



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TOKSİK NODÜLER GUATR TANISI İLE TOTAL
TİROİDEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA
TİROİD KARSİNOMU SIKLIĞI**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Uzm. Dr. Abbas Ali TAM

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

ANKARA - 2013



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TOKSİK NODÜLER GUATR TANISI İLE TOTAL
TİROİDEKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA
TİROİD KARSİNOMU SIKLIĞI**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Uzm. Dr. Abbas Ali TAM

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

ANKARA – 2013

TEŞEKKÜR

Yan dal ihtisas eğitimim boyunca ufkumu açan, vizyoner ve lider kişiliği, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime sağladığı değerli katkılarından dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İdari ve Eğitim Sorumlusu, tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Çakır'a,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan ve tezimle ilgili bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Sayın Doç Dr. Reyhan Ersoy'a,

Uyum içerisinde çalıştığım ve güzel dostluklarını ömür boyu unutamayacağım sevgili Endokrinoloji yan dal asistanı arkadaşlarıma,

Kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personelimize,

Bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme,

Yardımlarını, desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Sibel'e,

Bana en güzel duyguyu yaşatan kızım Ela'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abbas Ali TAM

Ankara, 2013

ÖZET

AMAÇ: Toksik nodüler guatr ile tiroid kanseri birlikteliğinin insidansı, klinik özellikleri ve prognozu konusunda literatürdeki veriler çelişkilidir. Biz bu çalışmamızda toksik nodüler guatr tanısı ile total tiroidektomi uygulanan hastalarımızda tiroid kanseri sıklığını araştırmayı, klinik bulguları ve tümör özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Mart 2006-Ocak 2012 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, toksik nodüler guatr tanısı konularak endokrinoloji, genel cerrahi, patoloji ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilen ve total tiroidektomi uygulanan hastalar alındı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 77 hastanın 77 nodülü patoloji sonuçlarına göre benign (n=63, %81.8) ve malign (n=14, %18.2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Malignite saptanan olguların 10'unda (%71.4) tümör odağı nodül içinde tespit edilirken 4 hastada (%28.6) tümör odağı tiroid parankiminde idi. Malign nodüllerin 9'unda papiller mikrokarsinom, 3'ünde papiller karsinom ve 2'sinde mikroinvaziv tip folliküler karsinom saptandı. Nodülde tespit edilen karsinomların ortalama tümör çapı 8 mm idi. Malignite saptanan olguların takipleri süresince hiçbirinde nüks veya uzak metastaz saptanmamış ve ölüm olayı gerçekleşmemiştir. Çalışmamızda toksik nodüler guatrlı hastalarda İİAB'nin tanısız duyarlılığı %16.7, özgünlüğü %96.3 olarak hesaplanmış, ancak İİAB'nin ayırıcı tanıda anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı bulunmuştur. USG ile saptanan morfolojik özellikler değerlendirildiğinde de hiçbir morfolojik bulgunun ayırıcı tanıda belirleyiciliğinin olmadığı izlenmiştir.

SONUÇ: Toksik nodüler guatrın kalıcı tedavisinde RAI tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanabilir. İnsidental saptanan tiroid kanseri sıklığı göz önünde tutulduğunda bu hastalarda uygun tedavinin seçiminde malignitenin dışlanması önemlidir. Çalışmamız sonucunda toksik nodüler guatrlı hastaların kalıcı

tedavisinin planlanmasında cerrahi yaklaşımın öncelikle tercih edilmesi gerektiği görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Toksik adenom, malignite, histopatoloji.



ABSTRACT

AIM: Datas in literature about coincidence of toxic nodular goiter and thyroid cancer, clinical features and prognosis is debating. In this study we aimed to evaluate rate of thyroid cancer, clinical findings and tumor fetaures in patients who underwent total thyroidectomy with the diagnosis of toxic nodular goiter.

MATERIALS AND METHODS: Patients who have been applied to Endocrinology and Metabolism outpatient clinic in Ankara Ataturk Education and Research Hospital between March 2006-January 2012 with the diagnosis of toxic adenom and underwent total thyroidectomy were included to the study and they have evaluated in a multidisciplinary council consisted of endocrinologist, general surgeon, pathologist and nuclear medicine experts.

RESULTS: According to pathological findings, totally 77 nodules obtained from 77 patients were divided into two groups as benign (n=63, %81.8) and malignant (n= 14,%18.2) respectively. In malignant group, 10 (%71.4) patient's malignant foci were inside of the adenoma and malign foci of 4 (%28.6) patients were in the parenchyma. 9 papillary microcarcinomas,3 papillary carcinomas and 2 microinvasive follicular carcinomas were identified in malignant nodules. Mean tumor diameter was 8 mm in the carcinomas that located inside of adenomas. Any case of relapse, distant metastases or death did not occur among malign patients during follow up. In our study patients with toxic nodular goitre, diagnostic sensitivity of fine needle aspiration biopsy was %16.7 and specificity was %96.3; but it's observed that in differential diagnosis,fine needle aspiration biopsy doesn't have significant determination. None of the morphological findings which established by USG, is determinating in the differantial diagnosis.

CONCLUSION: RAI and surgery may be the choices for the definitive treatment of toxic nodular goitre. It's important to exclude malignancy while choosing appropriate treatment due to probabability of incidentally discovered

thyroid cancer rate. In conclusion we think that while planing definitive treatment of toxic nodular goitre, especially surgery should be preferred.

Key Words: Toxic adenoma, malignancy, histopathology.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TİROİD KANSERLERİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyopatogenez	4
2.2. PAPİLLER TİROİD KANSERİ.....	7
2.3. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	9
2.4. FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU	10
2.5. MEDÜLLER TİROİD KANSERİ	12
2.6. ANAPLASTİK TİROİD KARSİNOMU	13
2.7. TOKSİK NODÜLER GUATR- TOKSİK ADENOM.....	13
2.7.1. Epidemiyoloji	14
2.7.2. Patogenez	15
2.7.3. Patoloji.....	17
2.7.4. Klinik Özellikler	18
2.7.5. Tedavi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ	22
3.2. LABORATUAR	22
3.3. KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFİ.....	23
3.4. TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ	23
3.5. SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	23

3.6. TAKİP VE EK TEDAVİ.....	24
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56



SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP	:Adenozin Monofosfat
AJCC	: American Joint Commission on Cancer
Anti-Tg	: Tiroglobulin Antikor
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikor
ark	: arkadaşları
ATA	: American Thyroid Association
ATK	: Anaplastik Tiroid Kanseri
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CK19	: Cytokeratin-19
CREB	: cAMP Response Element Bağlayıcı Protein
cm	:santimetre
dl	:desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
FTK	: Folliküler Tiroid Karsinomu
Gy	: Gray
HBME-1	: Hector Battifora Mesothelial Cell
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MAPK	: Mitojen Aktive Eden Fosfokinaz
mCi	: milicurie
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
ml	: mililitre
mm	: milimetre

mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
MTK	: Medüller Tiroid Kanseri
ng	: nanogram
pg	:pikogram
PKA	:Protein Kinaz
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
PTM	: Papiller Tiroid Mikrokarsinomu
RAI	:Radyoaktif İyot
RET	: Rearranged During Transfection
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TSH	: Tiroid Stimüle Eden Hormon
TSHR	: TSH Reseptörü
U	: Ünite
uIU	: Mikro İnternational Ünite
USG	:Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	WHO 2004'e göre tiroid tümörlerinin histolojik sınıflaması	3
Tablo 2.	Patoloji sonuçlarına göre olguların demografik özellikleri	25
Tablo 3.	Patoloji sonuçlarına göre olguların hormonal parametreleri	26
Tablo 4.	Olguların patoloji sonuçlarına göre frekans dağılımı	27
Tablo 5.	Kanserli olguların kanserin bulunduğu yere göre klinik özellikleri	27
Tablo 6.	Malign olguların tümör özellikleri yönünden dağılımı	28
Tablo 7.	USG ile belirlenen nodül özelliklerinin malign ve benign gruplarda karşılaştırmalı verileri	30
Tablo 8.	Benign ve malign gruplarını ayırt etmede İİAB'a ait tanısal göstergeler	31
Tablo 9.	Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların TİİAB Bulguları	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik ve laboratuvar olarak hipertiroidi saptanan hastalarda tiroid kanseri sıklığı farklı çalışmalarda %0,5 ile %44 aralığında değişen oranlarda bildirilmiştir (1,2). Bu değişkenliğin nedeni genetik ve çevresel faktörlere, iyot alımındaki farklılığa, operasyon kriterlerindeki farklılığa, tiroidektominin genişliğine ve cerrahi spesmenlere yapılan inceleme yöntemlerine bağlanmıştır (2). Uzun yıllar sadece otonom tiroid nodüllerinin değil her durumda hipertiroidi varlığının tiroid kanseri ihtimalini ekarte ettiği düşünülmüştür. Hatta hiperfonksiyone tiroid nodülü benign bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Literatürde toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığı ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcut iken toksik nodüler guatr ile tiroid kanseri birlikteliği konusunda az sayıda vaka veya vaka serileri bulunmaktadır (3,4,5).

Klinik pratikte otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinde malignite oranlarının düşük olduğu tahmin edilmektedir (6,7,8,9,10). Bu düşünce, ötiroid hastalarda yüksek malignite riski taşıyan soğuk nodülleri düşük malignite potansiyeli taşıdığı düşünülen ılık ya da sıcak tiroid nodüllerinden ayırmak için tiroid sintigrafisinin kötüye kullanımına da yol açmaktadır. Soliter sıcak nodüllerde tiroid kanserinin gerçek görülme sıklığı ise bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda toksik nodüler guatr tanısı ile total tiroidektomi uygulanan hastalarımızda tiroid kanseri sıklığını araştırmayı, klinik bulguları ve tümör özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD KANSERLERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri tüm malign neoplazilerin %1'den azını oluşturmaktadır (11,12). Çocuklarda oldukça nadir görülmektedir ve sıklığı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır. İki, üç ve dördüncü dekatlarda en sık görülen 5. kanser türüdür.

Tiroid kanserleri erkeklere göre kadınlarda 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Buna karşılık kadın baskınlığı prepubertal ve postmenapozal dönemde azalmakta olup bu durum seks hormonlarının patogeneizde etkili olabileceğini düşündürmektedir. ABD'de son 2 dekatta tiroid kanserleri tüm kanserler içinde en çok artışı gösteren kanserler arasında yer almıştır. Özellikle boyun ultrasonografisinin (USG) yaygın olarak kullanıma girmesiyle tiroid kanserinin görülme sıklığı da artmıştır. Bu artışa rağmen tiroid kanserlerinden ölüm oranı stabil kalmıştır. Tiroid kanseri insidansı tüm dünyada değişmekle beraber yaklaşık yılda 100.000'de 0.5-10 vaka şeklindedir (13). Mayo Kliniği'nin verilerine göre tiroid kanseri insidansı milyonda 36 olup buna okült mikrokarsinomlar eklenecek olursa insidans milyonda 60' a çıkmaktadır. Sampson ve ark. ile Fukunaga ve Yatani'nin yapmış oldukları çalışmalarda yetişkinlerde tiroid mikrokarsinom prevalansı %5.7'ye varan oranlarda bulunmuştur (14,15). Tiroid kanserlerinin önemli bir kısmı tanı almamaktadır. Tiroid kanserine bağlı mortalite oranları da oldukça düşüktür.

Tiroid neoplazilerinin otopsi çalışmalarındaki prevalansı değişken olup %0.1-2.7 aralığında bildirilmektedir. Diğer kanserle karşılaştırıldıklarında tiroid kanserleri muhtemelen en çok kür edilebilen ve oldukça uzun yaşam süresi bulunan kanserler olarak ön plana çıkmaktadırlar. Buna karşılık hastaların az bir kısmında rekürrens ve ölüm riski de bulunmaktadır.

Tiroidin malign tümörleri histopatolojik özelliklerine ve klinik davranışlarına göre 6 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; papiller tiroid kanseri (PTK), folliküler tiroid kanseri (FTK), hurthle hücreli tiroid kanseri, medüller tiroid

kanseri (MTK), anaplastik tiroid kanseri (ATK) ve tiroidin diğer tümörleri (lenfoma, sarkomlar vb.) olarak sayılabilir. Tiroid bezinin folliküler hücrelerinden köken alan papiller, papiller-folliküler, saf folliküler ve hurthle hücreli kanserleri diferansiye tiroid kanseri (DTK) olarak adlandırılmaktadır.

DTK, tüm tiroid kanserlerinin %94'ünü oluşturmaktadır (16). Tiroid bezinin parafolliküler C hücrelerinden köken alan MTK ise tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (17). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tiroid tümörlerini sınıflandırmıştır (Tablo-1) (18).

Tablo 1. WHO 2004'e göre tiroid tümörlerinin histolojik sınıflaması

TİROİD KARSİNOMLARI
Papiller Karsinom Folliküler Karsinom Az Diferansiye Karsinom İndiferansiye (Anaplastik) Karsinom Yassı Epitel Hücreli Karsinom Mukoepidermoid Karsinom Eozinofiller İçeren Mukoepidermoid Karsinom Müsinöz Karsinom Medüller Karsinom Medüller-Folliküller Mikst Tümör Fusiform Hücreli Tümör (Timus Tipi Diferansiye) Karsinom (Timus Tipi Diferansiye)
TİROİD ADENOMU VE BENZER TÜMÖRLER
Folliküller Adenom Mikro/Makro/Normofolliküller Onkositik Taşlı Yüzük Hücreli Berrak Hücreli Lipoadenom Atipik Adenom Hyalinize Trabeküler Tümör
DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ
Teratom Primer Lenfoma ve Plazmasitoma Ektopik Timoma Anjiosarkom Düz Kas Tümörleri Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri Paraganglioma Soliter Fibröz Tümör Folliküler Dentritik Hücreli Tümör Langerhans Hücreli Histiyositozis

2.1.2. Etyopatogenez

Tiroid kanseri etyolojisinde pek çok faktör yer almaktadır. Radyasyon maruziyeti, iyot yetersizliği, coğrafik bölge, genetik nedenler, yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü bu faktörlerin başlıcalarıdır.

Tiroid kanser etyolojisinde bilinen en önemli risk faktörü iyonize radyasyona maruziyettir (88). Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseri de PTK'dır (19). Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine eksternal radyasyon uygulamasından sonra görülen tiroid kanserlerinin tamamına yakını PTK'dır (20). Japonya'da atom bombasına maruz kalan bölgelerde 5-20 yıl içinde tiroid kanserlerinde artma tespit edilmiştir.

Radyasyon maruziyeti: Tiroid kanserine yol açtığı kesin olarak gösterilmiş olan tek faktör radyasyondur. Radyasyon kromozomal kırıklara, DNA' da rearanjmana, tümör süpresör gen kaybına ve DNA tamir mekanizmalarının bozulmasına yol açarak tümörogeneze katkıda bulunmaktadır (21,22).

İyot eksikliği: İyot eksikliğinin, kronik TSH uyarısına neden olarak tiroid kanseri için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (23). İyot eksikliği olan bölgelerde FTK'leri daha sık görülmektedir. Avrupa'da endemik guatrın görüldüğü ülkelerde diyete iyot eklemekle, FTK insidansının azaldığı, buna karşılık PTK insidansının arttığı bildirilmiştir.

Yaş ve cinsiyet: Tiroid kanseri kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda tiroid nodülü hem benign hem de malign olabilmesine rağmen, erkeklerdeki tiroid nodülleri büyük olasılıkla malign kabul edilmektedir. Yine 14 yaşından küçük çocuklarda tiroid nodülünün kanser olma riski %50 civarındadır (11).

Genetik sendromlar: Gardner ve Cowden sendromu gibi genetik geçişli hastalıklarda da tiroid kanserinde artmış risk bulunmaktadır.

Tümör süpresör genler ve onkogenler: Tiroid bezinin epitelyal kökenli tümörlerinin oluşumunda çeşitli onkogenlerin ve büyüme faktörlerinin de önemli etkisi bulunmaktadır. Tümör süpresör genlerindeki mutasyonlar ise daha agresif ve kötü differansiye tiroid malignitelerinin ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir.

Ras mutasyonları malignite gelişiminde ve hastalığın ilerlemesinde etkilidirler. Mitojen aktive eden fosfokinazı (MAPK) etkilerler. FTK' de %40-50'ye varan oranlarda görülebilirken anaplastik tiroid kanserlerinde ve nadiren PTK'de tespit edilmiştir. Varlığı kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur.

BRAF geninin somatik mutasyonu, PTK' nın gelişimine eşlik eden genetik olaylarda bulunmaktadır (25). BRAF aktive edici mutasyonlar PTK 'da en sık görülen moleküler patolojilerdir. Kodon 600' de bulunan BRAF geninde aktive edici tek nokta mutasyonu, erişkin PTK' lilerin %40' ında (%29 - 69) görülmektedir.(26) Tiroid kanserlerinde görülen genetik değişikliklerin önemli bir kısmı etkilerini MAP kinaz yolu aracılığı ile yapmaktadır. BRAF, MAPK yolunun oldukça potent bir uyarıcısıdır. Hücre çoğalması ve hücre apoptozunu düzenlemektedir. BRAF mutasyonları FTK'da bulunmaz. BRAF mutasyonu taşıyan tiroid tümörleri daha agresif olup lokal nüks ve uzak metastaz yapmaya eğilimlidir ve tedaviye daha dirençlidir. Çok merkezli bir çalışmaya göre tanıda tümör evresinin ileri olması, tiroid dışı tümör invazyonu ve boyun lenfatiklerine yayılım gibi kötü prognostik faktörler BRAF pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (27). BRAF pozitif tümörü olan hastaların yaklaşık %70'ine ilave olarak en az bir cerrahi ve radyoterapi gerekmiştir. Ayrıca BRAF pozitif tümörlerin yarıdan fazlası (%54) iyod-131'i tutmazken BRAF negatif tümörlerin tamamı iyodu tutmuştur(27). Retrospektif bir çalışmada ise preoperatif olarak yapılan tanısal ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) alınan sitolojik örneklerin BRAF mutasyon incelenmesi ile PTK nodüllerinin yarısı tespit edilmiş ve hiçbir yanlış pozitif sonuç alınmamıştır (28).

PAX8 geni tiroid hücre oluşumu ve tiroid hücrelerine spesifik gen ekspresyonları için gerekli transkripsiyon faktörlerini kodlar. PAX8/PPAR-gama rearanjmanı tümör gelişiminde rol oynayabilmektedir ve FTK'da %33 oranında görülebilmektedir.

Hücre döngü düzenleyicilerden siklin D1 ve E1 aşırı ekspresyonu tiroid malignitelerinde çeşitli oranlarda tespit edilmiştir.

Tiroid kanserlerinde p53 disfonksiyonu da saptanmış olup özellikle kötü differansiye tiroid kanserlerinde %60' a varan oranlarda tespit edilmektedir.

PTK için CK19 (Cytokeratin-19)' un da duyarlı bir marker olarak düşünölmüştür. Diffüz CK19 tutulumunun ve ret/PTK pozitifliğinin papiller differansiyasyona işaret ettiği öne sürölmüştür (29). Osteopontin normal tiroid dokusunda, folliküler adenom ve multinodüler guatrda bulunmazken, PTK' da pozitif bulunmuştur (30).

Ret protoonkogeni 10. Kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir (10q11.2) ve tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Tiroid folliküler epitelyum hücreleri genellikle bu protoonkogeni eksprese etmezler. RET protoonkogeni, nöral yarıktan köken alan hücrelerin gelişiminde yer alan tirozin kinaz aktivitesinde rol oynayan nörotropik büyüme faktörü için gerekli olan transmembran reseptörü kodlar. Tiroid kanserlerinde ise yeniden follikül hücrelerinde eksprese edilmektedir (31,33). PTK'de tirozin kinaz, bu enzimi kodlayan kodlayan 3' pozisyonundaki ret geninin değişik genlerin 5' pozisyonuna yapışması sonucu ret/ptc olarak bilinen kimerik onkogenin oluşturulması ile aktifleştirilir. Bu onkogenin 5' ortak genine göre değişen farklı tipleri olmakla beraber en çok klinik öneme sahip olanları ret/ptc1 ve ret/ptc3'dür (34,35,36). Çocuklarda Çernobil kazası sonrasında gelişen tümörlerin %66-78'inde rearanje olan ret/ptc3 dizilimleri bulunmuştur (37,38).

Büyüme faktörleri: TSH reseptörünün kronik olarak uyarılması benign tiroid hastalıklarının oluşmasına sebebiyet verebilmektedir. Farklılaşmış tiroid kanserleri ise TSH reseptörlerini eksprese ederler ve TSH uyarısına bu şekilde cevap verirler(21). Uzun süreli TSH uyarısı varlığında ancak tümörün büyümesine ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (11) Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) tümör oluşumunda önemli bir basamak olan angiogenezde etkili bir medyatördür ve VEGF düzeylerinde artışın tiroid kanser gelişiminde önemli rol aldığı öne sürölmüştür. VEGF düzeyi ile tiroid kanseri ve lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki olduğu öne sürölmektedir (39,40). Transforming growth factor alfa' da önemli bir mitojenik faktör olup hem benign hem de malign tiroid hastalıklarında gösterilmiştir.

2.2. PAPILLER TİROİD KANSERİ

PTK, foliküler hücre farklılaşması kanıtı bulunan ve papilla oluşumuyla ve/veya ayırt ettirici çekirdek değişiklikleriyle karakterize malign epitelyal bir tümördür (41,42). En yaygın tiroid malignitesi olan PTK, tiroid kanser olgularının yaklaşık %80' inden sorumludur. Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir (43,44,45). Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir (vakaların %60-80'i).

Bir santimetre (cm) ve altı PTK' ler WHO tarafından, papiller tiroid mikrokarsinomu (PTM) olarak tanımlanmıştır (41,42,46,47,48). PTK, morfolojik olarak komşu parankimi infiltre edebilen, multifokal veya soliter lezyonlardır. Bazen kistik değişiklikler veya kalsifikasyonlar da tümöre eşlik edebilir. Mikroskopik görünüm, baskın olarak papiller yapıdaki lezyonlardan, çoğunlukla folliküler elemanlardan oluşan lezyonlara kadar değişen bir spektrumda yer alır. PTK tanısı nükleer özelliklere dayanır (17). Çekirdekler normal folliküler hücrelerdekinden daha büyüktür, üst üste binme eğilimindedirler ve kahve çekirdeği benzeri yarıkları vardır. Çoğu primer tümör 1-4 cm boyutundadır (49,50).

PTK'da anaplastik tümöre transformasyon %1'den daha azdır ve bu olgular p53 onkogen ekspresyonu ile ilişkilidir. PTK olgularının yaklaşık %20–80' i multisentrik ve 1/3'ü de bilateral olarak bildirilmiştir (43,51). Sıklıkla lateral ve santral boyun lenf nodlarına ya da mediasten lenf nodlarına metastaz yaparlar. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %50' sinde lenf nodu metastazı vardır. PTK hastalarının yalnız %1-7' sinde tanı anında uzak metastaz vardır (46,47). Lenfatik yayılımın yanında hematojen olarak da yayılabilir. Hematojen yolla özellikle kemik ve akciğer olmak üzere uzak metastaz yapmaya eğilimlidir (21). PTK hastalarının az bir kısmında (yaklaşık %15) relaps görülürken, mortalite oranı %5 civarında bildirilmiştir.

Papiller Tiroid Karsinom Varyantları

PTK' lerinin yaklaşık %60'ını klasik tip geri kalanını ise varyantları oluşturmaktadır. Bu varyantlar;

1) Kötü prognozlu olanlar:

a) Diffüz sklerozan varyant: PTK'nin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Genellikle genç kadınları etkilemektedir. Bir veya her iki tiroid lobunun yaygın tutulumu ile kendini gösterir (52). Özellikle kendini saptanabilir bir tümör kitlesi olmadan, diffüz tiroid büyümesi olarak gösterse de hastaların önemli bir kısmında lenf nodu metastazları çok büyük ve bilateraldir. Hastaların %25 kadarında da akciğer metastazı vardır (53). Histolojik olarak yoğun fibröz değişiklikler, yoğun psammoma cismcikleri ve lenfosit infiltrasyonu görülür.

b) Tall cell varyant: Bu tümörün özelliği papiller yapısı ile beraber boyu eninin en az iki katı kadar olan boyu ve yoğun eozinofilik sitoplazmasıdır. Li Volsi'ye göre tanı koyabilmek için tümörün %70 oranında "tall cell" içermesi gerekir (53). Daha çok ileri yaşlarda görülmektedir (54). Tanı aldığı zaman sıklıkla yaygın lokal yayılım göstermiş ya da uzak metastaz yapmış olarak tespit edilir ve bu yönüyle de PTK'e göre daha kötü prognoza sahiptir. Tall cell varyant İyot-131'i tutmaz (55,56) ve genellikle BRAF mutasyonu bulunmaktadır.

c) Kolumnar hücreli varyant: PTK'nin nadir görülen agresif bir formu olup, PTK'nin tipik hücre çekirdeği özelliklerini taşımamakla beraber papillalar içerir. İyot-131'i tutmaz ve prognozu kötüdür (57). Erkeklerde daha sık görülür. Uzak metastaz yapma eğilimindedir.

d) Onkositik varyant: Onkositik varyant, küçük ya da büyük poligonal onkositik (hurthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller karsinoma özgüdür, dar ya da geniş folliküler yapılar içerir (58).

2) İyi prognozlu olanlar:

a) Enkapsüle varyant

b) Solid varyant: Solid büyüme paterni vardır, nekroz görülmez. Klasik PTK'e göre uzak metastaz daha sık görülür ve prognozu nispeten daha kötüdür. Ukrayna'da Çernobil kazasından sonra çocuklarda sıklıkla görülmüştür (59).

c) Folliküler varyant: Papiller karsinomun en yaygın subtipidir. Genelde kapsülsüzdür. Bu alt tipin mikrofolliküler yapısal paterni folliküler kanserden ayırt edilemez; ancak PTK'nin tipik çekirdek özellikleri ayırt etmeye yardımcıdır. HBME-1, galektin-3, CK19 pozitifliği folliküler adenomun, papiller karsinomdan

ayrımında en etkili kombinasyondur (60). Bu tipte multisentrisite, vasküler invazyon, nodal yayılım yanı sıra uzak metastaz daha sık gözlenir (19,58). 160 hastayla yapılmış olan bir çalışmada folliküler varyant olan hastaların %29'unda PTK'ye göre daha büyük tümör çapı (1 cm'ye karşılık 1.5 cm) ve daha yüksek evreye rastlanmıştır. Buna karşılık PTK'li hastalarda folliküler varyanta göre daha sık lokal invazyon olduğu bildirilmiştir (61).

d) Papiller tiroid mikrokarsinomu: Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1 cm ve altı PTK'lar, PTM olarak tanımlanmıştır (41,42,46,47,48). Bu olgularda tümör çoğu kez tiroid kapsülüne yakın yerleşmiştir. Bu küçük tümörler nadiren klinik belirti verirler. En çok boyunda lenf nodu metastazı ile ortaya çıkarlar. Bazen ilk bulgu uzak bir metastazda da olabilir (62). Cerrahi sırasında tesadüfen saptanan mikrokarsinomların çoğu yaşam süresini etkilemez ve daha ileri cerrahi bir işlem gerektirmez (63).

2.3. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş: Yaş en önemli prognostik faktördür. 45 yaş altında olan hastalar, 45 yaş üzerinde olanlara göre belirgin olarak daha iyi prognoza sahiptirler. Yaşa göre evrelemesi olan tek insan vücut kanseri tiroid kanseridir. 45 yaş altındaki hastalarda evre 3 veya 4 yoktur, bu hastaların uzak metastazları olsa da prognozları çok iyidir (64). Ölüm vakalarının çoğu 40 yaş üstünde bildirilmiştir. Tümör nüksü 20 yaş altında ve 60 yaş üstünde en yüksektir (65,67). Çocuklar yetişkinlere göre çoğunlukla daha ileri seviyede tümör ile başvururlar ve tedavi sonrası nüks oranları daha yüksektir fakat akciğer metastazı olsa bile yaşam süreleri iyidir (68,69).

Cinsiyet: Tiroid kanserleri kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekle beraber daha iyi prognozludur. Tiroid kanserine bağlı ölüm oranları erkeklerde kadınlardan iki kat daha yüksektir bu nedenle özellikle 50 yaş üstündeki erkek hastalar daha dikkatli izlenmelidir (66,69).

Aile öyküsü: Ailesel PTK' lar daha agresif seyretmektedirler (70).

Radyasyon öyküsü: 10 cGy kadar düşük dozların çocuklarda tiroid kanseri yapabileceği ve 200 cGy'de tiroidin tahrip olacağı belirtilse de tiroid

kanseri gelişimine sebebiyet verebilecek asgari radyasyon dozu halen tartışmalı bir konudur (71).

Tümör boyutu: Genellikle 4 cm'lik tümör çapı, PTK ve FTK'nin agresifliği ve uzak metastaz yapması açısından sınır teşkil etmektedir (72). Machens ve ark. yapmış oldukları çalışmada tiroid dışı yayılım ve lenf nodu metastazı yapmada PTK'da alt sınır 5 mm ve FTK'de 20 mm'dir. Akciğer metastazı yapmak için alt sınır PTK ve FTK'de 20 mm, kemik metastazı için 30-40 mm'dir (73).

Multisentrite: Multisentrite varlığında uzak metastazlar daha sık görülmektedir (74,75). Yine lenf nodu metastazları multisentrik mikrokarsinomlarda tek odaklı tümörlere göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (60,138).

Ekstratiroidal yayılım: Ekstratiroidal yayılımın varlığı lokal nüks, uzak metastaz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Lenf nodu ve uzak metastaz: Akciğer ve kemik metastazları kötü prognoz göstergeleridir. Lenf nodu metastazı tümörün agresifliğini gösterir.

Histolojik özellikler: Tümör histolojisinin yaşam süresi üzerine oldukça önemli etkisi bulunmaktadır. PTK'nin tall cell, diffüz sklerozan varyantları gibi alt tipleri kötü prognozla ilişkilidir (16,51). Anöplid DNA paterni, CD 15 pozitifliği, Rb proteini varlığı kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Onkogenler: RAS genindeki nokta mutasyonu ve p21 proteininin aşırı ekspresyonunun, PTK'da azalmış yaşam süresi ve kötü prognozla bağlantılı olduğu belirtilmektedir (74). p53 genindeki fonksiyon kaybı PTK' nın diferansiyasyon kaybı ile bağlantılı bulunmuştur (76).

Graves Hastalığı: Graves hastalığında var olan tiroid reseptör antikoru aynı zamanda tümör büyümesinde sebep olabilirler. Graves hastalarında bulunan nodüllerin önemli bir kısmının malign olduğu ve bu tümörlerin daha agresif olduklarını belirten yayınlar da bulunmaktadır (77,78).

2.4. FOLLİKÜLER TİROİD KARSİNOMU

FTK, "foliküler hücre farklılaşması gösteren ancak PTK tanısız özelliklerini içermeyen malign epitelyal bir tümör" olarak tanımlanabilir (41).

Kapsül invazyonu ve vasküler invazyonlar karakteristik özelliğidir (18,80). Folliküler karsinomlar; kapsüllü, minimal invaziv tip ve kapsülsüz yaygın invaziv tip olarak sınıflandırılır. Ayrıca hücre tipine göre onkositik varyant ve berrak hücreli varyant olmak üzere değerlendirilir. İyi differansiye tiroid kanserlerinin %5-50' sini oluşturmaktadır ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygın görülme eğilimindedir (81).

Minimal invaziv tip; trabeküler ya da solid büyüme paterninde, mikrofolliküler veya atipik adenoma benzeyen, kapsüllü bir tümördür. Malignite tanısı; kan damarlarının, kapsülün ya da her ikisinin invazyonunun gösterilmesine bağlıdır (41,42). Sadece minimal vasküler invazyonu olan tümörlerde düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır.

Kapsülsüz yaygın invaziv tip: Mikroskopik ve makroskopik olarak invazyon görülür. Tümörde kısmen kapsül olabilmesine rağmen, sınırları gözle görülür biçimde infiltratiftir ve damar invazyonu çoğu zaman yaygındır. Yapısal özellikler değişkendir ama folliküler bileşen her zaman mevcuttur. Eğer folliküler farklılaşma zayıfsa veya hiç yoksa ya da trabeküler, insüler veya solid bileşenler varsa, tümör az differansiye karsinom olarak sınıflanabilir (42,82).

FTK daha yaşlı kişilerde görülme eğilimindedir, kadınlar erkeklerden 2 kat daha fazla etkilenmektedir. FTK' li çoğu hasta ağrısız bir tiroid nodülü ile başvurur ve nadiren (%4-6) klinik olarak belirgin lenfadenopati vardır (81). FTK' de prognostik risk faktörleri PTK ile geniş ölçüde aynıdır. Erkek cinsiyet ve yüksek grade de mortaliteyi az oranda artırmaktadır. Ek olarak damar invazyonu, başlangıçtaki lenfatik tutulum, DNA anöploidisi ve oksifilik histoloji, FTK'ye özgü potansiyel prognostik değişkenlerdir (81). Ölüm oranları tümörün evresi ile değişkenlik göstermektedir ve uzak metastazların görülme oranlarına paralel seyretmektedir. FTK'nin PTK'ya göre daha kötü prognozu tanı anında hastaların daha ileri yaşlarda olmaları ve ileri tümör evresinde olması ile açıklanabilir (68). PTK ve FTK'nin sağ kalım oranları benzer yaştaki hastalar ve evrelerde aynıdır (66,83). FTK hematogen yolla yayılır ve PTK'den daha çok akciğer, kemik, beyin ve karaciğer metastazı yapar (84).

2.5. MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

MTK, tiroid malignitelerinin %10'dan daha azını oluşturmaktadır. Medüller tiroid kanseri nöral krest kaynaklı ve kalsitonin hormonu salgılayan tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. C hücre hiperplazisini fizyolojik olan C hücre artışından ayırmak için küçük büyütme alanında 50 veya daha fazla C hücresi görmek gerekir. C hücre hiperplazisi reaktif veya neoplastik olabilir (85).

Medüller karsinom hücreleri, kalsitonin sekrete eder. Bu özellik teşhis ve postoperatif takipte önemlidir. Bazı vakalarda tümör hücreleri karsinoembriyogenik antijen, somatostatin, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi diğer polipeptid hormonları salgırlar. MTK, bez içindeki lenfatikleri tutar, buradan bezin diğer kısımlarına, perikapsüler alana ve bölgesel lenf nodlarına yayılır. Hematojen yolla akciğer, kemik ve karaciğere de yerleşmektedir (86,87,88). MTK sert ve genellikle kapsülsüzdür. Özellikle kalsitonin immünohistokimyasal boyamasının yapıldığı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) preparatları MTK tanısı konmasını sağlayabilir. MTK kaynaklı boyun kitleleri çoğu zaman ağrılıdır; bazen çift taraflıdır ve parafoliküler hücrelerin anatomik lokalizasyonunu yansıtır şekilde sıklıkla her bir lobun üst üçte ikilik kısmında lokalizedir (89). Olguların yaklaşık %80' inde tümör sporadik olarak gelişir, %20' si ise kalıtsaldır. RET proto onkogen testi, MTK'li tüm hastalarda yapılmalıdır. Bu gende bulunan bir nokta mutasyonu, herediter hastalığın göstergesidir ve pozitif bulunduğunda; tüm birinci derece akrabalarda genetik tarama düşünülmelidir. Sporadik ve familial MTK vakaları en sık 40-60 yaşlarında, multipl endokrin neoplaziler (MEN) ile ilişkili vakalar ise en sık 20-40 yaşlarında görülür (17). Sporadik MTK' nin diğer tiroid nodüllerinden sadece klinik özellikleriyle ayrılması güç olabilir. Ailesinde hipertansiyon ya da hiperparatiroidiyle ilişkili tiroid malignite öyküsü olan hastalarda, MEN2A' dan şüphelenilmelidir. MTK tanısı kalsitonin ölçümü ya da İİAB ile konduğunda, hastalar hiperparatiroidi ve feokromositoma yönünden taranmalıdır. MTK'nin tedavisi cerrahidir çünkü bu tümörler radyoaktif iyot tutmazlar ve kemosensitif veya radyosensitif değildir.

2.6. ANAPLASTİK TİROİD KARSİNOMU

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından, ATK boyutuna ve metastaz varlığına bakılmaksızın evre 4 tiroid kanseri olarak kabul edilmektedir (90). ATK tüm tiroid kanserlerinin %2'sinden azını oluşturmalarına rağmen ABD' de tiroid kanserlerinden ölümlerinden yarısından fazlasını oluşturur (91). ATK genellikle tedavi edilmemiş iyi differansiye tiroid kanserlerinin doğal seyirinin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Buna rağmen bu anaplastik değişimin tam olarak nedeni bilinmemektedir. Çalışmalar özellikle p53 tümör süpresör geninin kaybının veya mutasyonunun bu değişimde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (69,92). Anaplastik değişimde rol oynadığı düşünülen ve araştırılan genler; cyclin D1, beta-catenin, met, c-myc, bcl-2, Nm23 ve ras olarak sıralanabilir (72,96,97,98,99,100,101).

ATK genellikle 60 yaştan sonra ve kadınlarda daha sık görülmektedir (93,94). Bu kanser yüksek derecede maligndir, kapsülsüzdür ve ciddi yayılım yapar. Çevre dokulara invazyon sıkça görülür. Akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazları hastalığın erken evrelerinde görülebilir (89). Histopatolojik incelemede, lezyon çeşitli şekiller oluşturan ve mitoz artışı gösteren atipik hücrelerden oluşmaktadır.

Hasta genelde hızlı ve ağrılı tiroid büyümesinden şikayetçidir. Kitle hassastır ve çevre dokulara invazedir. Bölgesel lenf nodları büyümüştür ve uzak metastaz bulguları olabilir. Anaplastik kanserler iyot tutmaz ve tipik olarak tiroglobulin (Tg) üretmezler. Pozitron emisyon tomografisi, tümör evrelemesi ve tedavi etkinliğinin kontrolü için en iyi araçtır. Lokal invaziv hastalık ve olası bir boğulmadan dolayı ölümü engellemek için acilen tedaviye başlanmalıdır. Tedavi, boyundaki tümör dokusunun cerrahi eksizyonundan ve eğer uygunsa takiben radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonundan oluşur. Ayrıca bu hastalara deneysel perkütan lazer ablasyon tedavisi de uygulanabilmektedir (95).

2.7. TOKSİK NODÜLER GUATR- TOKSİK ADENOM

Otonom fonksiyon gören tiroid nodülleri çoğunlukla TSH salınımından bağımsız bir şekilde tiroid hormonu üreten ve sekrete eden, tiroid glandı içindeki

tek nodülleri tanımlamaktadır. İstatistiksel verilere göre önemli bir kısmı adenom olup çok nadiren karsinomla karşılaşılır. Bu nedenle otonom fonksiyon gören adenom tabiri sinonim olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonel açıdan bakıldığında üç tipi bulunmaktadır toksik, sıcak ve ılık. Hem toksik hem de sıcak nodüllerde normal dokuya göre sintigrafide daha fazla radyoaktif madde birikimi olmaktadır. Nodül ılık olduğunda ötiroid bir hastada çevre dokuyla benzer radyoaktivite tespit edilebilir (102).

2.7.1. Epidemiyoloji

Soliter tiroid nodüllerinin %5-10'u toksiktir. Bu özellik ülkeden ülkeye göre değişmekte ve en yüksek oran Avrupa'da görülmektedir (103,104). 2.5 cm'den daha küçük olan nodüllerde toksisite oranı %1.9 iken 2.5 cm veya daha büyük nodüllerde bu oran %42.6'ya kadar çıkabilmektedir. Otonom tiroid nodülüne sahip 60 yaş ve üstünde bir grup hastayla yapılmış olan bir çalışmada hastaların %57'si tirotoksik olarak saptanırken 60 yaşın altında olanlarda bu oran %13 olarak tespit edilmiştir. 40 yaşın altında ve 3 cm ve üstünde otonom fonksiyon gören tiroid nodülleri olan hastalarda tirotoksik sadece %19.5 olguda görülürken daha yaşlılarda bu oran %45.9 olarak bulunmuştur (103).

Hipertiroidi sebepleri arasında otonom tiroid nodüllerinin sıklığı coğrafik farklılıklar göstermekle beraber %1.5-44.5 arasında rapor edilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla görülmektedir (103). Otonom tiroid nodüllerin doğal seyri değişkendir; yıllarca stabil kalabilirler, büyüyebilirler ya da küçülebilirler. 1-15 yıl boyunca takip edilmiş olan 159 hastayla yapılmış olan bir çalışmada boyutlarda artma hastaların %10'unda, küçülme ise hastaların %4'ünde görülmüştür (103). Nodül fonksiyonlarında da yıllar içerisinde değişiklikler olabilmektedir. 6 yıllık takip sonunda %10 hasta toksik hale geçerken %4 hastada ise dejenerasyona bağlı fonksiyon kaybı görülmüştür. Hipertiroidi gelişiminin sıklıkla USG'de minimum 16 ml hacmi olan (105) ve 3 cm üstünde çapı olan nodüllerde olduğu bildirilmiştir (104).

Otonom tiroid nodüllerinde tiroid kanseri gelişimi ile ilişkili olarak 1988 yılına kadar literatürde sadece 20 kadar olgu raporlanmıştır ve bu olguların

çoğu PTK'dir (109,110). 2002 yılında ise Als ve ark. İsviçre'den çoğunluğu folliküler tipte olmak üzere 19 vakalık bir seri yayınlamıştır (111).

2.7.2. Patogenez

Histolojik gelişim açısından bakıldığında monoklonal ve poliklonal kökenli olmak üzere iki tip nodül mevcuttur. Studer ve ark. moleküler seviyede monoklonal olsa bile nodüllerin fonksiyonel ve histolojik evrim sonucunda poliklonal dönüşüm gösterebileceklerini ortaya koymuş ve folliküler hücrelerin ata hücrelerde olmayan özellikleri kazanabileceklerini bildirmiştir (102). Ardışık olaylar silsilesi sonucunda folliküler hücrelerin anatomik, fonksiyonel bütünlükleri kaybolmaktadır. TSH, iyot eksikliği ve büyüme faktörleri de bu sürece katkıda bulunmaktadır (106).

Genetik seviyede iki tip, monoklonal otonom fonksiyon gören tiroid nodülü bildirilmiştir. Biri TSHR genini diğeri ise Gs-alfa protein genini içermektedir. Her ikisi de somatik mutasyonlardır. Her iki mutasyon da adenilat siklaz sistem aktivasyonuna yol açmaktadır. Muhtemelen inozitol fosfataz yolu da aktive olmaktadır (107). Bu yolların aktivasyonu tiroid hücre hiperfonksiyonuna veya büyümesine yol açmaktadır. Bu iki mutasyonun tespit edilmediği toksik adenomlarda muhtemelen başka somatik mutasyonlar bulunmaktadır. 75 hastayla yapılmış bir çalışmada hastaların %57'sinde TSHR ve hastaların %3'ünde Gs alfa mutasyonları saptanmıştır (108). Bu mutasyonların prevalansı %0,3-84 arasında değişmektedir (112,113). Bu iki ekstrem sonuç sırasıyla Japon ve Kafkas popülasyonlarında tespit edilmiştir ki bu bulgular toksik tiroid adenomu etyolojisinde iyot alımı ve etnik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Kafkas popülasyonu ile yapılan çalışmalarda toksik adenomların yaklaşık %80'inde TSH-R mutasyonları tespit edilmiştir (112). Buna karşılık yakın zamanda Japonya'da yapılmış olan bir çalışmada bu mutasyonların oranının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (113).

Bununla birlikte toksik adenomların moleküler biyolojisi tümüyle nokta mutasyonları ile açıklanamaz ve gelişiminde diğer hücresel mekanizmalar da rol oynamaktadır. Özellikle iyot eksikliğinin mutasyon oranını arttırabileceği

üstünde durulmaktadır. İyot eksikliğinin varlığı klinik tablonun oluşmasını daha genç yaşlara kaydırmaktadır.

Malign sıcak nodüllerde TSHR aktivasyonuna yol açan mutasyonlar da tanımlanmıştır. Bunlar arasında 5 folliküler kanserli hastada TSHR aktivasyonuna yol açan I486F, T620I, F631I, D633Y, T632A, ve T632I mutasyonları bildirilmiş, bir insular kanserde D633H, 2 papiller kanserde M453T ve L512R mutasyonları (her bir hastada bir tane), bir Hurtle hücreli hastada ise L677V mutasyonu tanımlanmıştır(114,115). Bununla birlikte bu raporlanan TSH reseptör mutasyonlarının fonksiyonel tekrar analizi yapıldığında aktive edici TSHR mutasyonları ile M453T, I486F, L512R, F631I,T632A, T632I,D633H ve D633Y mutasyonları daha yakın ilişkili bulunmuştur. Hiperfonksiyone tümörlerin önemli bir kısmı TSHR ve proto-onkogen mutasyonları içermektedir.

Van Sande ve ark. TSHR'de 16 farklı mutasyon tespit etmiştir (116). Aynı araştırmacılar otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinde yüksek oranda sodyum/iyot simporter gen ekspresyonu, tiroid peroksidaz mRNA ve düşük oranda hidrojen peroksit saptamıştır. Otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerindeki tirositlerde apoptoz çevre dokudaki normal tirositlerle kıyaslandığında azalmıştır. Fuhrer ve ark. yapmış oldukları çalışmada TSHR mutantlarındaki farklı biyolojik özelliklerin farklı in vivo fenotiplere sebep olduğunu bildirmişlerdir. Otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerine neden olan diğer mutasyona uğramış genlerin AMP kaskadında lokalize olduğu düşünülmektedir (117).

Çalışmalar tiroid hücrelerinde sinyal yönetiminde cAMP sinyal transdüksiyon yolunun temel olduğunu göstermektedir(118). Tirositlerdeki cAMP seviyeleri ekstrasellüler TSH stimülasyonu ve hücre yüzeyindeki G proteinlerinin modüle ettiği adenilat siklazca primer olarak regüle edilmektedir (118). Bazı hücre tiplerinde cAMP, mitojen aktive edici protein kinaz yolunu bozarak hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedir (119). İn vitro olarak tiroid hücre kültürlerinde (insan tiroid dokusu dışında) tirositlerde TSH'nın reseptörünü aktive etmesiyle hem hücre proliferasyonunu hemde differansiyasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (120). İnsan tiroid hücrelerinde cAMP'nin büyümeyi hızlandırdığı kesin bir şekilde gösterilememiştir. Üstelik

tiroid tümörlerinde TSHR-adenilat siklaz sisteminin rolü tam olarak açığa kavuşturulmamıştır. Tiroid tümörlerinde TSH'nın büyümeyi düzenleyici bir faktör olarak davrandığı düşünülmektedir. Çalışmalar cAMP'nin bazı insan tiroid hücrelerinde büyümeyi inhibe edebileceğini göstermiştir (77,122). cAMP, cAMP bağımlı protein kinazı (PKA) stimüle etmekte bu da sitoplazmik ve nükleer hedef proteinleri fosforilize etmektedir. Bununla birlikte insan normal tiroistlerinde cAMP'nin stimüle ettiği hem proliferasyon hemde differansiyasyonun moleküler mekanizmaları net bir şekilde bilinmemektedir.

PKA substratlarından en iyi karakterize edilenlerinden biri nükleer transkripsiyon faktör cAMP response element bağlayıcı proteindir(CREB). CREB, PKA tarafından fosforillendikten sonra cAMP-yanıt genlerinin transkripsiyonunu stimüle etmektedir (121). Bu nedenle tiroid adenomlarındaki CREB'in incelenmesi tiroid tümörlerinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir rol oynayacaktır. Normal tiroid dokusuna göre tiroid adenomlarında CREB fosforilasyonu belirgin oranda düşmüş olup bu azalma cAMP/PKA yolundan ve fosfotaz aracılıklı defosforilasyondan bağımsız görünmektedir. cAMP'nin TSH'nın stimüle ettiği tiroisit proliferasyon ve differansiyasyonunda anahtar rol oynayan sekonder bir mesajcı olduğu düşünülmektedir (121). Bu nedenle en azından daha çok DTK'de cAMP sinyal transdüksiyonundaki değişikliklerin tümör gelişim aşamalarında etkili olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte in vitro şartlarda deneysel olarak cAMP kaskadının aktiflenmesinin tiroid hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiş olmakla beraber in vivo çalışmalar toksik tiroid adenomu gelişiminde bu mekanizmanın tek başına yeterli olmadığını göstermektedir (124,125). Muhtemelen bu tümörlerin patogenezinde daha başka kompleks mekanizmalar etkilidir. Tiroid tümörlerinde aktive ve fosforile olmuş CREB ekspresyonu normal tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde azalmış olup bu azalma TSHR geni ve Gs alfa gen mutasyonu varlığından bağımsızdır.

2.7.3. Patoloji

Toksik adenom makroskopisinde çevresinde normal dokuyla sarılmış tek soliter bir nodül görülür. Mikroskopide değişik büyüklükte hücrelerden oluşmuş

heterojen bir görüntü vardır. Yeni ve eski hemoraji odakları ve kalsifikasyonlar da bu tabloya eşlik edebilir. Bazen çevre dokuda otonom fonksiyon gören mikro nodüller görülebilir (102).

2.7.4. Klinik Özellikler

Otonom tiroid nodülleri olan hastalarda tirotoksikozun belirti ve bulguları görülebilir. Graves hastalığında görülen göz bulguları ve pretibial miks ödem otonom tiroid nodüllerinde beklenmez. Palpasyonda genellikle tiroid bezine uyan bölgede, loblarının birinde, çoğunlukla 3 cm veya üstünde bir nodüle rastlanır. Nodül etrafındaki doku ile karşı lob çoğunlukla süpresyon nedeniyle palpe edilemez (103).

Laboratuvar bulguları:

Tirotoksik olan bir hastada tiroid bezinde tek nodül varsa TSH seviyesinin tespiti klinisyeni otonom tiroid nodülü tanısına büyük oranda götürür. Tirotoksikozun ciddiyetinin anlaşılması için serbest T4'de (sT4) bakılabilir. Eğer serum sT4 seviyesi normale T3 toksikozu açısından serum sT3 düzeyine bakılmalıdır ve sintigrafi yapılması gerekmektedir. Toksik nodül varlığında sintigrafide aktivite nodülde izlenirken tiroid bezinin diğer bölgelerinde aktivite yoktur ya da minimaldir (102).

Otonom tiroid nodülünün ayrıcı tanısında tiroid cerrahisi sonrasında arta kalan tiroid dokusunda relaps gösteren Graves hastalığı da düşünülebilir. Sıcak bir nodül varken esas tutulum nodülde ise ve bir miktar da çevre dokuda tutulum varken TSH 'da normale otonom fonksiyon T3 veya T4 süpresyon testiyle test edilebilir. Otonom fonksiyon varlığında 10 gün boyunca günde 3 kez 25 mikrogram T3 veya 2 hafta boyunca günde bir kez 125 mikrogram T4 verildikten sonra bile nodülde uptake görülürken çevre tiroid dokusunda süpresyon görülür. Bazen nodüldeki uptake çevre dokusundan çok belirgin ayrılmayabilir bu durumda da ılık nodülden bahsedilir (102).

2.7.5. Tedavi

Toksik adenom saptanan hasta ötiroid ise özel bir tedaviye ihtiyaç görülmeyebilir (102). Erken toksik tiroid nodüllerinin asemptomatik oldukları

düşünülür ve tirotoksikozun yokluğunda düzenli muayeneler ile takip edilebilirler. Bu hastalarda 6 ay-12 aylık aralıklarla TSH takibi önerilir. Hastaların önemli bir kısmı da ötiroid kalır. Zaman zaman nodüldeki bir hemoraji spontan resolüsyonla sonuçlanabilmektedir.

Tiroid otonomisi ile ilişkili tirotoksikoz antitiroid ilaçlar ile kolaylıkla kontrol altına alınsa da kalıcı bir tedavi veya remisyon sağlayamamaktadır (126). Toksik adenomları antitiroid ilaçlarla tedavi etmeye çalışmak yarasızdır çünkü ilacın kesilmesinden sonra kaçınılmaz olarak relaps meydana gelmektedir. Otonom tiroid nodüllerinin tedavisinde bu güne kadar 4 modalite ön plana çıkmaktadır. Cerrahi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi nodüle perkütan alkol enjeksiyonu ve perkütan lazer ablasyon tedavisi.(102,126,128). Cerrahi ve RAI tedavisi otonom tiroid nodüllerinin tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olup USG eşliğinde alkol enjeksiyon tedavisi ilk kez 1990 yılında kullanılmıştır (127). USG ve sonrasında yapılacak olan İİAB otonom tiroid nodüllerinde tedaviye başlamadan önce tiroid malignitesini dışlamak için yapılması gereken işlemlerdir.

Cerrahi yaklaşım tirotoksikozda remisyonun hızlı bir şekilde sağlanması avantajına sahiptir. Cerrahinin bir diğer avantajı da nodülü tamamen ortadan kaldırmasıdır. Otonom tiroid nodüllerinde cerrahi Graves hastalığına ya da multinodüler guatra göre daha basittir çünkü çoğunlukla lobektomi veya tümör rezeksiyonu yeterli olmaktadır. Büyük nodüllerde ya da diğer tedavi yöntemlerine dirençli hastalarda esas tedavi seçeneğidir çünkü hipertiroidinin kontrolünü hızlı sağladığı gibi guatrı da ortadan kaldırır (126). Nodülektomi hastayı ötiroid duruma çevirmek için oldukça başarılı bir yöntemdir ve komplikasyon oranları oldukça düşüktür. Bu hastaların %5'inde şaşkırtıcı olarak hipotiroidi gelişmektedir ve bu durum muhtemelen eşlik eden tiroid hastalığına bağlıdır. Cerrahinin dezavantajları operatif riskleriyle beraber residüal skar dokusu gelişimi ve maliyetidir (103).

RAI ile tedavi güvenilir, etkili ve ucuzdur. Batı ülkelerinde hipertiroidinin tedavisinde RAI özellikle otonom tiroid nodülü olan hastaların tedavisinde genel kabul görmüş bir uygulamadır. Genellikle tedavi sonrası tirotoksikozun remisyonuna girmesi ayları bulmaktadır. RAI tedavisi sonrası 6 ay boyunca takip edilen 93 hastada hipotiroidi görülmemiştir (129). Fakat daha uzun süreli

takipler dikkate alınacak olursa; 23 hastanın 4-16.5 yıllık takiplerinde hastaların %36'sında hipotiroidinin geliştiği görülmüştür (131). 126 hastanın 10 yıl boyunca takip edildiği başka bir çalışmada ise nodüller sıcaaksa hipotiroidi %10 hastada toksikse %1.5 hastada tespit edilmiştir (132). Bu çalışmada nodülün boyutu, verilen total doz ile hipotiroidi gelişimi arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Bir derlemede otonom tiroid nodüllerinde RAI ile tedavide kür %90, rekürrens veya tedaviye direnç %3 ve %12 hastada hipotiroidi görülmüştür (133). Holm ve ark. toksik nodüler guatrı olan 2123 hastayla yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %3'ünde tedaviden sonraki 1 yıl içinde hipotiroidi gelişirken yıllık oluşma oranı da %3 olarak tespit edilmiştir (134). RAI tedavisi sonrasında hipotiroidi gelişimi için daha önce antitiroid ilaç tedavisi almış olmak ve tiroid otoimmünitesi varlığı risk faktörleri olarak belirtilmiştir (132,135). Tiroid otoantikörlerinin varlığında hipotiroidi %18 oranında görülürken yokluğunda %1,4 oranında görülmektedir (132). Bazı hastalarda RAI tedavisinden aylar sonra tipik Graves hastalığı gelişebilmektedir bu durum muhtemelen RAI sonrasında salınan antijenlerin indüklediği otoimmün cevaba bağlıdır (102). Hipotiroidi dışında radyoaktifot tedavisinin yan etkileri oldukça azdır. Geçici hipotiroidi gelişen hastalarda kalıcı tiroid hormon replasman tedavisinin verilmemesi için RAI tedavisinden sonraki 4-6 ay içinde tiroid hormon replasman tedavisinin başlanmaması önerilmektedir.

Üçüncü tedavi seçeneğini ise perkütan etanol enjeksiyonudur. Tedaviden sonra 12 ay içinde hastaların %65 ile %85 'inde ötiroidi sağlanır (102). Enjeksiyonlar haftalık intervaller ile 2-12 kez yapılabilir. Otonom tiroid nodüllerinin tedavisinde perkütan etanol enjeksiyonu tedavisinin kullanılması tiroid hormon seviyelerini normale getirmekte ve TSH süpresyonunu ortadan kaldırmaktadır. Çalışmalar önemli nodül küçülmesi, ılımlı derecede hipertiroidi kontrolü sağlandığını gösterse de etanol enjeksiyon tekniği geçici vokal kord paralizisi, hipertiroidide alevlenme ve persistan subklinik hipertiroidiyle de sonuçlanabilir (136,137). USG rehberliğinde etanol enjeksiyonunun vasküler sahaya yapılması perkütan alkol enjeksiyonunun çevre dokuya zarar vermeden yapılmasını sağlar. Perkütan alkol enjeksiyonu

asemptomatik küçük tiroid nodülü olan hastalarda bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Dördüncü tedavi modalitesi olarak son zamanlarda perkütan lazer ablasyon tedavisi seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır. Bu yöntem ile adenom boyutlarında %50'den fazla küçülme ve TSH normalizasyonu sağlanabilmektedir. Yan etki olarak subkapsüler hematom,boyunda ve yutkunmayla ağrı,geçici hipertiroidi görülebilmektedir (95,128,130).

Toksik adenomlu hastalarda tedavinin seçimi hastanın yaşı, klinik tablo, hormonal durum, nodülün USG özellikleri, sitolojik bulgular ve hastanın isteğine göre yapılmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2006-Ocak 2012 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, toksik nodüler guatr tanısı konularak endokrinoloji, nükleer tıp, genel cerrahi ve patoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip operasyon kararı verilen ve total tiroidektomi uygulanan 77 hastaya ait verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

Tüm hastaların anamnezleri alınmış ve tiroid muayeneleri yapılmıştı. Sensitif TSH ve tiroid otoantikörleri [(Antitiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO), Anti-tiroglobulin antikor (Anti-TgAb)] düzeyleri çalışılmıştı. Hastaların tiroid ultrasonografileri deneyimli uzmanlar tarafından aynı ultrasonografi cihazı ile yapılmıştı. Ultrasonografi eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsileri yine deneyimli uzmanlar tarafından yapılmıştı. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirme deneyimli bir patolog tarafından yapılmıştı

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

Tiroid hastalıkları konseyine sunulan ve tiroidektomi önerilen hastalardan 15 yaşından küçük hastalar, daha önce tiroid cerrahisi geçiren veya tiroid nodülüne perkütan invaziv işlem yapılanlar veya baş boyun bölgesine radyoterapi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların tamamında sintigrafik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış tek toksik adenom bulunmaktaydı.

3.2. LABORATUAR

Hastaların kan örnekleri sabah 08.00- 10.00 arasında tiroid hormonları serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, anti-Tg, anti-TPO ve tiroglobulin (Tg) ölçümü için alınmıştı. Hormon analizleri chemiluminescence enzyme immunoassay (Immulate 2000, Diagnostic products Corporation, Los Angeles, CA, USA ve UniCel Dxl 800, Beckman Coulter, CA, USA) yöntemi ile

uygun ticari kitler kullanılarak yapılmıştır. Laboratuvarımızdaki normal değerler; TSH: 0,4-4,0 uIU/mL, sT3: 1,57-4,71 pg/mL, sT4: 0,61-1,12 ng/dL, Tg: 0-55 ng/mL, anti-Tg <30 U/mL, anti- TPO <10 U/mL idi.

3.3. KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFI

Çalışmada Esaote color doppler US (MAG Technology Co, Ltd. Model: 796FDII Yung-ho City, Taipei; Taiwan) ve yüzeysel probu (Model No: LA523 13-4, 5.5- 12.5 MHz) standart ultrasonografi için kullanılmıştır. Nodül lokalizasyonu, çapı (mm), nodül volümü, halo varlığı, ekojenitesi, kenar düzeni, kalsifikasyon varlığı ve tipi, vaskularizasyon paterni standart ultrasonografi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu veriler hasta dosyasından her bir nodül için kayıt edildi.

3.4. TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ

Çalışmaya alınan tüm hastaların nodüllerine deneyimli bir uzman tarafından İİAB yapılmıştır. Biyopsi işlemi, iğnenin ucu direk görülerek, tiroid kitlesi içindeki solid görünen bölgeden veya kitlenin büyük kısmı kistik komponentten oluşuyorsa biyopsi öncesinde sıvı kısım aspire edilip geri kalan kısımdaki solid bölge hedef alınarak, büyük nodüllerde ise nodülün en az iki farklı bölgesinden USG eşliğinde uygulanmıştır. İşlemden General Electric Logiq pro 200 (Model number: 2270968, GE Healthcare Korea, Seongnam-SI, Gyeon GGI-DO, Korea) ultrasonografisi, 5.5-7.5 MHz prob, 23 Gauge iğne ve 20 mL lik tek kullanımlık enjektör kullanılmıştır.

3.5. SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB preparatları havada kurutulularak May-Grünwald-Giemsa boyası ile boyandı. Sitolojik değerlendirme sonucu preparatlar 4 gruba ayrıldı; 1: Benign; 2: Malign; 3: Malignite şüphesi; 4: Nondiagnostik.

Histopatolojik değerlendirme 2004 WHO klasifikasyonuna göre yapıldı (18). Gereken durumlarda HBME1, Galectin 3, Ki-67, CK19 ile immünohistokimyasal inceleme tanıya yardımcı olması amacıyla kullanıldı.

3.6. TAKİP VE EK TEDAVİ

Hastaların takip süresi 8-72 ay arasında değişmekteydi. Malignite saptanan 14 vakanın takipleri süresince hiçbir hastada nüks veya uzak metastaz saptanmamış ve ölüm olayı gerçekleşmemiştir. Hastalarımızın 3'üne RAI tedavisi verilmemiş, diğer 11 hastaya 100-150 mCi doz aralığında RAI tedavisi uygulanmıştır.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Patoloji sonucunun malign bulunması üzerinde etkili olabilecek olası tüm faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Patoloji sonuçlarına göre olguların benign ve malign olarak sınıflanmasında İİAB'ın istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olup olmadığı Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelendi. Patolojiye göre TİAB'ın tanısal performansını belirlemek amacıyla duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde hastaların 29'u erkek 48'i kadındı. 77 hastanın 77 nodülü patoloji sonuçlarına göre benign (n=63) ve malign (n=14) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Benign grupta 41 kadın (%65.1) ve 22 erkek (%34.9) hasta vardı. Yaş ortalamaları 49.9 ± 10.3 yıl idi. Malign gruptaki 14 hastanın 7'si (%50) kadın 7'si erkekti (%50). Bu grubun yaş ortalaması ise 46.8 ± 12 yıl olarak belirlendi. Benign grup ile malign gruptaki hastalar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.314$). Cinsiyet dağılımı ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0.296$). Tablo 2'de patoloji sonuçlarına göre olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı verilmiştir.

Tablo 2. Patoloji sonuçlarına göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Benign N=63	Malign N=14	p	OO (%95 GA)
Yaş	49.9 ± 10.3	46.8 ± 12.0	0.314	0.972 (0.921-1.027)
Cinsiyet				
<i>Kadın</i>	41 (%65.1)	7 (%50.0)	-	1,000
<i>Erkek</i>	22 (%34.9)	7 (%50.0)	0.296	1.864 (0.579-5.997)

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Benign grup ile malign grup arasında sırasıyla; TSH, ST3, ST4, Anti TG, Anti TPO ve Tg düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). Tablo 3'de patoloji sonuçlarına göre olguların laboratuvar ölçümleri verilmiştir.

Tablo 3. Patoloji sonuçlarına göre olguların hormonal parametreleri

Değişkenler	Benign	Malign	p	OO (%95 GA)
TSH				
0.4-4.0	32 (%50.8)	7 (%50.0)	-	1.000
<0.4	31 (%49.2)	7 (%50.0)	0.957	1.032 (0.324-3.287)
ST3				
1.57-4.71	55 (%87.3)	13 (%92.9)	-	1.000
>4.71	8 (%12.7)	1 (%7.1)	1.000	0.529 (0.061-4.608)
ST4				
0.61-1.12	30 (%47.6)	7 (%50.0)	-	1.000
<0.61	4 (%6.3)	1 (%7.1)	0.954	1.071 (0.103-11.130)
>1.12	29 (%46.0)	6 (%42.9)	0.845	0.887 (0.266-2.956)
AntiTG				
<30	54 (%85.7)	13 (%92.9)	-	1.000
≥30	9 (%14.3)	1 (%7.1)	0.679	0.462 (0.054-3.94)
AntiTPO				
<10	4 (%6.3)	1 (%7.1)	-	1.000
≥10	59 (%93.7)	13 (%92.9)	1.000	0.881 (0.091-8.549)
TG				
0-55	25 (%39.7)	5 (%38.5)	-	1.000
>55	38 (%60.3)	8 (%61.5)	0.935	1.053 (0.309-3.587)

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Patoloji sonucuna göre nodüllerin 63'ü (%81.8) benign idi. 14 hastada ise (%18.2) malignite tespit edilmişti. Malignite saptanan olguların 10'unda (%71.4) malignite adenomun kendisinde iken 4 hastada (%28.6) malign odak tiroid parankiminde idi.

Malign nodüllerin 9'unda papiller mikrokarsinom, 3'ünde papiller karsinom ve 2'sinde mikroinvaziv tip folliküler karsinom saptandı.

Karsinomun nodülün içinde olduğu 10 vakanın 6'sında papiller mikrokarsinom, 2'sinde papiller karsinom, 2'sinde ise mikroinvaziv tip folliküler karsinom vardı. Toksik adenoma eşlik eden koinsidental parankimal 4 tiroid karsinomunun 3'ü mikropapiller, 1 tanesi ise papiller tiroid kanseriyle uyumluydu.

Nodülde tespit edilen karsinomların ortalama tümör çapı 8 mm iken iki nodüldeki odak 10 mm'nin üstündeydi.

Parankimde tespit edilen tiroid karsinomlarında ortalama tümör çapı 8 mm iken bir odak 10 mm olarak raporlanmıştı. Parankimde karsinom saptanan bir hastada tümör multisentrikte; bu vakada sol lob parankiminde 8 mm çapında, sağ lob parankiminde ise 2 mm çapında tümör odağı bulunmaktaydı. Tablo 4'de olguların patoloji sonuçlarına göre frekans dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların patoloji sonuçlarına göre frekans dağılımı

Patoloji	n	%
Benign	63	81.8
Malign	14	18.2
<i>Papiller Mikrokarsinom</i>	9	11.7
<i>Papiller Karsinom</i>	3	3.9
<i>Mikroinvaziv Foliküler Karsinom</i>	2	2.6
Nodülde Malignite Saptanan	10	13.0

Tablo 5. Kanserli olguların kanserin bulunduğu yere göre klinik özellikleri

Değişkenler	Parankim	Nodül
Patoloji Alt Tipleri		
Papiller Mikrokarsinom	3 (%75)	6 (%60)
Mikroinvaziv Foliküler	-	2 (%20)
Papiller Karsinom	1 (%25)	2 (%20)
Tümör Çapı	8 (3-10)	8 (2-35)
Tümör Çapı >10 mm	-	4 (%40)

Toksik adenom ile koinsidental olarak parankimde malignite saptanan hastaların birinde tümör sağ lobda, iki hastada sol lobda, bir hastada ise hem sağ hem de sol lobda bulundu. Bu olgularda medyan tümör çapı 8 mm olup 2 ile 35 mm arasında değişmekteydi.

Malignite tespit edilen olguların 5'inde (%35.7) kapsül invazyonu, 1'inde (%7.1) ise lenfovasküler invazyon mevcuttu. Tablo 6'da malignite saptanan tüm olguların tümör özellikleri izlenmektedir.

Tablo 6. Malign olguların tümör özellikleri yönünden dağılımı

Değişkenler	n=14
Lokalizasyonu	
<i>Nodülde</i>	10 (%71.4)
<i>Sağ Parankim</i>	1 (%7.1)
<i>Sol Parankim</i>	2 (%14.3)
<i>Sağ ve Sol Parankim</i>	1 (%7.1)
Tümör Çapı	8 (2-35)
Nodüldeki Tümör Çapı	8 mm (2-35)
Parankimdeki Tümör Çapı	8 mm(3-10)
Kapsül invazyonu	5 (%35.7)
Lenfovasküler İnvazyon	1 (%7.1)

Benign ve malign gruplar arasında USG ile belirlenen en büyük nodül boyutu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.084$). Ayrıca, en büyük nodül boyutunun dağılımı ile malignite varlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

En büyük nodül boyutu açısından her bir grup 4 farklı kategoriye ayrılmıştır. Bu dağılıma göre her iki grupta da nodüllerin çoğunluğunun 3 cm'nin üstünde olduğu saptanmıştır. Benign gruptaki nodüllerin 32'si (%50.8) 4 cm üstündeyken malign gruptaki nodüllerin 6'sı (%46.2) 3-4 cm arasındaydı.

Tümör odağı lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde, tümör lokalizasyonu ile malignite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.282$). Benign olan grupta nodüllerin 35'i (%55.6) sağ, 28'i (%44.4) sol lobda yerleşmişken malign olan grupta 4 (%28.6) nodül sol lobda, 10 (%71.4) nodül ise sağ lobda yerleşmişti.

Toksik adenomların USG ile belirlenen morfolojik özellikleri de değerlendirildi. Bu özellikler alt gruplarda karşılaştırıldı. Buna göre; nodül ekojenitesi izoekoik olan grupta malignite çıkma ihtimali anlamlı olarak daha düşük bulundu [Odds Oranı: 0.189; %95 Güven Aralığı: 0.054-0.656; $p=0,009$]. Nodül ekojenitesi "izohipoekoik" olarak raporlanan grupta malignite ihtimali anlamlı olarak yüksek bulundu [Odds Oranı: 5.278; %95 Güven Aralığı: 1.329-20.966; $p=0.018$]. Bununla birlikte nodül ekojenitesinin hipoekoik veya anekoik olmasıyla malignite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Benign nodüllerin 53' ü (%84.1) izoekoik, malign nodüllerin ise 7' si (%50) izoekoik idi. İzo-hipoekoik eko özelliğine sahip olan nodüllerde ise malignite riski daha fazlaydı (sırasıyla %35.7' e karşılık %9.5).

Benign ve malign gruplar arasında halo varlığı yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.186$). Ayrıca kalsifikasyon varlığı, dağılımı ve homojenite ile malignite arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Benign nodüllerin 3'ü (%4.8) kistik, 12'si (%19) solid ve 48'i (%76.2) mikst eko paternindeydi. Malign nodüllerin ise 9'u (%64.3) mikst, 5'i (%35.7) solid iken bu grupta saf kistik nodül yoktu. Kalsifikasyon varlığı açısından bakıldığında ise mikrokalsifikasyon, makrokalsifikasyon, veya mikro-makrokalsifikasyon varlığı yönünden benign ve malign gruplar açısından anlamlı bir fark yoktu (tüm parametreler için $p>0.05$). Tablo 7'de olguların USG ile belirlenen nodül özelliklerinin malign ve benign gruplarda karşılaştırmalı verileri izlenmektedir.

Tablo 7. USG ile belirlenen nodül özelliklerinin malign ve benign gruplarda karşılaştırmalı verileri

Değişkenler	Benign	Malign	p-değeri	OO (%95 GA)
Nodül Boyutu	4.1 (0.8-15.5)	3.2 (1.6-6.1)	0.084	0.603 (0.339-1.070)
Nodül Boyutu				
≤2.0 cm	4 (%6.3)	2 (%15.4)	-	1.000
2.1-3.0 cm	8 (%12.7)	3 (%23.1)	0.794	0.750 (0.087-6.468)
3.1-4.0 cm	19 (%30.2)	6 (%46.2)	0.641	0.632 (0.092-4.50)
>4.0 cm	32 (%50.8)	2 (%15.4)	0.066	0.125 (0.014-1.149)
Nodül Yeri				
Sol	28 (%44.4)	4 (%28.6)	-	1.000
Sağ	35 (%55.6)	10 (%71.4)	0.282	2.000 (0.566-7.062)
Ekojenite				
İzoekoik	53 (%84.1)	7 (%50.0)	0.009	0.189 (0.054-0.656)
Hipoekoik	1 (%1.6)	2 (%14.3)	0.065	10.333 (0.866-123.241)
İzoekoik/Hipoekoik	6 (%9.5)	5 (%35.7)	0.018	5.278 (1.329-20.966)
Anekoik	3 (%4.8)	0 (%0)	1.000	-
Halo	28 (%44.4)	9 (%64.3)	0.186	2.250 (0.677-7.477)
Kalifikasyon				
Yok	28 (%44.4)	8 (%57.1)	-	1.000
Mikro	24 (%38.1)	4 (%28.6)	0.423	0.583 (0.156-2.180)
Makro	2 (%3.2)	0 (%0)	1.000	-
Mikro+Makro	9 (%14.3)	2 (%14.3)	0.775	0.778 (0.139-4.352)
Homojenite				
Kistik	3 (%4.8)	0 (%0)	1.000	-
Solid	12 (%19.0)	5 (%35.7)	0.182	2.361 (0.669-8.334)
Mikst	48 (%76.2)	9 (%64.3)	0.362	0.563 (0.163-1.939)

OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Toksik adenom varlığında, ayırıcı tanıda İİAB'ın istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görülmüştür. Bu değerlendirme yapılırken sitolojik değerlendirme için yeterli bulunmayan (non-diagnostik) 9 olgu göz ardı edilmiş, malignite şüphesi olarak raporlanan 4 olgu ise malign kabul edilmiştir. Sonuç olarak değerlendirmeler 66 olgu üzerinden yapılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Benign ve malign gruplarını ayırt etmede İİAB'a ait tanısal göstergeler

Göstergeler	Tanımlar	İİAB
Olgu Sayısı	N	66
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	2/12 (%16.7)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	52/54 (%96.3)
PTD	GP/(GP+YP)	2/4 (%50.0)
NTD	GN/(YN+GN)	52/62 (%83.9)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	54/66 (%81.8)
p değeri		0.148

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Tablo 9. Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların TİİAB Bulguları

TİİAB	Benign	Malign
Nodül Boyutu 1-2 cm		
Benign	3 (%100)	2 (%100)
Nondiagnostik	-	-
Malign Şüpheli	-	-
Nodül Boyutu 2-3 cm		
Benign	5 (%62,5)	3 (%100)
Nondiagnostik	2 (%25,0)	-
Malign Şüpheli	1 (%12,5)	-
Nodül Boyutu 3-4 cm		
Benign	15 (%78,9)	4 (%66,7)
Nondiagnostik	3 (%15,8)	-
Malign Şüpheli	1 (%5,3)	2 (%33,3)
Nodül Boyutu >4 cm		
Benign	29 (%90,6)	1 (%50,0)
Nondiagnostik	3 (%9,4)	1 (%50,0)
Malign Şüpheli	-	-
Toplam		
Benign	52 (%83,9)	10 (%76,9)
Nondiagnostik	8 (%12,9)	1 (%7,7)
Malign Şüpheli	2 (%3,2)	2 (%15,4)

Tablo 9’da benign ve malign gruplarda nodül büyüklüğüne göre İİAB sonuçları izlenmektedir. Benign gruptaki 63 hastanın 62’sine ve malign gruptaki 14 hastanın 13’üne İİAB yapılmıştı. Benign grupta İİAB yapılan 52 nodülün sitoloji sonucu (%83.9) benign, 8’i nondiagnostik (%12.9) ve 2’si (%3.2) malignite şüphesi olarak raporlanmıştı. Malign grupta ise İİAB yapılan 10 nodül benign (%76.9), 1 nodül nondiagnostik (%7.7) ve 2 nodül ise malign olarak raporlanmıştı (%15.4). İİAB’de malignite şüphesi taşıyan 4 nodülün (ikisi benign grupta biri malign grupta olmak üzere) 3’nün boyutlarının 3-4 cm grubunda idi.



5. TARTIŞMA

1937'de Means ve ark. hipertiroidinin tiroid kanserine karşı koruyucu olduğunu öne sürdü ve bu görüş başlangıçta destek de buldu (2). 1950'li yıllarda Graves hastalığı ile tiroid kanseri birlikteliği sıklığı %0,15-0,5 aralığında bildirildi (2). Bu veriler genellikle subtotal yapılan tiroidektomilere dayanmaktaydı. İleriki yıllarda Shapiro ve ark. kendi serilerinde bu oranı %8.7 olarak bildirmiştir (2). Bu artış hastalara total- totale yakın tiroidektomi uygulanması ve cerrahi spesmenin daha yoğun bir histolojik incelemeye tabii tutulması ile açıklanmıştır. Günümüzde de Graves hastalarındaki tiroid kanseri insidansı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu oran farklı serilerde %0,5-15 aralığında rapor edilmiştir (8,139,140). Sadece Graves hastalarında değil hiperfonksiyone multinodüler guatrda tiroid kanseri sıklığı da tartışmalıdır. Literatürde toksik multinodüler guatrda tiroid kanseri sıklığı %1.8- 8.8 aralığında bildirilmiştir. Cerci ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada toksik ve nontoksik multinodüler guatrlarda tiroid kanseri sıklığı açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (150).

Literatürde genel olarak hipertiroidinin kalıcı tedavisi için cerrahi uygulanan hastalarda saptanan tiroid karsinom insidansı %44'e kadar çıkmaktadır (8,141). Bu geniş aralık hipertiroidinin tedavisi için cerrahi tedaviyi seçme kriterlerindeki farklılıklara, tiroidektominin genişliğine (lobektomi veya total tiroidektomi yapılmış olmasına) ama en çok çıkarılan tiroid dokusunun histopatolojik incelenmesine bağlanmaktadır. Ayrıca coğrafik varyasyonların genel olarak tiroid kanseri insidansını etkilediği bilinmektedir. Literatürde tiroid kanserinin Graves hastalığı olanlarda daha sık görüldüğünü bildiren yayınların yanı sıra toksik nodüllerde ve toksik multinodüler guatrda tiroid kanseri sıklığının araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (8,9,142). Bu çalışmaların bir kısmında tiroid kanseri sıklığı ötiroid nodüler veya multinodüler guatrda görülen tiroid kanseri sıklığına yakın olsa da (sırasıyla %4.5 ve %6.9) malignite oranlarının oldukça düşük bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Tayvan'da yapılan ve 3502 hipertiroidisi olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 41 hastada (%1.2) eş zamanlı tiroid kanseri tespit edilmiştir. Alt gruplara bakıldığında toksik diffüz

guatrı olan 2934 hastanın 30'unda (%1), toksik multinodüler guatrı olan 303 hastanın 6'sında (%2) ve toksik adenomu olan 265 hastanın sadece 1'inde (%0,4) tiroid malignitesi olduğu bildirilmiştir (143).

Biz bu çalışmamızda otonom tiroid nodüllerindeki malignite oranlarını ve tümör özelliklerini değerlendirmeyi ve bu tartışmalı konunun aydınlatılmasına katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda toksik nodüler guatr tanısı ile kalıcı tedavi için cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızda insidental tiroid kanseri sıklığını %18.2 olarak belirledik. Bu oran literatürdeki pek çok seriye göre oldukça yüksek olmakla beraber olgu sayımız da literatürdeki birçok seriden fazladır. Kang ve ark. yapmış olduğu ve ATA (American Thyroid Association) tarafından da alıntı yapılan çalışmada toksik adenomlarda tesbit edilen %3 malignite oranı bizim çalışmamızda tesbit ettiğimiz malignite oranının nerdeyse altıda biridir (149).

Literatürde tiroid kanserleri ile otonom tiroid nodülleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınların çoğunluğu vaka bildirimini veya vaka serileri şeklinindedir. Bu serilerde toksik adenomla birlikte tiroid kanseri görölme oranı %0.4-44 gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir (1,143). Bu serilerde de bizim çalışmamızda olduğu gibi hem nodül içinde hem de parankimde saptanan tümör odakları değerlendirmeye alınmıştır. Schröder ve ark. 1989- 1996 yılları arasında tiroid sintigrafisinde ılık veya sıcak olarak raporlanmış ve opere edilmiş 30 olguyu yayınlamış ve bu olguların 10'nunda (%33,3) nodül içinde karsinom odağı bulunmuştur (144). Çocuklarda görülen sıcak nodüllerde de nodül içinde saptanan malignite oranı %29 gibi yüksek değerlere çıkabilmektedir (2). Bununla birlikte bu hastaların önemli bir kısmı için RAI tedavisi seçeneği tercih edildiği için otonom tiroid nodüllerindeki gerçek malignite oranını belirlemek mümkün değildir. Çünkü bu hastalara sıklıkla yüksek doz RAI uygulanmaktadır. Bazı otörler bu yüksek dozların tümör dokusunun ablasyonunu da sağladığını savunmaktadır (2). Buna karşılık yakın zamanda Als ve ark. önce benign kabul edilen ve toksik adenom nedeniyle bir kez veya mükerrer RAI tedavisi alan, ancak daha sonra çeşitli nedenlerle opere edilen 19 hastanın 5'inde (%26,3) tiroid kanseri tespit etmişlerdir (111).

Bizim çalışmamıza oldukça benzer bir çalışma henüz yayınlanmış olup 9 yıllık dönemin retrospektif olarak değerlendirildiği multisentrik bir çalışmadır. Çalışmaya üçüncü basamak sağlık merkezlerine tiroidektomi amacı ile yönlendirilen hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak İİAB sonrası malignite saptanan veya tanımlanamayan sitoloji olarak raporlanan olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Toksik nodüler guatr tanısı ile opere edilen 164 hastanın 30'unda (%18.3) insidental olarak tiroid kanseri tespit edilmiş olup çalışmaya katılan merkezler arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ortalama tümör çapı 0.71 cm bulunmuştur. Bu bulguları bizim çalışmamız da desteklemektedir. Otörler toksik nodüler guatrlı olgularda kanser sıklığının bu güne kadar literatürde bildirilen oranlar kadar düşük olmadığına, hatta ötiroid nodüler guatrlı olan hastalardan daha yüksek olabileceğine dikkat çekmekte ve bu hastalarda kalıcı tedaviye karar verirken değerlendirmenin dikkatli yapılması gerektiğini önermektedirler (148).

Yıllar içinde yayınlanan raporlardaki farklılıklar sadece hipertiroidili hastalardaki tiroid kanseri insidansı ile değil tümör davranışı ile de ilgilidir. Bazı raporlar primer tümör küçük bile olsa kanserin daha agresif, sıklıkla invaziv, rejyonel lenf bezlerine metastatik ve muhtemel olarak ölümcül olduğunu belirtmektedir (8,145). Buna karşılık bazı raporlarda da klinik gidişin ötiroid bireylerden farklı olmadığı ileri sürülmüştür (146,147). Şimdiye kadar bu karışıklığa yol açan nedenler çözülmemiş olup hipertiroidi varlığında tiroid kanserinin tümöral davranışı da tartışmalı bir konudur. Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğunluğu yine Graves hastalarında tespit edilen tiroid kanserleri ile ilgilidir.

Sıklıkla vurgulanan görüş Graves hastalığı ile beraber seyreden tiroid kanserlerinin primer tümör küçük dahi olsa daha agresif ve rejyonel lenf bezlerine metastaz yapma eğiliminde olduğu ve ötiroid hastalarda görülen tiroid kanserleriyle karşılaştırıldığı zaman daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu şeklindedir (2). Buna karşılık bazı yayınlar bu sonucu desteklememektedir (2). Hales ve ark. eş zamanlı tiroid kanseri tespit ettikleri 16 Graves hastasıyla aynı zaman diliminde cerrahi tedavi uygulanan yaş ve cinsiyet olarak eşleştirdikleri ötiroid bir grup hastayı karşılaştırmışlar ve Graves hastalarında görülen tiroid

kanserlerinin daha agresif seyretmediğini bildirmişlerdir (146). Bu çalışmada Graves hastalarındaki ortalama tümör çapı 1 cm iken kontrol grubunun ortalama tümör çapı 2.5 cm olarak bulunmuş ve bu durumun çalışma için bir dezavantaj teşkil ettiği de bildirilmiştir. Bir başka çalışmada Yano ve ark. Graves hastalığı olup aynı zamanda PTK tespit edilen 154 hastayı ötiroid olan tiroid kanseri grubuyla karşılaştırmış ve multifokalite, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığı açısından Graves hastaları ile ötiroid grup arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır (123). Edmond ve ark.'nın 502 hastayla yapmış oldukları bir çalışmada Graves hastalığı olan ve ötiroid multinodüler guatrı olan hastalar arasında mortalite oranları açısından da anlamlı farklılığın olmadığı bildirilmiştir (32). Bu çalışmaların tümü retrospektif olup farklı klinik ve histolojik parametreler incelenmiştir. Bu nedenle bu çalışmaları bütünüyle karşılaştırmak mümkün değildir ve geniş hasta serilerinin olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız toksik nodüler guatr ile koinsidental saptanan tiroid kanserli vakaların ortalama 6 yıllık takibini içeren bir çalışma olmasından dolayı önem taşımaktadır.

Hipertiroidi vakalarında saptanan tiroid karsinomlarının çoğunluğu mikrokarsinomdur. Bizim çalışmamızda da 14 olgunun 9'nda (%65) tümör boyutu 1 cm altında bulunmuştur. Tzu-Chieh Chao ve ark. yapmış oldukları çalışmada da hastaların çoğunluğunda (n=25,%68) tümörün 1cm ve altında olduğu bildirilmiştir (143).

Hipertiroidi vakalarının çoğunda tiroid kanseri insidental olarak saptanmaktadır. Miccoli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, benign bir nedene bağlı opere olan ötiroid hastalarda insidental tiroid kanseri sıklığı %10,4 olarak bulunmuş ve bu oranın hipertiroidili hastalardaki insidental tiroid kanseri sıklığına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (79). Hipertiroidisi olup tiroid kanseri tanısı alan 60 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sadece 12 hastanın malignite şüphesi nedeniyle opere edilmiş olduğu, 48 hastada ise tümörün insidental olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada koinsidental olarak tespit edilen tiroid kanserleri ile operasyon öncesi tiroid kanseri olduğu bilinen hastalar arasında klinik özellikler açısından farklılığın

olmadığı raporlanmıştır. Gruplar arasında hipertiroidi tanısıyla tiroidektomiye kadar geçen süre açısından da bir farklılık bulunmamıştır (3). Biz de çalışmamızda literatürü destekler şekilde hastalarımızda tümör odağını insidental olarak saptadık. 77 hastamızın sadece 4'ü İİAB'nin malignite şüphesi taşıması nedeniyle opere olmuş ve bu hastaların 2'sinde malignite tespit edilmişti.

Hipertiroidin tüm formlarına tiroid kanserinin tüm histolojik alt tipleri eşlik etse de en sık görülen PTK olup bunu FTK takip etmektedir. Nadiren anaplastik tiroid kanseri ve medüller tiroid kanseri görülebilir. Otonom tiroid nodüllerinin ise çoğunluğunun folliküler neoplaziler olduğu bildirilmiştir (2,3). Toksik adenomlarda çoğunlukla rastlanan tiroid kanseri alt tipi ise papiller daha az oranda ise folliküler veya Hurtle hücreli karsinomdur (2). Bizim serimizdeki 14 malign olgunun 9'unda papiller mikrokarsinom, 3'ünde papiller karsinom ve 2'sinde mikroinvaziv folliküler karsinom saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Serimizde karsinomun nodülün içinde olduğu 10 vakanın 6'sında papiller mikrokarsinom, 2'sinde PTK ve 2'sinde ise mikroinvaziv tip FTK mevcuttu. Toksik nodüle eşlik eden koinsidental parankimal 4 tiroid karsinomunun ise 3 tanesi mikropapiller karsinom, bir tanesi ise PTK ile uyumluydu. K.Pazaitou-Panayiotou ve ark. yapmış oldukları çalışmada otonom fonksiyon gören tiroid nodülünde malignite saptanan 17 hastanın 10'nunda (%58,79) tümörün sıcak nodülde olduğu bildirilmiştir (3). Bu 10 olgunun 8'i PTK, 2'si FTK olarak raporlanmıştır. Yedi olguda ise tümör odağı otonom tiroid nodülünün dışında bulunmuştur. Parankimde yerleşik tümör odağının 5'i klasik PTK, biri folliküler varyant PTK, biri de tall cell varyant PTK olarak raporlanmıştır. Lokalizasyon açısından bakıldığında İkekubo ve ark malignite saptadıkları 7 toksik nodüllü olgunun tamamında tümörü nodülün içinde tespit etmişlerdir (24).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak toksik nodüler guatrılı olgularımızda tiroid kanseri sıklığı %18.2 olarak bulunmuştur. Malignite saptanan olgularda ortalama tümör boyutu 0.80 cm olup sıklıkla papiller mikrokarsinom tespit edilmiştir. Malignite saptanan olguların takipleri süresince hiçbirinde nüks veya uzak metastaz saptanmamış ve ölüm olayı gerçekleşmemiştir. Toksik nodüler guatrın kalıcı tedavisinde RAI tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanabilir. İnsidental saptanan tiroid kanseri sıklığı göz önünde tutulduğunda bu hastalarda uygun tedavinin seçiminde malignitenin dışlanması önemlidir. Çalışmamızda toksik nodüler guatrılı hastalarda İİAB'nin tanısız duyarlılığı %16.7, özgünlüğü %96.3 olarak hesaplanmış, USG ile saptanan morfolojik özellikler değerlendirildiğinde de hiçbir morfolojik bulgunun ayırıcı tanıda belirleyiciliğinin olmadığı izlenmiştir. Bu sonuca göre toksik nodüler guatrılı hastaların kalıcı tedavisinin planlanmasında cerrahi yaklaşımın öncelikle düşünülmesi gerektiği görüşündeyiz.

Çalışmamız olgu sayısının fazla olması, malign olgulara ait uzun dönem takip sonuçlarını içermesi, İİAB ve USG ile belirlenen morfolojik özelliklerin ayırıcı tanıda öneminin değerlendirildiği bir çalışma olması nedeni ile ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızı sınırlayan en önemli faktör ise retrospektif olmasıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Cooper D S, Doherty G M, Haugen B R, Kloos R T, Lee S L, Mandel S J, Mazzaferri E L, McIver B, Sherman S I, Tuttle R M. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109 – 142
- 2- K. Pazaitou-Panayiotou, K. Michalakis, R. Paschke. Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012 44(4):255-62.
- 3- Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, Drimonitis A, Siardos G, Patakiouta F, Vainas I. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: the Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur Journal Endocrinol* 2008; 159: 799 – 803
- 4- Hayes F J, Sheaham K, Heffernan A, McKenna T J. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1996;134: 366 – 370
- 5- Habra M A, Hijazi R, Verstovsek G, Marcell M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *Thyroid* 2004; 14: 391 – 396
- 6- Ikekubo K, Hino M, Ito H, Otami M, Yamaguchi H, Saiki Y, Ui K, Habuchi Y, Ishihara T, Mori T. Thyroid carcinoma in solitary hot thyroid lesions on Tc-99m sodium pertechnetate scans. *Ann Nucl Med* 1989; 3: 31 – 36
- 7- Low S C, Sinha A K, Sundram F X. Detection of thyroid malignancy in a hot nodule by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Singapore Med J* 2005; 46: 304 – 307
- 8- Cappelli C, Braga M, Martino E D, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, Cumetti D, Pirola I, Mattanza C, Cherubini L, Rosei E A. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with diff

- erentiated thyroid cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. Surg Today 2006; 36: 125 – 130
- 9- Cakir M, Arici C, Alakus H, Altunbas H, Balci M K, Karayalcin U. Incidental thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. Horm Res 2007; 67: 96 – 99
 - 10- Chao T C, Lin J D, Chen M F. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves disease. Ann Surg Oncol 2004; 11: 407 – 412
 - 11- Schneider A.B, Ron E. Carcinoma of Follicular epithelium:'Werner and Ingbar's the Thyroid, Editörler: L.E. Braverman, R.D Utiger, 8.Baskı 2000'kitabından 878-886
 - 12- Hundahl S.A, Cady B, Cunningham M.P, Mazzaferri E.L, Mc Kee R.F, Rosai J, Shah J.P, Fremgen A.M, Stewart A.K, Hölzer S:Initial Results from a Prospective Cohort Study of 5583 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in United States during 1996(An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation Study).Cancer 89:202-217, 2000
 - 13- Annual Cancer Statistical Review, National Institutes of Health Publication No 882789,1987.
 - 14- Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, et al: Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevelance at autopsy compare with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan, Cancer 34:2072-2076,1974
 - 15- Fukunaga FH, Yatani R:Geographic pathology of occult thyroid carcinomas, Cancer 36: 1095-1099,1975
 - 16- Sherman S.I:Thyroid Carcinoma (Seminar).Lancet 361:501-11, 2003
 - 17- Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.

- 18- DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC Pres, 2004; 49-135.
- 19- Thyroid Cancer. Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferri EL pp:382-402.
- 20- Collins B.J, Chiappetta G, Schneider A.B, Santoro M, Pent_malli F, Fogelfeld L, Gierlowski T, Shore-Freedman E, Jaffe G, Fusco A: RET Expression in Papillary Thyroid Cancer from Patients Irradiated in Childhood for Benign Conditions. J Clin Endocrinol Metab 87:3941-3946, 2002.
- 21- Jameson J.L, Weetman A.P: Thyroid Cancer. 'Harrison's Principles of internal Medicine, Editörler: E.Braunwald, A.S Fauci. D.L.Kasper, S.L.Hauser, D.L.Longo, J.L.Jameson, 15.baskı, 2007-2008
- 22- Gimm O: Thyroid Cancer, Mini -review. Cancer Lett 163:143-156, 2001.
- 23- Alagöl F: Tiroid Nodülü ve Tümörleri. 'Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Editör: Ergin Sencer, 2001' kitabından, 146-153
- 24- Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, Koukoulis G, Tzanela M, Koumoussi P, Sotsiou F & Thalassinou N. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. Clinical Endocrinology 1999 50 643-654.
- 25- Eberhardt NL: Genetic markers in differentiated thyroid cancer.
- 26- Xing M: BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and Clinical implications. Endocr Rev 2007; 28:742-762.
- 27- Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis For papillary thyroid cancer J Clin Endocrinol Metab 2005; 89:2867-2872

- 28- Xing M, Tufano RP; Tufano AP, et al. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2867-2872
- 29- Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol* 14:338-342, 2001
- 30- Guarino V, Faviana P, Salvatore G, Castellone MD, Cirafici AM, De Falco V, Celetti A, Giannini R, Basolo F, Melillo RM, Santoro M: Osteopontin is overexpressed in human papillary thyroid carcinomas and enhances thyroid carcinomas cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5270-5278, 2005.
- 31- Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL: Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4116-4122, 1998.
- 32- Edmonds C J, Tellez M. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 28: 253 – 259
- 33- Basolo F, Molinaro E, Agate L, Pinchera A, Pollina L, Chiappetta G, Monaco C, Santoro M, Fusco A, Miccoli P, Elisei R, Cappezone M, Pacini F: RET protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 145:599-604, 2001.
- 34- Smanik PA, Furminger TL, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Breakpoint characterization of the ret/PTC oncogene in human papillary thyroid carcinoma. *Hum Mol Genet* 1995;4 2313-2318
- 35- Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990;60:557-563
- 36- Fusco A, Viglietto G, Santoro M. A new mechanism of BRAF activation in human thyroid papillary carcinomas. *J Clin Invest* 2005;115:20-23

- 37- Rabes HM, Oemidchik EP, Sidorow JO, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000;6:1093-1103
- 38- Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57:1690-1694
- 39- Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA, Bongarzone I: Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 155:1967-1976, 1999
- 40- Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, Hemmi A, Komiyama A, Oyama T, Shibuya M: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. *Hum Pathol* 30:891-897, 1999.
- 41- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: *Histological Typing of Thyroid Tumours*. Originally published by the World Health Organization as no 11 in the International Histological Classification of Tumours series 2nd ed. New York, NY, Springer-Verlag, 1988.
- 42- Rosai J, Carganio ML, Delellis RA: *Tumors of the Thyroid Gland*. Washington, DC, Armed Force Institute of Pathology, 1992.
- 43- Mackenzie E.J, Mortimer R.H: Thyroid nodules and thyroid cancer. *MJA* 180:242-247, 2004.
- 44- Passler C, Prager G, Scheuba C, Niederle B.E, Kaserer K, Zetting G, Niederle B: Follicular variant of Papillary thyroid Carcinoma. *Arch Surg* 138:1362-1366, 2003.

- 45- Pearce E.N, Braverman L.E: Papillary thyroid microcarcinoma Outcomes and Implications for treatment. J Clin Endocrinol Metab 89: 3710-3712, 2004.
- 46- Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19:545-576
- 47- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World J Surg 2002; 26:879-885.
- 48- Baudin E, Travagli J, Ropers J, et al: Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave Roussy Institute experience. Cancer 1998; 83:553-559
- 49- Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295:2164-2167.
- 50- Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, et al: Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French Cancer registries (1978-1997). Eur J Cancer 2002; 38:1762-1768.
- 51- Schlumberger M.J: Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. N Eng J Med 338:297-302, 1998
- 52- Lam AK, Lo CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35-year comparative study at a single institution. Ann Surg Oncol 2006; 13:176-181
- 53- LiVolsi VA. Unusual variants of papillary thyroid carcinoma. In: Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS, eds. Advances in Endocrinology and Metabolism. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995:39-54
- 54- Das DK. Age of patients with papillary thyroid carcinoma: is it a key factor in the development of variants? J Gerontology 2005; 51:149-154

- 55- Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson jc. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:22-27
- 56- Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, et al. Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:352-357
- 57- Jayaram G. Cytology of columnar-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn. Cytopathol* 2000;22:227-229
- 58- Dizdaroğlu F. WHO 2004 Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide diyalog*. Volüm 1, 170-173, 2004
- 59- Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:2327
- 60- Lupoli G, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353: 637-639.
- 61- Burningham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:840-844
- 62- Nasir A, Chaudry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo* 2000;14:367-376
- 63- Moosa M, Mazzaferri EL. Occult thyroid carcinoma. *Cancer J*. 1997;10:180-188
- 64- Shaha A.R. Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Laryngoscope* 114:393-402, 2004

- 65- Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. In Mazzaferri EL, Samaan N. Eds. Endocrine Tumors. Cambridge: Blackwell Scientific, 1993:278-333
- 66- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-428
- 67- Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated non-medullary thyroid cancer: a review. Thyroid 2002;12:683-702
- 68- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2892-2899
- 69- Cady B. Staging in thyroid carcinoma. Cancer 1998;83:844-847
- 70- Schlumberger M, Pacini F: Papillary and follicular Thyroid Carcinoma 'Thyroid tumors', Editörler: Schlumberger M, Pacini F. 2. Baskı, 111-240
- 71- Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer 2003;97: 2397-2403
- 72- Siironen P, Louhimo J, Nordling S, et al. Prognostic factors in papillary cancer: an evaluation of 601 consecutive patients. Tumour Biol 2005;26:57-64
- 73- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer 2005;103:2269-2273
- 74- Pacini F, DeGroot L.J: Thyroid, Neoplasia. 'Endocrinology', Editörler: L.J. DeGroot J.L. Jameson, 6. baskı, 2010 'kitabından, 1668-1702

- 75- Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A: Independent Clonal Origins of Distinct Tumor Foci in Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 352:2406- 2412, 2005
- 76- Dean DS, Hay ID: Prognostic indicators in differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Control* 7:229-239, 2000
- 77- Ohta K, Pang XP, Berg L, Hershman JM. Growth inhibition of new human thyroid carcinoma cell lines by activation of adenylate cyclase through the b-adrenergic receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2633-2638
- 78- Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti, Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:711-718
- 79- Miccoli P, Minuto M N, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, Aghini-Lombardi F, Berti P. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *ANZ J Surg* 2006; 76: 123 – 126.
- 80- Sobrinho Simoes MA, Asa SL, Kroll TG et al. Follicular carcinoma. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books Lyon* 2004; 67-73.
- 81- Grebe SKG, Hay ID: Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;24:761-801.
- 82- Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al: Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1256-1264.
- 83- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463

- 84- Livolsi VA. Baloch zw. Follicular neoplasms of the thyroid:view,biases, and experiences.Adv Anat Patho 12004;11:279-287
- 85- Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Hass O, et al. C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. Am J Surg Pathol, 1998; 22: 722-728.
- 86- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American thyroid. Thyroid 2009; 19:565-612.
- 87- Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al: Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid 1996; 6:305-310
- 88- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al: Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:299-310.
- 88- Talini G, Santoro M, Helie M, Carlomagno F, Salvatore G, Chiappetta G, Carcangiu ML, Fusco A: RET/PTC Oncogene Activation Defines a Subset of Papillary Thyroid Carcinomas Lacking Evidence of Progression to Poorly Differentiated or Undifferentiated Tumor Phenotypes. Clin Cancer Res 4:287-294, 1998
- 89- W Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. WB Saunders company, Sth Edition 1992. s. 993-1005.
- 90- Paloyan E. Lawrence AM. Thyroid neoplasms after radiation therapy for adolescent acne vulgaris Arch Dermatol 1978;114:53-55
- 91- Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R. et al.Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer.Am J Med 1983;74:272-280
- 92- Gököz A. Tiroid Bezi Patolojisi, İstanbul, Güneş Kitabevi 2007: 23, 757-770

- 93- McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al: Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130:1028-1034
- 94- Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al: Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 103:1330-1335.
- 95- Çakır B, Topaloglu O, Gul K, Agac T, Aydın C, Dirikoc A, Ersoy RU, Gumus M, Yazicioglu K, Yalcın B, Demirkazık A, İçli F, Ceyhan K:Ultrasound- guided percutaneous laser ablation treatment in inoperable aggressive course anaplastic thyroid carcinoma: the introduction of a novel alternative palliative therapy--second experience in the literature. *J Endocrinol Invest* 2007 Jul-Aug; 30(7):624-5
- 96- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-1058
- 97- Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological tumor-node metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3553-3562
- 98- Sadi H, Kleidermacher P, Esselstyn C. Conservative management of patients with intrathyroidal well-differentiated follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2001;130:30-35
- 99- Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000;135:272-277
- 100- Dobert N, Menzel C, Oeschger S, Grunwald F. Differentiated thyroid carcinoma: the new UICC 6th edition TNM classification system in a retrospective analysis of 169 patients. *Thyroid* 2004;14:6570

- 101- Carillo JF, Frias-Mendivil M, Ochoa-Carillo FJ, Ibarra M. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of the thyroid combined with an evaluation of clinical and radiologic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:917-921
- 102- Georg Hennemann. Autonomously Functioning Thyroid Nodules and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Endocrinology Adult and Pediatric L.J De Groot 6th Edition*;1572-1582
- 103- Hamburger JI: evolution of toxicity in solitary non functioning thyroid nodules *J.Clin. Endocrinol Metab* 50:1089,1980
- 104- Bransom JC, Talbot CH, Henry J, et al: Solitary toxic adenoma of the thyroid gland, *Br J Surg* 66:590, 1997
- 105- Emrich D, Erlanmaier U, Pohl M. Et al. Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid *Eur J Nucl Med* 20:410,1993
- 106- Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth, *Endocr Rev* 10:125,1989
- 107- O'Sullivan C, Barton CM, Staddon SI, et al: Activation point mutations of the GSP oncogene in human thyroid adenomas, *Mol Carcinog* 4:345, 1992
- 108- Krohn K, Fuhrer D, Holzapfel HP, et al: Clonal origin of toxic thyroid nodules with constitutively activating thyrotropin receptor mutations, *J Clin Endocrinol Metab* 83:130-134,1998
- 109- Paul SJ, Sisson JC. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(3):593-612.
- 110- De Rosa G, Testa A, Maurizi M, Satta MA, Aimoni C, Artuso A, et al. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. *Eur J Nucl Med.* 1990;17(3-4):179-84.

- 111- Als C, Gedeon P, Rosler H, Minder C, Netzer P, Laissue JA. Survival analysis of 19 patients with toxic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4122-7.
- 112- Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J & Vassart G. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate: Ca²⁺ cascades. *Molecular Endocrinology* 1995 9 725–733.
- 113- Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 2607–2611.
- 114- Niepomniszcz H, Suarez H, Pitoia F, Pignatta A, Danilowicz K, Manavela M, Elsner B, Bruno O D. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T620I) and a mutation of Ki-RAS (G12C) genes. *Thyroid* 2006; 16: 497 – 503
- 115- Gozu H, Avsar M, Bircan R, Sahin S, Ahiskanali R, Gulluoglu B, Deyneli O, Ones T, Narin Y, Akalin S, Cirakoglu B. Does a Leu 512 Arg thyrotropin receptor mutation cause an autonomously functioning papillary carcinoma? *Thyroid* 2004; 14: 975 – 980
- 116- Van Sande J, Massart C, Costagliola S, et al: Specific activation of the thyrotropin receptor by trypsin, *Mol Cell Endocrinol* 119:161,1996
- 117- Fuhrer D, Lewis MD, Alkhafaji F, et al: Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depends on the cellular context, *Endocrinology* 144:4018,2003

- 118- Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C 1992 Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 72:667–697
- 119- Wu J, Dent P, Jelinek T, Wolfman A, Weber M, Sturgill T 1993 Inhibition of the EGF-activated MAP kinase signalling pathway by adenosine 3',5' monophosphate. *Science* 262:1065–1069
- 120- Dremier S, Coppe'e F, Delange F, Vassart G, Dumont JE, Van Sande J 1996 Thyroid autonomy: mechanism and clinical effects. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4187–4192
- 121- Antonio Brunetti, Eusebio Chiefari, Sebastiano Filetti, Diego Russo. The 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein (CREB) Is Functionally Reduced in Human Toxic Thyroid Adenomas. *Endocrinology* 141: 722–730,2000
- 122- Holding NE, Cvejic D, Smeds S, Westermark B 1991 Expression of functionally active receptors for thyrotropin and platelet-derived growth factor in human thyroid carcinoma cells. *Endocrinology* 129:2187–2193
- 123- Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, Ito K. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 325 – 329
- 124- Porcellini A, Ruggiano G, Pannain S, Ciullo I, Amabile G, Fenzi G, Avvedimento EV 1997 Mutations of thyrotropin receptor isolated from thyroid autonomous functioning adenomas confer TSH-independent growth to thyroid cells. *Oncogene* 15:781–789
- 125- Derwahl M 1996 TSH receptor and Gs-a gene mutations in the pathogenesis of toxic thyroid adenomas - a note of caution. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2783–2785
- 126- Yukiko Yano, Kiminori Sugino, Junko Akaishi, Takashi Uruno, Keiko Okuwa, Hiroshi Shibuya, Wataru Kitagawa, Mitsuji Nagahama, Kunihiko Ito,

- Koichi Ito. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med* (2011) 25:749–754
- 127- Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Radiology*.1990;175:827–9.
- 128- Çakır B, Gul K, Ugras S, Ersoy R, Topaloglu O, Agac T, Aydın C, Dirikoc A, Gumus M, Korukoglu B, Kusdemir A: Percutaneous laser ablation of an autonomous thyroid nodule: effects on nodule size and histopathology of the nodule 2 years after the procedure. *Thyroid* 2008 Jul;18(7):803-5.
- 129- Ratcliffe GE, Cooke S, Fogelman I, et al. Radioiodine treatment of solitary functioning thyroid nodules, *Br J Radiol* 59:385,1986
- 130- Çakır B, Gul K, Ersoy R, Topaloglu O, Korukoglu B: Subcapsular hematoma complication during percutaneous laser ablation to a hypoactive benign solitary thyroid nodule. *Thyroid* 2008 Aug; 18(8):917-8
- 131- Goldstein R, Hart IR: Follow up of solitary autonomous thyroid nodules treated with ¹³¹I, *N Eng J Med* 309:1473,1983
- 132- Mariotti S, Martino E, Francesconi M, et al: Serum thyroid auto-antibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid hot nodule, *Acta Endocrinol (Copenh)* 113:500,1986
- 133- Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:383–90
- 134- Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med*. 1982;23:103–7.

- 135- Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:331–5.
- 136- Goletti O, Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Lippolis PV, Pucciarelli M, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomously functioning single thyroid nodules: optimization of treatment and short term outcome. *World J Surg*. 1992;16:784–9.
- 137- Martino E, Murtas ML, Loviselli A, Piga M, Petrini L, Miccoli P, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *Surgery*. 1992;112:1161–4.
- 138- Furlan JC, Bedard Y, Rosen IB. Biologic basis for treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2001;130:1050-1054
- 139- Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfaglia R, Balzano R, Braga M. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori*1999; 85: 247 – 252
- 140- Kraimps J L, Bouin-Pincau M H, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, Marechaud R, Barbier J. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1111 – 1113
- 141- Calò P G, Tatti A, Farris S, Mallocci A, Nicolosi A. Differentiated thyroid carcinoma and hyperthyroidism: a frequent association? *Chir Ital* 2005; 57: 193 – 197
- 142- Senyurek Giles Y, Tunka F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioglu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery*2008; 144: 1028 – 1037
- 143- Chao TC, Lin JD, Jeng LB, Chen MF 1999 Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 134:130–134.

- 144- Schröder S, Marthaler B. Autonomy and malignancy of thyroid gland tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas. *Pathologie* 1996; 17: 349 – 357
- 145- Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990; 14: 437 – 441
- 146- Hales I B, McElduff Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, Poole A, Reeve T S, Wilmshurst E, Wiseman J. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 886 – 889
- 147- Behar R, Arganini M, Wu T C, McCormick M, Straus F H, DeGroot L J, Kaplan E L. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100:1121 – 1127
- 148- J. Joshua Smith, MD, PhD, Xi Chen, PhD, David F. Schneider, MD, Ratnam Nookala, MBBS, James T. Broome, MD, Rebecca S. Sippel, MD, Herbert Chen, MD, and Carmen C. Solorzano, MD. Toxic Nodular Goiter and Cancer: A Compelling Case for Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2012 Oct 30
- 149- Kang AS, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): surgery versus radioiodine. *Surgery*. 2002;132:916–23
- 150- Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med*. 2007;53:157–60.

8. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kars'ta doğdum.1997 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesini 2003 yılında bitirdim. 2004-2009 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniğinde Dahiliye Asistanı olarak çalıştım. ÖSYM tarafından yapılan Yan Dal Uzmanlık sınavında kazandığım Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde halen yan dal asistanı olarak çalışmaktayım.

Dr. Abbas Ali TAM