

Hashimoto Tiroidit'i ile Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliği ve Prognosa Etkileri

Coexistence of Hashimoto's Thyroiditis With Papillary Thyroid Carcinoma and Its Effects on Prognosis

Ayşe Bahar CEYRAN¹

¹ Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Tiroidit, tiroid glandının inflamasyonu ile karakterize, çeşitli hastalıkları içeren genel bir terimdir. Hashimoto tiroiditi, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Papiller tiroid kanseri ise en sık görülen tiroid kanseri olup Hashimo tiroiditi zemininde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir.

Hashimoto tiroiditi ile papiller tiroid karsinomu arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve ark tarafından ortaya atıldığından beri bununla ilgili tartışmalar ve araştırmalar hala devam etmektedir. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinomu birlikte görülme insidansı literatüre göre %0.5 ile %41.4 arasında değişmekte olup ortalama yaş daha düşük bulunmuştur. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinom birlikteliğinin koruyucu bir etki gösterdiği, Hashimoto tiroiditi ile birlikte olan papiller tiroid karsinomunun daha az agresif, tümörün daha küçük ve daha sıklıkla multifokal olduğu, daha az lenf nod invazyonu gösterdiği bildirilmiştir. Hashimoto tiroiditi zemininde, multifokal alanlarda izlenen, displastik tiroisit gruplarındaki papiller tiroid karsinomu ilişkili gen aktivasyonları, Hashimoto tiroiditi-papiller tiroid karsinom birlikteliği ve multifokaliteden sorumlu tutulabilir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Papiller tiroid karsinomu, Prognoz, Tiroidit

Abstract

Thyroiditis is a general term that includes various diseases characterized by inflammation of the thyroid gland. Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease and its incidence has been increasing in recent years. Papillary thyroid cancer is the most common thyroid cancer, and it is more common with HT than in the general population.

Since the relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer was first put forward by Dailey et al. in 1955, discussions and research on this issue still continue. The incidence of co-occurrence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer varies between 0.5% and 41.4% according to the literature, and the mean age has been found lower. It has been reported that the combination of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer has a protective effect, papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis is less aggressive, the tumor is smaller and more often multifocal, and has less lymph node invasion. Papillary thyroid cancer related gene activations in dysplastic thyrocyte groups observed in multifocal areas in the background of Hashimoto's thyroiditis may be responsible for Hashimoto's thyroiditis- papillary thyroid cancer association and multifocality.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Papillary thyroid carcinoma, Prognosis, Thyroiditis

Yazışma Adresi: Ayşe Bahar CEYRAN, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ataşehir Florence Nightingale Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Ataşehir, İstanbul, Türkiye

Telefon: 05325920333 **e-mail:** baharceyran@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1467-5004

Geliş tarihi: 15.11.2022

Kabul tarihi: 22.11.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1204487

GİRİŞ

Tiroidit Tanımlama ve Alt Grupları

Tiroidit, tiroid glandının inflamasyonu ile karakterize, çeşitli hastalıkları içeren genel bir terimdir (1). Klinik olarak, akut, subakut ve kronik tiroidit formları şeklinde görülebilir. Bütün tiroidit formlarında, inflamasyon, tiroid follikül hasarı, atrofi, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu şeklinde histomorfolojik bulgular izlenir. Enfeksiyon, travma ve radyasyonun neden olduğu tiroiditlerde, glandda ağrı ve hassasiyet vardır. Buna karşılık, otoimmün tiroiditler ile ilaca bağlı gelişen veya idiyopatik fibrotik bir süreç ağrısız seyreder (2).

Akut tiroidit, boyun ön kısmında, aniden gelişen ağrı ve şişlik ile karakterize infeksiyöz bir hastalıktır. Subakut tiroidit, genellikle viral veya bazen otoimmün nedenlidir, ağrılı veya ağrısız olabilir. Kronik tiroidit ise asemptomatik guatr ve hipotiroidinin en sık nedenidir. Tüm tiroidit formlarında belirgin klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile klinisyen tarafından ayırıcı tanı yapılarak, nedene göre tedavi planlanır (1,2).

En sık görülen tiroidit formları: Hashimoto tiroiditi (HT), subakut granüloamatöz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut lenfositik tiroidit ve ilaç ilişkili (amiodarone, interferon- alfa, interleukin-2 veya lityum) tiroiditlerdir. Hastalar, ötiroid, hipertiroid veya hipotiroid olabilir veya birinden diğerine geçiş gösterebilir (3).

Hashimoto hastalığı veya kronik lenfositik tiroidit diye de bilinen HT, özellikle kadınları etkileyen, en sık otoimmün tiroid hastalığı ve en sık hipotiroidi nedenidir. Hashimoto tiroiditi'nin klasik formu dışında, birçok farklı klinikopatolojik antite de artık HT grubuna dâhil edilmektedir: Fibröz varyant, IgG4 ilişkili varyant, juvenil form, Hashitoksikozis, postpartum veya sporadik ağrısız tiroidit (4).

Hashimoto Tiroiditi

Tüm Hashimoto formlarının kendine özgü özellikleri olmakla birlikte, hepsinde görülen ortak histopatolojik karakteristik özellik, stromada ve tiroid follikülleri etrafında görülen lenfoplazmositer hücrelerden zengin yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonudur. Sıklıkla germinal merkezleri aktif lenfoid follikül oluşumları görülür. Tiroid follikül epitel hücrelerinde atrofi veya bol mitokondri içeren, geniş eozinofilik sitoplazmalı Hürthle hücre transformasyonları izlenir. HT tanısı, tiroid antijenlerine (özellikle tiroperoksidaz ve tiroglobulin) karşı dolaşan antikörler ve USG de gland ekojenitesinde azalma gibi bulgular ile desteklenir. Tedavi semptomatik olarak, gerektiğinde tiroid hormon replasmanı ile yapılır. Çevre boyun dokularına bası etkisi veya bir şüpheli nodül oluşumu varsa cerrahi tedavi gerekir (4).

Riedel Tiroiditi

Riedel fibrozant tiroidit ise, tiroid glandının fibrozisi ve kronik inflamasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Riedel struma, ligneous struma, veya kronik invaziv fibröz tiroidit olarak da bilinir. Klasik olarak hipotiroidi ve taş veya tahta gibi sert, ağrısız tiroid glandı ile karakterizedir. Tiroid parankimi ve çevre dokular, yoğun fibröz doku ile yer değiştirir. Tiroid follikülleri harabiyete uğrar ve fibrozis, hava yolları gibi çevre dokulara yayılır. Dispne, disfaji, ses kısıklığı gibi obstrüktif semptomlar çıkar. Hipotiroidi, hipoparatiroidi ve Horner sendromu gelişebilir. Tanısı klinik ve fizik muayene ve gerekirse biyopsi yapılarak konur. Histopatolojik olarak, tiroid dokusunu aşır çevre dokulara ilerleyen, karakteristik koyu eozinofilik boyanan yoğun fibröz doku infiltrasyonu ve tiroid parankim atrofisi görülür. Tedavi medikal ve gerektiğinde cerrahi ile yapılır (5,6).

Tiroid Bezinin IgG4 İlişkili Hastalığı

Çok eskiden beri bilinen bu tiroidit formlarına ek olarak, son yıllarda, tiroid bezinin IgG4 ilişkili hastalığı olarak tanımlanan tiroidit formları bildirilmektedir. Tiroidin IgG4 ilişkili hastalığı, 4 alt gruptan oluşur: IgG4 ilişkili HT, fibröz varyant HT, Riedel tiroiditi ve IgG4 seviyesinde yükselme ile seyreden Graves hastalığı (7).

IgG4 ilişkili HT, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin tiroid inflamasyonu ve belirgin fibrozis ile karakterize yeni bir alt tip olarak tanımlanmaktadır. Buradaki fibrozis, tiroid dokusunu aşmaz. Sistemik IgG4 ilişkili sklerozan hastalığın bir komponenti olabileceği bildirilmektedir (8, 9).

Aynı şekilde, IgG4 ilişkili Riedel tiroiditi de; IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterlidir. Buradaki fibrozis ise tiroid dokusunu aşır çevre dokulara ilerler. Bu da aynı şekilde sistemik IgG4 ilişkili hastalığın bir komponenti olarak kabul edilmektedir (10).

IgG4 ilişkili tiroid hastalığının 5 tanısal kriteri şunlardır: 1-Tiroid büyümesi 2-Tiroid ultrasonografisinde hipoekoik lezyonlar 3-Serum IgG4 seviyelerinde yükselme 4-Tiroid lezyonlarının histopatolojik bulguları: IgG4 pozitif plazma hücreleri (20 den fazla/1 büyük büyütme alanı (BBA) ve IgG4pozitif/IgG pozitif plazma hücreleri oranı %30 dan fazla) 5-Diğer organ tutulumları. İlk 4 kuralın varlığı, IgG4 ilişkili tiroid hastalığı için tanı koydurucudur (11).

Hashimoto Tiroiditi ve Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliği

HT, en sık otoimmün tiroid hastalığıdır ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Tiroid kanseri de en sık görülen endokrin malignitedir ve son dekatta

Çin ve Batı Asya'da sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (USA) görülen tiroid kanserlerinin %70-80'i ve Kore'deki tiroid kanserlerinin %95'ten fazlası papiller tiroid kanseridir (PTK). Çin'deki tiroid kanserlerinin de % 90'dan fazlası papiller tiroid kanseridir ve artmaya devam etmektedir (12).

Kronik inflamasyonun tümör gelişmesine neden olduğu teorisi, ilk defa 1863 yılında Virchow tarafından ortaya atıldı. Daha sonra HPV-16'nın skuamöz hücreli karsinom gelişimindeki rolü gibi birçok hastalıkta bu teori kanıtlandı (12-14). Kronik inflamatuvar bir hastalık olarak HT bu yönden son yıllarda dikkatleri toplamaktadır. HT insidansı son yıllarda giderek artmakta ve klinik semptomları oldukça çeşitlilik göstermektedir (12).

HT zemininde kitle ve nodüller sıktır. Ayrıca HT zemininde adenom, lenfoma ve tiroid karsinomu görülebilmektedir (12). HT ile PTK arasındaki ilişki ilk olarak 1955 yılında Dailey ve ark tarafından ortaya atılmıştır (15). O zamandan beri HT ile PTK arasındaki ilişki büyük bir ilgi alanı oluşturmuştur. Bu konu ile ilgili tartışmalar ve araştırmalar hala devam etmektedir (12,16). HT ve PTK birlikte görülme insidansı literatüre göre %0.5 ile %41.4 arasında geniş bir dağılım göstermektedir (12,16-22). Yung Zang ve ark larının bir çalışmasında HT zemininde PTK gelişme sıklığı %29.4 olup erkeklerde daha fazla ve patolojik özellikleri daha az agresif bulunmuştur (12).

1991 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde yapılan tiroiditler ile ilgili retrospektif bir tez araştırmasında, HT ve PTK birlikteliği oranı %5.5 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, HT zemininde karsinom gelişiminden Tiroid Stimulan Hormon (TSH) stimülasyonunun veya Hürthle hücrelerinin neoplastik transformasyonunun sorumlu tutulabileceği ile ilgili görüşlerin varlığı bildirilmiştir (23).

HT'li çocuklarla ilgili bir çalışmada ve 2000 ile 2020 yılları arasındaki literatürün gözden geçirilmesinde, bildirilen 6 ayrı çalışmada da çocuklarda HT zemininde nodül oluşumu ve PTK gelişiminin, genel popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. HT ve nodülü olan çocuklarda, artmış TSH seviyeleri, malign transformasyonun başlamasından sorumlu tutulmuştur (24).

Hashimoto Tiroidit'i ve Papiller Tiroid Karsinom Birlikteliğinin Prognosa Etkileri

2015-2020 yılları arasındaki tiroidektomi materyallerini kapsayan, tek bir merkezli bir çalışmada, HT ve PTK birlikteliği %41.4 olup kadınlarda daha sık ve ortalama yaş daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, HT ile birlikte olan PTK daha az agresif, tümör daha küçük ve daha az lenf nodu invazyonu göstermekteydi.

HT ve PTK birlikteliğinin koruyucu bir etki gösterdiği, daha erken yaşta tanı aldığı, PTK prognozunun daha iyi olduğu ve nüks oranının daha düşük bildirilmiştir (22).

HT ve PTK birlikteliği ile ilgili yapılmış geniş kapsamlı bir literatür tarama çalışmasında ve yine geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada da benzer şekilde, HT'nin PTK üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu ancak multifokal tümör gelişiminin daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (22,25,26).

2010 yılında HT ve PTK birlikteliği ile ilgili yapılan bir çalışmada da, bunun santral lenf nod metastazına karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (27).

HT olgularının daha sık periyotlar ile daha yakın klinik ve sitolojik takiplerinin, PTK'nın daha erken tanı alması ve daha iyi prognoz göstermesinde etkili olduğu düşünülebilir. Bu durum insidental olarak PTK tanısının artmasına da neden olabilir.

Mısır'da endemik guatr bölgelerinde yapılan bir çalışmada ise, HT zemininde gelişen PTK'nın, literatürde daha önceden bildirilen aksine daha agresif davranıldığı ve PTK nin onkositik, yüksek kolumnar ve dediferansiye varyantları gibi agresif varyantlar gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, endemik bölgelerdeki iyot alımı, otoimmünite ve karsinogenez arasındaki yaygın etkileşimler ile ilişkilendirilmiştir (28).

Son yıllardaki bazı çalışmalarda, HT'de, tiroid dokusunda fokal alanlarda PTK benzeri atipik nükleer özellikler gösteren tiroisitlerde de, immunohistokimyasal olarak PTK'da görülene benzer protein ekspresyonlarının olduğu saptanmıştır. Bu durum, HT zemininde, tiroisitlerde fokal alanlarda PTK ilişkili gen aktivasyonları olduğunu göstermektedir (29). HT zemininde, tiroid dokusunda fokal alanlarda izlenen bu atipik hücrelerin "displastik tiroisit" grupları kabul edilerek malignite öncüsü olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; HT ve PTK sıklıkları giderek artmaktadır. HT ve PTK birlikteliği de genel popülasyona göre daha sıktır. HT ve PTK birlikteliğinde, HT koruyucu bir etki göstermekte ve prognozu iyileştirmektedir. HT birlikteliğinde, PTK daha erken tanı almakta ve daha sık multifokalite göstermektedir. Bu nedenle, HT olgularının, daha sık ve daha yakın klinik, sitolojik takipler ile değerlendirilerek, şüpheli olgularda cerrahi tedaviye gidilmesi düşünülmelidir.

HT-PTK birlikteliği ve multifokaliteden, HT zemininde tiroisitlerde multifokal alanlarda izlenen displastik tiroisit gruplarındaki PTK ilişkili gen aktivasyonları sorumlu tutulabilir. Ancak HT zeminindeki kanser patogenezinin kesin olarak aydınlatılabilmesi için, geniş serilerde, bu hücre gruplarındaki genetik moleküler değişikliklerin incelenmesine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu: Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Bu çalışmada herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY. Thyroiditis: An integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014;90(6):389-396.
- Sakiyama R. Thyroiditis: Aclinical review. *Am Fam Physician*. 1993;48(4):615-621.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1769-1776.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-397.
- Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–PMID: 30725988.
- Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. 2022 Jul 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, Editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–PMID: 25905408.
- Matos T, Almeida MM, Batista L, do Vale S. IgG4-related disease of the thyroid gland. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e238177.
- Luiz HV, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafra M et al. IgG4-related Hashimoto's thyroiditis-A new variant of a well known disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(8):862-868.
- Sharma Khatiwada A, Choudhury N. IgG4-positive Hashimoto thyroiditis and its association with IgG4-related sclerosing disease. *BMJ Case Reports* 2022;15:e249181.
- Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ, Thapa P, Bahn RS. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):425-430.
- Takehima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J*. 2021;68(1):1-6.
- Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(6):1021-1026.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-1081.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahan R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg*. 1955;70(2):291-297.
- Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(Suppl 1):26.
- Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):764-773.
- Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49-52.
- Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):9-12.
- Xu S, Wang P, Li Z. Hashimoto's disease with thyroid cancer: report of six cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1996;34(7):424-426.
- Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis-An independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):729-735.
- Battistella E, Pomba L, Costantini A, Scapinello A, Toniato A. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Cancer Thyroid coexistence exerts a protective Effect: A single centre experience. *Indian J Surg Oncol*. 2022;13(1):164-168.
- A.Bahar Ceyran. Tiroditisler. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi.1991
- Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis-A review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(12):1511-1517.
- Osborne D, Choudhary R, Vyas A, Kampa P, Abbas LF, Chigurupati HD et al. Hashimoto's thyroiditis effects on papillary thyroid carcinoma outcomes: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(8):e28054.
- Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, Sakallıoğlu O, Arslan Solmaz O. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: A 22-year study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(2):142-145.
- Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1272-1277.
- Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, Awany S, Megahed NA, Hafez MT et al. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: Similarities and differences in an endemic area. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32(1):7.
- Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTK)-like nuclear alterations express molecular markers of PTK. *Histopathology*. 2004;45(1):39-46.