

Tiroid kanserinde değişim süreci: 1995'den 2006'ya

Changing trends in thyroid cancer: From 1995 to 2006

Özer Makay*, Tayfun Yoldas*, Gökhan İçöz*, Mahir Akyıldız*, Enis Yetkin*

Amaç:

Bu çalışma ile tiroid kanser patolojisinde ve evresinde bir değişim sürecinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Durum değerlendirilmesi: Tiroid kanseri görülme sıklığı, geçmiş yıllara oranla değişiklik göstermektedir ve bu değişimi etkileyen birçok neden ileri sürülmektedir. İyot profilaksisi, radyasyon ve beslenme gibi etkenlerin tiroid kanseri histolojik tipinde ve evresinde değişime neden olduğunu ifade eden birçok çalışma mevcuttur.

Yöntem:

Aralık 1995 - Aralık 2005 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tiroid kanseri nedeniyle tedavi edilen toplam 321 olgu iki farklı zaman diliminde (Dönem I = 174 olgu, Aralık 1995 - Aralık 2001 ve Dönem II = 147 olgu, Ocak 2002 - Aralık 2005) geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular:

Kanser sıklığının zamanla anlamlı olarak arttığı görüldü (%11.6'ya karşın %20.7 ve $p<0.05$). Tümör histopatolojisi açısından papiller, folliküler, medüller, anaplastik ve papiller mikrokarsinomlar araştırıldığında; sırasıyla Dönem I'de bu oranlar: %58.5, %16, %7, %3 ve %15.5 iken; Dönem II'de %66.3, %2.7, %4.7, %2 ve %18.3 olarak izlendi. Papiller kanser oranındaki artışa rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, folliküler kanser oranındaki azalma anlamlı idi ($p<0.05$). Bununla birlikte, hastalar DeGroot tümör evresi açısından irdelendiğinde, Dönem II'de Evre 1 ve 2'deki hasta oranlarının artarken ($p>0.05$) Evre 3'te azaldığı izlendi ($p<0.05$).

Sonuç:

Birtakım etkenlerin tiroid kanser histopatolojisini ve evresini değişime uğrattığı gerçektir. Bu çalışmada hem tiroid patolojisinde hem de kanser evresinde ortaya konan değişimin iyot profilaksisi ile ilişkilendirilmesi için öncelikle ülkemizdeki iyot profilaksisinin yeterliliği irdelenmeli ve toplumsal idrar iyot ölçümleri gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler:

tiroid kanseri, iyot profilaksisi, kanser evresi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Türkiye orta derece iyot eksikliği bölgeleri arasında yer almaktadır. Ülkemizde, iyot eksikliği ve bunun sonucunda oluşan hastalıklarla mücadele etmek üzere, Sağlık Bakanlığı ve UNICEF'in işbirliği ile 1994 yılında, "İyot Yetersizliği Kaynaklı Hastalıkların Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması" adlı program başlatıldı. Dünyanın pek çok ülkesinde, iyot yetersizliğine bağlı hastalıkların önlenmesine yönelik olarak tuzun iyotlanması zorunlu hale getirildi. İyotlama programının başlatılması ile ülkemizde de bu yöndeki çalışmalara ağırlık verildi ve 9 Temmuz 1998 tarihli Resmi Gazetede yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Yemeklik Tuz Tebliği'ne göre sofraya tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirildi (1).

Tiroid kanseri görülme sıklığı, geçmiş yıllara oranla değişiklik göstermektedir ve bu değişimi etkileyen birçok neden ileri sürülmektedir. İyot rejimi, radyasyon ve besinsel faktörler suçlanan başlıca nedenlerdir. Literatürde, iyot profilaksisinin, iyot yetersizliğine bağlı hastalıkların önlenmesinde etkili olmasının yanı sıra, tiroid kanseri histolojik tipinde ve evresinde değişime neden olduğunu ifade eden birçok çalışma mevcuttur (2-5).

Bu çalışmanın amacı, tiroid kanser patolojisinde ve evresinde bir değişim sürecinin olup olmadığını ortaya koymak ve bu değişime neden olacak etkenleri irdelemektir.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmada, Aralık 1995 - Aralık 2005 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tiroid cerrahisi uygulanan toplam 2210 hasta içerisinde tiroid kanserli 321 olgu retrospektif olarak incelendi. Ülkenin iyot profilaksisi konusundaki durumu dikkate alınarak tiroid kanser sıklığındaki karakteristikleri ortaya koymak üzere olgular 2 ayrı zaman dilimine sınıflandırıldı (Dönem I = 174 olgu, Aralık 1995 - Aralık 2001 ve Dönem II = 147 olgu, Ocak 2002 - Aralık 2005). Hastalar, yaş, cinsiyet, kanser histopatolojisi ve "De Groot Evreleme Sistemi"ne göre evreleri yönünden karşılaştırıldı. Bu evreleme sistemine göre tiroid bezi ile sınırlı hastalık Evre 1, boyun lenf bezi metastazı yapmış hastalık Evre 2, tiroid bezini aşmış çevre organlara invazyon gösteren hastalık Evre 3 ve uzak organ metastazı yapmış hastalık Evre 4 hastalık olarak kabul edilmektedir (6). Verilerin istatistiksel analizi için bilgisayarlı ortamda SPSS (sürüm 10.0) istatistik programı kullanıldı. Anlamlılık için veriler Student t ve Ki-kare testleri ile değerlendirildi. Analizlerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Makalenin Geliş Tarihi : 25.04.2007
Makalenin Kabul Tarihi : 14.06.2007

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

ÖZER MAKAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
35040 Bornova / İZMİR
Tel: (0232) 390 40 20
Faks: (0232) 339 88 38
e-posta: ozer.makay@ege.edu.tr

Bulgular

Dönemler arası demografik veriler incelendiğinde her iki grubun yaş ve cinsiyet bakımından birbirine benzer özellikler taşımakta olduğu görüldü (Tablo 1). Dönem I'deki 137'si kadın, 37'si erkek, toplam 174 hastanın yaş ortalaması $46,6 \pm 12$ iken Dönem II'deki 112'si kadın ve 35'i erkek, toplam 147 hastanın yaş ortalamasının 50 ± 11 olduğu görüldü. Hastalar, kanser sıklığı açısından irdelendiğinde, Dönem I'e ait %11,6'lık sıklığın Dönem II'de %20,7'ye yükseldiği görüldü. Dönemler arasında kanser sıklığı açısından anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Tümör histopatolojisi açısından incelendiğinde, papiller, folliküler, medüller, anaplastik ve papiller mikrokarsinom oranlarının Dönem I'de sırasıyla %58.5, %16, %7, %3 ve %15.5 ve Dönem II'de %69.3, %2.7, %4.7, %2 ve %21.3 olduğu görüldü (Tablo 2). Her ne kadar papiller kanser oranında artış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ancak folliküler kanser oranları dönemler arası anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$). Papiller mikrokarsinomlu olgular papiller karsinomlu hastalar ile birlikte değerlendirildiklerinde dönemler arasındaki artışın istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirlendi.

De Groot Evreleme Sistemi'ne göre evrelendirilen hastalar, dönemler arası incelendiğinde, Dönem II'de Evre 1 ve 2'deki hasta oranlarının arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Bununla birlikte, Dönem II'de Evre 3'teki hasta oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı izlendi ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, ardışık iki zaman dilimi karşılaştırıldığında, tiroid kanseri sıklığında bir artış olduğu izlendi. Bununla birlikte tiroid kanseri histopatolojisinde ve evresinde de bir değişimin

Tablo 1: Kanserli hastaların dönemler arası demografik dağılımı ve kanser sıklıkları.

	Dönem I (n=174)	Dönem II (n=147)	p değeri
Yaş	46.6 ± 12	50 ± 11	0,2
Cinsiyet [% ♂/♀]	$78 / 23$	$76 / 24$	-
Kanser İnsidansı (%)	11.6	20.7	0,04

Tablo 2: Dönemler arası tümör histopatolojisi.

Tümör Histopatolojisi	Dönem I		Dönem II		p değeri
	n	%	n	%	
Papiller karsinom	102	58.5	102	69.3	0,21
Papiller mikrokarsinom	27	15.5	30	21.3	0,09
Folliküler karsinom	28	16	4	2.7	0,01
Medüller karsinom	12	7	7	4.7	0,1
Anaplastik karsinom	5	3	3	2	0,1
TOPLAM	174	100	147	100	

Tablo 3: Tümör evresinin dönemlere göre dağılımı.

	Dönem I	Dönem II	p değeri
De Groot 1	125 - %72	116 - %79	0,09
De Groot 2	23 - %13	25 - %17	0,1
De Groot 3	23 - %13	2 - %1.3	0,01
De Groot 4	3 - %2	4 - %2.7	0,08

varlığı ortaya kondu. Folliküler kanser oranının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bu değişimlere neden olan etkenlerin ne olabileceği konusunda literatürde çalışmalar mevcuttur (2,7-9). Bu çalışmalarda besinsel, çevresel ve teknolojik faktörler üzerinde durulmaktadır. Çalışmalar, iyot profilaksisi ile artan tiroid kanser sıklığına özellikle değinmenin yanı sıra, yağdan zengin diyet, vitamin A alımı, selenyum tüketimi gibi besinsel faktörler

de suçlanmaktadır (3,4,7-11). Bunun yanı sıra yüksek kalorili beslenme ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı kilo alımının özellikle kadınlarda tiroid kanser riski ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (12,13). Oldukça yıkıcı etkilerin gözlemlendiği Çernobil felaketi ise bu konuda temel çevresel faktör olarak kabul edilmektedir (14). Kanser sıklığındaki ve histopatolojisindeki değişimi teknolojinin gelişmesiyle artan tanı imkanları ile açıklayan çalışmalar da mevcut (9).

İyotlu tuz kullanımının, başta papiller ve folliküler tipler olmak üzere, tiroid kanser riskini azalttığı bir gerçektir (7). Burgess ve ark. (8), iyot profilaksisinin kesilmesinden sonraki süreçte, 280 olguluk bir çalışmada tiroidin papiller kanseri oranında belirgin bir artış olduğunu gösterdiler. İyotun su ve/veya gıdalar ile yeteri kadar alınmaması sonucunda TSH sekresyonunda artış söz konusu olmaktadır. Bu da tiroid kanser riskindeki artış ile ilişkili olup, özellikle folliküler ve anaplastik kanser tipinde belirgindir (9). İsviçre’de sofrta tuzlarının iyotlanmasından sonra tiroid kanserine bağlı ölüm oranlarında olumlu yönde değişiklikler olduğu rapor edildi (9). Avusturya’da ise, Bacher-Stier ve ark. (10), iyot profilaksisi uygulanan endemik bir bölgede, yaklaşık 35 yıllık bir süreçte, papiller kanser oranlarının artış gösterdiğini ve folliküler ile anaplastik kanser oranının azaldığını belirttiler. Yine aynı çalışmada iyot profilaksisini takiben ileri evre tümör oranında azalma ve erken evre tümör oranında artma olduğu saptandı. Bu çalışmada ise tiroid patolojisinde ve kanser evresinde anlamlı bir değişimin varlığı ortaya kondu. Hem folliküler kanser, hem de ileri evre hasta oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma eğilimi gözlemlendi. İyot eksikliğinin düzeltilmesinin yanı sıra ultrasonografi, sintigrafi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanı yöntemlerinin zamanla yaygınlaşması ve gelişmesinin de, erken evre olgu sayısını ve

kansere bağlı ölüm oranlarını olumlu yönde etkileyeceği söylenebilir (9).

Ülkemiz ile karşılaştırıldığında, iyot profilaksisinin, endemik guatr sorunu olan pek çok ülkede daha erken dönemlerde uygulanmaya başladığını görmekteyiz (2,4). Ancak bu konuda yapılan çalışmalara rağmen halen cevaplandırılmayı bekleyen pek çok soru mevcuttur: - Kanseri sıklığındaki değişim iyot profilaksisine atfedilebilir mi? - İyot profilaksisi ve tümörögenезis arasındaki ilişki nedir? - Çevresel ve besinsel faktörler insidans, histopatoloji ve evre üzerinde beklendiği kadar etkili mi? - Profilaksi ile başlayan değişim gerçekte ne zaman başlar, latent (sessiz) dönem ne kadardır? - Bu değişime neden olan bir iyot dozu eşliği var mıdır?

Ülkemizde sofrta tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirildikten sonra, 2001 yılında ürettikleri sofrta tuzlarına iyot ekleyen üretici oranı %69’a yükseldi (15). Ege Bölgesi’nde, 2001 - 2003 yılları arasında, iyotlanmamış rafine tuz kullanım oranı %19,1, iyotlu tuz kullanım oranı % 51,7; rafine edilmemiş tuz kullanım oranı %29,5 olarak saptandı (16). Bu veriler ışığında ülkemizdeki iyot profilaksisinin yeterliliğinin irdelenmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bunun yanı sıra, elde yeterli veriler oluşturulduktan sonra ‘iyot - kanser ilişkisi’ tartışılırken bu oranların önem kazanacağı aşikardır.

Bu çalışmanın, ne yazık ki bir takım açıkları mevcut. Çalışmaya dahil edilen hastalarda iyot ölçümü yapılmamış olmakla birlikte, hastalara günlük yaşamlarında iyotlu tuz kullanıp kullanmadıkları sorgulanmadığından, hastaların iyot profilaksisinden ne ölçüde yararlandıkları da bilinmemektedir. Kanseri olan bu hastaların büyük kısmı kontrol altında olduğundan kontrollerde, çalışmanın bir sonraki aşaması için, bu sorgulamanın yapılması planlanmaktadır. Böylelikle ‘kanseri-iyot ilişkisi’ hakkında daha gerçekçi yorum yapılabileceği kanaatindeyiz. Bunun yanı sıra, tüm hastaların Ege bölgesinde ikamet ediyor olması ile birlikte iyot yetersizliği açısından bölge içerisindeki farklılıkların etkisi araştırılamadı. Hastalar gruplandırılarak yaş grupları ve cinsiyetlerin kendi aralarındaki kanser sıklığı da değerlendirilmedi.

Bu çalışma ile iki ardışık zaman dilimi karşılaştırıldığında, tiroid kanseri sıklığının zaman içerisinde arttığı saptandı. Bu değişim besinsel faktörlere, çevresel faktörlere, gelişen tanı olanaklarına ve/veya iyot profilaksisine atfedilebilir. İyot profilaksisinin tiroid kanser histopatolojisini ve evresini değişime uğrattığı önceki çalışmalarla kanıtlanmaktadır. Bu nedenle, profilaksinin yeterliliğini ortaya koymak açısından, toplumsal idrar iyot ölçümleri önem kazanmaktadır. Profilaksi ile birlikte ortaya çıkan evre kaymasının sağkalım oranlarında artışa neden olması beklenmekle birlikte, bunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceği uzun dönem takip sonuçlarının elde edilmesiyle açıklık kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türk Gıda Kodeksi, Yemeklik Tuz Tebliği. Dokuz Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete, Teblig No:98/11
2. Farahati J, Geling M, Mader U, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid*. 2004;14:141-147
3. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43:701-706
4. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;108:55-60
5. Levi F, Franceschi S, Te VC, et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116: 639-647
6. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990;71:414-424
7. Galanti MR, Hansson L, Bergström R, et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control*. 1997;8:205-214
8. Burgess JR, Dwyer T, McArdle C, et al. 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;85:1513-1517
9. Franceschi S. Iodine intake and thyroid carcinoma – a potential risk factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106:38-44

Summary:

Changing trends in thyroid cancer: From 1995 to 2006

Purpose: In this study, we aimed to investigate the changing pattern in thyroid cancer histology and cancer stage.

Materials and Methods: A total of 321 thyroid cancer patients who admitted to our institute between December 1995 and December 2005 were retrospectively analyzed in 2 different time intervals (Period I = 174 patients, December 1995 - December 2001 and Period II = 147 patients, January 2002 - December 2005).

Results: The incidence of cancer increased significantly between both groups (11.6% vs. 20.7% and $p<0.05$). Papillary cancer incidence increased from 73.8% to 84.6% ($p>0.05$), while follicular cancer decreased from 16% to 2.7% ($p<0.05$). Nevertheless, according to DeGroot's prognostic index, rate of patients in Class 1 and 2 increased ($p>0.05$), while it decreased in Class 3 ($p<0.05$).

Conclusion: This study reveals a change in thyroid cancer. Whether iodine substitution has a major impact on it has to be studied by determining the sufficiency of iodine prophylaxis and measuring urine iodine excretion of the population.

Key words: thyroid cancer, iodine prophylaxis, cancer stage

10. Bacher-Stier C, Riccabona G, Totsch M, et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid*. 1997;7:733-741
11. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochemie*. 1999;81:527-533
12. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. *Am J Epidemiol*. 1984;120:423-435
13. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR. The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer. *Br J Cancer* 1992;66:1180-4.
14. Williams ED. Chernobyl and thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2006;94:670-677
15. Erdoğan MF. İkinci Tiroid Hastalıkları Kongresi - İstanbul 2002
16. Darcan S, Unak P, Yalman O, et al. Determination of iodine concentration in urine by isotope dilution analysis and thyroid volume of school children in the west coast of Turkey after mandatory salt iodization. *Clin Endocrinol*. 2005;63:543-548

Bu çalışma, Ulusal Cerrahi Kongresi 2006'da (24-28 Mayıs 2006, Antalya) sunulmuştur.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Enis Yetkin, Mahir Akyıldız, Gökhan İçöz, Özer Makay

Verilerin elde edilmesi:

Gökhan İçöz, Özer Makay, Tayfun Yoldas

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Enis Yetkin, Mahir Akyıldız, Gökhan İçöz, Özer Makay

Yazının kaleme alınması:

Enis Yetkin, Mahir Akyıldız, Gökhan İçöz, Özer Makay, Tayfun Yoldas

İstatistiksel değerlendirme:

Gökhan İçöz, Özer Makay