

Clinical and Pathological Findings and Prognostic Factors in a Long Term Follow Up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer

Amir Bahrami¹, Shiva Ebrahimi^{1*}, Shahrzad Yahyavi²

¹Department of Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 6 Mar , 2014 Accepted: 3 May , 2015

Abstract

Background and Objectives: Thyroid Cancer is the most common endocrine malignancy, and its incidence is increasing all over the world. It seems that patients' characteristics, distribution of different histopathological types, its clinical presentation, prognostic factors, and patients' outcome are significantly from study to study. In this study we examined the above factors in a group of patients with thyroid cancers.

Materials and Methods: In a retrospective setting, medical records of 450 patients with thyroid cancer diagnosed between 1993-2014 in Tabriz Endocrinology Centre were studied and patient's demographic information, clinical/histopathological findings, treatments, and long-term outcome were recorded.

Results: From total number of 450 patients 80.4% were female, the mean age of patients at the time of diagnosis were 37.15 ± 11.72 years (range: 11-74). Solitary thyroid nodule was the most common initial presentation (77.5%), followed by multiple thyroid nodules (20.9%), cervical lymphadenopathy (9.3%), and hoarseness (0.3%). Fine-needle aspiration was carried out in 79.8% of the patients with the following findings: papillary carcinoma in (56.5%), benign nodule (15.3%), follicular carcinoma (12%), suspicious (9.7%), medullary carcinoma (2.2%), Hurtle cell carcinoma (2.2%), unsatisfactory (1.7%), and anaplastic carcinoma (0.3%). In the future workups that were performance the distribution of the final diagnosis was papillary carcinoma (92%), medullary carcinoma (3.8%), hurtle cell carcinoma (2%), follicular carcinoma (2%), and anaplastic carcinoma in (0.2%). Postoperative follow-up was achieved in 90.9% of patients, with a mean duration of 7.40 years. Cure was reported in 91.4%, local metastasis in 5.9%, concomitant local and distant metastases in 2%, and pare distant metastasis in 0.7%.

Conclusion: Most aspects of thyroid cancers in the present study were compatible with previous reports. Excellent postoperative survival was an outstanding finding in our study.

Keywords: Thyroid Cancer, Epidemiology, Prognosis, Survival

*Corresponding author:

E-mail: Sh_med@yahoo.com

یافته های بالینی و پاتولوژیک و عوامل پیش بینی کننده و نتایج پیگیری طولانی مدت بیماران دچار سرطان های دیفرانسیه تیروئید

امیر بهرامی^۱، شیوا ابراهیمی^۱، شهرزاد یحیوی^۲

^۱ مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ گروه بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱۲/۱۵ پذیرش: ۹۴/۲/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: بعنوان شایع ترین بدخیمی دستگاه درون ریز، بروز سرطان های تیروئید در سرتاسر دنیا افزایش یافته است. بنظر می رسد مشخصات ذاتی بیماران، توزیع زیرگونه های هیستوپاتولوژیک سرطان تیروئید، عوامل مرتبط با پیش آگهی و سرانجام بیماران ممکن است در مطالعات گوناگون متفاوت باشد. در این مطالعه تظاهرات بالینی، یافته های هیستوپاتولوژیک/آزمایشگاهی و سرانجام طولانی مدت بیماران دچار سرطان تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روشها:** در این مطالعه گذشته نگر، پرونده ۴۵۰ بیمار با تشخیص سرطان تیروئید در کلینیک غدد شهرستان تبریز از سال ۱۳۷۲ تا ۱۳۹۳ بررسی

شد و مشخصات بیماران، یافته های بالینی/هیستوپاتولوژیک، اقدامات درمانی و سرانجام طولانی مدت ثبت گردید.

یافته ها: در بین بیماران ۸۰/۴٪ مونث بوده و میانگین سنی در زمان تشخیص ۳۷/۱۵±۱۱/۷۲ سال (دامنه: ۷۴-۱۱) بود. ندول منفرد تیروئید شایع ترین تظاهر اولیه بود (۷۷/۵٪) و پس از آن به ترتیب، ندول های متعدد تیروئید (۲۰/۹٪)، لنفادنوپاتی گردنی (۹/۳٪) و خشونت صدا (۰/۳٪) قرار داشتند. بیوپسی سوزن ظریف در ۷۹/۸٪ بیماران بعمل آمده بود که نتایج آن بدین قرار گزارش شده بود: کارسینوم پاپیلاری (۵۶/۵٪)، ندول خوش خیم (۱۵/۳٪)، کارسینوم فولیکولار (۱۲٪)، مشکوک (۹/۷٪)، کارسینوم مدولاری (۲/۲٪)، کارسینوم هرتل سل (۲/۲٪)، غیرتشخیصی (۱/۷٪)، و کارسینوم آناپلاستیک (۰/۳٪). تشخیص قطعی شامل کارسینوم پاپیلاری (۹۲٪)، کارسینوم مدولاری (۳/۸٪)، کارسینوم هرتل سل (۲٪)، کارسینوم فولیکولار (۲٪)، و کارسینوم آناپلاستیک (۰/۲٪) بودند. پیگیری پس از عمل در ۹۰/۹٪ با متوسط زمانی ۷/۴۰ سال مقدور بود. بهبود در ۹۱/۴٪، متاستاز موضعی در ۵/۹٪، متاستاز همزمان موضعی و دور دست در ۲٪ و متاستاز دور دست صرف در ۰/۷٪ وجود داشت.

نتیجه گیری: اغلب جنبه های سرطان های تیروئید در مطالعه فعلی همراستا با گزارشات قبلی می باشند. میزان عالی بقای پس از جراحی یافته ای قابل توجه بود.

کلید واژه ها: سرطان تیروئید، اپیدمیولوژی، پیش آگهی، بقاء

* ایمیل نویسنده رابط: Sh_med@yahoo.com

مقدمه

به بیانی دیگر سرطان تیروئید را علت ۱-۵٪ تمامی بدخیمی ها در زنان و کمتر از ۲ درصد سرطان ها در مردان می دانند (۴). تا به امروز مطالعات زیادی این افزایش بروز را مورد توجه خود قرار داده و علت آن را جستجو کرده اند. با این حال نمی توان با قاطعیت گفت که این گزارش ها ناشی از افزایش واقعی در بروز سرطان تیروئید هستند و یا در اثر افزایش دقت و بهبود روش های پایش و تشخیص و نیز تشخیص پاتولوژیک بیمارانی می باشند که علائم بالینی ندارند (۳).

سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز است. بروز این بدخیمی برابر ۴۰ مورد در یک میلیون نفر می باشد که معادل ۱٪ تمامی سرطان هاست (۱). طی دهه های گذشته، خصوصا از دهه ۹۰ میلادی به بعد، بروز سرطان تیروئید در بیشتر کشورهای توسعه یافته همچون ایالات متحده، کانادا، فرانسه و استرالیا به بیش از دو برابر افزایش یافته (۲) و در جنس مونث سریع ترین رشد را داشته است. این در حالی است که بروز بدخیمی هایی چون سرطان ریه، کولون و پستان در این کشورها کاهش یافته است (۳).

لووتیروکسین پس از عمل، سطح سرمی TSH ۶ ماه پس از عمل، سطح سرمی تیروگلوبولین سرم ۶ ماه پس از عمل و نتایج اسکن کل بدن پس از جراحی؛ تعداد موارد تحت پیگیری و یافته‌های حاصل از این پیگیری (از جمله وضعیت بیماری از نظر بهبود، عود، متاستاز، مرگ و علل احتمالی مرگ). اطلاعات به دست آمده بصورت انحراف معیار \pm میانگین و با خطای استاندارد متوسط \pm میانگین (بسته به وضعیت اطلاعات کمی کسب شده) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۶ است.

یافته‌ها

سن متوسط بیماران بررسی شده $37/15 \pm 11/72$ سال (۱۱ تا ۷۴) بود. ۸۸ بیمار (۱۹/۶٪) مذکر و ۳۶۲ بیمار (۸۰/۴٪) مونث بودند (نسبت مذکر به مونث ۱ به ۴/۱۱). سابقه خانوادگی مثبت در ۱۱ بیمار (۲/۴٪) وجود داشت. متوسط فاصله زمانی بین تشخیص اولیه تا انجام مطالعه فعلی ۷/۵۱ سال (با خطای استاندارد متوسط ۰/۲۹ بود (۱۵ روز تا ۲۱ سال). TSH پیش از عمل در ۳۴۹ مورد (۷۷/۶٪) گزارش شده بود که در تمامی موارد نرمال بود. سابقه رادیوتراپی قبلی به سرگردن در ۶ مورد (۱/۳٪) وجود داشت.

در ۴۰۰ بیمار که قبل از عمل مراجعه کرده بودند، تظاهرات بیماری بدین صورت بود: ندول منفرد تیروئید در ۳۱۰ مورد (۷۷/۵٪)، ندول متعدد تیروئید در ۸۲ مورد (۲۰/۹٪)، لگنادنوپاتی گردنی در ۳۷ مورد (۹/۳٪)، خشونت صدا در ۱ مورد (۰/۳٪).

در مجموع ۳۱۰ بیمار دچار ندول منفرد تیروئید بودند. قوام ندول در ۱۰۳ مورد (۳۳/۲٪) سفت بود. ندول واحد در ۵۵ مورد (۱۷/۷٪) در سمت چپ، در ۸۲ مورد (۲۶/۵٪) در سمت راست و در ۴ مورد (۱/۳٪) در خط وسط گزارش شده بود. در ۱۶۹ مورد (۵۴/۵٪) اطلاعاتی در مورد محل قرارگیری ندول واحد وجود نداشت. متوسط قطر بزرگ ندول منفرد تیروئید $2/78 \pm 0/99$ سانتی متر بود. کمترین قطر ۱ و بیشترین قطر ۶ سانتی متر بود. متوسط قطر کوچک ندول منفرد تیروئید $2/22 \pm 0/78$ سانتی متر بود. کمترین قطر ۰/۵ و بیشترین قطر ۵ سانتی متر بود. در ۲۰۴ مورد با سائز مشخص ندول، بر اساس بزرگترین قطر ندول این نتایج حاصل گردید: کمتر از ۲ سانتی متر: ۲۷ مورد (۱۳/۲٪)، ۲ تا ۳ سانتی متر: ۷۹ مورد (۲۸/۷٪)، ۳ تا ۴ سانتی متر: ۵۳ مورد (۲۶٪) و ۴ سانتی متر و بیشتر: ۴۵ مورد (۲۲/۱٪).

روش تشخیص سرطان در ۴۰۰ بیمار (۸۰٪) مشخص بود (جدول ۱). منظور از "تصادفی" این بوده است که مثلاً ۲۰ نفر از افرادی که در معاینه گواتر مولتی ندولار داشتند با اینکه در FNA ندول خوش خیم گزارش شده بود ولی بعلت گواتر مولتی ندولار عمل شدند که پس از عمل در پاتولوژی سرطان تیروئید گزارش شد. بهمین صورت ۱۳ نفر در FNA ندول خوش خیم داشتند، ولی با توجه به اثرات فشاری توده تحت عمل جراحی قرار گرفتند که در پاتولوژی سرطان تیروئید گزارش شد. نتایج بیوپسی سوزن ظریف در جدول ۲ خلاصه شده است.

درمان سرطان تیروئید طی دهه‌های گذشته تغییرات زیادی داشته که عمدتاً ناشی از افزایش سریع در فهم ژنتیک و پاتوژنز بدخیمی‌های تیروئید و در دسترس بودن روش‌های تشخیصی در کنار غنای یافته‌های اپیدمیولوژیک می‌باشد (۵).

سیر بالینی انواع مختلف سرطان تیروئید و پاسخ به درمان آنها نیز متفاوت است. با وجود اینکه برخی انواع این سرطان می‌توانند موجب مرگ و میر شوند، برخی افراد نیز بدون داشتن علائم بالینی خاصی به زندگی خود ادامه می‌دهند و بیماری آنها در یک مرحله تحت بالینی قرار دارد (۶).

در رابطه با اپیدمیولوژی و روند بروز سرطان تیروئید مطالعات متعددی در سال‌های اخیر در مناطق مختلف دنیا صورت گرفته است. با این وجود، بررسی منابع اطلاعاتی نشان می‌دهد که تنها مطالعات محدودی در حیطه سرطان‌های تیروئید در ایران انجام شده است. اغلب این مطالعات گذشته‌نگر بوده و بیشتر به جنبه‌های بالینی - پاتولوژیک بیماری پرداخته و عوامل مرتبط با پیش‌آگهی، نتایج اقدامات درمانی در طولانی مدت و بقای بیماران کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند (۷).

باتوجه به مطالب فوق، مطالعه حاضر به منظور ارائه تجربیات بیست ساله در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک غدد در شهر تبریز که مرکز ارجاعی برای منطقه شمالغرب کشور می‌باشند، طراحی شد. در این مطالعه جنبه بالینی، عوامل مرتبط با پیش‌آگهی، روشهای تشخیصی، یافته‌های پاتولوژیک، اقدامات درمانی انجام شده و وضعیت بقای بیماران در منطقه شمالغرب کشور مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، توصیفی و گذشته‌نگر، پرونده ۴۵۰ بیمار که با تشخیص سرطان تیروئید تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفت. مکان انجام پژوهش، کلینیک غدد شهرستان تبریز بوده است. مدت زمان انجام مطالعه ۱۱ ماه بوده است که از اول مهر ۱۳۹۲ لغایت اول شهریور ۱۳۹۳ جمع‌آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. لازم به تذکر است پرونده‌های بررسی شده مربوط به سالهای ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۹۲ بوده‌اند. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. اطلاعات مرتبط به بیماران شامل مشخصات دموگرافیک و اطلاعات پایه پیش از درمان، اطلاعات مرتبط با درمان، و اطلاعات مربوط به پس از درمان و دوره پیگیری از پرونده بیماران جمع‌آوری و ثبت گردید.

موارد بررسی شده عبارت بودند از: سن، جنس، سابقه خانوادگی، متوسط فاصله زمانی بین تشخیص اولیه تا انجام مطالعه، TSH سرم پیش از عمل جراحی، سابقه رادیوتراپی قبلی، تظاهرات بیماری، نحوه تشخیص پیش از جراحی، یافته‌های سیتولوژیک (FNA)، نوع جراحی و عوارض حین عمل، یافته‌های جراحی، نوع درمان (از جمله میزان دوز I131 تجویزی)، نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک پس از جراحی، متاستاز گردنی، نتایج اسکن کل بدن (WBS)، متوسط I131 تجویزی پس از عمل، دوز تجویزی

خطای استاندارد متوسط $0/03$ بود. (کمترین $0/01$ و بیشترین $2/80$). متوسط سطح سرمی تیروگلوبولین سرم ۶ ماه پس از عمل $0/77$ نانوگرم در میلی لیتر (با خطای استاندارد متوسط $0/06$) بود. (کمترین میزان $0/01$ و بیشترین میزان ۸ نانوگرم در میلی لیتر). متوسط سطح سرمی TSH طی مدت پیگیری $0/20$ mIU/L (با خطای استاندارد متوسط $0/02$) بود ($0/01$ تا $2/80$ mIU/L). نتایج اسکن کل بدن پس از جراحی در ۲۷۰ بیمار (60%) گزارش شده بود. یافته های این بررسی در جدول ۳ خلاصه شده اند.

پیگیری در ۴۰۹ بیمار ($90/9\%$) مقدور گردید. متوسط مدت پیگیری پس از عمل $7/40$ سال (با خطای استاندارد متوسط $0/26$) بود (۱۵ روز تا ۲۱ سال). یافته های حاصل از این پیگیری بدین شرح بود: بهبود در ۳۷۴ مورد، متاستاز موضعی (گردنی) در ۲۴ مورد، متاستاز موضعی و متاستاز دوردست در ۸ مورد، متاستاز دوردست در ۳ مورد. محل متاستاز بدین شرح بود: ریه ۷ مورد ($63/6\%$)، مדיاستن ۲ مورد ($18/2\%$)، استخوان ۱ مورد ($9/1\%$)، ریه و استخوان ۱ مورد ($9/1\%$). در مواردی که امکان پیگیری وجود داشت، مرگ و میر وجود نداشت. در ۵۵ مورد نتیجه FNA خوش خیم گزارش شده بود، ولی بیماران تحت جراحی قرار گرفتند. علل جراحی شامل این موارد بودند: بدخیمی در FNA مجدد: ۱۷ مورد، گواتر مولتی ندولار: ۱۷ مورد، انحراف تراشه: ۸ نفر، ندول سرد در اسکن تیروئید: ۸ نفر و بزرگ شدن ندول: ۵ نفر.

یافته های بیوپسی سوزن ظریف در مقایسه با نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک پس از جراحی در جدول ۴ خلاصه شده اند. بر این اساس 99% کارسینوم های پایپلاری در FNA بدرستی تشخیص داده شده بودند؛ $11/6\%$ نئوپلاسم های فولیکولار در FNA بدرستی تشخیص داده شده بودند؛ این موارد در $79/1\%$ این موارد در حقیقت کارسینوم پایپلاری و $9/3\%$ آنها کارسینوم مدولاری بودند؛ $62/5\%$ کارسینوم های مدولاری در FNA بدرستی تشخیص داده شده بودند. 25% این موارد در حقیقت کارسینوم پایپلاری و $12/5\%$ آنها کارسینوم هرتل سل بودند؛ $37/5\%$ کارسینوم های هرتل سل در FNA بدرستی تشخیص داده شده بودند و بقیه موارد کارسینوم پایپلاری بودند؛ ۱ مورد کارسینوم آناپلاستیک در FNA در حقیقت کارسینوم پایپلاری بود؛ ندول های خوش خیم و موارد مشکوک به بدخیمی در FNA همگی ندول های بدخیم بودند؛ موارد غیرتشخیصی در FNA همگی کارسینوم پایپلاری بودند.

جدول ۱: نحوه تشخیص پیش از عمل جراحی سرطان تیروئید در ۴۰۰ بیمار بررسی شده

نحوه تشخیصی (%)	فراوانی (%)
بیوپسی سوزن ظریف	۳۱۹ (۷۹/۸)
لوبکتومی	۳۳ (۸/۳)
بیوپسی اکسیژونال	۸ (۲)
تصادفی	۴۰ (۱۰)
مشاهده گواتر مولتی ندولار	۲۰ (۵)
اثرات فشاری توده	۱۳ (۳/۳)
ندول بزرگ شونده	۵ (۱/۳)
سابقه قوی خانوادگی مدولاری تیروئید	۲ (۰/۵)

بیوپسی سوزن ظریف مجدد در ۳۱ مورد ($6/9\%$) صورت پذیرفته بود. یافته های این بیوپسی مجدد شامل کارسینوم پایپلاری تیروئید در ۱۵ مورد ($48/4\%$)، ندول خوشخیم در ۸ مورد ($25/8\%$)، ندول نئوپلاستیک در ۴ مورد ($12/9\%$)، مشکوک به بدخیمی در ۲ مورد ($6/5\%$) و نئوپلاسم فولیکولار تیروئید در ۲ مورد ($6/5\%$) بود. در ۱۶ مورد ($48/5\%$) از بیمارانی که پیش از عمل جراحی تحت لوبکتومی قرار گرفته بودند، نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک بدین شرح بود: کارسینوم پایپلاری تیروئید در ۱۴ مورد ($87/5\%$)، کارسینوم مدولاری تیروئید و کارسینوم هرتل سل هر یک در ۱ مورد ($6/3\%$). در بیمارانی که پیش از عمل جراحی تحت بیوپسی اکسیژونال قرار گرفته بودند، نتیجه بررسی هیستوپاتولوژیک در تمام موارد دال بر وجود کارسینوم پایپلاری تیروئید بود. نوع جراحی در ۳۷۰ مورد ($82/2\%$) توتال، در ۷۹ مورد ($17/6\%$) نزدیک به توتال و در ۱ مورد ($0/2\%$) لوبکتومی همراه ایسمکتومی بود. وضعیت عوارض حین عمل در ۴۳۸ مورد ($97/3\%$) مشخص و در ۱۲ مورد ($2/7\%$) نامشخص بود. این موارد بدین صورت گزارش شده بودند: بدون عارضه ۳۴۷ مورد ($79/2\%$)، هیپوپاراتیروئیدی در ۵۶ مورد ($12/8\%$)، بافت باقیمانده در ۱۸ مورد ($4/1\%$)، خشونت صدا در ۱۲ مورد ($2/7\%$)، بافت باقیمانده و خشونت صدا در ۳ مورد ($0/7\%$)، خشونت صدا و هیپوپاراتیروئیدی در ۲ مورد ($0/5\%$).

متوسط سطح سرمی TSH پس از عمل $9/44 \pm 9/79$ mIU/L بود. کمترین میزان $0/84$ و بیشترین میزان $31/07$ mIU/L بود. نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک پس از جراحی در ۴۵۰ بیمار بررسی شده به اینصورت بود: کارسینوم پایپلاری تیروئید ۴۱۴ مورد (92%)، کارسینوم مدولاری تیروئید ۱۷ مورد ($3/8\%$)، کارسینوم هرتل سل ۹ مورد (2%)، کارسینوم فولیکولار تیروئید ۹ مورد (2%)، کارسینوم آناپلاستیک ۱ مورد ($0/2\%$). اگر کارسینوم هرتل سل را ساب تایپی از کارسینوم فولیکولار در نظر بگیریم فراوانی کارسینوم فولیکولار ۱۸ مورد (4%) بود. ساب تایپ های هیستوپاتولوژیک موارد با تشخیص کارسینوم پایپلاری تیروئید در ۱۶۱ مورد ($38/9\%$) مشخص شده بود که شامل این موارد می باشد: فولیکولار در ۷۳ مورد ($45/3\%$)، کلاسیک در ۵۹ مورد ($36/6\%$)، کانوننشال (Conventional) در ۲۵ مورد ($15/5\%$)، اسکروزینگ و هرتل سل هر یک در ۲ مورد ($1/2\%$).

متوسط I131 تجویزی پس از عمل $38/66 \pm 99/97$ میلی کوری بود. کمترین میزان ۲۵ و بیشترین میزان ۲۰۰ میلی کوری بود. در ۱۲ بیمار I131 برای بار دوم پس از عمل تجویز شده بود. متوسط دوز تجویزی در این دسته $46/87 \pm 158/33$ میلی کوری بود. کمترین میزان ۱۰۰ و بیشترین میزان ۳۰۰ میلی کوری بود. در ۲ بیمار I131 برای بار سوم پس از عمل تجویز شده بود. دوز تجویزی در این دو بیمار ۲۰۰ میلی کوری بود. متوسط دوز تجویزی لووتیروکسین پس از عمل $21/22 \pm 155/20$ میکروگرم بود. کمترین میزان ۷۵ و بیشترین میزان ۲۵۰ میکروگرم بود. تنها در یک بیمار از لووتیروکسین با دوز ۱۰۰ میکروگرم استفاده شده بود. متوسط سطح سرمی TSH ۶ ماه پس از عمل $0/27$ mIU/L (با

جدول ۲: یافته‌های بیوپسی سوزن ظریف در بیماران بررسی شده

یافته	فراوانی (%)
کارسینوم پاپیلاری تیروئید	۲۰۳ (۵۶/۵)
ندول خوشخیم تیروئید	۵۵ (۱۵/۳)
نئوپلاسم فولیکولار تیروئید	۴۳ (۱۲)
مشکوک به بدخیمی تیروئید	۳۵ (۹/۷)
کارسینوم مدولاری تیروئید	۸ (۲/۲)
کارسینوم هرتل سل تیروئید	۸ (۲/۲)
غیرتشخیصی	۶ (۱/۷)
کارسینوم آناپلاستیک تیروئید	۱ (۰/۳)

جدول ۳: نتایج اسکن کل بدن در ۲۷۰ بیمار عمل شده

یافته	فراوانی (%)
یافت باقیمانده تیروئید	۱۹۸ (۷۳/۳)
یافت باقیمانده همراه با درگیری گره‌های لنفی گردنی	۳۵ (۱۳)
منفی از نظر یافت باقیمانده تیروئید	۲۸ (۱۰/۴)
متاستاز ریوی	۶ (۲/۲)
جذب توسط توده مدیاستن	۳ (۱/۱)

جدول ۴: یافته‌های بیوپسی سوزن ظریف در مقایسه با نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک پس از جراحی

بیوپسی سوزنی ظریف	تعداد کل	PTC	FTC	MTC	کارسینوم هرتل سل	کارسینوم آناپلاستیک
PTC	۲۰۳	۲۰۱ (۹۹)	۰ (۰)	۱ (۰/۵)	۰ (۰)	۱ (۰/۵)
FTN	۴۳	۳۴ (۷۹/۱)	۵ (۱۱/۶)	۴ (۹/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)
MTC	۸	۲ (۲۵)	۰ (۰)	۵ (۶۲/۵)	۱ (۱۲/۵)	۰ (۰)
کارسینوم هرتل سل	۸	۵ (۶۲/۵)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۳۷/۵)	۰ (۰)
کارسینوم آناپلاستیک	۱	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
مشکوک به بدخیمی	۳۵	۳۲ (۹۱/۴)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)
غیرتشخیصی	۶	۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
ندول خوش خیم	۵۵	۴۸ (۸۷/۳)	۲ (۳/۶)	۲ (۳/۶)	۳ (۵/۵)	۰ (۰)

FTC: Follicular thyroid neoplasm; MTC: Medullary thyroid carcinoma; PTC: Papillary thyroid carcinoma

بحث

در مطالعه فعلی پرونده ۴۵۰ بیمار با تشخیص قطعی سرطان تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس ۸۰/۴٪ بیماران مونث بودند (نسبت مذکر به مونث ۱ به ۴/۱) و متوسط سنی بیماران در زمان تشخیص ۳۷/۱۵ سال بود. این یافته همراستا با نتایج سایر مطالعات در این زمینه است که برتری جنس مونث بر مذکر در سرطان‌های تیروئید را گزارش کرده اند (۸). متوسط سنی بیماران از ۴۲ تا ۴۶ سال متغیر گزارش شده است (۹-۱۲). تظاهرات اولیه سرطان تیروئید در بیماران ما شامل ندول منفرد تیروئید (۷۷/۵٪)، ندول متعدد تیروئید (۲۰/۹٪)، لنفادنوپاتی گردنی (۹/۳٪) و خوشونت صدا (۰/۳٪) بودند. در سایر مطالعات نیز توده گردنی بعنوان شایع‌ترین تظاهر اولیه سرطان تیروئید گزارش شده است (۷، ۱۱). هرچند بر اساس برخی گزارشات، خطر بروز سرطان در ندول‌های منفرد و متعدد تیروئید مشابه می‌باشد (۱۳)، نشان داده شده که خطر بروز سرطان در ندول‌های متعدد تیروئید کمتر از ندول‌های منفرد است و ریسک برابر تنها در جوامعی مشاهده می‌گردد که در آنها کمبود ید شایع است (۱۴). با توجه به اجرای طرح یددار کردن نمک طعام که طی چند سال اخیر در ایران و از جمله آذربایجان شرقی اجرا شده است، جامعه بررسی شده در این مطالعه جزء مناطق دچار کمبود ید محسوب نگردیده و نتایج حاصل از فراوانی علامت اولیه سرطان تیروئید می‌تواند بطور غیرمستقیم این امر را تایید نماید (۱۵).

یکی از متغیرهای مورد بحث در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، وضعیت TSH پیش از تشخیص می‌باشد. در مطالعه ما تمامی بیماران پیش از جراحی دارای سطوح طبیعی TSH سرم بودند. کمبود ید منجر به افزایش واکنشی TSH می‌گردد که خود تحریک

کننده رشد سلول‌های فولیکولار است. نشان داده شده که کمبود طولانی مدت ید می‌تواند از این طریق منجر به سرطان تیروئید گردد. از سوی دیگر، برخی مطالعات بر این اعتقادند که کمبود ید بیشتر بر توزیع زیرگونه‌های پاتولوژیک سرطان تیروئید تاثیر می‌گذارد تا بر بروز کلی آن. وقوع بیشتر سرطان‌های فولیکولار در مقایسه با سرطان‌های پاپیلاری در مناطق دچار کمبود ید بعنوان شاهدی در این زمینه مطرح شده است (۱۶). بعلاوه نشان داده شده که با رفع کمبود ید سطح TSH سرم کاهش یافته و نسبت سرطان فولیکولار به پاپیلاری کاهش می‌یابد (۱۷). اینکه بخش قابل ملاحظه‌ای از بیماران ما دچار کارسینوم پاپیلاری تیروئید بودند، می‌تواند توجه‌کننده این یافته باشد. بعلاوه نشان داده شده است که ارتباط TSH با بروز سرطان تیروئید لزوماً به معنی افزایش سطح سرمی آن بیش از حد مجاز نبوده و افزایش سطح TSH سرم حتی در محدوده طبیعی نیز می‌تواند با بروز سرطان تیروئید ارتباط داشته باشد (۱۸).

همان‌گونه که پیشتر اشاره شد، کارسینوم پاپیلاری شایع‌ترین فرم سرطان در مطالعه فعلی بود (۹۲٪). سایر انواع سرطان تیروئید شامل کارسینوم مدولاری (۳/۸٪)، هرتل سل کارسینوما و کارسینوم فولیکولار (هر یک در ۲٪) و کارسینوم آناپلاستیک تیروئید (۰/۲٪) بودند. و البته در صورتیکه کارسینوم هرتل سل ساب تاپی از کارسینوم فولیکولار در نظر گرفته شود فراوانی کارسینوم فولیکولار ۴٪ بود. در مطالعه Paterson و همکاران در ولز بر روی ۶۹۹ مورد نیز سرطان تیروئید، کارسینوم پاپیلاری شایع‌ترین فرم بود (۳۲/۱٪). در درجات بعدی کارسینوم فولیکولار (۱۷/۳٪)، کارسینوم مدولاری (۶/۴٪)، کارسینوم آناپلاستیک (۶/۳٪) و لنفوما (۲/۱٪)

نیز وارد مطالعه گردند. علاوه بر این، عوامل مختلف دیگری نیز ممکن است در تفاوت نتایج مطالعات گوناگون در زمینه بررسی دقت تشخیصی FNA در بررسی موارد با شک به سرطان تیروئید نقش داشته باشند. اندازه ندول یکی از پارامترهای مهم تاثیرگذار بر نتیجه FNA در کانسر تیروئید عنوان شده است. بر اساس گزارش Pinchot و همکاران در ندول های با قطر ۴ سانتی متر و بیشتر FNA در ۵۰٪ موارد قادر به تشخیص بدخیمی نیست (۲۴). مطالعات دیگر نیز یافته های مشابهی در این زمینه گزارش کرده اند (۲۵). در مطالعه ما ۲۲/۱٪ از ۲۰۴ موردی که بزرگترین قطر ندول در آنها اندازه گیری شده بود، دارای قطر ۴ سانتی متر یا بیشتر بودند. شاید یکی از دلایل درصد تقریباً بالای موارد منفی کاذب FNA در این مطالعه همین امر باشد.

در مطالعه فعلی ۹۰/۹٪ درصد بیماران بطور متوسط بمدت ۷/۴ سال تحت پیگیری قرار گرفته بودند که در این بین در ۹۱/۴٪ بهبودی حاصل شده بود؛ در ۵/۹٪ متاستاز موضعی وجود داشت؛ در ۲٪ متاستاز موضعی و دوردست مشاهده شده بود؛ و در ۰/۷٪ تنها متاستاز دوردست وجود داشت. در مواردی که پیگیری شده بودند موردی از مرگ و میر مشاهده نگردیده بود. میزان بقای بیماران در مطالعات مختلف متغیر بوده است: در مطالعه Hundahl همکاران در آمریکا میزان بقای ۱۰ ساله بیماران دچار سرطان های پاپیلاری، فولیکولار، هرتل سل، مدولاری و آناپلاستیک بترتیب ۹۳، ۸۵، ۷۶، ۷۵ و ۱۴ درصد بود (۱۹). در مطالعه Yu و همکاران در ایالات متحده میزان بقای ۵ ساله بیماران دچار کارسینوم پاپیلاری ۹۵٪ و بیماران دچار کارسینوم آناپلاستیک ۵/۶ تا ۱۱/۴ درصد گزارش شده بود (۲۶). در مطالعه Goldust و همکاران در تبریز میزان بقای ۵ ساله ۹۷٪ بود (۷). در مطالعه Larjani و همکاران در تهران میزان بقای ۵ ساله بیماران ۸۲٪ بود (۲۷).

علاوه بر نوع هیستوپاتولوژیک و اندازه تومور (۲۸)، سن بروز بیماری، زمان آغاز درمان و تفاوت های جنسیتی، جغرافیایی و نژادی نیز در این زمینه تاثیرگذار است (۲۸-۲۶). غالب بودن جنس مونث، سن متوسط پایین، و نوع هیستوپاتولوژیک غالب کارسینوم پاپیلاری در مطالعه فعلی می تواند توجه کننده پیش آگهی عالی بیماران باشند. همراستا با یافته های این مطالعه متاستاز موضعی پس از عمل شایع ترین فرم متاستاز در سرطان تیروئید گزارش شده است (۲۹). با این وجود، نوع هیستوپاتولوژیک ضایعه و جنسیت بیمار از عوامل تعیین کننده در زمینه وضعیت متاستاز پس از عمل در سرطان تیروئید عنوان شده اند (۲۸).

در مطالعه فعلی، ریه، مדיاستن، استخوان و ریه به همراه استخوان بترتیب شایع ترین محل های متاستاز سرطان تیروئید بودند. پیشتر نیز نشان داده شده است که ریه شایع ترین محل متاستاز دوردست در این بیماران می باشد. استخوان در این زمینه در رده بعدی قرار گرفته است (۳۰).

قرار داشتند. در ۲۵۹ مورد نوع سرطان مشخص نشده بود (۹). در یک مطالعه در آمریکا توسط Hundahl و همکاران بر روی ۵۳۸۶۵ مورد سرطان تیروئید، کارسینوم پاپیلاری در ۷۹٪ موارد، کارسینوم فولیکولار در ۱۳٪ موارد، کارسینوم مدولاری در ۴٪ موارد، کارسینوم هرتل سل در ۲٪ موارد و کارسینوم آناپلاستیک در ۲٪ موارد وجود داشت (۱۹). در بررسی صورت گرفته توسط Mulla و Margo در ایالات متحده، شایع ترین فرم سرطان تیروئید کارسینوم پاپیلاری گزارش گردید (۶۲/۳٪). دومین نوع سرطان تیروئید در این مطالعه کارسینوم فولیکولار بود (۱۸/۶٪) (۱۰). در مطالعه Larjani و همکاران انواع سرطان تیروئید شامل کارسینوم پاپیلاری (۷۹/۷٪)، کارسینوم فولیکولار (۸/۸٪)، کارسینوم آناپلاستیک (۷/۹٪) و کارسینوم مدولاری (۳/۶٪) بودند (۱۱). در مطالعه Khayamzadeh و همکاران از مجموع ۶۰۲ سرطان تیروئید، کارسینوم پاپیلاری در ۷۵/۲٪ موارد، کارسینوم فولیکولار در ۷٪ موارد، کارسینوم مدولاری در ۵/۱٪ موارد، کارسینوم آناپلاستیک در ۲/۸٪ موارد، و فرم مختلط در ۹/۵٪ موارد مشاهده و گزارش گردید (۱۲). در مطالعه Goldust و همکاران کارسینوم پاپیلاری شایع ترین سرطان تیروئید بود (۷۸/۹٪). در مراتب بعدی از نظر فراوانی کارسینوم فولیکولار (۱۰٪)، کارسینوم مدولاری (۵/۱٪)، سرطان های متفرقه (۵/۵٪) و کارسینوم آناپلاستیک (۰/۶٪) قرار داشتند (۷).

همانگونه که ملاحظه می گردد نتایج مطالعه ما در این زمینه همراستا با یافته های گزارشات مشابه بوده است.

نتایج بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه های FNA پیش از عمل بدین قرار بودند: کارسینوم پاپیلاری (۵۶/۵٪)، ندول خوش خیم (۱۵/۳٪)، نئوپلاسم فولیکولار (۱۲٪)، نمونه مشکوک (۹/۷٪)، کارسینوم مدولاری و هرتل سل کارسینوما (هر یک ۲/۲٪)، غیرتشخیصی (۱/۷٪) و کارسینوم آناپلاستیک (۰/۳٪). بر اساس گزارشات موجود تنها ۵-۴ درصد ندول های تیروئید در نهایت یافته های هیستوپاتولوژیک دال بر بدخیمی نشان می دهند (۲۰). FNA در حال حاضر اولین روش تشخیصی در موارد مشکوک به سرطان تیروئید (دارای ندول) است. هرچند حساسیت و ویژگی FNA در تشخیص سرطان های تیروئید بترتیب ۹۸-۸۰ درصد و ۹۲ درصد گزارش شده است (۲۱) با این حال این روش ممکن است تا یک سوم بدخیمی های تیروئید را شناسایی نکند (۲۱).

بدون در نظر گرفتن موارد مشکوک و غیرتشخیصی، درصد فراوانی موارد منفی کاذب FNA در مطالعه ما در حدود ۱۵٪ بوده است. در مطالعات مختلف درصد فراوانی نتیجه منفی کاذب FNA در موارد مشکوک به سرطان تیروئید از ۱ تا ۱۶ درصد متغیر بوده است (۲۲). Boyd و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ۶۰٪ موارد مشکوک در FNA دچار بدخیمی هستند. بر این اساس توصیه شده تمامی این موارد بعنوان بدخیمی در نظر گرفته شوند (۲۳). در مطالعه فعلی تمامی موارد مشکوک در FNA مبتلا به بدخیمی بوده اند. با این وجود، جهت رسیدن به آماری دقیق در این زمینه لازم است علاوه بر موارد با تشخیص قطعی سرطان تیروئید، بیمارانی که تشخیص نهایی در آنها ندول خوش خیم بوده است

نتیجه‌گیری

اغلب جنبه‌های سرطان‌های تیروئید در مطالعه فعلی همراستا با گزارشات قبلی می‌باشند. میزان عالی بقای پس از جراحی یافته-ای قابل توجه بود.

References

- Schwartz SI, Brunicaudi FC. *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2010.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surg* 2014; **140**(4): 317-322.
- Holt EH. Care of the pregnant thyroid cancer patient. *Curr Opin Oncol* 2010; **22**(1): 1-5.
- International Union against Cancer, International Agency for Research on Cancer, *International Association of Cancer Registries. Cancer incidence in five continents*. Vol 3: IARC scientific publications. Berlin; New York, Distributed for the Union by Springer-Verlag; 1966. p. v.
- Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada: 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001; **85**(9): 1335-1339.
- Vanderlaan WP. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material. *N Engl J Med* 1947; **237**(7): 221.
- Goldust, Sokouti M, Montazeri V, Fakhrijoo A, Samankan S. A clinical epidemiologic study of thyroid carcinoma in patients under 25 years old in Tabriz: Iran (1995-2010). *J Pak Med Assoc* 2012; **62**(11): 1265-1268.
- Kuijpers JL, Hansen B, Hamming JF, Ribot JG, Haak HR, Coebergh JW. Trends in treatment and long-term survival of thyroid cancer in southeastern Netherlands: 1960-1992. *Eur J Cancer* 1998; **34**(8): 1235-1241.
- Paterson IC, Greenlee R, Adams Jones D. Thyroid cancer in Wales 1985-1996: a cancer registry-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; **11**(4): 245-251.
- Mulla ZD, Margo CE. Primary malignancies of the thyroid: epidemiologic analysis of the Florida Cancer Data System registry. *Ann Epidemiology* 2000; **10**(1): 24-30.
- Larijani B, Aghakhani S, Khajeh-Dini H, Baradar-Jalili R. Clinico-pathological features of thyroid cancer as observed in five referral hospitals in Iran--a review of 1177 cases. *Acta Oncol* 2003; **42**(4): 334-337.
- Khayamzadeh M, Khayamzadeh M, Tadayon N, Salmanian R, Zham H, Razzaghi Z, et.al. Survival of thyroid cancer and social determinants in Ira, 2001-2005. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; **12**(1): 95-98.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; **19**(11): 1167-1214.
- Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013; **23**(4): 449-455.
- Kimiagar M, Azizi F, Navai L, Yassai M, Nafarabadi T. Survey of iodine deficiency in a rural area near Tehran: association of food intake and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr* 1990; **44**(1): 17-22.
- Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001; **11**(5): 483-486.
- Dijkstra B, Prichard RS, Lee A, Kelly LM, Smyth PP, Crotty T, et.al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci* 2007; **176**(2): 87-90.
- Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid* 2008; **18**(9): 943-952.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53856, cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998; **83**(12): 2638-2648.
- Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005; **15**(7): 708-717.
- Tee YY, Lowe AJ, Brand CA, Judson RT. Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg* 2007; **246**(5): 714-720.
- Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; **118**(4): 282-289.
- Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg* 1998; **187**(5): 494-502.
- Pinchot SN, Al-Wagih H, Schaefer S, Sippel R, Chen H. Accuracy of fine-needle aspiration biopsy for predicting neoplasm or carcinoma in thyroid nodules 4 cm or larger. *Arch Surg* 2009; **144**(7): 649-655.
- McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Otori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007; **142**(6): 837-844.
- Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national

- cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* 2010; **20**(5): 465-473.
27. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanagh MH, Mosavi-Jarahi AR, Haghpanah V, Tavangar SM, et.al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. *Med Princ Pract* 2005; **14**(6): 396-400.
28. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007; **13**(5): 498-512.
29. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lombroso JD, Al Ghuzlan A, et.al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(4): 1162-1167.
30. Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg* 2010; **251**(1): 114-1149.