



Orijinal Araştırma

Çocuk ve Adölesanlarda Differansiye Thyroid Kanseri: Çocuk Endokrinoloji Ünitemizde Takip Edilen 32 Hastanın Klinik ve Patolojik Özellikleri

Aydilek Dagdeviren Cakir,¹ Feride Tahmiscioğlu Bucak,² Gurkan Tarcin,³ Hande Turan,³ Rahsan Ozcan,⁴ Olcay Evliyaoglu,³ Levent Kabasakal,⁵ Oya Ercan³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

⁵İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışma ile merkezimizde diferansiye tiroid kanser (DTK) tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2001-2017 yılları arasında DTK tanısı ile çocuk endokrinolojisi kliniğimizde izlediğimiz 32 çocuk ve ergen çalışmaya alındı. DTK'li hastalarımızı 10 yaşından büyük olup olmamalarına göre iki gruba ayırdık ve klinik ve patolojik özelliklerini karşılaştırdık.

Bulgular: Hastaların ortalama başvuru yaşı 11,2±4 yıl idi. Kadın erkek oranı 7 (28:4) idi. Hastaların %90,6'sında (n=29) tanı papiller tiroid kanseri (PTK) idi. Lenf nodu ve pulmoner metastaz sıklığı sırasıyla %53,1 ve %21,8 idi. Gruplar arasında cinsiyet, başlangıçtaki klinik bulgular ve tümör histopatolojileri açısından fark yoktu. Ortalama tümör boyutu genç yaş grubunda daha büyüktü (p=0,008). Ancak lenf nodu ve pulmoner metastazlar açısından iki grup arasında fark yoktu. Tümör saldırganlığının patolojik parametreleri lenfovasküler invazyon dışında gruplar arasında benzerdi. Lenfovasküler invazyon genç yaş grubunda daha sıkı (p=0,01). Lenf nodu ve pulmoner metastaz olan hastalarda ekstrasitoid yayılım ve lenfovasküler invazyon görülme oranı daha yüksekti.

Sonuç: Papiller tiroid kanseri en sık görülen DTK idi ve hastalarda önemli oranlarda lenf nodu ve akciğer metastazı vardı. On yaşından küçük olgularımızda tümör boyutu daha büyüktü ve lenfovasküler invazyon daha yaygındı. Yüksek lenf nodu ve akciğer metastazı oranlarına rağmen genel prognoz iyiydi.

Anahtar sözcükler: Çocuk; differansiye tiroid kanseri; papiller tiroid kanseri

Atıf için yazım şekli: "Dagdeviren Cakir A, Tahmiscioğlu Bucak F, Tarcin G, Turan H, Ozcan R, Evliyaoglu O, Kabasakal L, Ercan O. Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Clinicopathological Characteristics of 32 Patients Followed up in our Pediatric Endocrinology Unit. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2023;57(2):224-231".

Papiller, foliküler ve Hurthle hücreli tiroid kanserlerini içeren diferansiye tiroid kanserleri (DTK'ler), çocuk ve ergenlerde nadir olmakla birlikte en sık görülen pediatrik

endokrin neoplazilerdir.^[1-3] Pediatrik DTK'ler erişkinlerden farklı bir klinik seyre sahiptir. Pediatrik yaş grubunda erişkinlere kıyasla, başvuru anında lenf nodu metastazı, eks-

Yazışma Adresi: Aydılek Dagdeviren Cakir, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 535 922 32 65 **E-posta:** aydi.dagdeviren@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21 Aralık 2022 **Revize Tarihi:** 07 Mart 2023 **Kabul Tarihi:** 15 Mart 2023 **Çevrimiçi Erişim Tarihi:** 20 Haziran 2023

©Telif hakkı 2023 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



tratiroidal yayılım ve uzak metastaz daha sıktır.^[4-6] Bununla birlikte, çocuklarda tiroid kanserinin prognozu genellikle yetişkinlere kıyasla daha iyidir. Cerrahi ve sonrasında uygulanan radioaktif iyot tedavisi ile 10 yıllık sağ kalım %98'in üzerindedir.^[7] Son yıllara kadar tiroid kanseri olan çocuklar erişkin kılavuzlarındaki önerilere göre tedavi edilmekte idi. Fakat pediatrik tiroid kanserlerinin klinik bulgularının ve klinik seyrinin farklı olduğu düşünüldüğünde, pediatrik yaş grubunda daha farklı bir yaklaşım gerektiği açıktır. Amerikan Tiroid Derneği (ATA), 2015 yılında pediatrik tiroid kanserinin yönetimine ilişkin bir kılavuz yayınladı. O zamandan beri, pediatrik tiroid kanserlerinin yönetiminde ATA kılavuzunda önerilen tanı ve tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.^[8]

Papiller tiroid kanseri (PTK), tüm tiroid kanseri olgularının %90'ından fazlasını oluştururken, foliküler tiroid kanseri (FTK) çocuklarda nadirdir.^[9,10] Papiller tiroid kanserinin klinik özellikleri FTK'den oldukça farklıdır. Pediatrik hastaların büyük çoğunluğunda, PTK multisentrik olma eğilimindedir ve servikal lenf nodlarına metastaz yaygındır.^[9-12] Olguların %25'inde akciğerlere uzak metastaz görülür.^[6,13,14] Bu nedenle, başlangıç cerrahi tedavi yöntemi olarak total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir.^[15] Yaygın ekstraparioidal yayılım ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı durumunda ise, beraberinde santral boyun diseksiyonu (SBD) yapılması önerilmektedir. Lateral lenf düğümlerine sitolojik metastaz kanıtı varlığında, lateral boyun diseksiyonu (LBD) yapılması önerilmektedir.^[8]

Öte yandan, pediatrik FTK, PTK'e göre daha az agresiftir; uzak metastaz ve nüks olasılığı daha düşüktür. Tümör tipik olarak unifokaldır ve servikal lenf düğümlerine metastaz nadirdir.^[6, 8] Lobektomi tek başına minimal invaziv FTC için yeterli bir tedavi yöntemidir.^[16,17] Ancak üçten fazla damar invazyonu varsa veya tümör boyutu 4 cm'den büyükse, yüksek uzak metastaz riski nedeniyle FTK'lı çocuklarda tiroidektomi önerilmektedir.^[18]

Bu çalışmada amacımız, DTK nedeniyle tedavi edilen çocuk ve ergenlerin klinik seyrini gözden geçirmek ve klinik deneyimlerimizi sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu geriye dönük kohort çalışmasına 2001-2017 yılları arasında çocuk endokrinoloji kliniğimizde DTK tanısı ile izlenen 32 hasta (28 kız, 4 erkek) dâhil edildi. Medullar tiroid kanseri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Yaş, cinsiyet, olası predispozan faktörler, ailede tiroid hastalığı veya malignite öyküsü gibi demografik veriler ve histopatolojik incelemeler, tedavi yöntemleri ve izlem ile ilgili klinik veriler tıbbi kayıtlardan elde edildi. Multisentrisite, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, ekstra tiroidal uzanım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi tümör agresiflik

göstergeleri kaydedildi. Ekstra tiroidal yayılım minimal ve yaygın olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Minimal ekstra tiroidal yayılım, mikroskopi ile tespit edilen tiroid kapsülünün ötesine tümör invazyonunu tanımlarken, yaygın ekstra tiroidal yayılım primer tümörün ameliyat sırasında tespit edilen komşu yapılara belirgin şekilde yayılımın olması durumudur. Takip süresi, ilk başvurudan kayıtlı son başvuruya kadar geçen süre olarak kabul edildi. Veri toplama Ekim 2022 de tamamlandı. Bu retrospektif çalışma için etik kurul onayı alındı (Onay Numarası: 83045809-604.01.02) ve çalışma Helsinki Deklerasyonunda belirtilen etik kurallara uygun olarak yürütüldü.

Cerrahi, RAI ve L-tiroksin baskılama tedavisi uygulanan başlıca tedavi seçenekleri idi. Kohortumuz farklı hastanelerde ameliyat edilen hastalardan oluşmakta idi ve %50'si (n=16) başka merkezlerde ameliyat edildikten sonra endokrin polikliniğimize yönlendirilmişti. Tüm hastalarda cerrahi tedavi seçeneği boyun diseksiyonu olsun veya olmasın total tiroidektomi idi. Ancak 5 hastaya başlangıçta tiroid nodülü nedeniyle lobektomi uygulanmış fakat patolojik incelemede tiroid kanseri saptanınca tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştı. Merkezimizde lenf nodu tutulumu değerlendirilmesi ameliyat öncesi boyun ultrasonografisi (US) ile yapıldı. Santral boyun diseksiyonu, preoperatif evreleme veya intraoperatif incelemede yaygın ekstraparioidal uzanım ve/veya bölgesel metastaz saptanan çocuklarda yapıldı. Lateral lenf düğümlerine metastazın klinik kanıtı olan çocuklarda boyun kompartmanları dikkate alınarak lateral boyun diseksiyonu gerçekleştirildi. Farklı merkezlerde opere edilen 5 hastada bölgesel ve/veya nodal hastalığın devam ettiği fark edilmesi üzerine merkezimizde yeniden boyun diseksiyonu yapıldı. Postoperatif evreleme, Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer) tarafından önerilen patolojik tümör-nod-metastaz (pTNM) sınıflandırmasına göre yapıldı.^[19] Ayrıca persistan veya rekürren servikal hastalık ve/veya uzak metastaz riski taşıyan hastaları belirlemek için ATA rehberinde tanımlandığı şekilde olgular düşük, orta veya yüksek risk kategorilerine ayrıldı.^[8]

Tümörün 1 cm'den küçük ve tiroid bezine sınırlı olması mikrokarsinom olarak tanımlandı. 2015 yılına kadar mikrokarsinomlu hastalar dışında tüm hastalara başlangıç tedavisinin bir parçası olarak RAI verildi. Ancak 2015'ten sonra postoperatif RAI sadece ATA orta veya yüksek risk kategorisindeki PTK hastalarında uygulandı. Tüm hastalara post-operatif dönemde L-tiroksin baskılayıcı tedavi verildi. Uzak metastazı olan hastaların yanı sıra rezeke edilemeyen rekürren veya persistan bölgesel veya nodal hastalığı olan hastalarda RAI tedavisi tekrarlandı.

Postoperatif izlemede hastalar 3-6 ayda bir muayene edilip,

tiroid işlev testleri, serum tiroglobulin (Tg) düzeyleri değerlendirildi. Tüm olgularda Tg ölçümü yanında antitiroglobulin antikor (Anti Tg) ölçümü yapıldı. Gerekli olgularda uyarılmış Tg ölçümü (TSH >30 mIU/L) yapıldı. Rekürrens ve persistan hastalık varlığının anatomik değerlendirmesi boyun USG ile yapıldı. Gerekli olgularda I131 ile tanısız tüm vücut sintigrafisi (TVS) yapıldı. Sintigrafi ve boyun USG de lezyon saptanmayan, uyarılmış Tg düzeyi ölçülemeyen veya düşük seviyede olan hastalar remisyonda kabul edildi. Tiroidektomi yapılmış ve postoperatif RAI uygulanmış, anti Tg negatif hastalarda uyarılmamış serum Tg konsantrasyonu ≥ 1 ng/ml veya TSH ile uyarılmış Tg konsantrasyonu ≥ 10 ng/ml olması, persistan veya rekürrens hastalığın olası bir göstergesi olarak kabul edildi. Bu bulguları olan hastalara hastalığın yerini ve yayılımını belirlemek için boyun USG ve TVS uygulandı. Anti Tg pozitif olan hastalarda hastalık durumunu belirlemek için serum anti Tg düzeyindeki değişimler değerlendirildi. Anti Tg düzeyi belirgin olarak yükseldiğinde boyun US ve TVS ile ileri değerlendirme yapıldı. Hastalığın hiçbir zaman remisyona girmemesi persistan hastalık olarak kabul edildi. Nüks ise remisyona sağlanmış hastada yeni RAI tutulumu veya biyopsi ile kanıtlanmış hastalık ortaya çıkması olarak tanımlandı.

İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya yüzde olarak sunuldu. Nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların Demografik Özellikleri

2001-2017 yılları arasında DTK tanısı alan 32 hasta değerlendirildi. Hastaların yaklaşık %40'ının (n=13) çalışma süresinin son 3 yılında tanı aldığı görüldü. Son 3 yılda tanı alan 4 hastada tümör boyutu 10 mm'den küçüktü ve hepsinde tanı PTK idi. Bu hastalardan birinde tümör boyutu <10 mm olmasına rağmen minimal ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı saptandı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 11,2 \pm 4 (dağılım 2,5-17) idi ve %12,5'inde (n=4) tiroid kanseri tanısı 5 yaşından önce konulmuştu. 32 hastanın dördü erkekti. Tüm kohortun demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların çoğunda (%94) başvuru bulgusu boyunda şişlikti. Üç hastada disfoni, 1 hastada dispne mevcuttu ve bir has-

Tablo 1. Diferansiyel Tiroid Kanseri Hastalarının Demografik, Klinik, Histopatolojik Özellikleri

	Sayı (%)
Cinsiyet	
Kadın	28 (87.5)
Erkek	4 (12.5)
Yaş, yıl	
<5	4 (12.5)
5-10	7 (21.9)
10-18	21 (65.6)
Tanı anında hastalık durumu	
Tiroide sınırlı hastalık	15 (46.8)
Servikal lenf bezi tutulumu	17 (53.1)
Uzak metastaz (Akciğer)*	7 (21.9)
Tümör Histopatolojisi	
Papiller	14 (43.8)
Foliküler Varyant Papiller	14 (43.8)
Diffüz Sclerozan Varyant	1 (3.1)
Foliküler	3 (9.3)
Tümör Dağılımı	
Tek odak	23 (71.8)
Çok odaklı	9 (28.1)
Operasyon Türü	
Total/ Totale Yakın Tiroidektomi	10 (31.2)
Lobektomi sonrasında tamamlayıcı Tiroidektomi	5 (15.6)
Total Tiroidektomi+ Lenf nodu diseksiyonu	17 (53.1)
RAI Tedavisi	
Ablasyon için	28 (87.5)
Rekürren /persistan hastalık içi	15 (46.8)
RAI uygulanmayan	4 (12.5)

* Akciğer metastazı olan hastaların tamamında lenf nodu metastazı vardı.

ta ise konjenital hipotiroidi tanısı ile izlenirken tiroid kanseri saptandı. Bir hastada Hodgkin lenfoma tedavisi için radyoterapi verilme öyküsü mevcuttu. Dokuz hastada başvuru sırasında tiroid hastalığı vardı [7'sinde (%21.8) otoimmün tiroidit (OT), 1'inde multinodüler guatr ve 1'inde konjenital hipotiroidizm]. Konjenital hipotiroidizmi olan hastada etiyojoloji tiroglobulin sentez defektine bağlı dishormonogenezis idi. Bu hastanın takibinde 18,5 mm'ye varan tiroid nodülü ve progresif guatr gelişti ve tiroidektomi sonrası klasik varyant PTK tanısı konuldu. On iki hastada ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. Bir hastada ise ailede tiroid kanseri öyküsü vardı.

Cerrahi Tedavi

Total tiroidektomi tüm hastalar için tercih edilen cerrahi tedavi seçeneği idi. Beş hastada ise başlangıçta tiroid no-

dülü nedeniyle lobektomi yapıldı ve patolojik inceleme ile tiroid kanseri saptanınca tamamlayıcı tiroidektomi yapıldı. Bu hastalardan üçünde tanı FTK idi. Hastaların %9,3'üne (n=3) santral boyun diseksiyonu, %18,7'sine (n=6) tek taraflı boyun diseksiyonu ve %25'ine (n=8) iki taraflı boyun diseksiyonu uygulandı. Başlangıçta farklı merkezlerde opere edilen 5 hastaya tiroid kanserinin tiroid yatağında veya lenf nodunda persiste etmesi nedeniyle merkezimizde boyun diseksiyonu için reoperasyon uygulandı.

Cerrahi Komplikasyonlar

En sık görülen cerrahi komplikasyon hipokalsemi idi. Hastaların %31,2'sinde (n=10) hipoparatiroidizm gelişti ve 5'inde sebat etti. Hipoparatiroidizm geliştiren tüm hastalarda kapsamlı cerrahi gerektiren yaygın tiroid dışı bölgesel yayılım vardı. İki hastada tek taraflı rekürren laringeal sinir hasarı vardı. İki hastaya bilateral rekürren laringeal sinir yaralanması nedeniyle trakeostomi uygulandı. Bu iki hastadada yine yaygın tiroid dışı bölgesel yayılım vardı. Bir hastada ameliyat sonrası şilöz kaçak gelişti.

Ameliyat Sonrası Histopatolojik Bulgular

Ortalama tümör çapı $3,0 \pm 1,7$ cm (aralık: 0,7-7,5 cm) idi. Üç hastada (%12,5) mikrokarsinom ve 6 (%18,7) hastada ise tümör çapı > 4 cm idi. Yukarıda belirtildiği gibi, bir hastada tümör boyutu < 10 mm olmasına rağmen minimal ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı vardı. On dört (%43,8) hastada klasik varyant PTK, 14 (%43,8) hastada foliküler varyant PTK ve bir hastada ise (%3,1) diffüz sklerozan varyant PTK vardı. Başvuru anında lenf nodu ve pulmoner metastaz sıklığı sırasıyla %53,1 (n=17) ve %21,8 (n=7) olarak bulundu. Pulmoner metastazı olan tüm hastalarda lenf nodu metastazı da vardı. Üç hastada FTK vardı ve bunların biri minimal invaziv FTK idi. Biri erkek olan bu 3 FTK'li hastanın yaş ortalaması $11,8 \pm 2,3$ idi. Ortalama tümör çapı $3,1 \pm 1,1$ cm idi. FTK hastalarının hiçbirinde multisentrisite gözlenmezken, birinde lenfovasküler invazyon ve birinde ise minimal ekstratiroidal yayılım vardı. Bir hastada lenf nodu metastazı saptanırken ve hiçbir hastada distal metastaz saptanmadı.

Ameliyat sonrası tüm hastalar AJCC evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Sınıflamaya göre hastaların %78'i (n=25) evre I'de, %21,9'u (n=7) evre II'deydi. ATA pediatrik risk sınıflandırmasına göre sırası ile hastaların %40,6'sı (n=13), %21,8'i (n=7) ve %37,5'i (n=12) düşük, orta ve yüksek riskli idi.

Diferansiye Tiroid Kanserli Çocuk ve Adolesanlarda Klinik ve Patolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Hastalar on yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların klinik özellikleri iki grup arasında karşılaştırıldı (Tablo 2). Ortalama tümör boyutu küçük yaş grubunda

daha fazla idi. (p=0,008). Mikrokarsinomu olan üç hasta da 10 yaşından büyüktü. Gruplar cinsiyet, klinik özellikler ve tümör histopatolojileri açısından benzerdi. Tümör agresivite parametreleri (multisentrisite, lenfovasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu ve akciğer metastazı) açısından da lenfovasküler invazyon dışında benzerdi. Tümör boyutları, lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalarda olduğu gibi pulmoner metastazı olan ve olmayan hastalarda da benzerdi. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastaların ortalama tümör çapları sırasıyla $3,06 \pm 1,5$ cm ve $2,8 \pm 1,8$ (p=0,6) idi. Akciğer metastazı olan ve olmayan hastaların ortalama tümör çapları ise sırasıyla $3,4 \pm 1,6$ cm ve $2,8 \pm 1,6$ idi. Lenf nodu metastazı olan hastalarda ekstratiroidal yayılım (%76'ya karşı %20; p=0,005) ve lenfovasküler invazyon (%58,8'e karşı % 6,7; p=0,006) lenf nodu metastazı olmayanlara göre daha fazlaydı.

Radyoaktif İyot Tedavisi

Mikrokarsinomu olan PTK hastaları ve minimal invaziv FTK'li hastalar hariç tüm hastalara [n=28 (%87,5)] operasyon sonrası RAI verildi. Hastaların %46,8'ine (n=15) nüks ve persiste eden hastalık nedeniyle tekrarlayan dozlarda (2 ile 6 arasında değişen) RAI verildi.

Takip Süreci

Takip süresince hiçbir hastada RAI ile ilişkili sekonder malignite gelişmedi. Ancak pulmoner tutulumun devam etmesi nedeniyle 6 kez RAI verilen bir hastada pulmoner fibrozis gelişti. Ortalama takip süresi $8,5 \pm 3,8$ (3,5-17,4) yıl idi ve tiroid kanseri nedeniyle ölen hasta olmadı. Persistan hastalığı olan beş hasta (%15,6) hariç son vizitte tüm hastalar remisyonda idi. Bu beş hastanın medyan takip süresi 5,4 (3,4-11,8) yıl idi. Persiste hastalığı olan hastaların tamamında başvuru anında yaygın tiroid dışı yayılım ve lenf nodu metastazı mevcuttu, 3 olguda pulmoner metastaz da vardı.

Tartışma

Bizim kohortumuzda literatür ile uyumlu olarak hastaların %90'ında PTK vardı, lenf nodu metastazı sıklığı %53,1 ve pulmoner metastaz sıklığı %21,8 idi. İlginç olarak, DTK'li hastaların yaklaşık %40'ına çalışma süresinin son 3 yılında teşhis konmuştu. Fakat bu hastaların başvuru şekillerinde, başvuru sıklığındaki artışı açıklayabilecek herhangi bir farklılık yoktu. Ancak hastaların dördünde tümör boyutu < 10 mm'den küçüktü. Başvuru sıklığının artışı, daha önce bildirilen DTK insidansındaki artışla ilişkili olabilir.^[7]

Erişkinlerle karşılaştırıldığında pediatrik tiroid kanserleri daha invaziftir ve lenf nodu ve distal metastaz sıklığı daha fazladır.^[4-6] Multisentrisite DTK'li çocuklarda daha sık görülür ve tanı anında hastaların %70'inden fazlasında lenf nodu metastazı mevcuttur.^[2,20] Pulmoner metastaz oranı

Tablo 2. Diferansiye tiroid kanserli çocuk ve adolesanlarda klinik ve patolojik özelliklerin karşılaştırılması

	Çocuk (n=11)	Adölesan (n=21)	p
Yaş (yıl)	6.8±2.7	13.5±2.1	<0.001
Cinsiyet, Kadın (n,%)	8 (72.7)	20 (95.2)	0.10
Başlangıç Bulguları (n,%)			
Tek Nodül	3 (27.3)	9 (42.9)	0.76
Multinoduüler guatr	2 (18.2)	6 (28.6)	0.94
Noduler guatr/lenfadenopati	6 (54.5)	4 (19)	0.06
Multinoduüler guatr/lenfadenopati	0 (0)	2 (9.5)	-
Tümör boyutu (cm)	4.1±1.8	2.4±1.2	0.008
Tümör histopatoloji (n,%)			
Papiller Tiroid Kanser	10 (90.9)	19 (90.4)	
Klasik varyant	5 (45.5)	9 (42.8)	0.99
Follicular varyant	4 (36.4)	10 (47.6)	0.99
Diffüz sclerozan varyant	1 (9.1)	0 (0)	0.81
Foliküler Tiroid Kanser	1 (9.1)	2 (9.5)	0.11
Patolojik Bulgular (n,%)			
Multisentrisite	4 (36.4)	5 (23.8)	0.45
Lenfovasküler invazyon	7 (63.6)	4 (19)	0.01
Kapsül invazyonu	7 (63.6)	9 (42.8)	0.26
Minimal Ekstratiroidal Yayılım	5 (45.5)	9 (42.8)	0.81
Yaygın Ekstratiroidal Yayılım	2 (18.2)	0 (0)	0.11
Lenf nodu metastazı	7 (63.6)	10 (47.6)	0.43
Santral	0 (0)	3 (14.2)	
Ipsilateral	2 (18.2)	4 (19.0)	
Bilateral	5 (45.5)	3 (14.2)	
Akciğer metastazı	2 (18.2)	5 (23.8)	0.71

Ki-Kare testi veya Fisher's exact test / Mann-whitney u test.

ise %10-28 olarak bildirilmektedir.^[21] Bununla birlikte, görünüşte daha agresif olmalarına rağmen, pediatrik PTK'larda prognoz genellikle iyidir. Hastaların çoğunda sağ kalım oranı yüksektir. Otuz yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir.^[3] Literatürle uyumlu olarak, başlangıçtaki yüksek lenf nodu ve pulmoner metastaz oranlarına rağmen hastalarımızdan ölen olmadı.

Kohortumuzda cinsiyet, klinik özellikler, tümör histopatolojisi açısından iki yaş grubu arasında fark yoktu. Lenfovasküler invazyon dışındaki tümör agresivite kriterleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Bununla birlikte, ortalama tümör çapı çocuk yaş grubunda daha büyüktü ve mikrokarsinom sadece adolesan grupta gözlendi. Küçük çocuklarda tiroid kanserinin geç teşhis edilmesi bu durumun bir nedeni olabilir. Bu durum ebeveynlerin tümörün ancak belirgin olarak büyümesinden sonra farkına varabilmesi ile ilişkili olabilir. Henüz bilinmeyen başka nedenlerde bu duruma neden olabilir. Bulgularımızın aksine, bazı çalışmalarda küçük çocuklarda ekstratiroidal yayılım, lenf nodu ve uzak me-

tastaz gibi tümör agresivite kriterlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[22-24] Poyrazoğlu ve ark.^[25] tümör agresivite kriterleri açısından prepubertal ve pubertal gruplar arasında fark olmadığını, ancak çalışmamızda olduğu gibi prepubertal grupta tümör boyutlarının daha büyük olduğunu bildirmiştir. Handkiewicz-Junak ve ark.^[26] da yaş ve lokorejyonel nüks arasında herhangi bir ilişki bulmadı. Ayrıca, Machens ve ark.^[27] büyüme paterninin ve metastaz karakterinin çocuklar ve ergenler arasında benzer olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler, ekstratiroidal yayılma ve lenfovasküler invazyonun, lenf nodu metastazı riskini artırdığını doğrulamaktadır. Daha önceki çalışmalarda, tümör boyutu yanında tiroid dışı yayılım ve multisentrisitenin nodal metastaz için risk faktörü olduğunu bulunmuştur.^[28-30] Çalışkan ve ark. da erişkin popülasyonlarda yaptıkları çalışmalarında tümör evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve multisentrisitenin santral lenf nodu metastazı gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır.^[31] Çalışmamızda lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalar ara-

sında tümör boyutları açısından bir fark bulmadık. Bir hastamızda, tümörün boyutu <10 mm olmasına rağmen lenf nodu metastazi ve tiroid dışı yayılım vardı. Ancak, örneklem büyüklüğümüz kesin sonuçlara varmak için küçüktü.

Hasta grubumuzda OT oranı %21 olarak bulundu. Otoimmün tiroidit hastalarında kronik inflamasyona ikincil olarak DTK gelişebileceği düşünülmektedir. Bu ilişki diğer çalışmalarda da gözlenmiştir, ancak premalign bir durum olarak OT ile DTK arasında nedensel ilişkinin gösterilebilmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.^[32-33] Tiroid kanseri gelişimi için risk faktörü kabul edilen radyoterapi alma (%3) veya ailesinde tiroid kanseri (%3) olma öyküsü kohortumuzda düşük oranda mevcuttu. Hastalardan birinde tiroglobulin sentez bozukluğuna bağlı konjenital hipotiroidizm vardı. Hishinuma ve ark.^[34] tiroglobulin mutasyonlarına bağlı olarak uzun süreli guatrı olan hastalarda tiroid malignite prevalansının yüksek olduğunu (%63.6) bildirmişlerdir. Dishormonogenetik dokularda tiroid kanseri gelişiminin altında yatan patofizyolojik değişiklikler tam olarak bilinmemektedir. Uzun süreli TSH uyarısının tiroid foliküler hücrelerinin malign transformasyonuna yol açabileceği ileri sürülmüştür.^[35,36] Hastamızda da TSH yüksekliğine ve guatr gelişimine neden olan tedaviye uyum sorunu mevcuttu. Pediatrik popülasyonda, tiroid kanseri insidansının daha düşük olması ve bununla birlikte servikal lenf nodu metastazi insidansının daha yüksek olması, cerrahi komplikasyon riskinin artmasının olası bir nedeni olabilir. Bu nedenle çocuklarda tiroid cerrahisinin, bu konuda deneyimi fazla olan tiroid cerrahları tarafından yapılması önerilmektedir.

^[8] Kohortumuzda cerrahi komplikasyon oranı, özellikle de hipoparatiroidizm oranı yüksekti. Ancak hasta grubumuz çok heterojendi ve birçok farklı merkezde ameliyat olan hastaları içeriyordu. Bu nedenle cerrahi komplikasyonlar hakkında bir sonuca varmak güçtü. Yine de komplikasyon oranının yüksek olması çocuklarda tiroid cerrahisinin deneyimli tiroid cerrahı tarafından yapılması gerektiğini göstermektedir. Cerrahi komplikasyon gelişen tüm hastalarda yaygın bölgesel tiroid dışı tümör tutulumu mevcuttu. Ünlü ve ark.^[37] santral boyun diseksiyonunun hipoparatiroidizm ve vokal kord paralizisi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir. Yeni tanı almış PTK'li tüm çocuklar, cerrahi sonuçları optimize etmek için pediatrik endokrinologlar, radyologlar ve cerrahlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından ameliyattan önce kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ancak bizim kohortumuzdaki hastaların %50'si ameliyat sonra kliniğimize sevk edilmişti. Tüm hastalarda lenf nodu tutulumunu ve boyun diseksiyonunun gerekli olup olmadığını belirlemek için deneyimli bir radyolog tarafından kapsamlı bir boyun US yapılmalıdır. Kohortumuzda cerrahi öncesi radyolojik değerlendirmenin uygun olmaması nedeniyle 5 hastamız boyun diseksiyonu

yapılması için yeniden opere edildi.

Önceki yıllarda rekürrens belirtici olarak serum Tg kullanımına duyarlılığı arttırmak ve rekürrens riskini azaltmak amacıyla postoperatif rezidüel tiroid dokusunu elimine etmek için çoğu olguya operasyon sonrasında RAI rutin veriliyordu. Fakat son ATA kılavuzları, sekonder malignite riskindeki olası artış nedeniyle ameliyat sonrası rutin RAI tedavisini desteklememektedir. RAI sadece persistan servikal hastalık ve/veya uzak metastaz riski taşıyan ATA orta ve yüksek risk grubundaki hastalara önerilmektedir. Kohortumuzda hastaların %46,8'ine (n=15) nüks hastalık ve persistan hastalık nedeni ile çoklu dozlarda (2 defadan 6 defaya kadar değişen) RAI verildi. Tekrarlanan RAI tedavisi ile pulmoner metastazi olan çocukların bir kısmında remisyona sağlanabilmekle beraber bu çocukların büyük çoğunluğu hastalığa özgü mortalitenin düşük olduğu stabil persistan hastalığa sahip olacaktır.^[8] Kohortumuzda da, pulmoner metastazi olan 7 hastanın 3'ünde çoklu RAI dozlarına rağmen stabil metastatik hastalık mevcuttu. Önceki yıllarda pulmoner metastazi olan çocuklara tekrarlayan RAI ile agresif tedavi önerildiğinden, bizim kohortumuzda da pulmoner metastazi olan hastalara çoklu doz RAI verildi. Ne yazık ki bu hastalardan birinde izlem sırasında pulmoner fibrozis gelişti. Akciğerde tutulan I aktivitesi 80 mCi'yi aşmasının RAI ilişkili pulmoner fibrozis için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir.^[15] Güncel ATA kılavuzları, pulmoner metastazi olan çocuklarda tekrarlayan RAI tedavisini yalnızca hastalığın progresyonu göstermesi ve daha önce RAI tedavisine yanıt vermesi durumunda önermektedir.^[8] Kohortumuzda takip süresince RAI ilişkili sekonder malignite görülmedi. Ancak takip süremiz kesin sonuçlara varmak için yeterli değildi. Uzun izlem süresi olan bir çalışmada, iki hastada RAI tedavisinden sırasıyla 30 ve 50 yıl sonra RAI ilişkili malignite nedeni ile ölüm bildirildi.^[38]

Sonuç olarak, çalışmamızda bir kez daha DTK'lı çocuklarda erişkinlere kıyasla hastalık yayılımının daha fazla olduğu, lenf nodu ve pulmoner metastazın daha sık görüldüğü, ancak buna rağmen genel prognozun olumlu olduğu görülmüştür.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 83045809-604.01.02, 02.07.2020 tarih).

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – A.D.C., O.Y.E.; Tasarım – A.D.C., O.Y.E.; Denetleme – O.Y.E., L.K., R.O.; Malzemeler – F.T.B., G.T., R.O.; Veri toplama ve/veya işleme – A.D.C., F.T.B., G.T.; Analiz ve/veya yorum – A.D.C., O.Y.E., O.L.E.; Literatür taraması – A.D.C., G.T., H.T.; Yazan – A.D.C., O.Y.E., O.L.E.; Eleştirel inceleme – O.Y.E., O.L.E., L.K., R.O.

Kaynaklar

1. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120:342–50. [\[CrossRef\]](#)
2. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011;32:798–826. [\[CrossRef\]](#)
3. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156:167–72. [\[CrossRef\]](#)
4. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res* 2011;2011:845362. [\[CrossRef\]](#)
5. Wang JT, Huang R, Kuang AR. Comparison of presentation and clinical outcome between children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:7271–5. [\[CrossRef\]](#)
6. Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McCellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol* 1998;49:619–28. [\[CrossRef\]](#)
7. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr* 2014;164:1481-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:716–59. [\[CrossRef\]](#)
9. Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL, Fukuuchi A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World J Surg* 1992;16:547-53. [\[CrossRef\]](#)
10. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:725-44. [\[CrossRef\]](#)
11. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW 3rd, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Segal K. Thyroid cancer in children: management and outcome experience of a referral center. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:581–4. [\[CrossRef\]](#)
13. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:176-83. [\[CrossRef\]](#)
14. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-52. [\[CrossRef\]](#)
15. Rachmiel M, Charron M, Gupta A, Hamilton J, Wherrett D, Forte V, et al. Evidence-based review of treatment and follow up of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1377–93. [\[CrossRef\]](#)
16. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91:505-24. [\[CrossRef\]](#)
17. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22:798-804. [\[CrossRef\]](#)
18. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:165-84. [\[CrossRef\]](#)
19. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471–4. [\[CrossRef\]](#)
20. Tracy ET, Roman SA. Current management of pediatric thyroid disease and differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2016;28:37–42. [\[CrossRef\]](#)
21. Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children - a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:561–8. [\[CrossRef\]](#)
22. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid* 2010;20:375–380. [\[CrossRef\]](#)
23. Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Moshe P. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *J Pediatr* 2009;154:708–14. [\[CrossRef\]](#)
24. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko VA, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg* 2006;243:525–32. [\[CrossRef\]](#)
25. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Baş F, Yeğen G, Şanlı Y, Darendeliler F. Clinicopathological characteristics of Papillary Thyroid Cancer in children with emphasis on pubertal status and association with BRAF V600E mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:185–93. [\[CrossRef\]](#)
26. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48:879–88. [\[CrossRef\]](#)

27. Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H. Papillary thyroid cancer in children and adolescents does not differ in growth pattern and metastatic behavior. *J Pediatr* 2010;157:648–52. [\[CrossRef\]](#)
28. Golpanian S, Perez EA, Tashiro J, Lew JI, Sola JE, Hogan AR. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. *Pediatr Surg Int* 2016;32:201–8. [\[CrossRef\]](#)
29. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341–3. [\[CrossRef\]](#)
30. Kim J, Sun Z, Adam MA, Adibe OO, Rice HE, Roman SA, et al. Predictors of nodal metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 2017;52:120–3. [\[CrossRef\]](#)
31. Caliskan O, Unlu MT, Aygun N, Kostek M, Uludag M. predictive factors affecting the development of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2022;56:391–9. [\[CrossRef\]](#)
32. 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;204:764–73. [\[CrossRef\]](#)
33. Konturek A, Barczyński M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:389-94. [\[CrossRef\]](#)
34. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid* 2005;15:1079–84. [\[CrossRef\]](#)
35. Cooper DS, Axelrod L, DeGroot LJ, Vickery AL Jr, Maloof F. Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:294–306. [\[CrossRef\]](#)
36. Morris HP, Dalton AJ, Green CD. Malignant thyroid tumors occurring in the mouse after prolonged hormonal imbalance during the ingestion of thiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 1951;11:1281–95. [\[CrossRef\]](#)
37. Unlu MT, Aygun N, Demircioglu ZG, Isgor A, Uludag M. Effects of central neck dissection on complications in differentiated thyroid cancer. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021;55:310-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010;34:1192–202. [\[CrossRef\]](#)