

İyot Eksikliğine Bağlı Endemik Guatr Bölgesinde Ameliyat Edilen Nodüler Guatr Olgularında Düşük Tiroid Kanseri İnsidansı

LOW INCIDENCE OF THYROID CARCINOMA IN SURGICALLY TREATED PATIENTS WITH NODULAR GOITER IN ENDEMIC GOITER REGION DUE TO IODINE DEFICIENCY

Emin GÜRLEYİK*, Mevlüt PEHLİVAN*, İsmet ÖZAYDIN*, İbrahim GÖKPINAR*, Mine KIVRAK*

* Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, DÜZCE

Özet

Amaç: İyot eksikliği bölgelerinde guatr patogenezi gerek fonksiyonel gerek organik açıdan değişik özellikler gösterebilir. Bu çalışmamızın amacı endemik guatr bölgesinde ameliyat edilen nodüler guatr olgularında tiroid kanseri insidansını ve hücre tiplerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: 198 nodüler guatrlı olguya tiroid cerrahisi uygulandı. Fizik muayene, serum hormon (sTSH, FT3, FT4) seviyesi ölçümleri, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), bazı olgularda tiroid görüntülenmesi (ultrason ve sintigrafi) ile preoperatif tanıya ulaşıldı. Postoperatif histopatolojik inceleme sonucu tiroid kanseri tanısı alan olgular değerlendirildi.

Bulgular: Olgularımızın 163'ü (%82.3) kadın ve ortalama yaş 45.6'dır. sTSH değerleri 102 (%51.5) olguda hipertiroidiyi gösterdi. Olguların 96'sı ötiroid olup, bu olguların 10 tanesinde soliter solid nodül, 86'sında multinodüler guatr vardı. İİAB ile bir olguda papiller kanser saptandı. Histopatolojik incelemede 3 (%1.5) olguda tiroid kanseri tanısı kondu. Hipertiroid olgularda kanser yoktu, diğer taraftan soliter solid nodüllü ötiroid olgularda %20 (2/10) oranında malignite bulundu. Kanseri tipi birer olguda papiller, papiller mikrokanser ve az diferansiye (insuler) tiroid kanseri idi.

Sonuç: Serum hormon seviyelerine göre endemik guatr bölgesinde ameliyat edilen nodüler guatr olgularında yüksek hipertiroidi insidansı vardır. Hipertiroid olgularda malignite bulunmazken, ötiroidlerde düşük oranda tiroid (papiller) kanseri görülmektedir. Soliter solid nodüllü olgular yüksek malignite riski taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endemik guatr, İyot eksikliği, Tiroid kanseri, Hipertiroidi

T Klin Cerrahi 2003, 8:167-171

Summary

Purpose: The pathogenesis of the goiter in iodine deficiency area carries different characteristics. The aim of the present study is to analyze existence and type of thyroid carcinoma in surgically treated patients with nodular goiter in endemic goiter area.

Material and Methods: Thyroid resection was performed on 198 patients with nodular goiter. We established preoperative diagnosis with physical examination, serum sTSH, FT3 and FT4 measurements, fine-needle aspiration biopsy (FNAB), and imaging (ultrasound and scintigraphy) of the thyroid. We evaluated patients who received the diagnosis of thyroid carcinoma with histopathologic examination.

Results: Women constituted 82.3% (163 pts) of our patients with an average age of 45.6 year. According to serum sTSH levels hyperthyroidism was determined in 102 patients. The diagnosis was solitary solid nodule in 10 and multinodular goiter in 86 patients with normal thyroid activity. Papillary cancer was diagnosed by FNAB in one patient. Pathologists have reported thyroid cancer in 3 (1.5%) patients with histopathologic examination. No malignancy was reported in hyperthyroid cases; on the other hand the incidence was 20% (2/10) in solitary solid nodules. The type of the cancer was papillary, papillary microcarcinoma and poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma in one patient each.

Conclusions: The incidence of hyperthyroidism is higher in nodular goiter patients who were operated on in endemic goiter area. Thyroid cancer (papillary) is determined at a lower rate in our euthyroid patients, and no malignancy in hyperthyroid cases. The risk of malignancy is higher in solitary solid nodules.

Key Words: Endemic goiter, Iodine deficiency, Thyroid carcinoma, Hyperthyroidism

T Klin J Surgery 2003, 8:167-171

Kurumumuzun faaliyet gösterdiği il endemik guatr bölgesidir. Yakın geçmişte Şimşek ve ark. (1)'nin okul çocuklarında yaptıkları araştırmada

iyot eksikliğine bağlı endemik guatr varlığı belirlenmiştir. Endemik guatr patogenezi incelendiğinde ilk aşamada tiroid kitlesinin büyümesine

bağlı homojen hipertrofi (guatr) gelişimi görülmektedir. Zaman içinde, özellikle orta yaşlarda guatrlı bazı olgularda kitlesi artmış tiroid içinde soliter veya multipl nodüler değişim olmaktadır. Orta ve ileri yaşlarda ise nodüler guatrlı olguların bir kısmında nodüllerin otonomi kazanması sonucu hipertiroidi gelişmektedir (2). Bu bölgelerde gıdalara iyot eklenmesi sonucu ekzojen iyot takviyesi guatr patogenezi etkilemekte, gerek fonksiyonel gerekse morfolojik değişimlere neden olabilmektedir. Önceki bir çalışmamızda da, ameliyat ettiğimiz özellikle orta ve ileri yaş olgularımızda yüksek oranda hipertiroidi varlığını saptadık (3). Nodüler guatrın patogenezi bir başka önemli gelişme nodüllerdeki malign değişimdir. Bu durum bazı olgularda preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile saptanırken, bazı olgularda rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucu tanı alabilmektedir. Endemik guatr bölgelerinde ekzojen iyot takviyesi bazı olgularda tiroid dokusu morfolojisinde değişime neden olarak sitolojik sonuçları da etkileyebilmektedir (4). Bu çalışmamızın amacı endemik iyot eksikliği bölgesinde ameliyat ettiğimiz nodüler guatrlı olgulardaki tiroid kanseri tanılarını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Ocak 1999-Mayıs 2003 tarihleri arasında 198 olguya nodüler (soliter veya multipl) guatr tanısıyla cerrahi tedavi uygulandı. Ameliyat öncesi tüm olgulara "Chemiluminescent Immunoassay (immunometric)" yöntemle hassas TSH (sTSH) serbest T3 ve T4 ölçümleri yapıldı. sTSH değerleri baskılanmış olgular hipertiroidi olarak sınıflandı. Fizik muayene yanında bazı olgulara ultrasonografik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri uygulandı. Tüm bu organik ve fonksiyonel göstergeler sonunda soliter veya multinodüler guatr (MNG), toksik adenom veya toksik multinodüler guatr tanısına ulaşıldı. Dominant nodül veya nodüllere preoperatif İİAB ile sitolojik inceleme yapıldı. Hipertiroidi olgularında medikal antitiroid tedavi ile ötiroidi sağlandı. Ameliyatta tiroiddeki patolojinin yaygınlığına uygun genişlikte rezeksiyon yapıldı. Gerek İİAB ile sitolojik, gerekse çıkarılan tiroid dokusunun histopatolojik inceleme sonuçları belirlendi. Olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar tanı

ve bulgular, ötiroid ve hipertiroid olgularda histopatolojik tanı sonuçları sunuldu.

Sonuçlar

Bu dönemde ameliyat edilen olgularımızın 163 (%82.3)'ü kadındır ve ortalama yaş 45.6 (17-78) dir. Olguların yarısı 41-60 yaş grubundadır. Serum sTSH sonuçlarına göre 102 (%51.5) olguda hipertiroidi mevcuttu. Fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve ameliyat bulgularına göre hipertiroidi nedeni 11 olguda toksik adenom, 91 olguda toksik MNG olarak belirlendi. Ötiroid olgularda patoloji olarak 10 soliter nodül, 86 MNG saptandı. Tiroid dokusundaki patolojinin yaygınlığına göre ünilateral (ipsilateral) total lobektomiden, total tiroidektomiye kadar değişen genişlikte rezeksiyonlar uygulandı. Preoperatif İİAB ile bir olguda papiller kanser rapor edildi. Postoperatif histopatolojik incelemede 3 (%1.5) olguda tiroid kanseri saptandı. Bu olguların üçü de kadındı. Hipertiroidili olgularda kanser saptanmadı. Olguların yaşları 56, 62 ve 59 idi. Yalnızca ötiroid olguları değerlendirdiğimizde kanser insidansı (3/96) %3.1, ötiroid kadın olgularda ise (3/83) %3.6 bulundu. Histopatolojik tanımlar papiller kanser, papiller mikrokanser ve az diferansiye (insüler) tiroid kanseri şeklindeydi. Kanserlerden ikisi soliter solid nodüllü ötiroid olgularda (2/10; %20) gelişmişti. İİAB ile papiller kanser tanısı alan olguya total tiroidektomi yapıldı. İpsilateral total lobektomi, istemektomi ve piramidal lob eksizyonu yapılmış olan ve postoperatif dönemde papiller mikrokanser rapor edilen 62 yaşındaki olguda yalnızca TSH supresyonu ile yetinildi. Bu olgunun patoloji raporunda kapsüllü 6 mm çapında, kapsül ve damar invazyonu olmayan, tiroid içi ve dışı yayılım göstermeyen okült papiller kanser tanısı vardı. İpsilateral (sol) total lobektomi yapılan ve postoperatif incelemede insüler kanser rapor edilen 56 yaşındaki olgumuz önce ikinci ameliyatı kabul etmedi. Kontroller sırasında ameliyata ikna edilen olguya ilk ameliyattan 7 ay sonra tamamlayıcı total tiroidektomi ve fonksiyonel boyun disseksiyonu eklendi. Ameliyat sonrası patolojik incelemede diğer tiroid dokusu ve lenf bezlerinde tümör bulunmadığı bildirildi.

Tartışma

Dünya üzerinde olduğu gibi Ülkemizde de çeşitli bölgelerde iyot eksikliği sonucunda bölge halkında guatr mevcudiyeti oranına göre endemik guatr sahaları ortaya çıkmıştır. Uzun yıllardır iyot eksikliğini gıdalarla ekzojen iyot takviyesi ile giderilmesi ve guatr gelişiminin engellenmesi amaçlanmaktadır. Doğuştan itibaren ekzojen iyot takviyesi yeni yetişen nesilde guatr prevalansını azaltırken, önceden guatr ve nodül gelişmiş bireylerde ise hastalık spektrumunda ve patogenezinde bazı değişikliklere neden olabilmektedir (4-8).

Ekzojen iyot alınması mevcut guatrların bazılarında fonksiyonel değişime neden olmaktadır. Orta ve hafif iyot eksikliği, multinodüler büyüme ve otonom tiroid gland işlevi ile birliktedir. Özellikle orta ve ileri yaştaki olgularda hipertiroidi sıklığıdır (7,9,10). Ameliyat edilen olgularımızdaki %51.5 oranına göre bulgularımız bölgemizde de yüksek oranda hipertiroidi gelişimini göstermektedir. Önceki çalışmamızda hipertiroidi olgularımızın %80'inin 40 yaş üzerinde olması orta ve ileri yaşlardaki hipertiroidi sıklığını doğrulamaktadır (3).

Endemik guatr bölgelerindeki bir başka önemli gelişme solid nodüllerdeki malign değişimdir. Hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmalarda uzamış iyot eksikliğini tiroid epitelial hücreli kanserlerde belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca belirgin iyot eksikliği bölgelerinde ameliyat edilen olgularda yüksek oranda kanser gelişimi ve foliküler kanser tanısı bildirilmiştir. Lawal ve ark.'nın (12) yazısında nodüler guatr tanısı ile ameliyat edilen olgularda kanser insidansının %13 olduğu ve bunlardan %69'unun foliküler kanser tanısı aldığı bildirilmiştir. İyot eksikliğine bağlı sitomorfolojik gelişmeler belirlendikten sonra düzenli bir programla iyot eksikliğini giderilmesi çalışmalarının sonuçları histopatolojik bulgulara da yansımıştır. Ekzojen iyot verilmesinin malign bulgular üzerindeki en önemli etkisi, iyi diferansiye kanser tanısının artması ve kanser hücre tipindeki belirgin değişimin saptanmasıdır. Bölgemizde de halkın bilinçlenmesi ile henüz yeterli seviyeye ulaşmasa bile gıdalarla ekzojen iyot alımı önemli bir aşamaya gelmiştir. Ameliyat ettiğimiz tüm

olgularımızda %1.5, ötiroid olgularda %3.1 tiroid kanseri bulgusu Lawal ve ark (12) %13 oranıyla karşılaştırıldığında olgular lehinde düşük bir insidansı göstermektedir. Serimizde yüksek oranda hipertiroidi görülmesi ve iyot alımının hipertiroidi patogenezinde bilinen etkisiyle birleşince malign gelişmelerde de ekzojen iyot takviyesinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Düzenli iyot takviyesi programı başarıyla sürdürülen Avusturya'daki otopsi serisinde tiroid kanseri insidansı %8.6 (13), Mishra ve ark. (14) çalışmasında tiroidektomi materyallerinde %6.3 tür. Nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılan olguların preoperatif İİAB sonuçlarına göre kanser oranı %8.5 tir (15). Ekzojen iyotun düzenli kullanımıyla iyot alımının yeterli hale geldiği endemik guatr bölgelerinde özellikle iyi diferansiye kanser insidansında artış meydana gelmiştir (5-7,16,17). Burgess ve ark (6) araştırmasında iyot alımının yeterli hale geldiği 20 yıl içinde tiroid kanser insidansı kadınlarda 2.45'ten 5.33'e/100000 kişi, erkeklerde 0.75'ten 1.76'ya/100000 kişi çıkmıştır. Buna benzer artışların asıl nedeni papiller kanser insidansında anlamlı yükselme olarak saptanmıştır (5-7,16,17).

Endemik guatr ve iyot eksikliğini devam ettiği bölgelerde foliküler, az diferansiye ve anaplastik kanser insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Foliküler ve az diferansiye+anaplastik kanser oranları olarak, Bakiri ve ark. (18) %42.8 ve %14, Mishra ve ark. (19) %50 ve %17.9, foliküler kanser için Lawal ve ark. (12) %69 oranlarını bildirmişlerdir. Olgularımızda papiller kanser tanısı konurken foliküler hiç yoktur. Olgu sayısı az olduğu için yeterli yorum yapılamamasına rağmen, diğer kaynaklarla birlikte değerlendirildiğinde ekzojen iyot kullanımının arttığı endemik guatr bölgelerinde foliküler kanserin azalırken papillerin arttığı görülmektedir. İİAB'de foliküler neoplazm, histopatolojik incelemede foliküler kanser tanısı azalmaktadır (4,20). Endemik guatr bölgelerinde ekzojen iyot alımıyla kanser histolojik tipinde değişim; papillerde artış, foliküler, az diferansiye ve anaplastik kanserlerde azalma; papiller tip artışıyla iyi diferansiye kanser yönünde değişim görülmektedir (4-8). Ekzojen iyot takviyesi ile yeterli iyot alımı sağlanan endemik guatr bölgelerindeki histo-

lojik tip değişimlerini özetleyecek olursak: Slowinska-Klencka ve ark (4) araştırmasında İİAB ile foliküler neoplazm tanısının azaldığı, foliküler neoplazmdan foliküler kanser tanısının %15'ten %6'ya düştüğü, papiller/foliküler oranının 1.7'den 8'e çıktığı gösterilmiştir. Burgess'in (5) çalışmasında 20 yılda papiller Ca tanısının 4 kat arttığı, tiroid kanserinde kadın ve erkeklerde yıllık artışın sırasıyla %6.7 ve %4.4 iken papillerde artışın %10.7 ve %8.3 olduğu saptanmıştır. Burgess ve ark (6) yazısında bildirildiğine göre, 20 yıl içinde genel tiroid kanserinde 100.000 kişi için kadında 2.2 erkekte 2.3 kat, papiller kanserde kadında 4.5, erkekte 2.1 kat artış, foliküler/papiller oranında 0.35'ten 0.17'ye düşüş saptanmıştır. Görüldüğü gibi iyot eksikliği bölgelerinde planlı iyot takviyesi iyi diferansiye (özellikle papiller) kanser tipinde artış ile sonuçlanmaktadır. Bu bilgiler serimizde foliküler kanser görülmemeye nedenini bir yönüyle açıklamaktadır.

Bir olgumuzda insüler tiroid kanseri tanısı vardı. Az görülen bu tip kanser genellikle az diferansiye olarak sınıflanmaktadır. İyi diferansiye ile anaplastik kanserler arasında morfolojik ve biyolojik olarak ara pozisyonda bulunan bir grup tiroid malignitesi rapor edilmektedir. Bazı yazarlar bu grubu (insüler, kolumnar, mukoepidermoid, müsinöz) az diferansiye kanserler olarak sınıflamaktadır. İnsüler tip tiroid kanserinin agresif bir şeklidir. Kadın/erkek oranı 2/1 ve ortalama yaş 56 (37-76) olarak bildirilmiştir. Çoğu servikal ve mediastinal lenfadenopati ile gelir, %20 kemik ve akciğere uzak metastaz vardır. Tedavide total tiroidektomi ve lenfatik disseksiyon önerilmektedir (21).

Ötiroid soliter solid nodüllü olgularımızdan 2 tanesinde (%20) malign gelişim saptanması tiroide kanser gelişimi açısından soliter solid nodüllere dikkat çekmektedir. Wagana ve ark. (22) serisinde 81 soliter solid nodülde kanser oranı %16 dır. Abdullah'ın (23) 107 tiroid kanser olgusunu içeren serisinde olguların 75'inde (%70) soliter solid nodül kaynak olarak bildirilmektedir.

Genel olarak yüksek hipertiroidi insidansı bulunan serideki olgularda düşük tiroid kanseri oranı

vardır. Hipertiroid olgularda kanser görülmezken ötiroid olgulardaki soliter solid nodüllerde kanser riski yüksektir. Bir kez daha kanser gelişimi açısından hiperaktivite göstermeyen soliter solid nodüllerde ameliyat endikasyonunu güçlendiren bulgular ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Şimşek E, Şafak A, Aras Ş, Kocabay K. Bolu ve Düzce illerindeki iyot eksikliğinin ilkökul çocuklarının boy persantilleri üzerine etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45:20-8.
2. Cheung PSY. Medical and surgical treatment of endemic goiter. In: Clark OH, Duh QY, eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997: 15-21.
3. Gürleyik E, Pehlivan M, Kıvrak M, et al. İyot eksikliğine bağlı endemik guatr bölgesinde tiroid cerrahisi uygulanan orta ve ileri yaş olgularda yüksek tirotoksikoz insidansı. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2002; 18:48-53.
4. Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goiter: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:19-26.
5. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002; 12:141-9.
6. Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1513-7.
7. Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf* 2000; 22:89-95.
8. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, et al. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002; 12:903-907.
9. Laurberg P, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11:457-469.
10. Eszlinger M, Krohn K, Kratzsch J, Voigt C, Paschke R. Growth factor expression in cold and hot thyroid nodules. *Thyroid* 2001; 11:125-35.
11. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; 11:483-6.
12. Lawal O, Agbakwuru A, Olayinka OS, Adelusola K. Thyroid malignancy in endemic nodular goiters: prevalence, pattern and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:157-61.
13. Neuhold N, Kaiser H, Kaserer K. Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systemic autopsy study. *Endocr Pathol* 2001; 12:23-31.
14. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, Mishra SK. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region. *World J Surg* 2001; 25:307-10.

15. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:62-9.
16. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, Kemler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997; 7:733-41.
17. Deandrea M, Gallone G, Veglio M, et al. Thyroid cancer histotype changes as observed in a major general hospital in a 21-year period. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:52-8.
18. Bakiri F, Djemli FK, Mokrane LA, Djidel FK. The relative roles of endemic goiter and socioeconomic development status in the prognosis of thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 15:1146-53.
19. Mishra A, Mishra SK, Agarwal A, Das BK, Agarwal G, Gambhir S. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J Surg* 2002; 26:153-7.
20. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Should cytopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 2003; 25:69-74.
21. Parieka JL. Unusual thyroid cancers, lymphoma, and metastases to the thyroid. In: In: Clark OH, Duh QY, eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997: 133-9.
22. Wagana LN, Mwangi I, Bird P, Hill AG. Management of solitary thyroid nodules in rural Africa. *East Afr Med J* 2002; 79:584-7.
23. Abdullah M. Thyroid cancer: The Kuala Lumpur experience. *ANZ J Surg* 2002; 72:660-4.

Geliş Tarihi: 26.06.2003

Yazışma Adresi: Dr.Emin GÜRLEYİK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği,
Konuralp 81650 DÜZCE
esg@e-kolay.net