi protokolleri ile yüksek kür şansına ve mükemmel uzun dönem sağ kalım oranlarına sahiptirler. Bununla birlikte hastaların %6-20'sinde görülen uzak metastazlar(1-8), mortalite oranlarını anlamlı derecede arttırmaktadırlar(9,10). Hastaların %1-4'ü ise, tiroid bezine ait belirgin bölgesel bir yakınma olmadan, DTK'ne bağlı uzak metastaz ile de başvurabilirler(11,12). Bu hasta grubu için önerilen tedavi; total ya da totale yakın tiroidektomi sonrasında radyoaktif iyot ve tiroksin ile tiroid stimülan hormon (TSH) supresyon tedavileridir(11,12). Uzak metastazlara yönelik tedavi seçenekleri ve alınan yanıtlar ise, lezyonların doğasına, dağılımına ve radyoaktif iyot tutulumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir(13). Potansiyel olarak kür şansı bulunan, soliter metastatik lezyonu olan hastalar ile patolojik kırık ya da nörolojik semptom nedeniyle palyasyon gereksinimi bulunan, ancak radyoterapi ile sonuç alınamayan hastalar ise sistemik tedavilere ek olarak metastaza yönelik cerrahi tedavi için adaydırlar(14). Bu çalışmanın amacı tiroid bezine ait herhangi bir yakınması bulunmayan, ancak uzak metastaza yönelik incelemeler sonucunda DTK tanılı hastaların klinik ve patolojik verileri ile birlikte, tedavi sonrası sağkalım oranlarının incelenmesi olarak belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 1 Şubat 1997-29 Şubat 2008 tarihleri arasında diferansiye tiroid kanseri tanısı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Nükleer Tıp Anabilim Dalları'nda tedavi ve takip edilen 531 hastanın tıbbi kayıtlarının geriye dönük incelemesi ile gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri ile birlikte, başvuru nedeni olan yakınmaları, uygulanan tedaviler ve patolojik değerlendirme sonuçları oluşturulan veritabanına kaydedildi. Tiroid kanserine ait bölgesel bir yakınması bulunmayan, ancak başvuru nedeni olan lezyonun araştırılması sonucunda, histopatolojik doku kanıtı ile DTK metastazı tanısı kesinleşen hasta sayısı 9 olarak bulundu. Bu hasta grubu için sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirildi. 60 yaş üstü, cinsiyet, tümör tipi ve metastaza yönelik küratif cerrahi girişimin sağkalım üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Diferansiye tiroid kanseri nedeniyle tedavi ve takip edilen 531 hastanın histopatolojik alt tipleri 473 hastada papiller (%89), 58 hastada ise folliküler (%10) olarak belirlendi. Uzak metastaz araştırması sonucu DTK tanısı alan 9 hastada erkek / kadın oranı 4 / 5 olarak bulundu. Yaş ortalaması 60,4 olarak saptandı (32-78). Metastatik lezyonların 7 hastada kemikte (%77), 1 hastada bilateral olmak üzere akciğerlerde (%11) ve 1 hastada saçlı deride (%11) gelişmiş olduğu görüldü. Serum tiroglobulin düzeyleri için ancak 5 hastanın başvurduğu döneme ait ölçümler elde edilebildi. Bu değerlerin Tablo 1'deki ilk 5 hasta için sırasıyla 490, 9.2, 455, 485 ve 520 ng/mL olduğu görüldü. Tiroidektomi 8 hastada total (%88), 1 hastada ise totale yakın (%11) olarak gerçekleştirildi. Tiroidektomi sonrası 5 hastada (%55) papiller kanser, 4 hastada (%44) ise folliküler kanser saptandı.

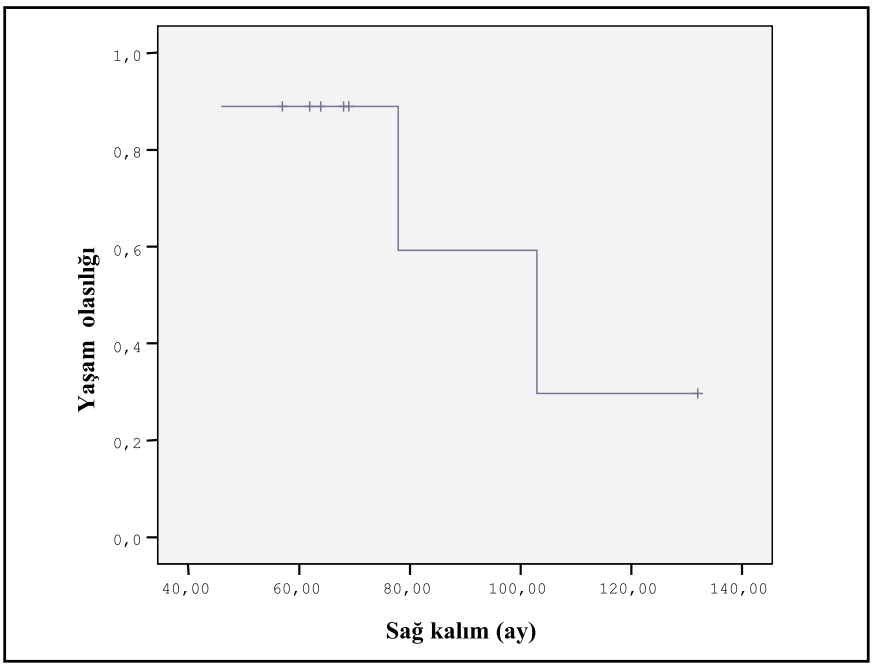
Metastatik lezyonlara yönelik cerrahi tedavi uygulanan 5 hastanın 4'ünde rezeksiyonlar küratif, 1'inde ise palyatif amaçla gerçekleştirildi. Cerrahi tedavi için uygun olmayan ancak palyasyon gereksinimi bulunan 2 hastaya radyoterapi uygulandı. Cerrahi uygulananlar da dahil olmak üzere tüm hastalara radyoaktif iyot (RAİ) ile ablasyon tedavisi verildi.

Dokuz hastalık grup için ortanca sağkalım süresi 103 ay olarak bulundu (Şekil 1). Yaşın 60 üzerinde olması, cinsiyet ve tümör tipi yanı sıra metastaza yönelik olarak RAİ tedavisi öncesinde küratif cerrahi uygulaması ile palyatif cerrahi ya da radyoterapi uygulanmasının sağ kalım açısından anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü ($p > 0,05$). Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Bu seride, ilk başvuru nedeni diferansiye tiroid kanserinin uzak metastazına ait semptomlar olan hasta insidansı %1,6 (9/531) olarak saptandı. Tümörün tipine göre insidans ise; papiller kanser için %1 (5/473), folliküler kanser için ise %6,8 (4/58) olarak belirlendi. Folliküler kanserdeki göreceli yüksek insidans geçmiş çalışmalar ile uyumluluk gösterirken; bu yükseklik sıklıkla, folliküler kanserin hematojen yayılıma gösterdiği eğilime atfedilmektedir. Folliküler kanserin en minimal örneklerinde dahi, vasküler yapılara ve kapsüle invazyon gelişimi göze çarparken, anatomik olarak daha agresif olgularda bu invazyonun makroskopik düzeylerde belirginleştiği belirtilmektedir(6,8,12-17).

DTK'ne bağlı uzak metastaz gelişen hastalar için agresif tedavi protokolleri önerilmektedir. Tiroide yönelik radikal bir girişim tek başına sağkalımı arttırmazken, RAİ tedavisinin sağ kalım üzerinde anlamlı etkileri ortaya konmuştur(16). Tiroidektomi, lokal kontrolü sağlayarak hastalığın bölgesel lenf nodlarına ya da farklı yeni uzak organlara yayılmasını önler. Bununla birlikte, RAİ tutulumu için doku yarışını ortadan kaldırdığından, ablasyonun etkin bir şekilde uygulanmasını sağlar(18). Bu yaklaşım ile ulaşılması amaçlanan bir diğer hedef, takip sürecindeki hastalarda I^{131} ile tüm vücut taramalarının ve serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin duyarlılığını arttırmaktır(19). Serum Tg düzeyleri, diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır(20). Bu düzeylerin ölçümü için en uygun zaman, tiroidektomi sonrası-tarama öncesi dönemdir. Serum Tg düzeylerinin başlangıç değerleri değişkenlik gösterebilirken, tiroidektomi sonrası 3 ng/mL'nin üzerinde devam eden olgularda metastatik hastalık düşünülmelidir(21). Özellikle ardışık iki ölçümde serum Tg düzeylerindeki bir yükselme eğilimi, metastatik hastalık için en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir(19). Bu çalışmada; ancak 5 hastanın ilk başvuru sırasındaki serum Tg değerlerinin elde edilebilmiş olması ve diğer hastalar ile birlikte bu hastaların da takip düzeylerinin değerlendirilememesi nedeniyle, bu tümör belirteci hakkında kesin yorumlar yapılamamıştır. Bununla birlikte; elde edilen değerlerin yüksekliği nedeniyle biz de DTK nedeniyle takip edilen hastalarda serum Tg düzeylerinin dü-



Şekil 1: Uzak metastaz ile başvuran diferansiye tiroid kanserli hastaların sağ kalım eğrisi.

Tablo 1: Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile uygulanan tedavi yöntemleri.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Yakınma	Metastatik tümör lokalizasyonu	Tedavi	Metastatik tümör tedavisi	Tümör tipi
1	58	Erkek	Bel ağrısı	Kemik (vertebra)	TYT	Palyatif cerrahi + RAİ	Folliküler
2	32	Kadın	Alında kitle	Kemik (frontal)	TT	Cerrahi + RAİ	Folliküler
3	73	Erkek	Nefes darlığı, öksürük	Akciğer (bilateral)	TT	RAİ	Papiller
4	65	Kadın	Bel ve bacak ağrısı	Kemik (vertebra)	TT	RT + RAİ	Papiller (folliküler varyant)
5	67	Erkek	Kafada şişlik	Deri (saçlı deri)	TT	RAİ	Papiller (folliküler varyant)
6	44	Kadın	Bel ağrısı	Kemik (vertebra)	TT	RT + RAİ	Folliküler
7	58	Kadın	Kafada şişlik	Kemik (paryetal)	TT	Cerrahi + RAİ	Folliküler
8	78	Erkek	Kafada şişlik	Kemik (paryetal)	TT	Cerrahi + RAİ	Papiller
9	69	Kadın	Bacak ağrısı	Kemik (iliak)	TT	Cerrahi + RAİ	Papiller

TT: Total tiroidektomi, TYT: Totale yakın tiroidektomi, RT: Radyoterapi, RAİ: Radyoaktif iyot tedavisi

zenli olarak değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Bu nedenlerden dolayı, RAİ ile ablasyonun etkinliğini ve takip süreci için serum Tg duyarlılığını arttırmak adına hastalarımıza, total ya da totale yakın tiroidektomi uyguladık.

DTK'nin uzak metastazlarını irdeleyen çalışmalarda, metastatik lezyonların en sık görüldüğü alanlar akciğer ve kemik olarak belirtilmektedir; bununla beraber daha nadir olarak beyin, adrenal, karaciğer ve deri metastazları da bildirilmiştir(5,11,12,15,16). Olguların büyük çoğunluğunu oluşturan akciğer metastazları sıklıkla diffüz ve mikronodüler yapıdadırlar. Bu metastatik lezyonlar genellikle semptom oluşturmamakla birlikte, taramalar ile ortaya çıkarıldıktan sonra RAİ ile ablasyondan en çok yarar beklenen grubu oluştururlar ve olguların büyük kısmı için tam remisyon beklenebilir(7,22). Kemik metastazları en sık ikinci grubu oluştururken, metastatik lezyonun yerleşimine göre hastalar en çok ağrı ya da şişlik yakınmaları ile başvururlar. Genellikle kitlesel lezyon oluşturmaları ve düşük duyarlılık göstermeleri nedeniyle kemik metastazları RAİ ile ablasyondan nadiren yarar görürler(-4,8,14,23). DTK'ne ait akciğer, kemik ya da diğer uzak organ metastazları, ablasyonun yanı sıra cerrahi tedavi açısından da değerlendirilmelidirler. Cerrahi girişim küratif amaçla ya da radyoterapinin semptomatik iyileşme sağlayamadığı olgularda palyasyon amacı ile uygulanabilir. Kür sağlamak amacı ile agresif cerrahi rezeksiyon daha çok soliter metastazlar için önerilmektedir ancak bu lezyonlar tüm uzak metastazların %10'undan azını oluşturmaktadırlar (8,13). Bununla birlikte; özellikle kemik metastazları için küratif rezeksiyon ile sağ kalım oranları anlamlı derecede yükselirken, palyatif rezeksiyonlar ile de yaşam kalitesi üzerinde olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir(4,7,8,13,14,16). Bu seride, soliter kemik metastazı nedeniyle sistemik RAİ ile ablasyon öncesinde küratif amaçla cerrahi uygulanan hastalar ile palyasyon uygulananlar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak, hasta sayısının az olması istatistiksel analizlerin gücünü azaltmaktadır. Bu özel gruptaki hasta sayısı zamanla arttığı takdirde, yapılacak analizlerin sonuçları daha ikna edici olabilir. Şu an için, tedavi protokollerinin yüksek hasta sayısına sahip merkezlerden elde edilen sonuçlara göre düzenlenmesi daha akılcı olacaktır.

Sonuç olarak, diferansiye tiroid kanserleri, gerek biyolojik davranışları gerekse de sistemik ve lokal tedavilere verdikleri yanıtlar itibarı ile uzun sağkalım beklentileri ile birliktelik gösterirler. Evre IV olarak kabul edilen bu hastalar için sistemik RAİ ile ablasyon, sağkalım açısından tedavinin merkezini oluşturmaktadır. Ablasyonun ve takip sürecinin etkinliğini arttırmak üzere, primer tümörün lokal kontrolü için total ya da totale yakın tiroidektomi ve sonrasında tiroksin ile TSH supresyonu tedavi sürecindeki diğer önemli bileşenlerdir. Seçilmiş olgularda ise; metastatik lezyona yönelik küratif ya da palyatif rezeksiyonlar, sağkalım ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle hassas bir şekilde değerlendirilmelidirler.

Summary:
Differentiated thyroid cancers diagnosed initially with distant metastasis

Purpose: The aim of this study was established as investigating the patients with differentiated thyroid cancers diagnosed initially with distant metastasis.
Materials and Methods: The medical records of 531 patients with differentiated thyroid cancers who were treated and followed up in departments of general surgery and nuclear medicine between February 1997 and February 2008 were retrospectively analyzed.
Results: There were 9 patients who were initially diagnosed with distant metastasis. The locations of metastases were bone in 7 patients, lungs in 1 patient and scalp in 1 patient. Thyroidectomies were total in 8 patients and near total in one. The types of cancers were papillary in 5 and follicular in four patients. All the patients received radioactive iodine treatment. The median survival time of the nine patients was determined as 103 months. The resections of metastatic lesions in 4 patients with curative intent did not effect survival significantly (p = 0.743).
Conclusion: The patients with differentiated thyroid cancers may have long term survival rates with aggressive treatments even with the presence of distant metastasis. Radioactive iodine and thyroid-stimulating hormone suppression with thyroxine subsequent to total thyroidectomy constitute the recommended treatment protocol for these kind of patients.
Key Words: Thyroid cancers, distant metastasis, thyroid

KAYNAKLAR

1. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a clinical and pathologic study. Hum Pathol 1990;21:283–290.
2. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:960–967.
3. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:501–508.
4. Wood WJ, Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. Arch Surg 1989;124:1374–1377.
5. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Am Coll Surg 2003;197: 91–97.
6. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. Thyroid 1999;9:1227–1235.
7. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. World J Surg 1994;18:600–604.
8. Mishra A, Kanta Mishra S, Agarwal A, et al. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. World J Surg 2002;26:153–157.
9. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:313-319.
10. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur HB. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. J Clin Oncol 1997;15:2067-2075.
11. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. Neoplasma 1999;46: 309-312.
12. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. Am J Surg 1997;174:474-476.
13. Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 2002;131:636-643
14. Niederle B, Roka R, Schemper M. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results. Surgery 1986;100:1088-1097.
15. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. World J Surg 2006;30:1088-1095.
16. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:87-93.
17. Doherty GM. Follicular neoplasms of the thyroid. In: Clark OH, Duh QY. Textbook of endocrine surgery. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders 1997: 95-102.
18. Erbil Y. Diferansiye tiroid kanserinde cerrahi tedavi. Endokrinolojide Diyalog Dergisi 2005;2:128-130.
19. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2003 ;88:1107-1111.
20. Azal Ö. Serum tiroglobulin ölçümü ve klinik kullanımı. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri 2005; 1: 7-13.
21. Miccoli P, Pacini F. Papillary and follicular carcinoma: Surgical and radioiodine treatment of distant metastases. In: Clark OH, Duh QY. Textbook of endocrine surgery. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 119-125.
22. Pacini F, Lippi F, Formica N. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28:1888-1891.
23. Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. Eur J Nucl Med 2001;28:203-208.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Özgür Fırat
Verilerin elde edilmesi:
Özgür Fırat, Özer Makay
Verilerin analizi ve yorumlanması:
Özgür Fırat, Özer Makay, Gökhan İçöz
Yazının kaleme alınması:
Özgür Fırat
İstatistiksel değerlendirme:
Özgür Fırat