



Primer hiperparatiroidiye eşlik eden tiroid patolojileri: yüksek tiroid papiller mikrokarsinom oranı

Thyroid pathologies accompanying primary hyperparathyroidism: a high rate of papillary thyroid microcarcinoma

Koray Kutlutürk, Emrah Otan, Mehmet Ali Yağcı, Sertaç Usta, Cemalettin Aydın, Bülent Ünal

ÖZET

Amaç: Tiroid patolojileri ve non-medüller tiroid kanserleri primer hiperparatiroidiye (PHPT) sıklıkla eşlik etmektedir. Bu çalışmanın amacı PHPT ile tiroid patolojilerinin, özellikle tiroid mikropapiller kanserin birlikteliğini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Haziran 2009 ve Mart 2013 tarihleri arasında PHPT nedeni ile ameliyat edilen toplam 46 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, preoperatif kalsiyum, parathormon ve fosfor düzeyleri ile çıkarılan paratiroid ve tiroid dokularının histopatolojik sonuçları değerlendirildi. Hastaların hepsinde preoperatif PHPT tanısı vardı ve baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü hiçbir hastada yoktu.

Bulgular: Primer hiperparatiroidi nedeni ile operasyona alınan toplam 46 hastanın 39'u kadın 7'si erkekti. Yaş ortalaması 52,8 (25-76) idi. Hastaların 35'ine (%76,1) eşlik eden tiroid patolojisi nedeni ile eş zamanlı tiroidektomi yapıldı. Tiroidektomi yapılan 35 hastanın 5'inde (%10,9) papiller mikrokarsinom saptandı. Bu hastaların ikisinde (%40) tümörler multifokaldı. Geriye kalan 30 (%65,2) olguda saptanan benign tiroid patolojileri sırası ile: 3 hastada lenfositik tiroidit, 1 hastada Hashimoto tiroiditi, 3 hastada foliküler adenom (ikisi Hurtle hücreli) geriye kalan 23 hasta nodüler kolloidal guatr idi. Tiroid papiller mikrokarsinom saptanan grupta preoperatif serum fosfat düzeyi ($p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı.

Sonuç: Guatrın endemik olduğu bölgelerde normal popülasyona göre daha yüksek oranda tiroid patolojileri ve tiroid papiller mikrokarsinom PHPT'ye eşlik etmektedir. Bu nedenle, PHPT nedeni ile operasyon planlanan hastaların, eşlik eden malign tiroid patolojileri açısından preoperatif detaylı olarak irdelenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca PHPT'li hastalarda, kan serum fosfat değerlerinin yüksek saptanması durumunda tiroid papiller mikrokanser riskinin artmış olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidi, tiroid papiller mikrokarsinom, guatr

ABSTRACT

Objective: Thyroid pathologies and non-medullary thyroid cancer often accompany primary hyperparathyroidism (PHPT). The purpose of this study was to examine the association between thyroid diseases, especially micropapillary thyroid cancer, with PHPT.

Material and Methods: Data regarding 46 patients who were operated on with a diagnosis of PHPT at Inonu University Faculty of Medicine, General Surgery Clinic between June 2009 and March 2013 were retrospectively analyzed. Age, gender, levels of preoperative calcium, parathyroid hormone and phosphorus, and the histopathological results of the removed parathyroid and thyroid tissues were evaluated. All of the patients had a preoperative diagnosis of PHPT and there was no history of radiation to the head and neck region in any of the patients.

Results: Out of the 46 patients who were operated on for PHPT, 39 were female and 7 were male. The mean age was 52.8 years (25-76). Simultaneous thyroidectomy was performed in 35 patients (76.1%) due to an accompanying thyroid disorder. Papillary microcarcinoma was detected in 5 of these 35 (10.9%) patients who underwent thyroidectomy, two of which (40%) were multifocal tumors. The benign thyroid pathologies detected in the remaining 30 (65.2%) cases included lymphocytic thyroiditis in 3, Hashimoto thyroiditis in 1, follicular adenoma in 3 (two of which was Hurtle cell), and nodular colloid goiter in 23 patients. The preoperative serum phosphate level was significantly higher in the group with papillary thyroid microcarcinoma ($p=0.013$).

Conclusion: In regions where goiter is endemic, thyroid diseases and thyroid papillary microcarcinoma occur in association with PHPT at a higher rate compared to the normal population. Therefore, we believe that patients who are planned for surgery due to PHPT should be thoroughly investigated for the presence of any concomitant malignant thyroid pathologies in the preoperative period. It should also be kept in mind that patients with high blood serum phosphate values may have an increased risk of papillary thyroid microcancer.

Key Words: Primary hyperparathyroidism, thyroid papillary microcarcinoma, goiter

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bezin adenomuna, hiperplazisine ya da nadiren kanserine bağlı olarak serum parathormon düzeyinin artması ile karakterize bir hastalıktır. Tedavisi, ilgili paratiroid bezi ya da bezlerinin cerrahi rezeksiyonudur. PHPT ile birlikte tiroid kanserlerine ve benign tiroid patolojilerine sıkça rastlanılmaktadır. Bu nedenle PHPT nedeniyle ameliyat edilecek hastaların yeniden yapılacak ameliyatları azaltmak ve uygun cerrahi tedaviyi sağlamak amacıyla preoperatif eşlik eden olası tiroid patolojileri açısından iyi bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Koray Kutlutürk

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye
Tel: +90 488 411 22 66
e-posta:
kkutluturk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.02.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 28.03.2014

©Telif Hakkı 2014
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2014
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

Tablo 1. Tiroid papiller mikrokarsinom saptanan hastaların demografik verileri

	Yaş	Cinsiyet	Odak sayısı	Eşlik eden paratiroid patolojisi	Lenf nodu metastazı	Uzak metastaz
1	45	K	Tek odak	Adenom	-	-
2	39	E	Tek odak	Hiperplazi	-	-
3	47	K	2 odak	Hiperplazi	-	-
4	62	K	Tek odak	Adenom	-	-
5*	60	K	3 odak	Normal	-	-

*hasta 1 ay sonra yeniden ameliyat edildi ve paratiroid adenomu eksize edildi

Bu çalışmada Haziran 2009 ile Mart 2013 tarihleri arasında PHPT nedeni ile ameliyat edilen hastalarda eşlik eden tiroid patolojileri analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2009 ve Mart 2013 tarihleri arasında, merkezimizde PHPT nedeni ile ameliyat edilen toplam 46 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, preoperatif kalsiyum, parathormon ve fosfor düzeyleri ile çıkarılan paratiroid ve tiroid dokularının histopatolojik sonuçları değerlendirildi. Hastaların hepsinde preoperatif PHPT tanısı vardı ve baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü hiçbir hastada yoktu.

Eşlik eden tiroid patolojileri fizik muayenede, boyun ultrasonografisinde, sintigrafide ya da ameliyat esnasında saptanmıştı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi PASW Statistics 18.0 (Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme, $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin sayı, yüzde, homojenlik açısından karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Devamlı değişkenlerin analizinde Student's t-testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen değişkenler için frekans analizi yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar; ortalama, standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerler uygulanmıştır.

BULGULAR

Primer hiperparatiroidi nedeni ile ameliyata alınan toplam 46 hastanın 39'u kadın 7'si erkekti. Yaş ortalaması 52,8 (25-76) idi. Hastaların 35'ine (%76,1) eşlik eden tiroid patolojisi nedeni ile eş zamanlı tiroidektomi yapıldı. Tiroidektomi yapılan 35 hastanın 5'inde (%10,9) papiller mikrokarsinom saptandı. Saptanan tiroid papiller mikrokarsinomların ortalama çapı $0,42 \pm 0,2$ cm idi. Bu hastaların ikisinde (%40) birden fazla odakta tümör tespit edildi (Tablo 1). Geriye kalan 30 (%65,2) olguda benign tiroid patolojileri: üç hastada lenfositik tiroidit, bir hastada Hashimoto tiroiditi, üç hastada foliküler adenom (ikisi Hurtle hücreli) geriye kalan 23 hastada nodüler kolloidal guatr saptandı (Tablo 2). Preoperatif serum kalsiyum ve parathormon düzeyi ile tiroid papiller mikrokarsinom saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken tiroid papiller mikrokarsinom saptanan grupta preoperatif serum fosfat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p=0,013$) yüksek saptandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Tiroid bezi patolojilerine sık rastlanmakta olup dünya nüfusunun %11'inde tiroid bezi patolojisi görülmektedir (1). Ülkemizde de yaklaşık 5 milyon guatr hastası bulunmaktadır (2).

Tablo 2. PHPT ile eş zamanlı saptanan tiroid patolojileri

Patoloji	Sayı	Yüzde
Benign patolojiler	30	65,2
Nodüler kolloidal guatr	23	50,0
Lenfositik tiroidit	3	6,5
Hashimoto tiroiditi	1	2,2
Foliküler adenom	3	6,5
Hurtle hücreli	2	
Malign patolojiler	5	10,9
Tiroid papiller mikrokarsinomu	5	10,9
Multisentrik	2	
Tek odak	3	
Toplam	35	76,1

PHPT: primer hiperparatiroidi

Tablo 3. PHPT'ye eşlik eden benign tiroid patolojileri ile malign patolojiler arasındaki demografik ve biyokimyasal bulgular

	Eşlik eden tiroid patolojisi olmayan ya da benign tiroid patolojisi eşlik eden hastalar	Tiroid papiller mikrokarsinom	p değeri
Hasta sayısı	41	5	
Yaş (ortalama)	52,8±12,3	50,6±9,9	0,703
Cinsiyet (K/E)	35/6	4/1	0,759
Laboratuvar verileri			
Serum kalsiyum düzeyi	12,1±1,1	11,9±2,1	0,725
Serum fosfat düzeyi	2,9±0,5	4,1±1,2	0,013
Serum parathormon düzeyi	559,2±521,8	806,4±737,9	0,349

PHPT: primer hiperparatiroidi

Cerrahi olarak tedavi edilen tiroid nodüllerinde %5 oranında tiroid malignitesine rastlanılmaktadır (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tiroid patolojisi olan hastalarda %8,9 oranında tiroid malignitesi saptanmıştır. Aynı çalışmada tiroid papiller kanser oranı %6,6 olarak tespit edilmiştir (4).

Çalışmamızda PHPT ile birlikte benign tiroid patolojileri oranı %65,2 ile yüksek oranda bulunmuştur. Literatürde PHPT ile birlikte benign tiroid patolojileri %17-66 arasında değişmektedir (5).

Tablo 4. Yayınlanmış PHPT'ye eşlik eden tiroid papiller kanseri oranları (boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü olmayan hastalarda)

İlk isim	Yıl	Hasta sayısı	Tiroid papiller mikrokanser yüzdesi, %
Sunulan çalışma	2013	46	10,9
Morita ve ark.*(11)	2008	199	5,5
Ogawa ve ark. (8)	2007	85	10,6
Masatsugu ve ark.* (7)	2005	109	17,4
Kösem ve ark. (5)	2004	51	17,6
Sidhu ve ark.* (9)	2000	64	4,6
Fedorak ve ark. (10)	1994	100	7
Nishiyama ve ark.* (12)	1979	407	1
Ogburn ve ark. (6)	1956	230	1,7

*Çalışmalarda baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılarak tiroid papiller mikrokanser oranları tekrar hesaplanmıştır. PHPT: primer hiperparatiroidi

Tiroid papiller mikrokarsinomların görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle beraber ülkemizde normal popülasyondaki tiroid papiller mikrokarsinom sıklığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, PHPT ile eş zamanlı olarak saptanan tiroid papiller mikrokarsinom oranı %10,9 ile yüksek saptanmıştır.

Primer hiperparatiroidi ile birlikte eş zamanlı papiller tiroid kanserleri varlığı ilk olarak Ogburn ve arkadaşları tarafından 1956 yılında rapor edilmiştir (6). Ardından birçok çalışmada %1,3-%17,6 arasında değişen sıklıklarda bu birliktelik rapor edilmiştir (5, 7-12). Bildiğimiz kadarı ile PHPT ile birlikte papiller tiroid kanseri saptanma oranı en yüksek olan çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde yapılmıştır (Tablo 4). Bizim çalışmamızda saptadığımız oran %10,9 ile bildiğimiz kadarı ile literatürde üçüncü en yüksek oran olan çalışmadır. Bu oranın yüksek olmasına, tiroid patolojilerinin bazı bölgelerde endemik olarak fazla görülmesinin katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Malatya ili ülkemizde guatr patolojilerinin endemik olarak saptandığı bölgeler arasındadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Aile ve Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye Temsilciliği'nin katkıları ile 2003 yılında yapılan çalışmada Malatya ilinde sonografik guatr prevalansı %45 olarak saptanmıştır (13).

Çalışmamızda uzak organ metastazı olan tiroid papiller mikrokarsinom olgusuna rastlanmadı. Ancak literatürde metastaz yapmış olgular bildirilmiştir (11). Metastaz nedeni ile mortalite bildirilen çalışmalar da vardır (14, 15). Ayrıca çalışmamızda 2 (%40) olguda multisentrisite saptandı (Tablo 1). Tiroid papiller mikrokarsinomlarda multisentrisite oranı %9,5-24,9 arasında değişmektedir (16).

İnsidental olarak saptanan tiroid papiller mikrokarsinomların tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar genelde bu kanserlerin sessiz seyretmesi nedeni ile sadece takip önerirken bazı çalışmalar da multifokal olabilmesi ve metastaz yaparak mortaliteye neden olabilmesi nedeni ile daha agresif tedavi (bilateral total tiroidektomi) önermektedir (15, 17).

Çalışmamızda tiroid papiller mikrokarsinom saptanan olgularda preoperatif yapılan biyokimyasal tetkiklerden serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri, benign tiroid patolojisi eşlik eden ya da tiroid patolojisi olmayan PHPT'li hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak serum fosfat düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0,013). Yapılan bir çalışmada PHPT'ye tiroid patolojisi eşlik eden ve eşlik etmeyen hastaların preoperatif serum kalsiyum düzeyi tiroid patolojisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmış, serum parathormon düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada tiroid patolojisi eşlik eden hastalarda serum fosfat düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (7). Bu nedenle tiroid patolojisi eşlik eden PHPT'li olgularda, yüksek fosfat düzeyinin tiroid papiller mikrokarsinom saptanma olasılığını arttırdığını düşünmekteyiz. Yine de kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Özellikle endemik guatr olan bölgelerde normal popülasyona göre daha yüksek oranda tiroid patolojileri ve tiroid papiller mikrokarsinom PHPT'ye eşlik etmektedir. Bu nedenle, bu bölgelerde PHPT nedeni ile operasyon planlanan hastaların, eşlik eden malign tiroid patolojileri açısından preoperatif detaylı olarak irdelemesi gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca PHPT nedeni ile paratiroidektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi kan biyokimyasında serum fosfat değerlerinin yüksek saptanması durumunda tiroid papiller mikrokarsinom riskinin artmış olabileceği akıld tutulmalıdır.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.K., B.Ü.; Tasarım - B.Ü., C.A.; Denetleme - C.A., B.Ü.; Kaynaklar - K.K., E.O.; Malzemeler - S.U., M.A.Y.; Veri toplanması ve/veya işleme - K.K., E.O.; Analiz ve/veya yorum - E.O., S.U., M.A.Y.; Literatür taraması - K.K.; Yazıyı yazan - K.K., S.U., M.A.Y.; Eleştirel inceleme - B.Ü., C.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study is retrospective so that the ethical approval has not been received.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - K.K., B.Ü.; Design - B.Ü., C.A.; Supervision - C.A., B.Ü.; Funding - K.K., E.O.; Materials - S.U., M.A.Y.; Data Collection and/or Processing - K.K., E.O.; Analysis and/or Interpretation - E.O., S.U., M.A.Y.; Literature Review - K.K.; Writer - K.K., S.U., M.A.Y.; Critical Review - B.Ü., C.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000; 160: 526-534. [CrossRef]
2. Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Ağca B, Akat O, et al. Total tiroidektomi deneyimlerimiz. *Endokrinolojide Diyalog* 2004; 1: 15-18.
3. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771. [CrossRef]
4. Ünal B, Işık B, Bozkurt B, Dirican A, Karabeyoğlu M, Kahraman L. Tiroid hastalıklarında sık kullanılan preoperatif testlerin patolojik inceleme ile korelasyonu. *Endokrinolojide Diyalog* 2009; 6: 25-28.
5. Kösem M, Algün E, Kotan Ç, Harman M, Öztürk M. Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 568-571.
6. Ogburn P, Black B. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid: Report of four cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 295-298.
7. Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Watanabe S, Uchino S, et al. Significant clinical differences in primary hyperparathyroidism between patients with and those without concomitant thyroid disease. *Surg Today* 2005; 35: 351-356. [CrossRef]
8. Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, Kanauchi H, Kurabayashi R, Terada K, et al. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism. *Thyroid* 2007; 17: 59-62. [CrossRef]
9. Sidhu S, Campbell B. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 285-287. [CrossRef]
10. Fedorak IJ, Salti G, Fulton N, Straus FH, Kaplan EL. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. *Am Surg* 1994; 60: 427-431.
11. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AP, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008; 144: 862-867. [CrossRef]
12. Nishiyama RH, Farhi D, Thompson NW. Radiation exposure and the simultaneous occurrence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 65-75.
13. Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği; 2012. p.52
14. Laskin W, James L. Occult papillary carcinoma of the thyroid with pulmonary metastases. *Hum Pathol* 1983; 13: 83-85. [CrossRef]
15. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; 112: 1139-1146.
16. Erol V, Makay Ö, Ertan Y, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M, Yetkin E. Tiroid papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite. *Ulusal Cer Derg* 2010; 26: 199-202.
17. Carlini M, Giovannini C, Castaldi F, Mercadante E, Zazza S, Nania A, et al. High risk for microcarcinoma in thyroid benign disease. Incidence in a one year period of total thyroidectomies. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 231-236.