



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI ANABİLİM DALI

ÖTİROİD NODÜLER GUATR VE BASEDOW-GRAVES
HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN DİFERANSİYE TİROİD
KANSERLERİNİN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHI ANABİLİM DALI

**ÖTİROİD NODÜLER GUATR VE BASEDOW-GRAVES HASTALIĞI
ZEMİNİNDE GELİŞEN DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	1
II. İÇİNDEKİLER	2
III. TABLOLAR	3
IV. KISALTMALAR	4
V. ÖZET	5
VI. ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
1. Basedow Graves Hastalığı	9
2. Papiller tiroid karsinomu	14
3. MATERYAL VE METOT	25
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
5. BULGULAR	27
6. TARTIŞMA	38
7. SONUÇ	43
8. KAYNAKLAR	44

III. TABLOLAR

- Tablo 1 : ATA 2015'e göre sonografik özellikler ve İİAB önerileri
- Tablo 2 : Tiroid İİAB'de Bethesda kriterlerine göre malignite oranı
- Tablo 3 : PTK ATA risk sınıflaması
- Tablo 4 : Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM sınıflaması
- Tablo 5 : Diferansiye tiroid kanserlerinde evreleme
- Tablo 6 : Hastaların klinik bulguları
- Tablo 7 : Hastaların İİAB sonuçları ve oranları
- Tablo 8 : Tümör alt tiplerinin oranları
- Tablo 9 : Her iki gruptaki hastaların histopatolojik özellikleri
- Tablo 10 : Hastaların komplikasyon oranları
- Tablo 11 : Hastaların TNM evrelemesi ve RAİ alımına göre karşılaştırılması
- Tablo 12 : Hastaların nüks ve uzak organ metastaz oranları
- Tablo 13 : Nüks ilişkili faktörler (tek değişkenli analiz sonuçları)
- Tablo 14 : Nüks ilişkili faktörler (çok değişkenli analiz sonuçları)
- Tablo 15 : Basedow Graves hastaların klinik bulguları

IV. KISALTMALAR

anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
anti-Tg	: Tiroglobulin Antikoru
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği
BGH	: Basedow-Graves Hastalığı
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MMI	: Metimazol
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
PMK	: Papiller Mikrokarsinom
PTU	: Propiltiurasil
RAİ-A	: Radyoaktif İyot Ablasyon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü
TRAb	: Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü Antikoru

V. ÖZET

Ötiroid Nodüler Guatr ve Basedow-Graves Hastalığı Zemininde Gelişen Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Giriş: Basedow-Graves hastalığı (BGH) ile papiller tiroid kanseri (PTK) birlikte görülebilmektedir. Bu birliktelik araştırılmasına rağmen net bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmanın amacı BGH eşlik eden ve etmeyen PTK olgularının klinik ve patolojik özellikleri ile nüks oranlarının karşılaştırılmasıdır.

Metot: Ocak 2014 ile Haziran 2023 tarihleri arasında toplam 995 hastaya PTK nedeniyle tiroidektomi uygulandı ve bu hastaların 59'unda (%5,9) PTK ile birlikte BGH vardı. BGH zemininde gelişen ve ötiroid nodüler guatr zemininde gelişen PTK hastaları sırasıyla grup 1 (n=59) ve grup 2 (n=936) olarak sınıflandırıldı. Demografik veriler, klinikopatolojik özellikler ve nüks oranları karşılaştırıldı

Bulgular: Demografik veriler her iki grupta beznerdi. Papiller mikrokanser oranı grup 1'de (%84,7) grup 2'ye (%43,4) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001). Tümör boyutları grup 1'de daha küçüktü (p=0.001). Grup 1'de lenfatik invazyon (%5,1'e %18,4; p=0,009), lenf nodu metastazı (%0'a %17,2; p=0,001) ve multisentrisite (%25,4'e %47,2; p=0,001) oranları daha düşük bulundu. Takip süresince grup 1'de hiçbir hastada lokal nüks ve uzak metastaz saptanmazken, grup 2'de lokal nüks ve uzak metastaz oranları sırasıyla %3,3 ve %1,3 olup aralarında fark yoktu (p=0,25 ve p=1). BGH nedeniyle tiroidektomi uygulanan hastalarda ileri yaş ve nodül varlığı ile artmış PTK oranı arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,001).

Sonuç: Bu çalışmada BGH ile eş zamanlı saptanan PTK olgularında, BGH olmayanlara göre daha agresif histopatolojik özellikler ve takipte daha yüksek nüks oranı saptanmadı. BGH hastalarında ileri yaş ve tiroid nodülü varlığında PTK saptanma oranının anlamlı olarak arttığı görüldü.

VI. ABSTRACT

Comparison of Clinical and Histopathological Features of Differentiated Thyroid Cancers Developing on the Background of Euthyroid Nodular Goiter and Basedow-Graves Disease

Aim: Basedow-Graves disease (BGD) and papillary thyroid cancer (PTC) may co-exist. Although this association has been investigated for a long time, a clear relationship has not been identified. The aim of this study is to compare the clinical and pathological features and recurrence rates of PTC cases with and without BGD.

Method: A total of 995 patients underwent thyroidectomy for PTC between January 2014 and June 2023 and 59 (5.9%) of these patients had BGD coexistent with PTC. The PTC patients developing on the basis of BGH and euthyroid nodular goiter were classified as group 1 (n = 59) and group 2 (n = 936), respectively. The demographic data, clinicopathological features and recurrence rates were compared.

Results: Demographic data showed no significant difference. Papillary microcarcinoma was 84.7% vs 43.4% in group 1 vs group 2 (p=0.001). The tumor size was smaller in group 1 (p=0.001). In group 1 and group 2, the rate of lymphatic invasion, lymph node metastasis, and multicentricity were 5,1% vs 18.4%, 0% vs 17.2%, and 25.4% vs 47.2%, respectively (p=0.001, p=0.009 and 0.001). The recurrence and distant metastasis rates were higher in group 1 vs group 2, but the difference was not significant (3.3% vs 0%, p=0.25 and 1.3% vs 0%, p=1, respectively).

Conclusion: The present study failed to show significant aggressive histopathological features associated with PTC coexistent with BGD. Older age and coexistent thyroid nodules in BGD were significantly associated with the increased rate of PTC.

1.GİRİŞ

Basedow-Graves Hastalığı (BGH), otoimmün bir tiroid hastalığıdır ve hipertiroidizmin en sık nedeni olarak kabul edilir. Tiroid bezi ile ilgili semptom ve bulguların yanı sıra tiroid dışı dokularda dermati, oftalmopati ve akropati gibi lezyonlara yol açar (1). Güçlü ailesel geçişe sahiptir ve daha sıklıkla 20-60 yaş arasında tanı almaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha sık görülmektedir (2).

BGH'de hipertiroidinin sebebi tiroid stimulan immunglobülinlerdir. Patogenezin temeli B lenfositleri tarafından tiroisitler üzerinde bulunan tiroid stimulan hormon reseptörüne (TSH-R) karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TRAb) TSH benzeri etki oluşturmasıdır (3, 4).

Bazı hastalarda BGH birden fazla organ tutulumuyla seyreden poliglandüler otoimmün sendroma dahil olabilir. Pernisiyöz anemi, vitiligo, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün adrenal yetersizlik, sistemik sklerozis, myastenia gravis, Sjögren sendromu, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarla ilişkili olabilir (5).

Papiller tiroid kanseri (PTK) diferansiye tiroid karsinomlarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Çocuk ve yetişkinlerde en sık görülen tiroid kanseridir. Çocukluk ya da gençlik döneminde radyasyon maruziyeti, yetersiz iyot alımı, aile öyküsü, bazı kalıtsal sendromlar (MEN sendromu, Cowden sendromu), hormonal faktörler PTK için risk faktörü olarak görülmektedir (6). Yapılan bazı çalışmalarda karsinogenez mekanizmasına ilişkin mevcut hipotezler, tiroid uyarıcı antikorların bağlanmasıyla aktive edilen yolaklar etrafında toplanmaktadır. Bu yolakların invazyonu ve anjiyogenezi uyardığı ayrıca insülin benzeri büyüme faktörlerini de aktive ederek kanser oluşumunu tetiklediği ileri sürülmektedir (7, 8).

BGH ile tiroid kanserleri birliktelik gösterebilmektedir. BGH ile en sık birliktelik gösteren malignite papiller tiroid karsinomudur. Literatürdeki serilerde malignite insidansı %2-47,5 arasında değişmektedir (9, 10). BGH'ye eşlik eden tiroid karsinomlarında patogenez tam olarak anlaşılmamıştır. BGH gelişmesinde patogenezin temelinde bulunan, tiroisitler üzerinde TSH benzeri etki yaparak onların proliferere

olmalarına ve aktivitelerini artırmalarına neden olan TRAb'ların, kanser gelişimini de tetiklediği yönünde görüşler mevcuttur (11). Bu görüşlerin ana dayanağı olarak, TRAb'lerin tümörün büyümesine yol açması, invazyon yeteneğini artırması ve anjiyogenezi uyarması ileri sürülmektedir (12).

Geçmişte hipertiroidizmin; TSH'ı baskılaması sebebiyle kanser oluşumuna karşı koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülüyordu ancak yapılan çalışmalarda BGH ve tiroid karsinomlarının birliktelik gösterdiği ortaya konuldu (13). Bu durum aşikar bir klinik tablo ile seyredebileceği gibi rastlantısal olarak da saptanabilir. Önceden BGH'nin eşlik ettiği tiroid kanserlerinin daha agresif seyrettiği düşünülse de günümüzde yapılan çalışmalarda bu ikisi arasında bir ilişki saptanamamıştır (14).

Bu çalışmada BGH zemininde ve multinodüler guatr zemininde gelişen papiller tiroid kanseri olgularının klinik ve histopatolojik verileri değerlendirilerek, BGH ile papiller tiroid karsinom arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Graves Hastalığı

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Basedow Graves Hastalığı (BGH) tiroid foliküler hücrelerindeki tirotropin reseptörlerine (tiroid uyarıcı hormon reseptörü –TSHR) karşı antikorların uyarılmasıyla meydana gelen, hipertiroidi ve diffüz guatr ile karakterize çoklu organ tutulumu olan bir otoimmün hastalıktır. Hastalarda karakteristik olarak Graves Oftalmopatisi ve daha az sıklıkla pretibial miksödem bulunabilir. Tanı için bütün bu öğelerin beraber bulunmasına gerek yoktur. Hipertiroidinin yanında oftalmopati ya da diğer bulguların olması tanı için yeterli olabilir. BGH, iyot yeterli bölgelerde klinikte en sık karşılaşılan hipertiroidi nedenidir. Yıllık insidans 14-50/100.000'dir (15). Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, kadınlarda daha sık görülür. Kadınlarda erkeklerden beş kat daha fazla görülür. Genellikle 20-60 yaş aralığında ortaya çıkmasına rağmen her yaşta görülebilir (2).

Hastalığı ilk defa 1835 yılında Dublin Meath Hastanesi'nde çalışan Dr. Robert James Graves, hastalarında guatr ve çarpıntı içeren bulgu kombinasyonundan bahsederek tanımlamıştır. Almanya'da Dr. Karl Adolph von Basedow 5 yıl sonra benzer semptomlara sahip hastaları tanımladı ve bu hastalığı "Basedow's Hastalığı" olarak adlandırdı. Bu nedenle, BGH genellikle Avrupa'da Basedow hastalığı olarak da anılır. Hastalık resmi olarak 1862'de Fransız Akademisi'nin toplantılarında Graves'in adını almıştır (16, 17).

2.1.2 Patogenezi

BGH'de tiroid epitel hücreleri üzerinde eksprese olan TSHR majör otoantijendir. TSHR, 7 transmembran parçacıklı, sinyal iletiminde siklik adenzin monofosfat (c-AMP) ve fosfotidilinositol yolunu kullanan G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir (18). Tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından bu reseptör aracılığıyla tiroid bezi büyümesi, tiroid hormon üretimini ve sekresyonu düzenlenir.

İmmüntoleransta azalma ile birlikte genetik yatkınlığın TSHR'nin bağışıklık sistemine antijen olarak sunulmasına neden olduğu düşünülmektedir (19, 20).

BGH'nin otoimmün bir hastalık olduğu bilindiği halde etiyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Otoimmünitenin tetiklenmesi ile birlikte tiroid bezi genellikle büyür. Tiroid bezinin histolojisinde hücre içi kolloid damlacıkları, foliküler hiperplazi, hücrelerde testere-tarak benzeri görünüm, multifokal yama biçiminde lenfoid infiltrasyonları izlenir. İntratiroidal T lenfositleri baskın olmakla birlikte çok sayıda B lenfositleri bulunabilir (21).

2.1.3 Epidemiyoloji

BGH her yaş ve cinsiyette görülmekle birlikte 20-60 yaş arasında daha sık görülmektedir. Hastalığın yaşam boyu gelişim riski kadınlarda %3, erkeklerde %0,5'tir, yani kadınlarda BGH gelişme riski erkeklere göre 6 kat daha yüksektir. Yıllık insidansı 14-50/100 000'dir. İyot fazlalığı olan bölgelerde daha sık görülmektedir. İlkbahar ve sonbahar aylarında görülme sıklığı artar (22).

2.1.4 Etiyoloji

Genetik yatkınlık: Hastalığın ailesel olarak geçiş göstermesi, kadınlarda daha sık görülmesi, monozigotik ikizlerde konkordans göstermesi, otoimmün hastalıklarda sık görülen CTLA-4, HLA-DRB1*08 ve DRB3*0202 gibi genlerin görülmesi genetik yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir (23, 24).

Cinsiyet: BGH kadınlarda daha sık görülür. Kadınlarda östrojen ve X kromozomu inaktivasyonu bağışıklık sistemini değiştirir ve BGH oluşumuna katkıda bulunur (25).

Enfeksiyon: Deney hayvanlarında viral enfeksiyon ile otoimmün tiroiditin indüklenebildiği gösterilmiştir. Ancak ikisi arasında direk bir bağlantı net olarak söylenememiştir (26).

Sigara: Sigara kullanımı BGH ve Graves oftalmopatisi (GO) için risk faktörüdür. Sigara kullanıcılarında BGH gelişme riski normal topluma göre iki kat daha fazladır. Ancak yarattığı iritasyon dışında mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir (27).

Gebelik: Gebelik esnasında immunsupresyon olduğundan BGH gebelikte düzelme eğilimindedir. Postpartum dönemde immün reaktivasyon gelişmesiyle birlikte BGH sıklığı artar (28).

2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular

BGH'de en sık tirotoksikoza bağlı semptomlar olmakla beraber diffüz guatr, oftalmopati ve dermatopati ile ilgili semptom ve bulgular da görülmektedir. Klinik semptomlar tirotoksikozun şiddeti, hastalığı süresi, tiroid hormon düzeyleri ve hastanın yaşına göre değişkenlik gösterebilir. Tiroid bezi genellikle hafif ve orta derecede diffüz olarak büyümüştür (29). Uzun süreli Graves varlığında nodüller gelişebilir, bu durum toksik nodüler guatr ile tanıda karışabilir. Tiroid nodüllerinin varlığında artmış tiroid kanseri riski vardır (30). Graves'li hastalarda oksijen ihtiyacının ve kardiyak kontraktilitenin artması ile kalp debisinde artış meydana gelir. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişler ve periferik vasküler direnç azalır. İştah artmasına rağmen artmış ısı üretimi ve bağırsak motilitesindeki artış nedeniyle oluşan diyare ve malabsorbsiyon sonucunda kilo kaybı yaygındır. Ellerde titreme ve dilde fasikülasyonlar görülür. Ajitasyon, anksiyete ve depresyon görülebilir. Cilt artan kan akımı nedeniyle sıcaktır, terleme artar ve tırnaklarda yumuşama ve saçta incelme meydana gelir. (31, 32).

BGH'lerin %20-25'inde hastalığın başlangıcında Graves oftalmopatisi mevcutken, yaklaşık 5 yıl içinde bu oran %50'ye kadar artmaktadır. Oftalmopati görülme sıklığı kadınlarda 14/100.000/yıl, erkeklerde 3/100.000/yıl olarak tespit edilmiştir. Olguların %30'unda aile hikayesi mevcuttur. Graves hastalığı erişkinlerde tek taraflı ya da bilateral ekzoftalminin en sık sebebidir. Oftalmopati, ekstra oküler kasların ve orbital bağ dokusunun iltihaplanması ile karakterizedir. Oftalmopatinin şiddetine bağlı olarak göz kapağında retraksiyon, periorbital ödem, ekzoftalmi, göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kemozis, korneada enfeksiyon ve ülserler, optik nöropati, papillada ödem oluşabilir (33). BGH'ye bağlı infiltratif dermatopati (pretibial miksödem) sıklıkla tibianın

anterior ve lateralinde yerleşik gode bırakmayan, portakal kabuğu benzeri, pembe veya mor renkli endüre bir lezyondur. BGH'lerin yaklaşık %1-5'inde görülmektedir (34).

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Graves oftalmopatisi, guatr ve hipertiroidibirlikteliği BGH tanısını koymak için yeterlidir. Laboratuvar testlerinde TSH baskılı, T3 ve T4 artmış saptanır. Suprese TSH ile referans aralığında serbest T4 veya serbest T3 seviyesi olarak tanımlanan subklinik hipertiroidizm de görülebilir. Graves hastalarının çoğunda tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve tiroglobulin antikoru (anti-Tg) yüksek saptanır. Ancak bazı otoimmün tiroid hastalıklarında ve sağlıklı kişilerde de pozitiflik görülebileceğinden klinik şüphe durumlarında yarar sağlamaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları net olmayan hipertiroidi hastalarında etiyojisi belirlemek amacıyla BGH'ye özgü olan TRAb ölçümü kullanılabilir. TRAb pozitifliği Graves hastalığı tanısında %97-99 oranında sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan TRAB pozitifliğinde Graves hastalığını düşünölmelidir (35).

Hipertiroidi tanısının laboratuvar olarak tespit edilmesinden sonra etiyojisini belirlemek amacıyla yapılacak tanısal testlerinin başında tiroid sintigrafisi ve RAİ tutulumu gelmektedir. BGH'de sintigrafide diffüz bir tutulum, homojen ya da hafif heterojen bir görünüm mevcuttur. RAİ tutulumu ise BGH'de artmıştır. Tiroid USG'de ise genelde tiroid boyutları artmış, kanlanması artmıştır, hafif-orta derecede ekojenite göstermektedir. Milimetrik nodüller daha sık olmakla beraber büyük nodüller de izlenebilir (35).

2.1.7 Tedavi

Graves hastalığı için antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ablasyon (RAİ-A) ve tiroidektomi dahil olmak üzere üç tedavi seçeneği mevcuttur. Tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak ve tiroid hormon üretimini azaltmaktır. Her tedavi seçeneğinin avantaj ve dezavantajları olmakla beraber hastaların klinik durumuna göre bu yöntemlerden uygun olanı seçilebilir (22).

Medikal Tedavi

Thionamid grubu ilaçlar: Bu grupta metimazol (MMI), propiltiourasil (PTU) ve karbimazol bulunmaktadır. Etki mekanizmaları tiroid peroksidazı (TPO) inhibe ederek tiroid hormon sentezini bloke etmektedir. Karbimazol in-vivo MMI'ya dönüşerek etkisini gösterir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. PTU, MMI aksine periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü de azaltır. PTU, bu ilave etkisi sayesinde, ağır tirotoksik bulgularının daha çabuk düzelmesini sağlayabilir. Propiltiourasil yarı ömrü MMI'ya göre çok daha kısadır (MMI yarı ömrü 6 saat, PTU yarı ömrü 90 dakika). PTU gebelikte veya gebelik planlayıp tedavinin bitmesini bekleyecek zamanı olmayan hastalarda veya tirotoksik krizde seçilmesi gereken ilaçtır. Antitiroid ilaç (ATİ) dozları hastalık şiddetine göre düzenlenir. Tedaviye başladıktan 3-4 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri ve klinik belirtiler değerlendirilir. Serbest T4 düzeylerine göre doz ayarlaması yapılır. İlaçların günlük idame dozları MMI için 2-10 mg, PTU için 50-100 mg'dır. Tionamid tedavisinde hedef, 3 ila 8 hafta içinde ötiroidizmi sağlamaktır. ATİ sonrası döküntü, ürtiker, ateş ve artralji en sık görülen yan etkilerdir (%1-5). Bu etkiler spontan olarak düzelebilmekle beraber, ilaç değişikliği yapıldıktan sonra da düzelebilir. Hepatit, SLE benzeri sendrom ve en önemlisi agranülositoz (%1'den az) nadir görülen fakat majör yan etkilerdir. Bu yan etkilerin görülmesi ATİ hemen kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. ATİ ile tedavi ortalama 12-24 aydır. TRAb negatifleşene kadar tedavi devam edilmelidir (35, 36).

Beta-blokerler: Antitiroid ilaçların etkilerini göstermelerinden önceki dönemde anksiyete, çarpıntı, sıcak, intoleransı ve titreme gibi adrenerjik semptomları kontrol etmede faydalı olabilirler. Propranolol veya kardiyoselektif beta blokerler bu amaçla kullanılabilirler (36).

Radyoaktif iyot ablasyon tedavisi (RAİ-A): Amerika'da primer tedavi tercihi olan RAİ, BGH tedavisinde uzun yıllardır başarı ile kullanılan bir ablatif yöntemdir. Cerrahi istemeyen, cerrahinin yüksek riskli olduğu olgular veya diğer tedavilere rağmen nüks gelişen olgularda uygulanabilir. Bu tedavi hamilelikte ve emziren kadınlarda

kontrendikedir. Tedavide I-131 izotopu kapsül ya da su içerisinde verilerek intestinal sistemden emilmesi sağlanır ve tiroid dokusunda birikir. Burada yaydığı ışınlar ile tiroid dokusunda inflamasyon, fibrozis ve nekroza sebep olur. Tiroid dokusundaki harabiyet nedeniyle hazırhalde bulunan tiroid hormonlarının kana karışması sonucunda kısa süreli hipertiroidi atağı görülebilir. Yaşlı ve kardiyak hastalığı bulunan hastalarda hipertiroidi belirtilerinin artmasına ve kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Bu tür hastalar tedavi öncesi ATİ ile ötiroid hale getirilmelidir. Yine ilk haftada boğaz ağrısı ve şişliğe neden olan akut tiroidit ortaya çıkabilir. Tedavide antienflamatuvar ilaçlar ve gerekirse kortikosteroid verilebilir (35,36). Ciddi oftalmopatisi olan hastalarda RAİ tedavisi oftalmopatiyi kötüleştirmektedir. Bu hastalarda RAİ kullanılmaması, hafif ve orta derece oftalmopatisi olan hastalarda ise glukokortikoidler eşliğinde kullanılması önerilmektedir (37).

Cerrahi tedavi: Hipertiroidi tedavisinde ablatif tedavi kararı verildikten sonra RAI ve cerrahi arasında bir seçim yapılır. Büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtisi, kanser kuşkusu, eşlik eden tiroid kanseri, ATİ yan etkisi, RAİ-A tedavisinin reddedilmesi, erken dönemde gebelik beklentisi ve ciddi oftalmopatisi olan hastalar cerrahi seçimi için uygundur. Cerrahi öncesi hastalar ötiroid hale getirilir ve mutlaka beta bolker tedavisi eklenir. Cerrahi sonrası hızlı ve etkili biçimde tirotoksikoz tedavi edilmiş olur. Tiroidektomi sonrası geride bakiye doku kalması durumunda hastalık nüks edeceğinden, tercih edilecek ameliyat şekli total tiroidektomidir. Ameliyat sonrası ve ameliyat esnasında kanama, laryngeal ödem, geçici veya kalıcı hşpoparatiroidi, rekürren laryngeal sinir kesisi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar genellikle cerrahi teknikle ilgilidir ve tecrübeli cerrahların elinde komplikasyon oranları oldukça düşüktür (<%1). ATİ'ler ve beta blokerlar ameliyat sonrası dönemde kesilmeli ve hastaya günde 1,2- 1,6 mcg/kg dozunda levotiroksin (LT4) başlanmalıdır. Ameliyatı takip eden 6-8 haftada TSH ve T4 düzeylerine bakılarak doz ayarlaması yapılmalıdır. (35, 22)

2.2. Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri (PTK) en sık görülen tiroid kanseridir. Tiroid kanser olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur. Çocuklarda ergenlerde ve radyasyona maruz kalanlarda en sık görülen tiroid kanseri tipidir. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülür. Ortalama 40-50 yaş aralığında ortaya çıkar ve uygun tedavi sonrası prognozu en iyi olan tiroid kanseridir (38). Mortalite oranları %10'un altındadır. PTK hem tiroid içinde hem de tiroid kapsülünü aşabilen bir tümördür. Tanı anında boyun lenf nodlarına veya mediasten lenf nodlarına invazyon yapabilir. Genellikle lenfatik yolla yayılmasına rağmen nadir olsa da tanı esnasında akciğer ve kemik metastazı olmak üzere hematogen yayılım da yapabilir. Hastaların yaklaşık yarısında tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttur. Tümörün boyutu, isthmusta ya da her iki lobda bulunması lenf nodu invazyonu ve invazyonun bilateral olma ihtimalini artırır (39).

2.2.1 Etiyoloji

Tümör etiyojisinde çocuk ve gençlik döneminde boyun bölgesine alınan eksternal ışınlama büyük rol oynamaktadır. Günümüzde görülen tiroid kanserlerinin yaklaşık %10'unda radyasyona maruziyet mevcuttur (40). Yapılan çalışmalarda doz cevap ilişkisine göre en az 10 cGy ve en üst 150 cGy doz aralığı eksternal radyasyon ile tiroid kanseri arasında ilişki bulunmuştur (41).

RET geni (REarranged during Ttransfection) tirozin kinazı (TK) kodlar. RET/PTC onkogenlerinin kromozomal translokasyon ile yeni yeniden düzenlenmesinin PTK oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Genetik geçişli ailesel hastalıklardan Gardner Sendromu, Cowden hastalığı, familial adenomatöz polipozis, papiller renal neoplazi ve familial nonmeduller tiroid karsinomu gibi kalıtsal bazı hastalıkların PTK ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir (42).

TSH, büyüme faktörleri ve bazı hormonlar tiroid bezinin büyümesini sağlamaktadır. Uzun süreli TSH uyarısının bazı hayvan deneylerinde tiroid kanseri meydana getirdiği gösterilmiş olmasına rağmen, bu durum insanlarda ortaya konulamamıştır (43).

İyot eksikliği TSH salgısını arttırarak kronik stimülasyon ile tiroid hiperplazisine ve karsinomatöz değişikliklere yol açarak tiroid kanseri için risk faktörü oluşturabilir. İyot alımının az olduğu bölgelerde foliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri daha sık görülürken, iyot tüketiminin fazla olduğu bölgelerde ise PTK daha sık görülmektedir (44).

Benign tiroid nodülleri tiroid kanseri için risk faktörü olabilir. Toplumda yaklaşık %4 oranında tiroid nodülü mevcuttur ve kadınlarda 4 kat daha fazladır. Bu nodülleri %5 oranında maligniteye dönüştüğü gösterilmiştir. Geçmişte BGH'de tiroid kanseri oranlarının arttığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, son yıllarda çıkan bazı yayınlarda BGH'nin uyardığı humoral immün yanıtın tiroid kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (45).

2.2.2 Tanı

Klinik bulgular ve fizik muayene: PTK hastaları genellikle ötrioiddir ve boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitle ile başvururlar. Disfaji, dispne ve ses kısıklığı genellikle ileri evre invaziv hastalıkta görülür. Bazen hastalar sadece servikal bölgede lenf nodu invazyonu ile de başvurabilirler. Fizik muayenede saptanan sert ve düzensiz nodül, nodül çapının hızlı büyümesi ve nodülün bulunduğu tarafta büyümüş lenf nodu olması malignite şüphesi oluşturmaktadır.

Ultrasonografi (USG): PTK'de hastaların tanı anında ortalama %20-50'sinde mikroskobik veya klinik servikal lenf nodu metastazı vardır. Tüm hastalar cerrahi öncesi metastatik servikal lenf nodlarını araştırmaya yönelik boyun USG ile incelenmelidir. Tiroid USG, palpasyonda ele gelenin gerçek bir nodül olup olmadığını, nodülün boyutlarını, yerleşimini, benign veya şüpheli özelliklerini, nodülün kompozisyonunu, servikal lenf nodlarının varlığını değerlendirir. Bir tiroid nodülünü USG'de değerlendirirken, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu (üç boyutlu), eko yapısı

(solid, kistik, kompleks), nodül şekli, görüntü özellikleri (ekojenite, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstratiroidal yayılım varlığı), lenfadenopati (LAP) varlığı tek tek değerlendirilmelidir (35).

Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Yakalama (RAIU) Testi: Tiroid sintigrafisi lezyonun yeri ve fizyolojisi hakkında bilgi verdiği için çoğu tiroid hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiroid kanserlerinin metastazlarının saptanması ve tedavisinde ise I-131 kullanılmaktadır. Nodüler yapılar sintigrafide sıcak (hiperaktif), soğuk (hipoaktif) veya ılık (normoaktif) olarak sınıflandırılır. Tiroid nodüllerinin %5'i sıcak, %85'i soğuktur. Sıcak nodüllerin kanser olma olasılığı %1 iken soğuk nodüllerin riski %10-25'tir. (35, 46).

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Tiroid nodülü saptanması durumunda, bu nodülün benign ya da malign ayrımının yapılması çok önemlidir. Bu durumu ortaya koyabilecek en uygun, ucuz ve güvenilir yöntem TİİAB'dir. Amerikan tiroid birliğinin (ATA) 2015 yılında yayınladığı İİAB endikasyonları Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de ise İİAB sonuçlarının Bethesda kriterlerine göre malignite sınıflaması ve yaklaşımlar gösterilmiştir.

Sonografik patern	US özellikleri	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltratif, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına yayılımın kanıtı	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hipoekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	>2 cm yapılabilir, İİAB yapılmadan izlem yapılabilir

Benign	Pür kistik nodüller (solid komponent içermeyen)	Biyopsi gereksiz
---------------	---	------------------

Tablo 2: Tiroid İİAB’de Bethesda kriterlerine göre malignite oranı (47)

Bethesda Sınıflaması	Malignite Yüzdesi	Yapılması önerilen
1-Non diagnostik	1-4	İİAB tekrarlanması
2- Benign	0-3	Takip
3- Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarlanması veya lobektomi
4- Foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi	15-30	Lobektomi
5- Malignite şüphesi	60-75	Cerrahın tercihine göre lobektomi ya da total tiroidektomi
6- Kesin malignite	97-99	Total tiroidektomi

2.2.3 Histopatolojik Özellikler

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK), epitel kaynaklı foliküler hücre farklılaşması ile giden ve çoğunlukla invaziv bir tümördür. Makroskopik incelemede lezyonların çoğunun gri-beyaz görünümde, düzensiz sınırlı, hatta çevre dokulara yapışık şekilde görülür. Nükleus, iri belirgin bir nükleolus ile onun etrafını saran geniş ve berrak nükleoplazmanın oluşturduğu buzlu cam görünümündedir. Psammon cisimcikleri PTK'nın yaklaşık yarısında bulunan ışık mikroskopunda görünen yuvarlak kalsifikasyonlardır (48).

2.2.4 Patolojik Alt Tipler

Enkapsüle varyant: PTK'ların yaklaşık %10'unda görülür ve bu alt tipte tümörün etrafını saran düzgün sınırlı fibröz bir kapsül vardır. İyi prognozludur.

Foliküler varyant: Mikroskopik incelemede foliküler neoplazm gibi görünürler. Papiller kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve genellikle kapsülsüzdür. Prognozu PTK'ya benzer ancak diffüz ve multinodüler foliküler varyantta daha daha agresif seyrettiği gösterilmiştir.

Onkositik varyant: Onkositik hücre özelliklerine sahip, invazyon yapabilen kapsüllü tümörlerdir.

Diffüz sklerozan varyant: PTK'ların yaklaşık %6'sını oluşturur ve genellikle gençlerde görülür. Tiroidin diffüz tutulumu ile karakterizedirler ve tipik olarak her iki lob da tutulur. Sıklıkla eşlik eden kronik lenfositik tiroidit mevcuttur. Hastaların büyük bölümünde lenf nodu ve akciğer metastazı bulunmaktadır.

Yüksek silenderik: PTK'ların yaklaşık %10'unu oluşturur. Genellikle 50 yaş üzerinde hastalarda görülür ve tümör boyunun eninden 2-3 kat fazla olması ile diğer tiplerden ayrılır. P53 mutasyonu sıklıkla görülür. Tümör boyutu klasik PTK'ya göre daha büyüktür. Ekstratiroidal uzanım, vasküler invazyon, kapsül invazyonunun sık olması nedeniyle daha agresif seyirlidir ve mortalite oranları daha yüksektir.

Kolumnar hücreli varyant: Oldukça nadir görülürler. Hızlı büyümelerinin yanı sıra yüksek oranda lenf nodu metastazı ve lokal invazyon yaparlar. RAİ tedavisinde yanıtları kötüdür. Kapsüllü olduğu zaman daha iyi prognoza sahiptir. Metastatik adenokarsinomlarla karışabilir.

Solid trabeküler varyant: Radyasyona maruz kalmış çocuklarda görülür. Hastaların 1/3'ünde vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım mevcuttur.

Kribriiform varyant: Genç kadınlarda daha sık rastlanır. Genellikle multifokaldir ve ailesel adenomatöz polipoziste ve Gardner sendromunda görülmektedir.

Berrak hücreli varyant: Hücrelerin çoğu berrak hücre tipindedir. Bu alt tipin yaptığı metastazlarda primerin kaynağın tiroid olduğunu saptamak histolojik olarak çok zordur. (49, 50, 51).

2.2.5. Prognoz Değerlendirme Sistemleri

Tiroid kanserlerinin en sık görüleni PTK'dır. Prognoz klinik ve histopatolojik özellikler dikkate alınarak değerlendirilir. Genel olarak PTK hastalarında 10 yıllık sağ kalım %95'in üzerindedir ve kür şansı çok yüksektir. Tanı anında tümörün evresi, hastanın yaşı ve uygulanan tedavi yöntemi prognozun değerlendirilmesinde kullanılan en önemli faktörlerdir. PTK'da hastalığın prognozunu belirlemek için hastaların yüksek ve düşük risk grupları oluşturmak için farklı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. En sık kullanılan skorlama sistemleri AMES (yaş, uzak metastaz, uzanım, büyüklük), AGES (yaş, grade, uzanım, büyüklük) ve MACIS (uzak metastaz, yaş, rezeksiyonun tamlığı, lokal invazyon, büyüklük)'tir.

AMES: Yaş (Age), uzak metastaz (Metastases), tiroid dışı yayılım (Extrathyroid Extension) , tümör boyutu (Size).

Lahey klinikte Cady ve arkadaşları tarafından 1988 yılında hasta sonuçlarının değerlendirilmesiyle papiller tiroid kanserlerinin prognozunu ve ölüm riski belirlenmeye çalışılmıştır (52).

AGES: Yaş (Age), tümörün histolojik derecesi (Grade), tümörün yaygınlığı (Extrathyroid Extension) , tümör boyutu (Size).

Hay ve arkadaşları 1987 yılında Mayo klinik'te 16 prognostik faktörün analizleri sonucu dört faktörün istatistiksel olarak kötü prognozu göstermede bağımsız olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur (53).

MACIS: Metastaz (Metastases), yaş (Age), ilk ameliyata küratif rezeksiyon (Completeness of resection), invazyon (Invasion), tümör boyutu (Size).

AGES skorlama sisteminin postoperatif hastalarda kullanılan modifiye bir şeklidir. Bu skorlama sisteminde ek olarak rezeksiyon yeterliğinin de bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (54).

2.2.6. Prognozu Etkileyen Faktörler

PTK'larda en önemli prognostik faktörlerden biri yaştır. Yaşı 55'ten fazla olanlar, 55'ten az olanlara kıyasla daha kötü seyirlidir. Genç hastalar tedaviye iyi yanıt verirken yaşlılarda kanser daha agresif seyreder ve tanı anında genellikle uzak metastaz vardır. Cinsiyet bağımsız bir risk faktörüdür ve erkekler kadınlarla kıyaslandığında daha yüksek rekürrens ve mortalite oranlarına sahiptir (52). Ailesinde tiroid kanseri öyküsü olanlarda kanser görülme riski daha fazladır (54). Baş ve boyun bölgesine radyasyon alanlarda hem tiroid nodülü hem de bu nodülden malignite gelişme riski artar. Radyasyon öyküsü bulunanlarda tümör boyutları daha fazla, multifokalite, lokal invazyon ve lenf nodu metastazı oranları daha yüksek olarak gözlenmiştir (55). Tümör çapı arttıkça rekürrens ve mortalite oranları artmaktadır. Mikrokarsinomlar daha iyi seyirliken, tümör boyutu arttıkça prognoz daha kötü seyretmektedir. Tümör boyutu > 2 cm olan hastalarda rekürrens oranlarının 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (56, 57). Lenf nodu metastazı, multifokalite, ekstratiroidal uzanım, uzak metastaz ve agresif özellikteki yüksek silindirik, kolumnar ve diffüz sklerozan hücreli alt tipler kötü prognoz ile ilişkilidir (58, 59). Hashimoto birlikteliği prognozu iyi etkilerken, BGH eşlik eden vakalarda ise lenf nodu metastazı, multifokalite ve uzak metastazın daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12, 14). P53 geninin somatik mutasyonları, ras geninde bulunan nokta mutasyonları ve p21 aşırı ekspresyonu sağ kalımı kötü etkilemektedir (42). Total ya da totale yakın tiroidektomi yapıldığında kanser nüksü ve kansere bağlı mortalite oranları daha düşük olarak saptanmıştır. Primer cerrahi sonrası I-131 tedavisi sağkalımı arttırmakta, mikroskopik düzeydeki metastazları yok temizleyerek rekürrens oranlarını düşürmektedir.

2.2.7 Evreleme

Prognozun belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemlerinde amaç yüksek ve düşük riskli hastaları belirlemektir. Düşük riskli hastalarda etiyojolojiye spesifik mortalite oranları %1.1 iken, riskin yüksek olduğu hastalarda bu oran %39'dur.

PTK ATA risk sınıflaması tablo 3'te gösterilmiştir (47).

Tablo 3: PTK ATA risk sınıflaması (47)	
Yüksek risk	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu
	İnkompakt tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz
	Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg yüksekliği
	Herhangi birinde en büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 odak) FTK
Orta risk	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu
	Vasküler invazyon olan PTK
	I131 tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum
	Agresif tümör histolojisi
	Klinik olarak N1 veya en büyük çapı 5 patolojik N1 Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım, BRAF V600E
Düşük risk	Lokal veya uzak metastaz yok
	Makroskopik tümörün tamamı çıkarılmış
	Çevre doku ve yapılara tümör invazyonu yok
	Agresif tümör histolojisi yok
	I-131 verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok
	Vasküler invazyon yok
	Klinik olarak N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı)
	İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK
	Kapsüler invazyonu olan <4 vasküler invazyon odağı olan iyi diferansiyeli FTK İntratiroidal, tek veya multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF V600E mutasyonlular dahil

Tiroid kanserine bağlı ölüm riskini belirlemede kullanılan bir diğer sistem ise AJCC (American Joint Committee on Cancer) onaylı TNM sistemidir. En son TNM evrelemesi AJCC 8. sürüm yayınlanmıştır. Bu evreleme, primer tümör büyüklüğü (T),

lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) gibi parametrelere göre yapılır. TNM evrelemesi tablo 4 ve tablo 5’te gösterilmiştir (47).

2.2.8. Tedavi

PTK’da primer tedavi cerrahidir. Tedavinin amacı tümör ile birlikte içerisinde bulunduğu lob ya da tiroid dokusunun tamamını, varsa etraftaki metastatik lenf nodlarını, eğer yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa cerrahi sınırlarda tümör dokusu bırakmayacak şekilde geniş bir rezeksiyon ile çıkartmaktır. Rezeksiyonun tam olmaması nüks riskini önemli ölçüde arttırdığı için servikal lenf nodlarını da kapsayacak şekilde tam bir rezeksiyon en önemli prognostik faktördür. Uygun cerrahi yöntem, TSH baskılanması ve ablasyon tedavisi ile birlikte 5 yıllık sağ kalım %95’in üzerindedir (47).

Tablo 4: Diferansiyel tiroid kanserlerinde TNM sınıflaması (47)			
Primer tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Tümöre dair kanıt yok		
T1a	Tümör ≤ 1 cm		İntratiroidal
T1b	Tümör > 1 cm fakat en büyük çapı ≤ 2 cm		Intratiroidal
T2	Tümör > 2 cm fakat en büyük çapı ≤ 4 cm		Intratiroidal
T3a	>4 cm		Intratiroidal
T3b			
T4a	Boyutu farketmeksizin tiroid kapsülünü aşmış subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren larengeal sinire uzanmış		
T4b	Tümör boyutu farketmeksizin prevertebral fasya veya karotis arteri veya mediastinal damarlar		
Nodal durum			
N0	Metastatik lenf nodu yok		
N1a	Seviye 6 (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/delfian lenf nodu) ve seviye 7 (superior mediastinal)		
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodu		
Uzak Metastaz Durumu			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		

Tablo 5: Diferansiye tiroid kanserlerinde evreleme (47)		
	45 yaş altı	45 yaş üzeri
EVRE I	Herhangi T, Herhangi N, M0	T1, N0, M0
EVRE II	Herhangi T, Herhangi N, M1	T2, N0, M0
EVRE III	---	T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
EVRE IVA		T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, N0 T4a, N1b, M0
EVRE IVB	---	T4b, Herhangi N, M0
EVRE IVC	---	Herhangi T, Herhangi N, M1

Cerrahi tedavi: Tümör boyutu 4 cm'den büyük olan veya tiroid dışı uzanımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına belirgin metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda total tiroidektomi yapılmalıdır, ayrıca santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir.

Tümör boyutu 1 cm'den büyük olan ya da 4 cm'den küçük olup tiroid dışı uzanımı olmayan, klinik olarak saptanabilen lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda total tiroidektomi yapılmalıdır. Kılavuzlarda düşük riskli PTK hastaları için lobektomi önerilmektedir ancak hastaların takiplerini aksatması, lobektomi sonrasında ömür boyu USG ile takip gerekliliği ve takiplerin total tiroidektomi sonrasında daha güvenilir ve kolay olacağı göz önüne alındığında bu hastalarda total tiroidektomi yapmak daha güvenlidir.

Tümör boyutu 1 cm'den büyük olan hastalarda kontralateral tarafın alınması için endikasyon yoksa lobektomi yeterlidir. Tek odaklı, ekstratiroidal invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı (klinik N0), baş-boyun bölgesine radyoterapi (RT) öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü olmayan hastalar lobektomi için uygundur.

Klinik olarak lenf nodu pozitifliği bulunan hastalarda total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. İleri evre tümörlerde (T3-T4) ve lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda bilateral santral lenf nodlarında negatiflik olsa bile santral boyun diseksiyonu düşünölmelidir. Ameliyat öncesi biyopsi ile kanıtlanmış lateral lenf nodu metastazı varsa terapötik lateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır (47).

RAİ Ablasyon Tedavisi

Papiller tiroid kanserlerinde ameliyat sonrası RAİ ablasyon (RAİ-A) tedavisi rutin olarak uygulanmaz. Tümörün histopatolojik özellikleri ve hastanın risk değeriendirilmesi yapıldıktan sonra karar verilir. (Tablo 3). Düşük riskli hastalar ve lobektomi uygulanan tek odaklı papiller mikrokarsinom saptanan hastalarda RAİ-A tedavisinin uygulanmasına gerek yoktur. Orta riskli hasta gruplarında agresif histopatoloji, artmış metastatik lenf nodu yükü, santral kompartman dışı lenf nodu metastazı varlığı ve ileri hasta yaş durumunda RAİ uygulanmasının sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalarda sağ kalıma olan katkısı kanıtlanmıştır ve ATA kılavuzu bu hastalarda RAİ-A tedavisini kuvvetle önermektedir.

RAİ-A tedavisine başlamadan önce cerrahi eksizyonun etkinliğini ve rezidüel hastalık varlığını değeriendirmek için hasta hipotiroid iken boyun USG, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır. Rezidüel doku ablasyonu için standart eşik 30 miliCurie (mCi) RAİ'dir. RAİ orta riskli durumlarda minimum rezidüel ablasyon dozlarında (30 mCi), ardından kötü prognoz için risk faktörleri arttığında daha yüksek dozlarda uygulanmalıdır. Yüksek riskli durumlarda mutlak yüksek doz (>100-150 mCi) RAİ önerilir. Yaygın vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, yaygın lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varsa 150-200 mCi dozları düşünölmelidir (47).

3. MATERYAL VE METOT

İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Cerrahi servisinde 1 Ocak 2014 ve 1 Temmuz 2023 tarihleri arasında PTK nedeniyle cerrahi yapılan 995 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Aynı zaman aralığında BGH tanısı ile 212 hastaya total tiroidektomi uygulandı. Tüm hastalarda ameliyat öncesi tiroid fonksiyon testleri ve boyun USG, hipertiroidi saptanan hastalarda tiroid sintigrafisi yapıldı.

Toplam 995 PTK hastasının 59'unda (%5,9) PTK'nın BGH zemininde olduğu görüldü. Eşzamanlı PTK ve BGH saptanan olgular grup 1 (n=59), ötiroid nodüler guatr zemininde saptanan PTK olguları grup 2 (n=936) olarak tanımlandı.

Tüm hastalarda demografik bulgular, klinik ve histopatolojik veriler, RAİ tedavisi, uzak metastaz varlığı, lokal nüks ve TNM evreleri retrospektif olarak incelendi.

BGH tanısı tirotoksikozun belirti ve semptomları, USG'de BGH'ye ait bulgular, artmış serbest T3 ve T4 konsantrasyonu ile azalmış TSH düzeyi ile birlikte sintigrafide tiroid bezinde yaygın tutulum görülmesi, TRAb pozitifliği dikkate alınarak konuldu.

BGH hastalarında TSH düzeyleri, oftalmopati varlığı, TRAb düzeyleri, tedavi süresi, nodül varlığı veri olarak kaydedildi.

Tüm grupta ortalama takip süresi 33 aydı.

PTK hastalarında takipte lokal nüks veya uzak metastaz Tg veya AntiTg yüksekliği ile eşzamanlı görüntüleme ile boyunda veya uzak bölgelerde yapısal tümör bulgusu saptanması olarak tanımlandı.

Bu çalışmanın esas amacı BGD zemininde veya ötiroid nodüler guatr zemininde gelişen PTK'lar arasında demografik, klinik, histopatolojik özellikler ve lokal nüks açısından fark olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla grup 1 ve grup 2 arasında belirtilen parametreler karşılaştırıldı. Ayrıca BGD'da eş zamanlı PTK saptanan ve saptanmayan hastalar arasında demografik, klinik ve histopatolojik özellikler karşılaştırıldı ve tüm PTK hastalarında nüksü etkileyen parametreler araştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin karşılaştırılması ve istatistiksel analizler için SPSS Windows 22.0 programı (IBM Corp, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farklılıklar, verilerin normal dağılım ya da normal dışı dağılımına göre student-T test ya da Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Oransal farklılıkların değerlendirilmesi için Fischers exact test veya pearson Chi-Kare testi kullanıldı. Lokal nüksü etkileyen parametreleri belirlemek için çoklu değişkenli analiz ve doğrusal regresyon analizi yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Ameliyat öncesi bulgular

Grup 1 ve 2'nin ameliyat öncesi demografik ve klinik bulguları Tablo 6 da özetlenmiştir.

Grup 1'de kadın/erkek oranları sırasıyla %84,7 ve % 15,3 olup ortalama yaş 46,44±12,46 yıl olarak saptandı. Grup 2'de ise kadın/erkek oranları sırasıyla %81,2 ve % 18,8 olup ortalama yaş 45,87±14,18 yıl olarak bulundu. İki grup arasında demografik veriler bakımından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Grup 1'de ortalama TSH düzeyi grup 2'ye göre daha düşük bulundu (1,54±2,53 mU/L'ye karşı 2,04±1,68 mU/L; $p=0,001$)(Tablo 6). Ameliyat öncesi İİAB Grup 1'de 19 (%32,2), Grup 2'de ise 861(%92,0) hastaya uygulandı ($p=0,001$).

Tablo 6: Hastaların klinik bulguları

	Grup1 (n=59)	Grup 2 (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
Yaş (yıl)	46,44±12,46	45,87±14,18	45,90±14,08	0,897 ^a
Cinsiyet (%)				0,497 ^b
Erkek	9(15,3)	176(18,8)	185(18,6)	
Kadın	50(84,7)	760(81,2)	810(81,4)	
TSH düzeyi (mU/L)	1,54±2,53	2,04±1,68	2,01±1,74	<0,001 ^a
İİAB				<0,001 ^b
Yapıldı	19(32,2)	861(92,0)	880(88,4)	
Yapılmadı	40(67,8)	75(8,0)	115(11,6)	

$p>0,05$; a: Mann-Whitney U testi, b:Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi

Ameliyat öncesi İİAB uygulanan hastaların oranı grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%92'ye karşı %32,2; $p=0,001$). Her iki gruptaki hastaların İİAB sitolojik sonuçları karşılaştırıldığında; Grup 1'de 8 (%42,1) hastada benign, 6 (%31,6) malign, 2 (%10,5) hastada malignite kuşkulu, 2 (%10,5) hastada yetersiz ve 1 (%5,3) önemi belirsiz atipi ile uyumlu sitolojik bulgular saptandı. Grup 2'de 346

(%40,2') hastada malign, 174 (%20,2) hastada malignite kuşkusunu, 159 (%18,5) hastada benign, 70 (%8,1) hastada önemi belirsiz atipi, 69 (%8) hastada foliküler neoplazi kuşkusunu ve 43 (%5) hastada ise yetersiz sitolojik bulgu gözlemlendi. İİAB sitoloji sonuçları açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0,107). Grup 2'de malign, malignite kuşkusunu ve foliküler neoplazi kuşkusunu anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların İİAB sonuçları ve oranları

	Grup1 (n=59)	Grup 2 (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
İİAB sonuç				0,107 ^c
Malign	6(31,6)	346(40,2)	352(40,0)	0,001^c
Malignite kuşkusunu	2(10,5)	174(20,2)	176(20,0)	0,003^c
Foliküler neoplazi	0(0,0)	69(8,0)	69(7,8)	0,029^c
Önemi belirsiz atipi	1(5,3)	70(8,1)	71(8,1)	0,116 ^c
Benign	8(42,1)	159(18,5)	167(19,0)	0,592 ^c
Non diagnostik	2(10,5)	43(5,0)	45(5,1)	1 ^c

p>0,05; c: Fisher kesin ki-kare testi

Ameliyat sonrası bulgular

Histopatoloji

Tüm grupta ortalama tümör çapı 14,56±12,50 mm olup, her iki grup tümör çapları bakımından karşılaştırıldığında, grup 1'de ortalama tümör çapı 5,64±3,70 mm iken, grup 2'de ortalama tümör çapı 15,13±12,64 mm olarak bulundu. Grup 1'de ortalama tümör çapının Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha küçüktü (p<0,001). Tüm hastalarda çapı 1 cm'den büyük papiller kanserlerin oranı %54,2 (n=539) iken, 456 (%45,8) hastada papiller mikrokarsinom (PMK) saptandı. Grup 1'de PMK oranı grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%84,7' ye karşı %43,4; p=0.001) (Tablo 8). Grup 2'de ise çapı 1 cm'den büyük PTK oranı %56,6 olup, bu oran grup 2'de ki %15,3 oranına göre anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,001)(Tablo 8).

Tüm grupta çapı 1 cm'den büyük PTK'ların alt tipleri incelendiğinde en sık saptanan alt tip klasik varyant PTK (%44) olup, bunu azalan oran sırasıyla foliküler varyant (%39,3), yüksek silendirik varyant (%7,2), onkositik varyant (%5,6), trabeküler

(solid) varyant (%1,7), Warthin benzeri varyant (%1,1) ve diffüz sklerozan varyant (%1,1) takip ediyordu. (Tablo 8). Grup 1 ve 2 arasında çapı 1 cm'den büyük PTK'ların alt tiplerinin görülme oranı dağılımı bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=0.54)(Tablo 8). Her iki grupta da en sık saptanan alt tipleri klasik varyant ve foliküler varyant PTK'lar oluşturuyordu. Yüksek silendirik PTK oranı grup 1'de (%22,2) grup 2'ye (%7) göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.54). Grup 2'de toplam 21 hastada trabeküler (solid) varyant (n=9), whartin benzeri varyant (n=6) ve diffüz sklerozan varyant (n=6) saptanmasına rağmen, grup 1'de bu agresif alt tip PTK'lar saptanmadı.

Tüm grupta PMK'ların büyük bölümünü (%48,5) foliküler varyant PMK oluşturuyordu (Tablo 8). Tüm grupta klasik, onkositik, yüksek silendirik, warthin benzeri ve trabeküler varyant PMK oranı sırasıyla %38,6, %7, %3,9, %1,1 ve %0,9 olarak bulundu. PMK alt tiplerine göre hastalar sınıflandırıldığında grup 1 ve 2 arasında PMK alt tip oransal dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.061). Ancak Grup 1'de onkositik varyant PMK oranı grup 2'ye göre daha yüksek bulunurken (%16'ya karşı %5,9) (p=0,015), grup 2'de foliküler varyant PMK oranı grup 1'e göre daha yüksek bulundu (%50,2'ye karşı %34)(p=0,035) (Tablo 8).

Tablo 8: Tümör alt tiplerinin oranları

	Grup 1 (n=59)	Grup 2 (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
Tümör alt tipi(%)				<0,001^a
PTK	9(15,3)	530(56,6)	539(54,2)	
PMK	50(84,7)	406(43,4)	456(45,8)	
PTK alt tipi (%)				0,540 ^b
Foliküler varyant	3(33,3)	209(39,4)	212(39,3)	0,710 ^b
Klasik varyant	4(44,4)	233(44,0)	237(44,0)	0,976 ^b
Onkositik varyant	0(0,0)	30(5,7)	30(5,6)	0,462 ^b
Yüksek silendirik	2(22,2)	37(7,0)	39(7,2)	0,08 ^b
Trabeküler(solid)	0(0,0)	9(1,7)	9(1,7)	0,693 ^b
Warthin benzeri	0(0,0)	6(1,1)	6(1,1)	0,748 ^b
Diffüz sklerozan	0(0,0)	6(1,1)	6(1,1)	0,748 ^b

PMK alt tipleri (%)				0,061 ^b
Folliküler varyant	17(34,0)	204(50,2)	221(48,5)	0,035^b
Klasik varyant	24(48,0)	152(37,4)	176(38,6)	0,166 ^b
Onkositik varyant	8(16,0)	24(5,9)	32(7,0)	0,015^b
Yüksek silenderik	1(2,0)	17(4,2)	18(3,9)	0,707 ^b
Trabeküler(solid)	0(0,0)	4(1,0)	4(0,9)	1 ^b
Warthin benzeri	0(0,0)	5(1,2)	5(1,1)	1 ^b

p>0,05; b:Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi

Tüm hastaların ve grup 1 ve 2'nin histopatolojik özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Tüm hastalarda multisentrik tümör, lenfovasküler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, tümör kapsül varlığı, tümör kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve lenf bezi metastazı oranları sırasıyla %47,2, %19,1,%17,6, %7,2,%38,4,%18, %10,4 ve lenf bezi metastazı %16,2 bulundu. Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında, grup 2'de multisentrik tümör, lenfovasküler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, tümör kapsül varlığı, tümör kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve lenf bezi metastazı oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 9). Tüm hastalarda nekroz, kalsifikasyon, perinöral invazyon, tiroid kapsül dışı invazyon ve tiroid içi yayılım oranları sırasıyla %1,1, %26,5, %4,5, %3,9 ve %10,6 olarak gözlemlendi. Nekroz, kalsifikasyon, perinöral invazyon, tiroid kapsül dışı invazyon ve tiroid içi yayılım oranları bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası dönemde tüm hastaların %22,7'sinde (n=226) geçici hipoparatiroidi ve %1,9'unda (n=18) kalıcı hipoparatiroidi saptandı. Tüm hastalarda geçici ve kalıcı VKP oranları ise sırasıyla %1,7 (n=17) ve %0,4 (n=4) olarak bulundu. Grup 1'de hastaların %30,5'inde, grup 2'de ise %22,6'sında geçici hipoparatiroidi saptandı. Grup 1'de hiçbir hastada kalıcı hipoparatiroidi saptanmazken, grup 2'de hastaların %1,8'inde kalıcı hipoparatiroidi saptandı (p=0,21). Ameliyat sonrası dönemde meydana gelen VKP açısından hastalar karşılaştırıldığında grup 1'de hiçbir hastada vokal kord paralizisi görülmezken, grup 2'de hastaların %1,8'inde geçici VKP, %0,4'ünde kalıcı VKP görüldü. Her iki grupta hipoparatiroidi ve VKP oranları istatistiksel olarak bezner bulundu (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 9: Her iki gruptaki hastaların histopatolojik özellikleri

	Grup1 (n=59)	Grup 2 (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
Tümör çapı (mm)	5,64±3,70	15,13±12,64	14,56±12,50	<0,001^a
Multisentrisite				0,001^b
Var	15(25,4)	455(48,6)	470(47,2)	
Yok	44(74,6)	481(51,4)	525(52,8)	
Nekroz				0,999
Var	0(0,0)	11(1,2)	11(1,1)	
Yok	59(100,0)	925(98,8)	984(98,9)	
Kalsifikasyon				0,420 ^b
Var	13(22,0)	251(26,8)	264(26,5)	
Yok	46(78,0)	685(73,2)	731(73,5)	
LVI				<0,001^b
Var	0(0,0)	190(20,3)	190(19,1)	
Yok	59(100,0)	746(79,7)	805(80,9)	
Lenfatik invazyon				0,009^b
Var	3(5,1)	172(18,4)	175(17,6)	
Yok	56(94,9)	764(81,6)	820(82,4)	
Vasküler invazyon				0,018^c
Var	0(0,0)	72(7,7)	72(7,2)	
Yok	59(100,0)	864(92,3)	923(92,8)	
Perinöral invazyon				0,105 ^c
Var	0(0,0)	45(4,8)	45(4,5)	
Yok	59(100,0)	891(95,2)	950(95,5)	
Tümör kapsül varlığı				0,003^b
Var	12(20,3)	370(39,5)	382(38,4)	
Yok	47(79,7)	566(60,5)	613(61,6)	
Tümör kapsül invazyonu				0,021^b
Var	4(6,8)	175(18,7)	179(18,0)	
Yok	55(93,2)	761(81,3)	816(82,0)	
Tiroid kapsül invazyonu				0,007^b
Var	0(0,0)	103(11,0)	103(10,4)	
Yok	59(100,0)	833(89,0)	892(89,6)	
Tiroid kapsül dışı invazyonu				0,163 ^c
Var	0(0,0)	39(4,2)	39(3,9)	
Yok	59(100,0)	897(95,8)	956(96,1)	
Tiroid içi yayılım				0,159 ^b
Var	3(5,1)	102(10,9)	105(10,6)	
Yok	56(94,9)	834(89,1)	890(89,4)	
Lenf nodu metastazı				0,001^b
Var	0(0,0)	161(17,2)	161(16,2)	
Yok	59(100,0)	775(82,8)	834(83,8)	

p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi

Tablo 10: Hastaların komplikasyon oranları

Komplikasyon	Grup 1 (n=59)	Grup 2 (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
Geçici Hipoparatiroidi				0,219 ^a
Var	18(30,5)	208(22,6)	226(22,7)	
Yok	41(69,5)	710(77,4)	751(77,3)	
Kalıcı hipoparatiroidi				0,619 ^b
Var	0(0,0)	18(1,9)	18(1,8)	
Yok	59(100,0)	918(98,1)	977(98,2)	
Vokal kord paralizi (VKP)				0,617 ^b
Var	0(0,0)	17(1,8)	17(1,7)	
Yok	59(100,0)	915(98,2)	974(98,3)	
Kalıcı VKP				0,999 ^b
Var	0(0,0)	4(0,4)	4(0,4)	
Yok	59(100,0)	932(99,6)	991(99,6)	

p<0,05; **a**: Pearson ki-kare testi, **b**: Fisher kesin ki-kare testi

TNM evreleme

Tüm hastalar TNM AJCC 8. sürüm evreleme sistemine göre sınıflandırıldığında, T1,T2 ve T3 evre tümör oranları sırasıyla %78,9,%16,5 ve %4,9 olarak saptandı (Tablo 11). N parametresine göre tüm hastalarda 161(%16,2) hasta N1, 834 (%83,8) hasta ise N0 olarak kategorize edildi. Tüm hastalarda uzak metastaz oranı %0,6 (n=6) olarak bulundu. Grup 1’de hastaların %84,7’si T1, %15,3’ü T2 tümörü olup, bu grupta T3, T4 evre tümör, lenf bezi metastazı (N1) veya uzak metastaz (M1) gözlenmedi. Grup 2’de ise hastaların %78,5’i T1, %16,6’sı T2, %4,9’u T3 olarak saptandı. Bu grupta N1 ve M1 evre tümör oranı sırasıyla %17,2 (n=161) ve %0,6(n=6) olarak bulundu. T evresi ve uzak metastaz oranları bakımından gruplar arasında fark gözlenmedi(p=0.19 ve p=0.99)(Tablo 11). Grup 2’de grup 1’e göre N1 evre tümör oranı daha yüksek saptandı (p=0,001). Ameliyat sonrası dönemde toplam 571 (%57,4) hastaya RAI tedavisi uygulandı. RAI tedavi uygulanan hasta oranı grup 1’de %10,2 (n=6) iken, grup 2’de bu oran %60,4(n=565) olarak saptandı (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların TNM evrelemesi ve RAİ alımına göre karşılaştırılması

	Basedow Graves (n=59)	Ötiroid nodüler guatr (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
pT Evresi (%)				0,199 ^a
T1	50(84,7)	735(78,5)	785(78,9)	
T2	9(15,3)	155(16,6)	164(16,5)	
T3	0(0,0)	46(4,9)	46(4,6)	
pN Evresi (%)				0,001^a
N0	59(100,0)	775(82,8)	834(83,8)	
N1	0(0,0)	161(17,2)	161(16,2)	
M Evresi (%)				0,999 ^b
M0	59(100,0)	930(99,4)	989(99,4)	
M1	0(0,0)	6(0,6)	6(0,6)	
RAİ tedavisi(%)				<0,001^a
Var	6(10,2)	565(60,4)	571(57,4)	
Yok	53(89,8)	371(39,6)	424(42,6)	

*p<0,05; a: Pearson ki-kare testi, b: Fisher kesin ki-kare testi

Takip süresince toplam 31 (%3,1) hastada lokal nüks ve 12 (1,2) hastada ise uzak metastaz geliştiği saptandı (Tablo 12). Grup 1’de hiçbir hastada lokla nüks veya uzak metastaz saptanmaz iken, grup 2’de lokal nüks ve uzak metastaz oranları sırasıyla %3.3 ve %1,3 olarak gözlemlendi. Ancak iki grup arasında nüks ve uzak metastaz oranları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,25 ve p=0,9) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların nüks ve uzak organ metastaz oranları

	Basedow Graves (n=59)	Ötiroid nodüler guatr (n=936)	Tüm grup (n=995)	P-değeri
Nüks				0,252
Var	0(0,0)	31(3,3)	31(3,1)	
Yok	59(100,0)	905(96,7)	964(96,9)	
Uzak organ metastazı				0,999
Var	0(0,0)	12(1,3)	12(1,2)	
Yok	59(100,0)	924(98,7)	983(98,8)	

p<0,05; Fisher kesin ki-kare testi

Nüks ile İlişkili Faktörler

Tüm hastalarda nüks ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde genç yaş, ameliyat sonrası dönemde yüksek TSH düzeyi, tümör çapı, patolojide nekroz ve kalsifikasyon varlığı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı nüks açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 13). Bu veriler çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde sadece lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazının nüks açısından bağımsız risk faktörü olduğu gözlemlendi. Lenfovasküler invazyonun nüks riskini 2,5 kat, lenf nodu metastazının ise 4,9 kat arttırdığı saptandı (Tablo 13 ve tablo 14).

Tablo 13: Nüks ilişkili faktörler (tek değişkenli analiz sonuçları)

	n	Nüks var n(%)	Nüks yok n(%)	P-değeri*
Yaş	995	39,97±17,53	46,09±13,93	0,014^a
TSH	995	2,68±2,05	1,99±1,73	0,012^a
Tümör çapı (mm)	995	25,07±19,61	14,23±12,07	<0,001^a
Cinsiyet				0,912 ^b
Erkek	185	6(3,2)	179(96,8)	
Kadın	810	25(3,1)	785(96,9)	
Multisentrisite				0,111 ^b
Var	470	19(4,0)	451(96,0)	
Yok	525	12(2,3)	513(97,7)	
Nekroz				0,043^c
Var	11	2(18,2)	9(81,8)	
Yok	984	29(2,9)	955(97,1)	
Kalsifikasyon				<0,001^b
Var	264	19(7,2)	245(92,8)	
Yok	731	12(1,6)	719(98,4)	
LVİ				<0,001^b
Var	190	20(10,5)	170(89,5)	
Yok	805	11(1,4)	794(98,6)	
Perinöral invazyon				0,047^c
Var	45	4(8,9)	41(91,1)	
Yok	950	27(2,8)	923(97,2)	
Tiroid kapsül invazyonu				0,553 ^c

Var	103	4(3,9)	99(96,1)	
Yok	892	27(3,0)	865(97,0)	
Lenf nodu metastazı				<0,001^b
Var	161	21(13,0)	140(87,0)	
Yok	834	10(1,2)	824(98,8)	

*p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b:Pearson ki-kare testi, c: Fisher kesin ki-kare testi

Tablo 14: Nüks ilişkili faktörler (çok değişkenli analiz sonuçları)

	B	SH	Z	P-değeri	OR (%95 GA)
Sabit değer	-5,065	0,901	-5,622	<0,001	0,006(0,001-0,037)
Yaş	-0,014	0,014	-0,996	0,319	0,986(0,959-1,014)
TSH	0,137	0,105	1,305	0,192	1,146(0,934-1,407)
Tümör boyutu	0,024	0,015	1,578	0,115	1,024(0,994-1,056)
Agresif tümör varlığı					
<i>var – yok^a</i>	0,885	0,519	1,705	0,088	2,422(0,876-6,697)
Nekroz varlığı					
<i>var – yok^a</i>	1,026	1,103	0,931	0,352	2,791(0,321-24,240)
Kalsifikasyon varlığı					
<i>var – yok^a</i>	0,390	0,449	0,869	0,385	1,477(0,613-3,557)
Lenfovasküler invazyon					
<i>var – yok^a</i>	0,919	0,459	2,002	0,045**	2,507(1,020-6,163)
Lenf nodu metastazı					
<i>var – yok^a</i>	1,594	0,481	3,316	<0,001*	4,923(1,919-12,630)
Perinöral invazyon					

<i>var – yok^a</i>	-0,060	0,616	-0,097	0,922	0,942(0,282-3,150)
Patolojik tümör tipi					
<i>PTK – PMK^a</i>	0,269	0,587	0,459	0,646	1,309(0,414-4,136)
Lojistik Regresyon Model özeti	Method Model		Tam model		
	Nagelkerke R Square		$\chi^2=68,90$; sd=10; p<0,001		
	Bağımlı değişken		R ² _N =0,278		
			Nüks (1=evet, 0=hayır)		

*P<0,001, **P<0,05; SH: Standart hata, B: Regresyon tahmin katsayısı, GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio, ^a:Referans değer

Basedow Graves Hastalığında eşlik eden papiller tiroid kanseri saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve klinikopatolojik olarak karşılaştırılması

Çalışmada BGH nedeniyle ameliyat edilen toplam 212 hastanın 59'unda (%27,8) PTK saptandı. BGH zemininde PTK saptanan hastalar BGH/+PTK, saptanmayan hastalar ise BGH/-PTK olarak tanımlandı. Bu gruplar demografik veri, patolojide kronik lenfositik tiroidit varlığı, ameliyat öncesi TSH düzeyi, oftalmopati varlığı, ameliyat öncesi TRAb düzeyi, ameliyat öncesi US'de nodül varlığı, medikal tedavi ve tedavi süresi açısından karşılaştırıldı.

Her iki grup arasında cinsiyet bakımından fark saptanmadı (p=0,13)(Tablo 15). Ancak BGH/-PTK grubunda ortalama yaş BGH/+PTK grubuna göre anlamlı olarak daha küçük bulundu (38,52±12,75 yıla karşı 46,44±12,46 yıl; p=0,001). İki grup arasında patolojide kronik lenfositik tiroidit varlığı, ameliyat öncesi TSH düzeyi, oftalmopati varlığı, ameliyat öncesi TRAb düzeyi, medikal tedavi ve tedavi süresi açısından anlamlı fark saptanmadı(Tablo 15).

Ameliyat öncesi USG’de BGH+PTK grubundaki hastaların %69,5’inde nodül saptanırken, BGH grubunda bu oran %43,8 olarak bulundu (p=0,001) (Tablo 15). BGH grubunda ileri yaş ve nodül varlığı eşzamanlı PTK saptanma olasılığı açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptandı.

Her iki grupta nodül bulunan hastaların İİAB sonuçları karşılaştırıldı. BGH grubunda nodül mevcut olan hastaların %26’sına İİAB yapıldı. İİAB sonuçlarına bakıldığında hastaların hiçbirinde malignite ya da malignite kuşkusu yoktu. Hastaların %5,6’sında foliküler neoplazi kuşkusu, %16,7’sinde önemi belirsiz atipi, %66,7’sinde benign bulgular, %11’inde non diagnostik bulgular mevcuttu. BGH+PTK grubunda ise nodül mevcut olan hastaların %46,3’üne İİAB yapıldı. İİAB sonuçlarına bakıldığında hastaların %31,6’sı malign, %10,5’i malignite kuşkusu, %5,3’ü önemi belirsiz atipi, %42,1’i benign, %10,5’inde non diagnostik bulgular mevcuttu. Nodül varlığı ve İİAB sonuçları iki grupta istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,06). İİAB sonucu malign gelme oranı BGH+PTK grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (0,02) (Tablo 16).

Tablo 15: Basedow Graves hastaların klinik bulguları

	BGH (n=153)	BGH+PTK (n=59)	Bütün (n=212)	P-değeri*
Yaş (yıl)	38,52±12,75	46,44±12,46	40,73±13,13	<0,001 ^a
Cinsiyet				0,132 ^b
Erkek	38(24,8)	9(15,3)	47(22,2)	
Kadın	115(75,2)	50(84,7)	165(77,8)	
Kronik lenfositik tiroidit varlığı				0,620 ^b
Var	68(44,4)	24(40,7)	92(43,4)	
Yok	85(55,6)	35(59,3)	120(56,6)	
TSH düzeyi (mU/L)	2,04±3,03	1,54±2,53	1,90±2,90	0,150 ^a
Oftalmopati				0,152 ^a
Var	63(41,2)	18(30,5)	81(38,2)	
Yok	90(58,8)	41(69,5)	131(61,8)	
TRAb düzeyi (IU/L)	12,43±15,0	11,60±20,2	12,18±16,7	0,052 ^a
Nodül varlığı				0,001 ^b
Var	67(43,8)	41(69,5)	108(50,9)	
Yok	86(56,2)	18(30,5)	104(49,1)	
Tedavi				0,541 ^b
PPT	26(17,0)	8(13,6)	34(16,0)	
Metimazol	127(83,0)	51(86,4)	178(84,0)	

Tedavi süresi (ay)	26,34±27,40	40,08±40,54	35,56±37,14	0,313 ^a
--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------

*p<0,05; a: Mann-Whitney U testi, b:Pearson ki-kare testi,

Tablo 16: Graves hastalarında nodül varlığı ve İİAB sonuçları

	BGH (n=67)	BGH+PTK (n=41)	Bütün (n=108)	P-değeri*
Nodülden İİAB				0,06^a
Yapıldı	18(26,0)	19(46,3)	37(34,2)	
Yapılmadı	49(74,0)	22(53,7)	71(65,8)	
İİAB sonuç				0,06^a
Malign	0(0)	6(31,6)	6(16,2)	0,02
Kuşkulu malign	0(0)	2(10,5)	2(5,4)	0,48
Folliküler neoplazi	1(5,6)	0(0,0)	1(2,7)	0,48
Önemi belirsiz atipi	3(16,7)	1(5,3)	4(10,8)	0,33
Benign	12(66,7)	8(42,1)	20(54,1)	0,19
Non diagnostik	2(11,0)	2(10,5)	4(10,8)	0,65

*p<0,05; a:Pearson ki-kare testi,

6.TARTIŞMA

Basedow Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır ve hipertiroidinin en sık sebebidir. Hastalık genetik, çevresel ve endojen faktörlerle ortaya çıkmaktadır (2). Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerden olup her geçen yıl insidansı artmaktadır. Bu da önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. En sık görülen diferansiye tiroid kanser alt tipi papiller tiroid kanseridir (4).

Hipertiroidi ve tiroid kanseri arasındaki ilişki 1940'lı yıllardan beri araştırılmaktadır (60). Ötiroid ve hipertiroidi hastaların karşılaştırıldığı ilk çalışmalarda hipertiroidinin tiroid kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda hipertiroidi bulunan hastalarda tiroid kanseri insidansının arttığı gösterilmiştir (61). ATA verilerine göre BGH'da yaklaşık %2 eşzamanlı tiroid kanseri gelişmektedir. Tiroid kanserlerinin tüm tipleri BGH'ye eşlik edebilmekle birlikte, en sık görülen alt tip papiller tiroid kanseridir (22). BGH ile eşzamanlı PTK oranı farklı çalışmalarda %2 ile %47 gibi yüksek oranlar arasında değişmektedir (62). BGH zemininde PTK gelişiminde patogenezi henüz net

olmamakla birlikte, BGH gelişiminde görev alan ve tiroisitler üzerinde TSH benzeri etki oluşturarak onların proliferasyon olmalarına ve aktivitelerini arttırmalarına neden olan otoantikorların (TRAb), kanser oluşumunu da tetiklediği düşünülmektedir (11). BGH'da mevcut olan otoantikorların aynı zamanda tümörün büyümesine yol açtığı, invazyon kabiliyetini ve anjiyogenezi arttırdığı düşünülmektedir (45). BGH'da tiroid bezi çevresine oluşan kronik enflamasyon süreci sonucu çevrede oluşan bağışıklık sistemi hücreleri, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi tümör gelişiminde rol oynayan faktörlerin kanser oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (63).

Bizim hastalarımızda BGH'da eşlik eden papiller tiroid kanseri insidansı 59/212 (%27,8) olarak bulundu. BGH ve tiroid kanseri birlikteliğini araştıran çalışmalarda hasta gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin farklılık göstermesi, bu birlikteliğin oranlarının da farklı olmasına sebep olmuştur. Pellegriti ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada, BGH'ta yıllık tiroid kanseri gelişme insidansı 100 000'de 175 olarak bulunmuştur (64). ATA verilerinde bu birliktelik %2 olarak bildirilmiştir ancak bu oran tüm BGH hastalarını kapsamaktadır. Gopinath ve arkadaşları (60) bu birlikteliği %47, Boutzios ve ark. (10) %33,7, Pazaitou ve ark. (63) %21,1, Wei ve ark (11) ise %32 oranında bildirmiştir. Bu çalışmalarda oranların yüksek çıkmasının sebebi, ATA kılavuzundan farklı olarak, BGH'de cerrahi tedavi yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi olarak gösterilebilir.

BGH zemininde gelişen PTK'ların klinik ve histopatolojik özellikleri ve prognozlarının ötiroid nodüler guatr zemininde gelişen kanserlerden farklı olup olmadığı tartışmalıdır. PTK'da nüks ve sağkalım açısından önemli klinik ve histopatolojik prognostik faktörler, yaş, tümör çapı, multisentrisme, agresif alt tip PTK, lenfatik ve vasküler invazyon, tiroid dışı yumuşak doku invazyonu, lenf bezi metastazı ve uzak metastazdır (65, 66, 67). Erkek cinsi bazı çalışmalarda olumsuz bir prognostik faktör olarak saptanmakla birlikte diğer pek çok çalışmada cins ve PTK prognozu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (68).

PTK'da ileri yaş (>55 yıl) önemli bir olumsuz prognostik faktördür (47, 66). Bizim çalışmamızda tüm PTK hastalarında takipte yapısal nüks ve uzak metastaz oranları sırasıyla %3,1 ve %1,2 olup, yaş ile prognoz arasında anlamlı fark saptanmadı. Bizim

hastalarımızda BGH ve ötiroid noduler guatr ile eşzamanlı PTK saptanan hastalarda yaş açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak BGH grubunda ileri yaş ile eşzamanlı PTK saptanması arasında anlamlı ilişki saptandı. BGH ve papiller karsinom insidansı kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (47). Bizim hastalarımızda da hem BGH grubu, hem de ötiroid nodüler guatr grubunun büyük bölümünü kadın hastalar oluşturuyordu. Tüm PTK'larda prognoz ve ayrıca BGH zemininde kanser saptanma oranı ile cins arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda tirod kanseri ve BGH birlikteliğinin düşük oranlarda olduğu saptanmıştır (13). Bunun sebebi olarak geçmişte tiroid kanseri vakalarının insidental olarak ya da eşlik eden ele gelen nodül varlığı sonucunda tespit edilmesi gösterilebilir. Ultrasonun gelişmesi ve erişilebilirliğinin artması sonucunda BGH hastalarında nodül saptanma prevalansı artmıştır. BGH'da nodül varlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, nodül prevalansı %12,8 ile %36,6 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Kraimps ve ark. (69), yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada BGH nedeniyle ameliyat edilen 557 hastada nodül bulunma oranını %25,1 ve BGH zemininde kanser oranını %3,8 olarak saptamıştır. Araştırmacılar, bu çalışmada BGH ve eşzamanlı kanser saptanan tüm hastalarda tiroid nodülü olduğunu vurgulamıştır. Papanastasiou ve ark.'nın (70) 2019 yılında yayınladığı 2582 hastayı içeren meta analizde, en az bir tiroid nodülü bulunan hastaların oranını %32, tiroid nodülü bulunan hastalarda tiroid kanseri bulunma oranını ise %20,7 olarak saptamıştır. Bu meta analizde en az bir tiroid nodülü bulunmasının tiroid kanseri riskini 5 kat arttırdığı bulunmuştur. Bizim hasta grubumuzda da BGH nedeniyle ameliyat edilen tüm hastalarda nodül saptanma oranı %50,9 olup, BGH'da nodül saptanması durumunda eşzamanlı kanser olasılığının yaklaşık 1,6 kat daha fazla olduğu gözlemlendi.

BGH zemininde saptanan papiller kanserlerin büyük bölümünü insidental papiller mikrokanserler oluşturmaktadır (71). Bizim hastalarımızda da BGH grubunda saptanan papiller kanserlerin yaklaşık %85'ni PMK'lar oluşturuyordu ve bu grupta PMK oranı ötiroid nodüler guatr grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

PTK'ların en sık görülen alt tipleri klasik varyant ve foliküler varyanttır (47, 59). BGH zemininde gelişen PTK'larda da en sık görülen alt tip klasik varyant ve foliküler

varyanttır (72). Bizim hastalarımızda da BGH zemininde saptanan tüm PTK'larda en sık alt tipler klasik ve foliküler alt tip, ikinci sıklıkta ise yüksek silendirik ve onkositik alt tipler gözlenmiştir. Bu alt tipler arasında yüksek silendirik alt tip daha agresif biyolojik davranışa sahiptir. Tüm PTK'larda yüksek silendirik alt tip prevalansı %1,3-12 arasında değişmektedir (65, 73). Boutzios ve ark.'nın (10) 2188 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada BGH'nin eşlik eden ve etmeyen PTK hastalarında sırasıyla %18 ve %6,1 oranında yüksek silendirik alt tip saptanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada BGH zemininde gelişen papiller kanserlerde agresif alt tip görülme oranının daha sık olduğunu vurgulamıştır. Wei ve ark. (11) BGH ve PTK hastalarında yüksek silendirik alt tip oranını %6,1 olarak saptamıştır. Ergin ve ark.(73)'nin çalışmasında ise BGH eşlik eden papiller kanserlerde yüksek silendirik alt tip oranı %7,2 iken, nodüler guatr zemininde saptanan papiller kanserlerde bu oran %4,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim hastalarımızda da BGH zemininde saptanan tüm papiller kanserlerde yüksek silendirik alt tip oranı %5 olup, bu oran nodüler guatr zemininde saptanan oran ile benzerdir. Boutzios ve ark.'nın çalışmasında BGH hastalarında agresif alt tiplerin daha sık görüldüğü bulgusunun aksine bizim hastalarımızda, Ergin ve ark.'nın bulguları ile uyumlu olarak BGH ve nodüler gutarda saptanan papiller kanserlerde agresif alt tip oranı benzer bulunmuştur.

Tümör çapı lokal nüks ve sağkalım açısından önemli bir parametre olup, her 1 cm'lik tümör çapı artışı ile lokal nüks riski anlamlı olarak artar. Tümör çapının 4 cm'den büyük olması sağkalım açısından olumsuz prognostik faktördür (47, 74). Pellegriti ve ark.'nın (64) 299 hasta üzerinde yaptıkları 2004 yılı çalışmasında 1,5 cm altı PTK'larda, 1 cm üstü tümörlerde daha küçük tümörlere göre persistan hastalık ve nüks oranlarının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Premoli ve ark. (75) ise retrospektif, çok merkezli bir çalışmada 579 DTK hastasını DTK/BGH (+) ve DTK/BGH(-) olarak iki gruba ayırarak incelemiştir. Bu çalışmada DTK/BGH (+) grupta tümörlerin büyük bölümünün insidental mikrakanserler olduğu ve bu grupta multisentrik tümör oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm DTK grubunda BGH varlığı ile artmış inatçı veya nüks hastalık arasında anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Ancak araştırmacılar, DTK/BGH (+) grupta kötü prognozunu sadece 1 cm üstü tümörler ile sınırlı olduğunu

ve PMK'larda prognozun mükemmel olduğunu vurgulamıştır. Bizim PTK hastalarımızda ise BGH olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında BGH olmayan grupta multisentrik tümör, lenfovasküler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, tümör kapsül varlığı, tümör kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve lenf bezi metastazı oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. BGH'da saptanan PTK'ların büyük bölümünü insidental saptanan PMK'lar oluşturuyordu. BG hastaları ayrı bir grup olarak incelendiğinde, ileri yaş ve nodül varlığının BGH'da artmış kanser saptanma oranı ile ilişkili olduğu bulundu

Mekraksakit ve ark. 2019 yılında yaptıkları metaanaliz sonuçları, BGH zemininde gelişen tiroid kanserinde, BGH olmayanlara göre tanı anında multifokalite ve uzak metastaz oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (76).

Belfiore ve ark. (74) 1990 yılında 359 hipertiroid hastanın 22'sinde (%6,1) DTK saptamıştır. BGH'de bu oranı %9,8 olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar BGH zemininde gelişen DTK'ların prognozunu toksik adenomlarla eşzamanlı DTK'lara göre daha kötü olduğunu saptamıştır. Pellegriti ve ark. (64) 1998 yılında yaptıkları çalışmada BGH ve ötiroid guatr zemininde saptanan 1 cm üstü DTK'larda gruplar arasında klinik ve patolojik özellikleri eşleştirerek iki grup arasında prognozu karşılaştırmıştır. Araştırmacılar BGH'de nüks ve uzak metastaz oranını daha yüksek saptamıştır ve BGH'de DTK'nın ötiroid hastalara göre daha agresif seyir gösterdiği sonucuna varmıştır.

Ancak yakın zamanda yapılan geniş bir hasta serisinin sonuçları yukarıda belirtilen iki çalışmanın sonucunu desteklememektedir. Kwon ve ark. (77) 2020 yılında yaptıkları çalışmada BGH zemininde saptanan 1 cm üstü 114 PTK hastasında prognozu incelemiştir. Bu amaçla BGH+PTK olan 114 hasta ile klinik özellikleri eşleştirilmiş ötiroid guatr+PTK olan 570 hasta karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar BGH'da gelişen PTK'da olumsuz prognostik faktörlerin ve prognozunu ötiroid guatra eşlik eden PTK ile benzer olduğunu bulmuştur ve BGH'nin PTK prognozunu etkilemediğini ve BGH eşlik eden tümörlerin ötiroid hastalardaki tümörlere göre daha agresif olmadıklarını vurgulamıştır. BGH zemininde saptanan PTK'ların büyük bölümünün 1 cm'den küçük olması nedeniyle Kikuchi ve ark. (78) BGH eşlik eden ve etmeyen 1 cm

ve altı PTK'larda histopatolojik özellikler ve prognozu karşılaştırmıştır. Araştırmacılar BGH eşlik eden ve etmeyen PMK hastalarını yaş, cins, cerrahi şekli ve tümör çapına göre eşleştirmiştir. Bu çalışmada BGH eşlik etmeyen PMK'larda lenf bezi metastazı ve nüks anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar BGH eşlik eden tiroid kanserinde iyi prognoz açısından iki olası etken önermiştir. Öne sürülen etkenlerden biri tiroid hipertrofisi nedeniyle tiroid kanserinin boyutu nispeten küçük olup tiroid kapsülüne veya komşu organlara invazyonun zorlaşması, diğeri ise BGH'da nüks riskini azaltmak amacıyla total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmasıdır.

Bizim tüm PTK hasta grubunda lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı nüks açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Tümör boyutu, AGES, AMGES ve MACIS skoru dahil olmak üzere çeşitli risk sınıflandırma sistemlerinde nüks için öngörücü bir faktör olarak kabul edilse de bizim hastalarımızda tümör çapı ile nüks oranı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim hastalarımızda da Kikuchi ve ark'nın çalışmasına benzer olarak lenf bezi metastazı ve nüks ötiroid guatr PTK grubunda BGH zeminindeki PTK'lara göre daha yüksek bulundu. Bu sonucun en olası nedeni bizim hasta grubumuzda, özellikle BGH grubunda, mikrokarsinom oranının yüksek sayıda bulunması olarak düşünüldü.

BGH'da eşlik eden nodül varlığı tiroid kanser riskini arttırdığı için tüm BGH'da USG uygulanması, palpasyonla veya tiroid sintigrafisi ile saptanmayan küçük nodüllerin görülmesini sağlar (79). Bu nedenle BGH'da tedavi planlanırken USG uygulanması tercih edilmelidir. Her ne kadar BGH'de ancak USG ile saptanan nodüller ve tümörler küçük olup bunların klinik önemi belirsiz olsa da USG inceleme tüm tiroid hastalıklarında olduğu gibi BGH'ye tedavi yaklaşımında da önemlidir.

Bu konuda İÜTF Genel Cerrahi kliniği'nin de iki retrospektif çalışması bulunmaktadır. İlk çalışma 1986 ve 1991 yılları arasında hipertiroidi nedeniyle ameliyat edilen 138 hastayı içermek olup, bu hastalarda hipertiroidiye eşlik eden kanser oranı %5,8 saptanmıştır (80). Bu çalışmada BGH nedeniyle tiroidektomi uygulanan 33 hastasının 2'sinde (%6) eşlik eden papiller kanser bulunmuştur. Bu iki hastadan biri PTK diğeri ise PMK olup, BGH'de çapı 1 cm den büyük kanser saptanma oranı %3 olarak belirlenmiştir. Aynı zaman diliminde ötiroid noduler guatr tanısı ile ameliyat

edilen 958 hastada ise kanser oranı %6,9 olup, BGH zemininde saptanan %6 kanser oranı ile benzer bulunmuştur.

İkinci çalışmada ise 1988 ve 2006 yılları arasında hipertiroidi nedeniyle tiroidektomi uygulanan 817 hasta incelenmiş ve tüm grupta kanser oranı, ilk çalışmaya benzer olarak % 6,5 saptanmıştır (81). Bu çalışmada BGH nedeniyle tiroidektomi uygulanan 342 hastanın 13'ünde (%3,8) eşlik eden papiller kanser olup bunların 11'ni (%85) PMK'lar oluşturmaktadır. BGH zemininde saptanan çapı 1cm'den büyük PTK oranı ise %0,6 bulunmuştur. BGH zemininde soğuk nodül bulunan hastalarda kanser oranı (%20), nodül olmayan hastalardaki kanser oranına (%3,3) göre anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir. Ayrıca tiroid kanseri eşlik eden BG hastalarında ortalama yaşın eşlik eden kanser saptanmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer olarak güncel çalışmamızda da BGH'de eşlik eden tiroid kanseri ile nodül varlığı ve ileri yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Güncel çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak BGH'de kanser oranı %27,8 olup, kliniğimizin ilk iki çalışmasına göre daha yüksektir. Çapa göre oranladığımız zaman BGH'ye eşlik eden 1 cm üstü PTK oranı %4,2, PMK oranı ise %23,6 olarak görülmektedir. Oran artışı daha çok PMK oranındaki artışa bağlıdır. Son iki dekatta USG görüntülemelerindeki gelişmeler ile küçük nodüllerin daha fazla saptanması ve nodül bulunan BGH'de diğer tedavilere göre tiroidektominin tercih edilmesi, ve ayrıca histopatolojik kesit inceliğinin azalıp kesit sayısının artması PMK saptanma oranındaki artışın en olası nedenleri olarak düşünülmüştür.

7.SONUÇ

BGH ve PTK birlikteliği yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen hala tartışmalı bir konudur. BGH hastalarında nodül varlığı ve ileri yaş, kanser gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. İleri yaş ve nodül bulunan hastalarda radyolojik ve patolojik incelemeler iyi yapılmalıdır. BGH eşlik eden PTK hastalarında tümör boyutları daha küçük ve agresif histopatolojik özellikler daha az oranda görülmüştür. Lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon nüks açısından bağımsız risk faktörü

olarak belirlenmiştir. Bu özellikleri bulunduran hastaların takiplerinde daha dikkatli olunması gerekmektedir. BGH ile PTK birlikteliği ve bunlar arasındaki ilişki daha geniş serilerde incelenmelidir.



8.KAYNAKLAR

1. Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:1552-65.
2. C.M. Girgis, B.L. Champion, J.R. Wall, Current concepts in Graves' disease. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2(3), 135–144(2011). doi:10.1177/2042018811408488
3. Eliana F, Suwondo P, Asmarinah A, et al. The Role of Cytotoxic T-lymphocyteassociated Protein 4 (CTLA-4) Gene, Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR) Gene and Regulatory T-cells as Risk Factors for Relapse in Patients with Graves Disease *Acta Med Indones.* 2017 Jul;49(3):195-204.)

4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twentyyear follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;55–68.
5. Cruz AA, Akaishi PM, Vargas MA, et al. Association between thyroid autoimmune dysfunction and non-thyroid autoimmune diseases. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2007 Mar-Apr. 23(2):104-8
6. Płoski, R. et al. (2011). "The genetic basis of graves' disease." *Curr Genomics* 12(8): 542-563..
7. de Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918. doi:10.1016/S0140-6736(16)00278-6
8. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):124-135. doi: 10.21037/gs.2019.11.01. PMID: 32206604; PMCID: PMC7082267.
9. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2020;202:55-56
10. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' Disease. *Thyroid*. 2014; 24:347-54.
11. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015; 26:48-53.
12. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998; 19:673-716.
13. Cappelli C, Braga M, Martino ED, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of Patients Surgically Treated for Various Forms of Hyperthyroidism with Differentiated Thyroid Cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. *Surg Today* 2006;36(2):125–30.

14. Gopinath C, Crow H, Panthi S, Bantis L, Burman KD, Choudhary C. Characteristics, staging and outcomes of differentiated thyroid cancer in patients with and without Graves' disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2023 Jul 26;33:100321. doi: 10.1016/j.jcte.2023.100321.
15. Sawin CT. Theories of causation of Grave's disease: A historical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:63–72..
16. Niazi AK, Kalra S, Irfan A, Islam A. Thyroidology over the ages. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 2):S121-6. doi: 10.4103/2230-8210.83347. PMID: 21966648; PMCID: PMC3169859 Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:319.
17. Colobran R, Armengol Mdel P, Faner R, et al. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Graves' disease: a role for defective thymic tolerance. *Hum Mol Genet* 2011; 20:3415. 13.
18. Stefan M, Wei C, Lombardi A, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:12562.
19. Qian L, Bin Wang, Kaida Mu, Jin An Zhan. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm. 5 May 2009. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0423>
20. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.
21. Si X, Zhang X, Tang W, et al. Association between the CTLA-4 +49A/G polymorphism and Graves' disease: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2012; 4: 538–

44.

doi: 10.3892/etm.2012.618

22. Iwama S, Ikezaki A, Kikuoka N, et al. Association of HLA-DR, -DQ genotype and CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease in Japanese children. *Horm Res.* 2005. 63(2):55-60.
23. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, et al. Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014;99:E127e31.
24. Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest* 2011; 34:78
25. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269:479. 45- Holm IA, Manson JE, Michels KB, et al. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005; 165:1606
26. Alexander EK et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27, 315–389 (2017). [PubMed: 28056690]
27. Büyüköztürk K., Molvalılar S., Tiroid Hastalıkları. İç hastalıkları 2007 S: 374- 379.
28. Chen YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FT, Peng CL, Sung FC, Cheng YH, Kao CH: Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid* 2013, 23(7):879–884.
29. Zader SJ, Williams E, Buryk MA. Mental health conditions and hyperthyroidism. *Pediatrics* 2019; 144(5): e20182874. doi: 10.1542/peds.2018-2874 26.
30. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6): 885–902. doi: 10.1016/0190-9622(92)70130-8
31. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves'

hyperthyroidism

seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1443.

32. Rapoport, B., Alsabeh, R., Aftergood, D. & McLachlan, S. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into (and a hypothesis regarding) the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *Thyroid* 10, 685–692 (2000).
33. Campi I, Salvi M. Graves' disease. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, 2018; 698–701
34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2020;202:55-56
35. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO): consensus statement of the EUGOGO on management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:273–285
36. National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) 18 2008-2012
37. Tiedje V, Schmid KW, Weber F, Bockisch A, Führer D. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome [Differentiated thyroid cancer]. *Internist (Berl)*. 2015 Feb;56(2):153-66; quiz 167-8. German. doi: 10.1007/s00108-014-3637-0. PMID: 25627410.
38. Altun H, Hamaloğlu E. (2013). Diferansiye tiroid kanserleri. İçinde: Sayek İ (Editör). *Temel Cerrahi*, 4. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1897-1909
39. Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Modan B, Srivastava S, Tuttle RM. Ret/PTC activation in benign and malignant thyroid tumors arising in a population exposed to low-dose external-beam irradiation in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;89:2281-2289
40. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M, Sobrinho-Simoes M, Soares P. (2016). Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: Focus on aggressive histotypes. *Cytogenet Genome Res*, 150:194-207

41. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, Schlumberger M. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Mar-Apr;61(2):180-187. doi: 10.1590/2359-3997000000257. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28225863; PMCID: PMC10118869. Ward JM, Ohshima M. The role of iodine in carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206: 529-42
42. Dias Lopes NM, Mendonca Lens HH, Armani A, Marinello PC, Cecchini AL. Thyroid cancer and thyroid autoimmune disease: a review of molecular aspects and clinical outcomes. *Pathol Res Pract.* 2020;216(9):153098
43. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K. et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120- minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med.* 2004;29:534-5
44. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2014;72:40-52. doi:10.1111/his.13348
45. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
46. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathology.* 2011;5(1):51-56. doi:10.1007/s12105-010-0236-9.
47. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023–1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386

48. Andre's Coca-Pelaz et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther* . 2020 Jul;37(7):3112-3128. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1.
49. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcomes using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102:1088-95
50. Cady B, Rossi R. (1988). An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104:947-953
51. 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;14: 1050-7
52. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(21):1600–1608.
53. Naing S, Collins BJ, Schneider AB. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid*. 2009;19(5):479-85
54. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, Campbell P, Ebrahimi A. The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age. *Thyroid*. 2018 Aug;28(8):991-996. doi: 10.1089/thy.2017.0607. Epub 2018 Jul 30. PMID: 29921174.
55. Sugitani I, Toda K, Yamamoto N, Sakamoto A, Fujimoto Y. Re-evaluation of histopathological factors affecting prognosis of differentiated thyroid carcinoma in an iodine-sufficient country. *World Journal of Surgery*. 2010;34(6):1265–1273
56. Cappelli C, Braga M, Martino ED, Castellano M, Gandossi E, Agosti B, et al. Outcome of Patients Surgically Treated for Various Forms of Hyperthyroidism with

Differentiated Thyroid Cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. *Surg Today* 2006;36(2):125–30.

57. Lukinović J, Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(Suppl 1):81-86. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.10. PMID: 34219888; PMCID: PMC8212606.
58. John de J. Pemberton, B. Marden Black. The Association of Carcinoma of the Thyroid Gland and Exophthalmic Goiter Surgical Clinics of North America, Volume 28, Issue 4, 1948, Pages 935-952, ISSN 0039-6109.
59. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 Apr;70(4):826–9. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-826>.
60. Gopinath C, Crow H, Panthi S, Bantis L, Burman KD, Choudhary C. Characteristics, staging and outcomes of differentiated thyroid cancer in patients with and without Graves' disease. *J Clin Transl Endocrinol.* 2023 Jul 26;33:100321. doi: 10.1016/j.jcte.2023.100321.
61. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y, Homma M, Muraki T, Ito K. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(2):395–8.
62. Pellegriti G, Mannarino C, Russo M, et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1014-21.
63. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2012; 44:255-262.
64. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2805-9. doi: 10.1210/jcem.83.8.4997. PMID: 9709951.
65. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas. *J Clin Pathol.* 2013; 66:733-43.

66. Kelly A, Barres B, Kwiatkowski F, Batisse-Lignier M, Aubert B, Valla C, Somda F, Cachin F, Tauveron I, Maqdasy S. Age, thyroglobulin levels and ATA risk stratification predict 10-year survival rate of differentiated thyroid cancer patients. *PLoS One*. 2019 Aug 19;14(8):e0221298. doi: 10.1371/journal.pone.0221298. PMID: 31425569; PMCID: PMC6699685.
67. Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, Park DJ, Youn YK. Factors Affecting the Locoregional Recurrence of Conventional Papillary Thyroid Carcinoma After Surgery: A Retrospective Analysis of 3381 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3543-9. doi: 10.1245/s10434-015-4448-9. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25743326
68. Kim H, Kwon H, Moon BI. Predictors of Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Does Male Sex Matter? *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 9;14(8):1896. doi: 10.3390/cancers14081896. PMID: 35454803; PMCID: PMC9030936.
69. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg*. 2000;87:1111-3
70. Papanastasiou A, Sapalidis K, Goulis DG, Michalopoulos N, Mareti E, Mantalovas S, Kesisoglou I. Thyroid nodules as a risk factor for thyroid cancer in patients with Graves' disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies in surgically treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Oct;91(4):571-577.
71. Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JS, Ren K, et al. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1201-7
72. Yoon JH, Jin M, Kim M, Hong AR, Kim HK, Kim BH, Kim WB, Shong YK, Jeon MJ, Kang HC. Clinical Characteristics and Prognosis of Coexisting Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease: A Retrospective Multicenter Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Dec;36(6):1268-1276.

73. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol.* 2014; 35:784-90
74. Belfiore A, Garofalo MR, Guiffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, Ippolito O, Vigneri R. Increased Aggressiveness of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 70, Issue 4, 1 April 1990, Pages 830–835
75. Premoli P, Tanda ML, Piantanida E, Veronesi G, Gallo D, Masiello E, Rosetti S, Cusini C, Boi F, Bulla J, Rodia R, Mariotti S, Capelli V, Rotondi M, Magri F, Chiovato L, Rocchi R, Campopiano MC, Elisei R, Vitti P, Barbato F, Pilli T, Castagna MG, Pacini F, Bartalena L. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: results of a large, retrospective, multicenter study. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jan;43(1):109-116. doi: 10.1007/s40618-019-01088-5. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31327128.
76. Mekraksakit P, Rattanawong P, Karnchanasorn R, Kanitsoraphan C, Leelaviwat N, Poonsombudlert K, Kewcharoen J, Dejhansathit S, Samoa R. Prognosis Of Differentiated Thyroid Carcinoma In Patients With Graves Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2019 Dec;25(12):1323-1337. doi: 10.4158/EP-2019-0201. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31412224.
77. Kwon H, Moon BI. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol.* 2020 Oct 13;18(1):266. doi: 10.1186/s12957-020-02044-x. PMID: 33050937; PMCID: PMC7557089.
78. Kikuchi S, Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Kawamoto H. Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Br J Surg.* 2006;93:434–9
79. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, ve diğerleri. Hipertiroidizm ve diğer tirotoksikoz nedenlerinin tanı ve tedavisine yönelik 2016 Amerikan Tiroid Birliği kılavuzu. *Tiroid.* 2016;26(10):1343–421.düzelt

80. T Terzioğlu, S Tezelman, Y Onaran, R Tanakol, Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma, *British Journal of Surgery*, Volume 80, Issue 10, October 1993, Pages 1301–1302, <https://doi.org/10.1002/bjs.1800801027>
81. Senyurek Giles Y, Tunca 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 Dec;144(6):1028-36; discussion 1036-7. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.022.

