Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
48 (1) 1-4, 2022
DOI: https://doi.org/10.32708/uutfd.1020050

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var Mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Ercüment GÜRLÜLER[1], Halil TÜRKAN[2], Özgen IŞIK[1], Mehmet Türkay KIRDAK[1], Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ[1]

[1] Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
[2] Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Birimi, Şanlıurfa.

ÖZET

Meme kanseri (MK) ve Tiroid Papiller Kanseri (TPK), kadınlarda en sık görülen iki kanser türü olarak bilinmektedir. MK tanısı olan hastalarda TPK gelişiminin ise normal popülasyona göre artış gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu konudaki risk artışının değerlendirilmesi konusundaki çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışma kapsamında, MK tanısı almış hastalarda TPK gelişiminin risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2006 ve 2018 yılları arasında TPK nedeniyle opere edilmiş hastaların verisi endokrin cerrahi veri tabanından retrospektif olarak derlendi. Öncesinde MK tanısı olan ve TPK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış 23 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Aynı sayıda, başka malignite öyküsü olmayan ve TPK nedeniyle opere olmuş hasta kontrol grubunu oluşturdu. İki grup aile öyküsü, demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi yönünden karşılaştırıldı. Ortalama yaşı 55,35± 9,2 olan 46 kadın hasta dahil edildi. MK sonrası TPK tanısı için geçen median süre 27 (0-275) aydı. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, menstruel durum, hipertiroidi varlığı, otoantikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, aile öyküsü pozitifliği MK+TPK grubunda, TPK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,0023). Her iki grup arasında risk artışı açısından demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlendi. Bununla birlikte özellikle aile öyküsünde MK ve over kanseri OK olan hastaların TPK gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri. Tiroid kanseri. Aile hikayesi.

Is There an Increased Risk for Thyroid Cancer in Breast Cancer Patients? Retrospective Single Center Experience

ABSTRACT

Breast cancer (BC) and Thyroid Papillary Cancer (TPC) are known to be the two most common types of cancer in women. It is known that the development of TPC in patients with BC is increased compared to the normal population. However, studies on the evaluation of increased risk in this regard are limited. Within the scope of the current study, it was aimed to evaluate the risk factors of TPC development in patients diagnosed with BC. The data of patients who were operated for TPC between 2006 and 2018 were retrospectively compiled from the endocrine surgery database. Twenty-three patients with a previous diagnosis of BC and undergoing thyroidectomy for TPC were included in the study group. The same number of patients who had no history of other malignancies and who had undergone surgery for TPC constituted the control group. The two groups were compared in terms of family history, demographic data, laboratory values, surgical characteristics and disease stage. The mean age of the 46 patients evaluated in the study was 55.35±9.2. The median time to diagnosis of TPC after BC was 27 (0-275) months. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, body mass index, and menstrual status, presence of hyperthyroidism and positivity of autoantibodies. Family history positivity was statistically significantly different in the MC+TPC group compared to the TPC group (p=0.0023). It was observed that there was no significant difference between the two groups in terms of demographic data, laboratory values, surgical characteristics and disease stage in terms of increased risk. However, especially patients with a family history of BC and ovarian cancer should be followed closely for the development of TPC.

Key Words: Breast cancer. Thyroid cancer. Family history.

Geliş Tarihi: 08.Kasım.2021
Kabul Tarihi: 27.Aralık.2021

Dr. Ercüment GÜRLÜLER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0 224 295 20 30
E-posta: gurluler@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri
Ercüment GÜRLÜLER: 0000-0002-6008-5494
Halil TÜRKAN: 0000-0003-2315-0311
Özgen IŞIK: 0000-0002-9541-5035
Mehmet Türkay KIRDAK: 0000-0002-0710-0923
Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ: 0000-0000-0000-0000

Meme kanseri (MK) kadınlarda en çok görülen kanserdir[1]. MK tedavisi sonrası kadınlar ikincil bir kanser açısından risk grubundadır. Tiroid Papiller Kanseri (TPK), meme kanseri tedavisi gören hastalarda ikincil kanser olarak sık görülen kanser türlerindendir[2]. TPK sıklığı son yıllarda, özellikle kadın nüfus üzerinde oldukça artmaktadır. TPK'dan kurtulanlardan için sonraki ikincil primer kanser riski, meme kanseri olmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, meme kanseri ile tiroid kanseri arasında çift yönlü ve potansiyel bir ilişki olduğuna dahil kanıtlar mevcuttur[3]. Bu kapsamda, tiroid ve meme bezlerinin

her ikisi de hipotalamik-hipofiz ekseni tarafından düzenlenir. Klinik deneyime göre, hastalara tesadüfen beklenenden daha sık eş zamanlı olarak meme ve tiroid kanseri tanısı konduğu gözlendi. Bununla birlikte, etki mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Literatürde birkaç çalışmada, bu maligniteler arasında olası bir ilişki olduğunu düşündüren çalışmalar da mevcuttur[4]. Bu nedenle, bu iki tümör gelişiminde ortak etyolojik faktörler olduğu da düşünülmektedir[3-4].

Tiroid ve meme kanseri arasındaki bu metakron ilişki, hastalığın yönetimi, tedavisi ve takibinde önemlidir. MK öyküsü kadınlarda daha sık görülen papiller tiroid kanserinden daha sık agresif foliküler tiroid kanseri saptanır. MK olan kadınlarda gelecekteki TPK'ya yakalanma şansı genel popülasyona göre 2 kat daha fazladır[5].

Mevcut çalışma kapsamında, tek merkez tarafından takip edilen meme kanseri tanısı almış hastalarda takiplerinde TPK gelişen ve ameliyat edilen hastaların, kontrol grubuna göre risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 2006 -2018 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde takip edilen 23 TPK tanısı almış hasta ile 23 MK nedeniyle tedavi edilmiş ve sekonder olarak tiroid papiler karsinomu gelişen ve tiroidektomi uygulanmış hasta değerlendirildi. İki hasta grubunun demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikleri ve prognozları retrospektif olarak araştırıldı. Hastalara ait özellikler Bağımsız T testi, Ki-kare ve Tek yönlü varyant analizi (One-way ANOVA) kullanılarak belirlendi. Tüm ameliyatlar endokrin cerrahisi konusunda deneyimli iki cerrah tarafından yapıldı. Tüm operasyonlar standart 4-6 cm'lik Kocher-Collar insizyonu ile gerçekleştirildi. Çalışma grubundaki hastalara total tiroidektomi sırasında paratiroid bezindeki iskemi veya tiroid bezi ile paratiroidin çıkarılması nedeniyle sternokleidomastoid kasına paratiroid implantasyonu yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) veya ortalama (minimum: maksimum) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler ilgili değerler yüzde frekans olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis veya varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak yapıldı. İki gruplu karşılaştırmalar, bağımsız örnekler t-testi veya Mann-Whitney testi kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması Fisher-Freeman-Halton testi, Pearson Ki-kare testi veya Fisher Exact testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, sürüm 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplamda değerlendirilen 46 hastanın ortalama yaşı 55,35±9,2 olarak belirlendi. Tüm hastalar kadındı. MK sonrası TPK tanısı için geçen median süre 27 (0-275) aydı. Toplamda 13 hasta (%28,26) MK nedeniyle radyoterapi almıştı. Sadece TPK tanısı almış hastaların ortalama BMI'si 30.73±2.3, MK sonrası TPK tanısı alan 23 hastanın ortalama BMI'si ise 30,30±6,3 idi. Sadece TPK tanısı alan hastaların 4'ü (%17,4) MK sonrası TPK tanısı alan hastaların ise 2'si (%8,7) premenopozaldı. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, ameliyat öncesi CA seviyesi, tümör çapı, tümör evresi özellikleri bakımından fark bulunmadı (Tablo I, p>0,05). Ayrıca, hipertiroidi, haşimato, hipotiroidi ve hipokalsemi varlığı iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermedi (Tablo II, p>0,05). MK+TPK grubunda 1 (%4,4) hastada pozitif lenf nodu izlenirken TPK grubunda 3 (%13,0) hastada mevcuttu (p>0.05). İki grup postoperatif hipokalsemi gelişimi yönünden benzerdi. Multifokal papiller kanser (%26,3 vs %20) ve foliküler varyant (%21,1 vs %10) sıklığı MK+TPK grubunda sık olsa da istatistiksel anlamlı değildi. Bununla birlikte MK+TPK grubunda hastanın (%39,1) ailesinde kanser öyküsü vardı. Bu hastaların 3'ünde (%13,0) birinci derecede yakınlarında meme kanseri, 4'ünde (%17,4) ikinci derece yakınlarında meme kanseri, 2'sinde (%8,8) birinci derece yakınlarında over kanseri öyküsü belirlendi. Aile öyküsü pozitifliği MK+TPK grubunda, TPK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p= 0,0023).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

Özellikler	TPK (n= 23)	MK+TPK (n=23)	P
Yaş	56.34± 4.6 (41:76)	55.67±5.7 (40:77)	0,261
BMI	30.73±2.3 (17:38)	30.30± 6.3 (18:37)	0,103
CA	8.3±7.2 (7.0:9.1)	8.1± 2.4 (7.2:9.0)	0,072
Tümör Çapı	13.77± 8.3 (3:27)	13.34± 6.7 (1:40)	0,161
Tümör Evresi			0,066
I	20 (%86.8)	17 (%73.8)	
II	1 (%4.4)	3 (%13.0)	
III	2 (%8.8)	2 (%8.8)	
IV	-	1 (%4.4)	
Aile Hikayesi			**0,0023**
Var	- (%0)	9 (%39.1)	
Yok	23 (%100)	14 (%60.9)	

Tablo II. Hastaların endokrinolojik özellikleri.

Özellikler	TPK (n= 23)	MK+TPK (n=23)	P
Hipetrioidi	5 (%21.7)	5 (%21.7)	0,062
Hashimato	6 (%26.1)	4 (%17.4)	0,102
Hipotroidi	6 (%26.1)	7 (%30.4)	0,212
Hipokalsemi	8 (%34.8)	11 (47.8)	0,058

Tartışma ve Sonuç

TPK ve MK, kadınlarda en sık görülen malignitelerdendir. Mevcut literatür bilgileri bu iki kanser türünün beklenenden daha sık görüldüğünü gösterse de aralarındaki ilişkinin halen tartışmalı olduğu bilinmektedir[6]. Hem TPK hem de meme kanserinden sonra artan insidans ve mükemmel prognoz, sonraki primer malignitelerin gelişimi ile ilgili endişelere yol açmıştır. Primer bir tümörden sonra ikinci bir primer tümör riskinin ne kadar arttığının yanı sıra klinik, patolojik ve tedavi özelliklerindeki farklılıkların nasıl etkilediğini belirlemek hem takip planı hem de tedavi açısından çok önemlidir. TPK öyküsü olan hastalarda artmış meme kanseri ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalarda, bazı ortak etyolojik faktörlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bunların başında radyoaktif iyot tedavisi (RAI) gelmektedir. Ancak RAI tedavisi almayan gruplardaki etyolojik faktör ve her iki kanser arasındaki ilişki tartışılmaya devam etmektedir[4-6]. Günümüzde meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahi yöntemlerin ön planda değerlendirilmesi ve postoperatif radyoterapinin (RT), tiroid kanseri riskini arttırabileceği belirtilmiştir. RT almayan meme kanseri grubundaki durum da halen tartışmalıdır[4]. Çalışmamız kapsamında MK öyküsü olan TPK hastalarının, MK öyküsü olmayan gruba göre demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi yönünden anlamlı bir risk artışı olmadığı görülmüştür.

MK takiben metakron tiroid tümörleri, meme kanseri öyküsü olmayan tiroid kanseri olmayan kadınların kontrol popülasyonundan daha küçük ama daha agresiftir. Metakron TPK ilk meme tümörü HER2-pozitif olduğunda daha yaygındır. MK teşhisi konan kadınların birinci derece akrabalarında tiroid kanserine yakalanma riskinin artığı bulunmuştur, bu da genetik faktörlere bağlanmıştır[7].

Adjuvan tedavideki gelişmeler, daha iyi tarama ve sürveyans ile birleştiğinde, erken evre meme kanseri oranının daha yüksek olması ve MK'dan kurtulanların artması ile sonuçlanmıştır. Erken evre meme kanseri tipik olarak meme koruyucu cerrahi ve postoperatif radyasyon tedavisi (RT) ile yönetilir. Tedaviyi takiben, meme kanserinden kurtulanların, genel popülasyona kıyasla meme dışı ikinci primer kanser geliştirme riski %10-50 daha fazladır[8] Bu ikinci kanserlerin bazıları sporadik olabilirken, diğerleri iyatrojenik olabilir. Son 60 yılda radyasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen, bitişik normal dokulara toplam radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi, radyasyon saçılması ve ardından kanser riski hala mevcuttur. Bu nedenle kanserden kurtulanlar arasında, RT gibi tedavilerin uzun vadeli etkileri özellikle önemlidir.[9]

1994 yılında Goldgar ve meslektaşları, kanser öyküsü olan probandların birinci derece akrabalarında kanser riskini inceleyen çalışmalarını yayınladılar. MK'lı probandların birinci derece akrabalarında aşırı tiroid kanseri oranları görülmüştür[10]. Bu gözlem, meme ve tiroid kanseri kümelerinde olası bir germ hattı mutasyonunun rol oynayabileceğini öne sürdü. Cowden sendromu (CS) şu anda aynı bireyde hem meme hem de diferansiye TPK geliştirme riskini arttırdığı bilinen tek tümör sendromudur[11]. CS'nin en yaygın nedeni, tümör baskılayıcı gen PTEN'deki bir germ hattı mutasyonudur[7].

Çalışmamızda ise gen mutasyon taramaları yapılmamış olmakla birlikte, MK tanısı almış ve ailesinde OK ve MK öyküsü olan hastaların, TPK gelişimi artışından anlamlı bir risk artışı olduğu belirlenmiştir. Buna göre, aile hikayesi olan MK hastalarının TPK gelişimi açısından yakın takip ve rutin taramalar ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kaynakça

1. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE. A linkage between thyroid and breast cancer: A common etiology? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(4):643-649.
2. An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, et al. A Possible Association between Thyroid Cancer and Breast Cancer. Thyroid. 2015;25(12):1330-1338.
3. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2007;17(12):S134-S135.
4. Dong L, Lu J, Zhao B, Wang W, Zhao Y. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. World journal of surgical oncology 2018;16:130.
5. Justyna W. 乳鼠心肌提取 {HHS} {Public} {Access}. Physiol Behav. 2017;176(5):139-148.
6. Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Moller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in Southeast England. Br J Cancer. 2001;84:435–40.
7. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nature Genetics 1997;16:64- 7
8. Nielsen S.M , White MG. , Hong S. Et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta- Analysis , Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(2): 231–238.
9. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Le MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. Breast Cancer Res Treat. 2000; 61:183–95.

10. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1600–8.

11. Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz-Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. J Clin Oncol. 2014;32:1818-24.