Regional Distributions of Distant Metastases Detected in Differentiated Thyroid Cancers

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde İzlenen Uzak Metastazların Bölgesel Dağılımları

Tiroid Kanserlerinde Uzak Metastazlar / Distant Metastases in Thyroid Cancers

Ebuzer Kalender[1], Umut Elboğa[2], Füsun Aydoğan[1], Mustafa Başıbüyük[2], Hasan Deniz Demir[2], Ertan Şahin[3], Y. Zeki Çelen[1]
[1]Nükleer Tıp AD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hatay,
[2] Nükleer Tıp AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep,
[3]Nükleer Tıp AD, Namik Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tekirdag, Turkey

Özet

Amaç: Çok merkezli çalışmamızın amacı diferansiye tiroid kanseri (DTK) hastalarında izlenen uzak metastazların bölgesel dağılımını retrospektif olarak belirlemektir. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilen toplam 960 hastadan uzak metastazı olan 32 hasta dahil edildi. Hastaların 6'sı erkek 26'sı kadındı. Yaş ortalaması 52±15.4 idi. Histopatolojik tanılar 23 hastada papiller tiroid kanseri, 9 hastada ise foliküler tiroid kanseri olarak raporlandı. Uzak metastaz oranı, metastaz bölgeleri ve dağılımları tespit edildi. Bulgular: Hastaların % 3.3'ünde uzak metastaz tespit edildi. Hastaların 18'inde (% 56.25) sadece akciğer metastazı, 6'sında (% 18.75) sadece kemik metastazı, 3'ünde (% 9.4) akciğer ve kemik metastazlarının birlikteliği, 3'ünde (% 9.4) akciğer ya da kemik metastazlarına eşlik eden diğer organ metastazları (karaciğer, yumuşak doku, mediasten) ve 2'sinde (% 6.2) multipl organ tutulumu tespit edildi. Yirmidört hastada (% 75) tek bölge metastazı, 6 hastada (% 18.75) iki bölge metastazı, 2 hastada (% 6.25) ise çoklu bölge metastazı tespit edildi. Tartışma: Uzak metastazlar DTK'ların tedavi ve takibinde en büyük problemdir. Bu hastalarda metastazların tanısı ve tutulum bölgelerinin tespiti oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler

Diferansiye Tiroid Kanseri; Metastatik; Uzak Metastaz

Abstract

Aim: The aim of our multicenter study is to determine retrospectively the regional distributions of distant metastases which are detected in differentiated thyroid cancers (DTC). Material and Method: Thirty-two of 960 patients with distant metastases who were given radioiodine (RAI) treatment in Gaziantep University School of Medicine and Mustafa Kemal University School of Medicine were included to study. Six of patients were male, 26 of them were female. Mean age was 52±15.4. Hystopathological diagnoses were reported as papillary thyroid cancer in 23 patients and folliculary thyroid cancer in 9 patients. The distant metastasis ratio, metastasis regions and distributions were determined. Results: It was observed only lung metastasis in 18 (56.25 %), only bone metastasis in 6 (18.75 %), combination of lung and bone metastases in 3 (9.4 %), other organ metastases accompanying to bone and lung metastases in 3 (9.4 %) (liver, soft tissue, mediastinum) and multipl organ involvoment in 2 (6.2 %) of patients. It was determined single metastasis region in 24 (75 %), 2 metastasis regions in 6 (18.75 %) and multipl metastasis regions in 2 (6.25 %) of patients. Discussion: Distant metastases are the biggest problem in treatment and follow-up of DTCs. It is very important to diagnosis of metastases and determine the regions of involvoment in these patients.

Keywords

Differentiated Thyroid Cancer; Metastatic; Distant Metastasis

DOI: 10.4328/JCAM.3209 Received: 12.02.2015 Accepted: 08.04.2015 Printed: 01.04.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 2): 181-4
Corresponding Author: Umut Elboğa, Nükleer Tıp AD. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Gaziantep, Türkiye.
T.: +90 3423606060 F.: +90 3423603928 E-Mail: umutelboga@hotmail.com

Giriş

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) en sık görülen endokrin malignitedir [1]. Prognozları oldukça iyi olup tam kür oranları oldukça yüksektir. On yıllık sağ-kalım oranları papiller ve foliküler tiroid kanserleri için sırasıyla yaklaşık % 93 ve % 85 civarlarındadır[2]. Prognoz ve sağ-kalımı olumsuz etkileyen faktörlerin başında uzak metastazlar gelmektedir. Uzak metastazlı hastalarda 5 yıllık sağ-kalım oranı yaklaşık % 50 iken bu oran 10 yıl için % 26 civarındadır [3,4]. Uzak metastazlar DTK hastalarının % 10 'undan daha azında ortaya çıkar [5,6].. En sık uzak metastaz bölgesi akciğerlerken bunu kemikler takip eder[3,4]. Daha az sıklıkta ise karaciğer, beyin, cilt, mediasten ve yumuşak doku metastazları izlenir. Çalışmamızın amacı iki merkezde değerlendirilen DTK hastalarında izlenen uzak metastazların bölgesel dağılım oranlarını belirlemektir.

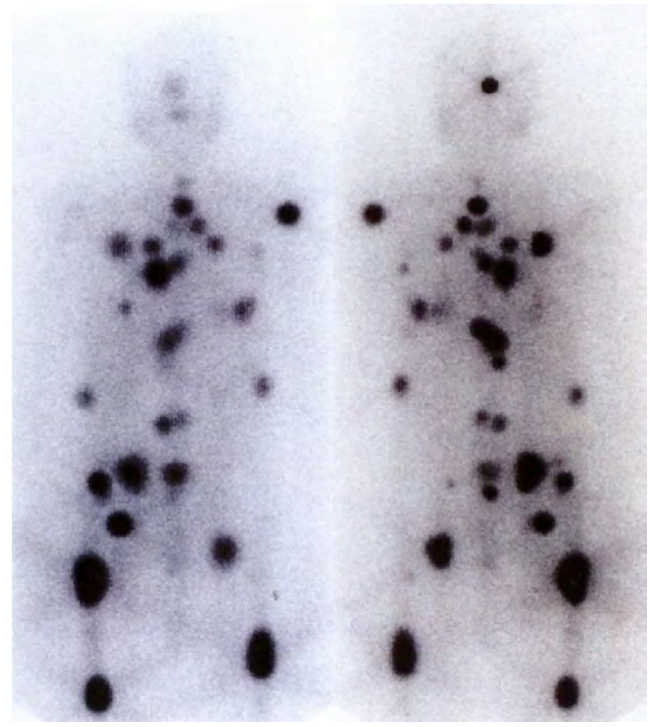
Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilen toplam 960 DTK (yaş ortalaması 44±14.2) hastası içerisinden uzak metastaza sahip 32 hasta dahil edildi. Hastaların 8'i erkek 26'sı kadındı. Yaş ortalaması 52±15.4 idi. Histopatolojik tanılar 23 hastada papiller tiroid kanseri (PTK), 9 hastada ise foliküler tiroid kanser (FTK) olarak raporlandı. Tüm hastalar (960 hasta) tedavi öncesi değerlendirmelere göre 50-250 mCi arasında değişen dozlarda RAİ ile tedavi edildi. Hastalara tedaviden önce rutin olarak tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin (Tg) ve antiTg ölçümleri, boyun ultrasonografisi (USG) ve tiroid sintigrafisi çekimleri yapıldı. Tedavi öncesi uzak metastaz şüphesi olan hastalara (agresif histoloji, cerrahi sınır dışı tümör, ekstratiroidal yayılım, büyük tümör çapı, beklenenden yüksek Tg değerleri, vb.), uzak metastaz şüphesi nedeniyle kemik sintigrafisi ve kontrastsız toraks tomografisi çekimi yapıldı. Hastalara RAİ tedavisinden 5-10 gün sonra ise tüm vücut radyoiyot taraması yapıldı. Hastalara uzak metastaz tanısı tedavi sonrası RAİ tarama ve/veya tedavi öncesi çekilen kemik sintigrafisi ve kontrastsız toraks tomografisi ile kondu. Hastaların metastaz oranı, metastaz bölgeleri ve dağılımları tespit edildi.

Bulgular

Toplamda 960 hastanın 32'sinde (% 3.3) uzak metastaz tespit edildi. Uzak metastazlı hastaların tedavi öncesi bakılan ortalama Tg değeri 152±57.3 ng/ml idi. Hastaların 5'inde (%15.6) tedavi öncesi taramalarda metastaz tespit edilemezken 5'inde de (%15.6) tedavi sonrası RAİ taramada metastazlar gösterilemedi. Hastalarımızın 18'inde (% 56.25) sadece akciğer metastazı, 6'sında (% 18.75) sadece kemik metastazı, 3'ünde (% 9.4) akciğer ve kemik metastazlarının birlikteliği, 3'ünde (% 9.4) akciğer ya da kemik metastazlarına eşlik eden diğer organ metastazları (karaciğer, yumuşak doku, mediasten) ve 2'sinde (% 6.2) multipl organ tutulumu tespit edildi (Resim 1, Tablo 1).

Bazı hastalarda birden fazla bölge metastazı olduğu göz önüne alındığında 25 hastada akciğer metastazı (% 78.1), 12 hastada kemik metastazı (% 37.5), 2 hastada karaciğer metastazı (% 6.25), 2 hastada yumuşak doku metastazı (% 6.25) ve 1 hastada mediasten metastazı (% 3.1) tespit edildi. Akciğer metastazları 18 hastada nodüler (% 75), 6 hastada ise diffüz (% 25) tarzda idi. Kemik metastazları 4 hastada soliter (% 33.3), 8 hastada ise multipl (% 66.6) idi. Yirmidört hastada (%75) tek bölge metastazı, 6 hastada (%18.75) iki bölge metastazı, 2 hastada (%6.25) ise çoklu bölge metastazı izlendi (Tablo 2).



Resim 1. Foliküler tiroid kanserli hastada ablasyon tedavisinden 5 gün sonra yapılan I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinde izlenen multipl kemik ve akciğer metastazları

Tablo 1. Uzak metastaz bölgeleri, sayı ve yüzdeleri

Metastaz Bölgesi	Sayı	Yüzde
Akciğer	18	56.25
Kemik	6	18.75
Akciğer+kemik	3	9.375
Akciğer+karaciğer	1	3.125
Akciğer+yumuşak doku	1	3.125
Kemik+mediasten	1	3.125
Akciğer+kemik+karaciğer	1	3.125
Akciğer+kemik+yumuşak doku	1	3.125
Toplam	32	100

Tablo 2. Uzak metastazlı hastaların klinik, demografik ve patolojik özelilkleri

	yaş	erkek	Kadın	PTK	FTK	sayı	yüzde
Tek bölge	49.5	7	17	19	5	24	75
İki bölge	50	0	6	4	2	6	18.75
Çoklu bölge	50.5	1	1	0	2	2	6.25

Tartışma

Uzak metastazlar DTK hastalarının % 10'undan daha azında gelişir, ancak tiroid kanserine bağlı ölümlerin en büyük sebebini oluştururlar (5,6). Çalışmamızda hasta popülasyonunun % 3.3'ünde uzak metastaz tespit edildi. Metastazlar tanı anında saptanabilirken takipler sırasında da ortaya çıkabilmektedir[7]. Bu yüzden DTK hastalarının uzun süreli takibi büyük önem arzeder. Foliküler tiroid karsinomu PTK'na göre daha sık metastaz yapar[8]. Papiller tiroid karsinomları daha çok lenfojen yolla bölgesel lenf nodları ve akciğerlere yayılırken FTK hematojen yolla akciğer ve kemiklere metastaz yapmayı tercih eder[9]. İle-

ri yaş, büyük primer tümör çapı, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, agresif tümör histolojisi uzak metastaz riskini artıran faktörlerdendir[10,11]. Uzak metastazlı hastalar genellikle metastazı olmayan hastalara göre 10-15 yıl daha yaşlıdırlar[12]. Bizim serimizde genel yaş ortalaması 44 iken uzak metaztaz varlığında yaş ortalaması 52 olarak bulundu. Metastatik DTK tedavisi total/totale yakın tiroidektomi sonrası RAİ tedavisidir. Fakat kemik metastazlarında radyoterapi ve arteryel embolizasyon gibi ek tedaviler de gerekebilmektedir[13]. Ayrıca bazı tümörler dediferansiye özellik kazandıklarında RAİ tutulumunda azalma veya kayıp gözlenmektedir. Uzak metastazlı hastaların yaklaşık üçte ikisinde lezyonlarda I-131 tutulumu gözükmektedir ve oran akciğer ile kemik metastazlarında yaklaşık olarak eşittir[14]. Bizim hastalarımızın % 15.6'sında lezyonlarda I-131 tutulumu izlenmemiştir.

Durante ve ark. RAİ tedavisinin genç hastalarda ve küçük çaplı metastazlarda daha efektif olduğunu göstermişlerdir[14]. On yıllık sağ-kalımı 40 yaşından büyük makronodüler akciğer metastazlı veya multipl kemik metastazlı 266 hastada % 14 olarak bulurlarken, 40 yaşından genç radyolojik olarak tespit edilemeyen veya mikronodüler akciğer metastazlı 113 hastada % 95 olarak bulmuşlardır. Diğer taraftan radyolojik olarak tespit edilemeyen ve\veya mikronodüler metastazı olan 40 yaşından büyük hastalarda ve 40 yaşından genç makronodüler akciğer metastazlı hastalarda 10 yıllık sağ-kalımı % 64 olarak bulmuşlardır. Akciğer metastazları diğer organ metastazları ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptirler[4,15]. Radyolojik olarak vizüalize edilemeyecek kadar küçük akciğer metastazlarında RAİ tedavisinin başarı oranı daha yüksektir. Diffüz akciğer metastazlarında RAİ tedavisine cevap % 60'larda iken nodüler metastazlarda bu oran yaklaşık % 16.6'dır[16]. Bunun sebebi muhtemelen ß ışınlarının dokudaki ilerleme mesafesinin kısa oluşudur (0.08-2.3 mm) [16]. Uzak metastazlarda RAI tedavisiyle tam remisyon kolay olmamaktadır. Kalender ve ark. ile Samuel ve ark. akciğer metastazlarında RAI tedavisine tam cevabı sırasıyla % 29.4 ve % 30.8 olarak bulmuşlardır[16,17]. Bu oran kemik metastazlarında çok daha düşüktür. Kemik metastazları akciğer metastazlarından daha az sıklıkta görülmekle birlikte daha kötü prognoza sahiptirler[14,18]. Kemik metastazlarının nadiren erken evrede tespit edilmesi bu durumun en önemli sebeplerindendir[19]. Çoklu organ metastazlarında ise prognoz oldukça kötü olup 5 yıl içerisinde ölüm % 92'lere ulaşmaktadır [8,17,18]. Küçük ve ark. tedavi verdikleri akciğer metastazlı DTK'lı hastaları değerlendirirlerken uzun takip süresi ile izlemi önermektedirler, bunun nedenini de tümörün çok yavaş büyüme hızı ile ilişkili olarak bildirmektedirler. Aynı çalışmada I-131 ile yapılan tüm vücut tarama sintigrafileri ve Tg düzeyleri metastazlı vakaların takibinde önemli parametrelerdir. Diffuz akciğer metastazlı hastalarda tüm vücut iyot taramaya ek olarak toraks BT'de oldukça yararlı bulunmuş, ancak çalışmaya dahil olan az sayıda hastada akciğer metastazları toraks BT ile saptanamazken I-131 ile yapılan tüm vücut tarama sintigrafileri ile görülmüştür[20].

En sık uzak metastaz bölgesi akciğerlerken ikinci sıklıkta kemikler bunu takip eder. Daha az sıklıkta ise mediasten, karaciğer, beyin, deri ve yumuşak doku metastazları görülür. Sclumberger ve ark. akciğer metastazlarını % 57, kemik metastazlarını % 24, akciğer ve kemik metastazları birlikteliğini % 16 ve diğer alan metastazlarını (karaciğer, beyin ve deri) % 3 olarak bulmuşlardır[15]. Durante ve ark. 444 uzak metastazlı DTK hastasının 223'ünde (% 50.2) akciğer metastazı, 115'inde (% 25.9) kemik metastazı, 82'sinde (% 18.5) hem akciğer hem kemik metastazı, 24'ünde (% 5.4) ise diğer organ metastazlarını tespit etmişlerdir[14]. Sampson ve ark. tanı anında 49 hastanın % 45'inde sadece akciğer metastazı, % 39'unda sadece kemik metastazı, % 4 diğer organ metastazları ve % 12'sinde ise multiorgan metastazı tespit etmişleridir[3]. Shoup ve ark. hastalarının % 43'üde sadece akciğer metastazı, % 33'ünde sadece kemik metastazı, % 6 diğer organ metastazları ve % 19'unda ise multiorgan metastazı tespit etmişleridir[4]. Bizim çalışmamızda ise sadece akciğer metastazları % 56.25, sadece kemik metastazları % 18.75, akciğer ve kemik metastazlarının birlikteliği % 9.4, akciğer ya da kemik metastazlarına eşlik eden diğer organ metastazları(karaciğer, yumuşak doku, mediasten) % 9.4 ve multipl organ tutulumu % 6.2 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak uzak metastazlar DTK'nin tedavi ve takibinde en büyük problemi teşkil etmektedir. Bu yüzden metastazların tanısı ve tutulum bölgelerinin tespiti büyük önem taşımaktadır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(6):1853–78.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S, 1985–1995. Cancer 1998;83(12):2638–48.
3. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Cancer 2007;110(7):1451-6.
4. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Am Coll Surg 2003;197(2):191-7.
5. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(4):1447–63.
6. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams' textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.p.457–90.
7. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. Am J Surg 1997;174(5):474–6.
8. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. Thyroid 2004;14(12):1091–6.
9. Mihailovic J, Jasna Trifunovic J. Radionuclide treatment of metastatic disease in patients with differentiated thyroid carcinoma. Vojnosanit Pregl 2012;69(10):899–903.
10. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. Eur J Cancer 1992;29(1):44–51.
11. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow- up report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med 1981;70(3):511–8.
12. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. Thyroid 1999;9(12):1227–35.
13. Smit JWA, Vielvoye GJ, Goslings BM. Embolization for vertebral metastases of follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(3):989–94.
14. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2892–9.
15. Schlumberger M, Challeton C, de Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996;37(4):598–605.
16. Kalender E, Celen YZ, Elboga U, Demir HD, Yilmaz M. Lung metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma and evaluation of response to radioiodine therapy. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2012;31(6):328–31.
17. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, 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(4):960–7.
18. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. Clin Endocrinol 2005;63(1):87–93.
19. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Keller I, Duron F, Devaux JY, Calzada-Nocaudie M, et al. Bone metastases of differentiated thyroid cancer: impact of early 131I-based detection on outcome. Endocr Relat Cancer 2007;14(3):799-807.
20. Kucuk ON, Gultekin SS, Aras G, Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, 99mTc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2006;27(3):261–6.

How to cite this article:
Kalender E, Elboğa U, Aydoğan F, Başıbüyük M, Demir HD, Şahin E, Çelen YZ. Regional Distributions of Distant Metastases Detected in Differentiated Thyroid Cancers. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 2): 181-4.