



Graves hastalığında tiroid kanser sıklığının değerlendirilmesi**Evaluation of thyroid cancer prevalence in patients with graves disease**Hakan Yabanoğlu¹ İlker Murat Arer¹ Nazım Emrah Koçer² Abdirahman Sakulen Hargura¹ Tevfik Avcı³ ¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye²Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Kliniği, Adana, Türkiye³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**Öz**

Amaç: Graves hastalığı ve tiroid kanserleri sık görülen hastalıklar olmasına rağmen her iki hastalığın birlikteliği nadir bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun nadir olmasında hipertiroidinin, tiroid kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi uyguladığımız hastalardaki tiroid kanser sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2009-2018 yılları arasında graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi yapılan 210 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi ve patoloji sonucunda tiroid kanseri tanısı alan 38 hasta demografik ve klinik özellikleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 25'i (%65,8) kadın, 13'ü (%34,2) erkek ve ortalama yaşları 40 (17-68) idi. Ultrasonografik incelemede tüm hastaların (43/210) %20' de tiroid bezinde nodül varken, patoloji sonucunda karsinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. Tiroidektomi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde 38 (%18) hastada tiroid kanseri mevcuttu. Tiroidektomi sonrası 1 hastaya boyun diseksiyonu uygulandı. On iki hastaya radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Ortalama takip süresi 30 (3-108) ay idi. Takiplerde 2 (%5,2) hastada 12. ve 18. aylarda tiroidektomi lojunda papiller kanser nüksü görüldü. Her iki hastaya da RAI tedavisi uygulandı. Takiplerde nüks izlenmedi.

Sonuç: Graves hastalığı ve tiroid kanser birlikteliği nadir olsa da özellikle graves hastalığı nedeni ile takip edilen ve yapılan ultrasonografide nodül bulunan hastalarda mutlaka ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Tiroid dokusunda nodül içeren graves hastalarında cerrahi tedavi seçeneği daha ön planda düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Graves hastalığı, tiroid kanseri, nodül.

Öz

Aim: Although Graves' disease and thyroid cancer are commonly occurring diseases, simultaneous occurrence is rare. Hyperthyroidism is believed to be protective against thyroid cancer hence the rare simultaneous occurrence. In our study we intend to evaluate thyroid cancer prevalence in patients operated for Graves' disease in our center.

Materials and Methods: Files of 210 patients who underwent total thyroidectomy for Graves' disease between 2009-2018 were retrospectively reviewed. Demographic and clinical features of 38 patients with thyroid cancer diagnosis in the pathology report were evaluated.

Results: In our study 25 (65.8%) of the patients were women, 13 (34.2%) were men and the average age was 40 (17-68). In ultrasonographic imaging 20% (43/210) of the patients had thyroid nodules, while 57% (22/38) of patients with confirmed carcinoma in the pathologic evaluation had thyroid nodules. Functional neck dissection was performed on 1 patient secondary to thyroidectomy. 12 of the patient received radioactive iodine treatment. Our average follow-up period was 30 (3-108) months. During the follow-up 2 (5.2%) patients had recurrence of papillary cancer in the thyroidectomy area at 12th and 18th months. Both patients received RAI treatment. There was no subsequent recurrence in the follow-up of both the patients.

Yazışma Adresi: Hakan Yabanoğlu

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

E-mail: drhyabanoglu@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 26.04.2018 Kabul Tarihi: 05.06.2018

Conclusion: Although simultaneous occurrence of Graves' disease and thyroid cancer is rare, fine needle aspiration biopsy should be performed on Graves' disease patients where ultrasound imaging during follow-up reveals findings of thyroid nodules. Moreover, surgery should be a priority option as treatment modality in Graves' disease accompanied by thyroid nodules.

Keywords: Graves' disease, thyroid cancer, nodule.

Giriş

Graves hastalığı, immün aracılı bir tirotoksikozdur ve tüm hipertiroidizm vakalarının % 50-80' de altta yatan nedeni oluşturmaktadır (1). Tiroid kansinimleri ise en sık görülen endokrin kanserlerdir (2) ve tiroid epitelinin köken alan neoplazmlardır. Tiroid dokusundan kaynaklanan kansinimlerin %80'ni papiller, %14'nü foliküler (%3'ü Hurtle hücreli), %4'nü medüller, %2'ni anaplastik ve andiferansiye kansinimler oluşturmaktadır (2). Graves hastalığı ve tiroid kanserleri sık görülen hastalıklar olmasına rağmen her iki hastalığın birlikteliği bu kadar sık değildir. Bu durumun daha az rastlanır olması hipertiroidinin, tiroid kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu düşünülmekte idi. Buna karşın hipertiroidi varlığında normal topluma kıyasla farklılaşmış tiroit kanseri prevalansının arttığını bildiren çalışmalar ortaya çıkmaya başladı (3-4). Çalışmamızda Graves hastalığı nedeni ile total tiroidektomi uyguladığımız hastalardaki tiroid kanser sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2009-2018 yılları arasında Graves hastalığı nedeni ile iki taraflı total tiroidektomi yapılan 210 hastanın dosyası geriye dönük olarak araştırıldı. Graves hastalığı nedeni ile tiroidektomi yapılan ve patoloji sonucunda tiroid kanseri tanısı alan 38 (%18) hasta demografik ve klinik özellikleri açısından incelendi. Graves hastalığı ile takip edilen; ilaç tedavisine yanıtız, ilaç tedavisine bağlı yan etkilerin görüldüğü, ince iğne aspirasyon biyopsisinde malignite bulguları olan, radyoaktif iyot tedavisine (RAİ) uygun olmayan hastalarda tiroidektomi kararı alındı. Graves hastalığı dışında yer alan ve hipertiroidizme neden olan toksik nodüler ve multinodüler guatrı olan, RAİ ve eksternal ışınlama tedavisi alan ve daha önce tiroid cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 25'i (%65,8) kadın, 13'ü (%34,2) erkek ve ortalama yaşları 40 (17-68) idi. Yirmi beş (%11,9) hastada ailede Graves hastalığı öyküsü mevcuttu. Ultrasonografik (USG) incelemede tüm hastaların (43/210) %20'sinde tiroid bezinde nodül varken, patoloji

sonucunda kansinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. On (%26,3) hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Yedi (%18) hastada benign, 2 (%5,3) hastada malignite şüphesi ve 1 hastada (%2,6) papiller neoplazi mevcuttu. Tiroidektomi yapılan hastaların patolojik incelemelerinde 38 (%18) hastada tiroid kanseri mevcuttu. Hastaların 24'ünde (%63,2) mikropapiller, 10'unda (%26,3) papiller, 2'sinde (%5,3) papiller ve mikropapiller, 1'inde (%2,6) medüller, 1'inde (%2,6) ise foliküler ve mikropapiller kansinom birlikteliği mevcuttu. Tiroidektomi sonrası en sık görülen komplikasyon 11(%28,9) hasta ile hipokalsemiydi. Tiroidektomi sonrası 1 hastaya (papiller kansinom) boyun diseksiyonu uygulandı. On iki hastaya RAİ tedavisi uygulandı. Hastaların ortalama takip süreleri 30 (3-108) ay idi. Takiplerde 2 (%5,2) hastada 12. ve 18. aylarda tiroidektomi lojunda papiller kanser nüksü görüldü. Her iki hastaya da RAİ tedavisi uygulandı. Takiplerde nüks izlenmedi. Medüller tiroid kanseri tanısı alan 1 hastanın postoperatif takiplerinde kalsitonin düzeyinin düşük olması ve tüm boyun USG'de patoloji izlenmemesi nedeni ile ek olarak santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanmadı. Hastanın 23 aylık takiplerde nüks izlenmedi.

Tartışma

Tiroid kansinomu önemli bir sağlık sorunudur ve görülme sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır. Bu durum günümüzde daha hassas tanı yöntemlerinin kullanılmasına bağlanmaktadır (5). Tiroid kanseri tüm dünyada 2008 yılında kadınlarda en sık görülen 9. kanser türü ve tüm ölümlerin 100000'de 0.5'ten sorumludur (6). Graves hastalığında tiroid kansinomunun nadir görülen bir fenomen olduğu (3), hatta "tiroid kanserine karşı koruyucu bir sigorta" olduğu düşünülmekte idi (4). Bununla birlikte, bir dizi yeni çalışmada, bunun aksine normal popülasyona kıyasla farklılaşmış tiroit kanseri prevalansının arttığı gösterilmiştir (3). Karsinogenez mekanizmasındaki güncel hipotez; tiroid uyarıcı antikorların bağlanmasıyla aktive olarak ve büyümeyi uyararak invazyon ve anjiyogenezi başlatmasıdır. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü yolları aktive olmaktadır (3,7).

Tiroid kanserlerinin tüm histolojik tipleri hipertiroidizme eşlik edebilmektedir. Ancak sıklıkla papiller tiroid kanserleri ardından folliküler ve nadiren de anaplastik ve medüller tiroid kanserlerinin eşlik edebileceği rapor edilmiştir (8-12). Çalışmamızdaki oranlarda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Graves hastalığı ve tiroid kanser birlikteliği ile ilgili literatürde çok farklı genişlikte oranlar verilmektedir (6,13-20). Bunun en önemli nedeni çalışmalarda ki demografik ve klinik olarak farklı hasta grupları arasında olan karşılaştırmalardır. Ayrıca bu karşılaştırmalar yapılırken uygulanan yöntem, kullanılan materyal-metod, ve bölgesel farklılıklar (endemik bölgeler vb.) homojen olarak çalışmalara yansıtılmamaktadır. Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid kanserinin Graves hastalığında % 2 veya daha az sıklıkta ortaya çıktığını belirtmektedir (20-21). Ancak son meta analizde bu oran ATA' da bildirilen oranların en az iki katı olarak bulunmuş ve bunun nedeni çalışmamızda olduğu gibi papiller mikrokarsinomların daha sık tespit edilmesine bağlanmıştır (20).

Graves hastalığında tiroid nodülleri sıklıkla bulunur ve palpabl nodül prevalansı %10-15'tir, ancak genel popülasyonda sadece %5 civarındadır (22-26). Bu nodüllerin palpasyon veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan prevalansı normal popülasyondan daha yüksektir (23). Graves hastalığında bildirilen genel nodül insidansı %22-45, bu nodüllerde malignite insidansı %0,4-9,8 arasında değişmektedir (23-26). Graves hastalığı nedeni ile takip edilen ve yapılan USG'de nodül bulunan ve uygun olan hastalarda mutlaka İİAB yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda Graves hastalığı varlığında tiroid nodülü olanlarda malignite sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (18,20). Ren ve ark. (27), yaptığı bir çalışmada USG ile Graves hastalarında (96/423) % 22.7 oranında tiroid nodülü saptamışlardır. Çalışmamızda da tüm hastaların (43/210) %20'sinde tiroid bezinde nodül varken, patoloji sonucunda karsinom tespit edilen hastaların (22/38) %57'sinde nodül mevcuttu. Ancak karsinom tespit ettiğimiz hastalarımızda nodül varlığında uygulanan İİAB'nin etkinliği düşük olarak görüldü. Otuz üç çalışmayı kapsayan bir meta analizde Graves hastalığında nodül varlığında karsinom riski diffüz tiroid nodülüne sahip hastalardan 5 kat daha fazla bulunmuştur (20). Bu nedenle nodülün eşlik ettiği Graves hastalarında malignite şüphesi; tedavi planının yapılmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu

durum papiller mikrokarsinom gibi klinik olarak önemsiz durumların aşırı tedavisine yol açmamalıdır.

Çalışmamızda graves hastalarında nodül görülme sıklığı (%20) literatür ile uyumlu iken, malignite sıklığı (%18) literatürden daha yüksek oranda bulundu. Bu durumun yapılan geçmiş klinik çalışma ve derlemelerde yer alan hasta gruplarında; günümüzde kullanılan daha hassas radyolojik ve patolojik yöntemlerin daha az oranda kullanılmasına bağlamaktayız. Ayrıca bu sonuçlarda çalışmamızda ve literatürde olduğu gibi papiller mikrokarsinom farkındalığının artmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Türkiye gibi tiroid hastalıklarının endemik olarak görüldüğü ülkelerde; malignite sıklığının daha yüksek oranda görülmesinin Graves hastalığının varlığından mı yoksa eşlik eden diğer risk faktörlerinden mi olduğunu söylemek oldukça zordur. Ancak Türkiye'den Erbil ve ark. (19) yaptıkları bir çalışmada Graves hastalarında malignite sıklığı %12 olarak bulunmuştur ve bu oranda literatürdeki oranlardan yüksektir. Çalışmamızda da benzer şekilde Graves hastalığında nodül varlığında veya yokluğunda malignite oranının yüksek olmasında endemik bölgelerde Graves hastalığına ek olarak diğer risk faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Cerrahi tedavi gerektiren Graves hastalığı, tiroid karsinomuna karşı, cerrahi tedavi gerektiren diğer tirotoksik hastalıklara kıyasla koruyucu değildir (20). Özellikle nodülleri olan hastalarda radyolojik ve patolojik incelemeler iyi yapılmalı, cerrahi tedavi seçeneği akılda tutulmalıdır. Ancak klinik olarak önemsiz ve tedavisi hala tartışmalı olan papiller mikrokarsinomların aşırı tedavi olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Sonuç olarak; Graves hastalığında 2015 ATA kılavuzuna göre başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen cerrahi tedavi yönteminin, ailesel risk faktörü olan beraberinde nodül varlığı olan hastalarda daha ön planda düşünülmesi kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Behar R, Arganini M, Wu TC, et al. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986;100(6):1121-7.
2. Bradley EI, Liechty RD. Modified subtotal thyroidectomy for Graves' disease: A two-institution study. *Surgery* 1983;94(6):955-8.
3. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2003;60(2):79-83.
4. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: A retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med* 2003;14(5):321-5.
5. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212.
6. Farbota L, Calandra D, Lawrence A, Paloyan R. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98(6):1148-52.
7. Hales IB, McElduff A, Crummer P, et al. Wiseman. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):886-9.
8. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012;44(4):255-62.
9. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, et al. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: The Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):799-803.

10. Hayes F J, Sheaham K, Heffernan A, McKenna T J. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1996;134(3):366-70.
11. Habra M A, Hijazi R, Verstovsek G, Marcell M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: A case report and review of the literature. *Thyroid* 2004;14(5):391-6.
12. Alagöl F, Tanakol R, Boztepe H, et al. Anaplastic thyroid cancer with transient thyrotoxicosis: Case report and literature review. *Thyroid* 1999;9(10):1029-32.
13. Cappelli C, Braga M, De Martino E, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: Experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006;36(2):125-30.
14. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, et al. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1705-8.
15. Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, et al. The outcome of patients with thyroid carcinoma and Graves' disease. *Surg Today* 1993;23(1):9-12.
16. Augusti T, Codegone A, Pallerito R, Favero A. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 2000;41(6):1006-9.
17. Lividas D, Psarras A, Koutras D. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976;63(9):726-8.
18. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(9):933-8.
19. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 2008;122(3):291-5.
20. Staniforth JU, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016;27:118-25.
21. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
22. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001;55(6):711-8.
23. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1988;8(7):571-6.
24. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87(8):1111-3.
25. Mishra A, Mishra S. Thyroid nodules in Graves' disease: Implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med* 2001;47(4):244-7.
26. Silver RJ, Parangi S. Management of thyroid incidentalomas. *Surg Clin North Am* 2004;84(3):907-20.
27. Ren M, Wu MC, Shang CZ, et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg* 2014;38(1):80-7.