



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDA GÖRÜLEN SEKONDER
MALİGNENSİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Uğur HATİPOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİROİD KANSERLİ HASTALARDA GÖRÜLEN SEKONDER
MALİGNENSİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Uğur HATİPOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ramis ÇOLAK

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde her aşamada desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a,

Eğitimim süresinde bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte beraber çalışma sansı yakaladığım her biri çok değerli olan tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Tezin yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen kardeşim Ömer HATİPOĞLU'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecinin en değerli kazanımı sevgisini, ilgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Ebru HATİPOĞLU'na,

Eğitim hayatımın her döneminde büyük bir titizlik ve özveriyle iyi yetişmem için emek veren sevgili annem Sema HATİPOĞLU ve sevgili babam Faysal HATİPOĞLU başta olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Uğur HATİPOĞLU

BEYAN

“Tiroid Kanserli Hastalarda Eşlik Eden Malignensilerin Retrospektif İncelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Uğur HATİPOĞLU

SAMSUN,2022

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda merkezimiz endokrinoloji polikliniğine başvurmuş 18 yaş üstü tiroid kanseri bulunan vakalarda görülen ikincil kanserlerin sıklığı, bu hastalardaki tiroid kanserlerinin özellikleri, ikincil kanser tipleri ile tiroid kanserlerinin ve alınan tedavilerin birbirlerine etkilerinin araştırılarak literatüre kliniğimizin bu konuda verileri ortaya konarak katkı yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arası başvurmuş, tiroid kanserine eşlik eden malignensisi olan 18 yaşından büyük 133 hasta dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif incelenerek tiroid kanseri ve ikincil malignitelerin tanı tarihleri, izlem süreleri, tiroid kanserlerinin histolojik alt tipleri, tiroid tümörlerinin özellikleri, radyoterapi ve kemoterapi alıp almadığı, radyoaktif iyot alıp almadığı ve alınan radyoaktif iyot dozları verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların %66,92'si kadın, %33,08'i ise erkek olup kadın erkek oranı 2,04 olarak saptandı. İkincil malignensili tiroid kanseri vakalarında ortalama tiroid kanseri tanı yaşı 53,32 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki tüm hastaların %90,98'i papiller tiroid karsinomu, %3,76'sı foliküler tiroid karsinomu, %3,01'i medüller tiroid karsinomu, %1,50'si anaplastik tiroid karsinomu, %0,75'i ise papiller ve medüller karsinom özellikleri gösteren mikst tipte kanser tanısı almıştı. Çalışmamızdaki tiroid kanseri olgularının ortalama tümör çapı 16,55 mm olarak bulunmuştur. Araştırmamızdaki hastaların %49,19'u multifokal tümöral yapıya sahipken, %50,81'inin tümörleri unifokaldir. Çalışmamızdaki hastaların %40,32'sinde lenf nodu metastazı varken, %59,68'inde lenf nodu metastazı yoktur. Üç hasta grubuna genel olarak bakıldığında kadın meme kanseri vakaların %27,82'sinde görülerek en sık görülen malignensi olmuştur. Kolon adenokarsinomu hastaların %8,27'sinde görülerek ikinci en sık, prostat adenokarsinomu ise hastaların %6,02'sinde görülerek üçüncü en sık malignensi olmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda tiroid kanseri tanı yaşları, literatürde belirtilen sekonder malignensi olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bu büyük olasılıkla ileri yaşlarda diğer solid ve hematolojik organ malignensilerin insidansında görülen artışa bağlıdır. Sekonder kanserler arasında en sık görülen kadın meme kanserleri literatür ile uyumludur.

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to investigate frequency of concomitant malignancies in thyroid cancer patients, features of this thyroid cancers, relationships between type of secondary cancers and histologic type of thyroid cancer and their treatments. Participants of this study was selected in patients over age 18, whom examined in Ondokuz Mayıs University Endocrinology outpatient clinic. We also aimed to contribute to general literature by our clinic's results.

Materials and Methods: 133 patients older than 18 years of age with malignancy accompanying thyroid cancer were admitted to the Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between January 2010 and January 2021. The patients were examined retrospectively and the dates of diagnosis of thyroid cancer and secondary malignancies, the duration of follow-up, the histological subtypes of thyroid cancers, the characteristics of thyroid tumors, whether they received radiotherapy and chemotherapy, whether they received radioactive iodine and the doses of radioactive iodine taken were recorded.

Results: 66.92% of the patients were female and 33.08% were male, and the female-to-male ratio was found to be 2.04. The mean age of diagnosis of thyroid cancer in cases of secondary malignant thyroid cancer was found to be 53.32 years. Of all the patients in our study, 90.98% were papillary thyroid carcinoma, 3.76% were follicular thyroid carcinoma, 3.01% were medullary thyroid carcinoma, 1.5% were anaplastic thyroid carcinoma, 0.75% were papillary and thyroid carcinomas. He was diagnosed with a mixed type of cancer with medullary carcinoma features. The mean tumor diameter of the thyroid cancer cases in our study was found to be 16.55 mm. While 49.19% of the patients in our study had a multifocal tumoral structure, the tumors of 50.81% were unifocal. While 40.32% of the patients in our study had lymph node metastases, 59.68% did not have lymph node metastases. When we look at the three patient groups in general, female breast cancer was seen in 27.82% of the cases and was the most common malignancy. Colon adenocarcinoma was the second most common malignancy, occurring in 8.27% of patients, and prostate adenocarcinoma was the third most common malignancy, occurring in 6.02% of patients.

Discussion and Conclusion: In our study, the age at diagnosis of thyroid cancer was found to be higher than the patients without secondary malignancy. This is probably due to the increased incidence of other solid and hematological organ malignancies in advanced age. Among the secondary cancers, the most common female breast cancers are consistent with the literature.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezinin Histolojisi ve Embriyolojisi.....	4
2.2. Tiroid Bezinin Anatomisi	4
2.3. Tiroid Bezinin Fonksiyonları ve Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi	5
3. TİROİD TÜMÖRLERİ	7
3.1. Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması	7
4. FOLİKÜL EPİTELİ KAYNAKLI TÜMÖRLER.....	5
4.1. Papiller Tiroid Karsinomu	5
4.1.1. Epidemiyoloji.....	5
4.1.2. Risk Faktörleri.....	5
4.1.3. Patogenezis ve genetik.....	5
4.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	6
4.1.5. Prognoz	6
4.2. Foliküler Tiroid Karsinomu	7
4.2.1. Epidemiyoloji	7
4.2.2. Risk Faktörleri.....	7
4.2.3. Patogenezis ve genetik.....	7
4.2.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	7
4.2.5. Prognoz	8
4.3. Anaplastik Tiroid Karsinomu.....	8
4.3.1. Epidemiyoloji	8
4.3.2. Risk Faktörleri, Klinik-Moleküler Özellikler ve Tanı	8
4.3.3. Prognoz	9
5. FOLİKÜL EPİTEL KAYNAKLI DİFERANSİYE VE ANAPLASTİK TİROİD KANSERLERİNİN TEDAVİSİ.....	9
5.1. Cerrahi öncesi lenf nodlarının değerlendirilmesi	9
5.2. Evreleme	10
5.3. Uygulanacak Cerrahi Prosedürün Belirlenmesi	11

5.4. Risk Sınıflaması	11
5.5. Risk Sınıflaması Sonrası Tedavi ve İzlem	12
6. MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU	13
6.1. Epidemiyoloji	13
6.2. Klinik Özellikler	13
6.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	14
6.4. Tedavi	14
7.MATERYAL METOD.....	16
7.1. Bireyler	16
7.2. Dışlama Kriterleri.....	16
7.3 Verilerin Toplanması.....	16
7.4 İstatistiksel Yöntem.....	16
8. BULGULAR.....	16
8.1. Demografik Özellikler ve Tanı Yaşları.....	16
8.2. Tanı Sıralamalarına ve Tiroid Kanseri Histolojik Tip-Varyantlara Göre Dağılım.....	17
8.3. Tümör boyutu, multifokalite, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz bulguları.....	21
8.4. Sekonder malignensilerin sıklıkları	22
8.5. Alınan radyoaktif iyot dozunun etkileri	25
8.6. Sistemik kemoterapinin tiroid kanseri ve papiller tiroid kanserinin varyantlarına etkisi	25
8.7. Boyuna radyoterapi almanın etkisinin değerlendirilmesi	28
9. TARTIŞMA.....	29
10. SONUÇLAR.....	35
KAYNAKÇA.....	37
EKLER.....	45

SİMGE VE KISALTMALAR

AKT-1	: AKT Serin/Treonin Kinaz 1
AML	: Akut myeloid lösemi
ATA	: American Thyroid Association
ATK	: Anaplastik tiroid karsinomu
BRAF	: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDKN2A	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CDKNA2B	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B
CEA	: Karsiyoembriyonik antijen
DTK	: Differansiye tiroid karsinomu
EBRT	: External-beam radiotherapy
EZH	: Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2
FSH	: Folikül stimulan hormon
FTK	: Foliküler tiroid karsinomu
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
KML	: Kronik myeloid lösemi
LH	: Luteinizan hormon
MAPK	: Mitojen-aktive protein kinaz
MEN-2A	: Multipl endokrin neoplazi-2A
MEN-2B	: Multipl endokrin neoplazi-2B
MR	: Multipl rezonans
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
NTRK-1	: Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz 1
PAX-8	: Paired box 8
PDGFRA	: Platelet derived growth factor receptor alpha
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PICK3A	: Fosfatidilinozitol-4,5-Bifosfat 3-Kinaz Katalitik Subunit Alfa
PPAR	: Peroxisome proliferator- activated receptor
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAİ	: Radyoaktif iyot
RAS	: Rat sarcoma virüs
RET	: Rearranged during transfection
SIR	: Standardized-incidence ratio
T3	: Triiodotronin
T4	: Tiroksin
TERT	: Telomeraz revers transkriptaz
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TNM	: Tümör-nod-metastaz
TRH	: Tirotropin-releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization

Tablo Listesi

Tablo-1: Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması.....	3
Tablo-2: Metastatik lenf nodlarının sonografik özellikleri.....	8
Tablo-3: Diferansiye tiroid karsinomlarında TNM evrelemesi.....	8
Tablo-4: Diferansiye tiroid karsinomlarında TNM evrelemesi.....	9
Tablo-5: Diferansiye tiroid karsinomlarında Amerikan Tiroid Cemiyeti risk sınıflaması	10
Tablo-6 Tiroid medüller karsinom dışı hiperkalsitoninemi nedenleri.....	12
Tablo-7: Cinsiyet dağılımı ve tanı yaşları	14
Tablo-8: İzlem süreleri.....	15
Tablo-9: Meme kanseri ve diğer malignensilerin tiroid kanseri tanı yaşı açısından karşılaştırılması.....	15
Tablo-10: Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörlerin oranları.....	16
Tablo-11 Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörü olan hastalarda tiroid kanseri histolojik tiplerinin dağılımı.....	17
Tablo-12 Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörü olan hastalarda papiller karsinom histolojik varyantlarının dağılımı.....	17
Tablo-13: Kadın ve erkek cinsiyette tiroid kanseri histolojik tiplerinin görülme oranları.....	18
Tablo-14: Tiroid kanseri tanısını önce alanlar, önce tiroid dışı malignensi tanısını alanlar ve senkron tümörleri olan gruplar arasında papiller tiroid kanserinin klasik ve non-klasik varyantlarının görülme sıklıklarının karşılaştırılması.....	19
Tablo-15: Klasik varyant papiller tiroid kanseri ile foliküler varyant papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör çapı, multifokalite ve lenf nodu metastazı açısından karşılaştırılması.....	19
Tablo-16: Klasik tip tiroid papiller kanseri ile foliküler tip papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör boyutlarının karşılaştırılması.....	19
Tablo-17: Onkositik varyant ile klasik varyantlı hastaların tümör çaplarının karşılaştırılması.....	20
Tablo-18: Çalışmamızdaki tiroid kanseri olgularının ortalama tümör çapı bilgileri.....	20
Tablo-19: Multifokalite ile mortalite ilişkisi.....	20
Tablo-20: Olgularda görülen tiroid dışı malignensilerin tek tek ve organ sistemlerine göre gruplanmış olarak sıklıkları.....	22
Tablo-21: Önce tiroid kanseri alan, önce tiroid dışı malignensi tanısını alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında meme kanseri sıklığının diğer tümörlerle karşılaştırılması.....	23
Tablo-22: Önce tiroid kanseri alan, önce tiroid dışı malignensi tanısını alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında genitoüriner sistem kanseri sıklığının diğer tümörlerle karşılaştırılması.....	24
Tablo-23: Ortalama, en büyük ve en küçük RAİ dozları.....	24
Tablo-24: Alınan RAİ dozu ile tiroid kanseri tanı yaşlarının karşılaştırılması.....	25
Tablo-25: Alınan RAİ dozu ile sekonder malignensilerin ortaya çıkma sürelerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo-26: Tiroid kanseri histolojik tiplerinde sistemik kemoterapi alma oranları.....	26

Tablo-27: Papiller tiroid kanseri histolojik varyantlarında sistemik kemoterapi alma oranları.....	27
Tablo-28: Sistemik kemoterapinin multifokaliteye etkisi.....	27
Tablo-29: Sistemik kemoterapinin tiroid kanseri lenf nodu metastazı görülmesine etkisi.....	28
Tablo-30: Tiroid dışı malignensi için kemoterapi alan ve almayanlarda klasik tip papiller tiroid karsinomu ile klasik dışı histolojik varyantların görülme sıklığının karşılaştırılması.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignensiler olup insidansı artış göstermektedir (1). Genel olarak nadir kanserler arasında görülen tiroid kanserleri erkek cinsiyette tüm kanserlerin %0,5'ini oluştururken, kadın cinsiyette tüm kanserlerin %1,8'ini oluşturmaktadır (1). Tiroid kanserlerine bağlı görülen artmış mortalite de yine artan tiroid kanseri insidansından kaynaklanmaktadır (2).

Tiroid kanserlerinin patogenezinde rol alan çok sayıda faktörün aynı zamanda diğer pek çok malignensinin patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir (3;4). Bu durum tiroid kanserleri hastaların takiplerinde normal popülasyona göre artmış sekonder kanser sıklığını da beraberinde getirmiştir (5). Aynı zamanda tiroid dışı malignensilerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve özellikle boyun bölgesine uygulanan radyasyon da tiroid kanseri oluşma riskini arttırmaktadır (6).

Tiroid kanserli hastalarda görülen eşlik eden malignensileri inceleyen çeşitli ülkelerden çalışmalar mevcuttur, bizim bu çalışmada amacımız hem kendi kliniğimizin verilerini ortaya koymak hem de en sık görülen tiroid kanseri histolojik tipi olan tiroid papiller kanserinin histolojik varyantlarını da bu incelemeye dahil etmektir.

Bu çalışmada kliniğimize başvurmuş tiroid kanserine eşlik eden malignensileri olan hastalar retrospektif olarak taranarak tiroid kanserine eşlik eden malignensilerin sıklıkları, tiroid dışı malignensiler için alınan tedavilerin tiroid tümör tiplerine ve karakteristiklerine etkileri, papiller tiroid kanserlerinin histolojik varyantları, tümör karakteristikleri ve alınan RAI dozları ile sekonder kanserlerin ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezinin Histolojisi ve Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyonda ilk gelişen endokrin bezdir. Yirmi dördüncü günde, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşur. Bu kalınlaşmadan sonra tiroid divertikulumu oluşur ve gelişen hyoid ve larenks kıkırdaklarının ventralinden geçerek iner. Tiroid taslağı gelişirken bir süre tiroglossal kanal denilen bir kanal ile dile bağlanır. Başta tiroid divertikulumunun içi boştur, bir süre sonra gelişen 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, isthmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış solid bir yapı haline gelir. Yaklaşık 7. haftada tiroid bezinin tam olarak geliştiği tahmin edilmektedir. Tiroglossal kanalın proksimal açıklığı dilde foramen çekum olarak devam etmektedir. Piramidal lobun tiroglossal kanalın bir kalıntısı olduğu düşünülmektedir (7).

Tiroid bezi kapsülden kaynaklanan septalarla ayrılan lobullardan oluşmaktadır. Lobüllerde ise çok sayıda folikül olarak adlandırılan tiroid bezinin asıl fonksiyonel üniteleri bulunur (8). Folikül hücreleri küboidal epitel hücreleridir, endodermden kaynaklanır ve tiroid hormonlarını üretirler (8). Bu hücreler foliküllerin kolloid ile dolu lümenlerinin etrafında bulunur ve kolloid ile direkt temas içindedir. Parafoliküler (C hücreleri) ise foliküllerin periferinde bulunur ve kolloid ile temas etmezler (9). Parafoliküler hücreler nöral krest hücrelerinden kaynaklanır ve beşinci faringeal cep üzerinden gelerek tiroid dokusua yerleşirler (9).

2.2. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezinin normal ağırlığı 20 gram olmakla beraber, bu değer vücut ağırlığı ve iyot tüketimine bağlı olarak değişebilir. Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında istmusla orta hatta birbirine bağlanır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları ile sarılmıştır, kapsül arkada Berry ligamanı içine doğru uzanır. Tiroid loblarının en arka lateral uzantısı ise Zuckerkandl tüberkülleridir. Bu tüberküller ultimobranşial cisimcikler ile medial tiroid taslağının birleşim noktasında bulunan tiroid bezi kalınlaşmaları olup, rekürren larengeal sinir ile önemli bir komşuluğa sahiptir (10;11). Tiroid bezini iki major arter besler. Süperior tiroid arter eksternal karotis arterden köken alır ve tiroid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır.

İnferior tiroid arterin rekürren laringeal sinir ile yakın komşuluğu vardır. Tiroidea ima arteri doğrudan aortadan ya da %1-4 oranında brakioyosefalik arterden köken alır ve istmus seviyesinden dokuya girer ya da eksik olan bir inferior tiroid arterin yerini alır. İnferior tiroid arteri aynı zamanda paratiroid bezleri de besler (12-16).

Tiroid bezi venleri yüzeyde ve trakeanın hemen önünde pleksus oluştururlar. Bu pleksus üç ven verir. Superior tiroid veni ve orta tiroid veni internal juguler ven'e, inferior tiroid veni ise brakiosefalik ven'e açılır (17). Tiroidin lenfatikleri interlobüler bağ dokusunda arterlerin çevresinde seyredir. Bez kapsülündeki lenfatik ağ ile

bağlantılıdır. Lenfatikler prelarineal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür (17).

Rekürren laringeal sinirler vagus'tan çıkar ve larinks'in krikotiroid kası hariç bütün kasların inervasyonunu sağlamaktadır. Bu sinirler özellikle tiroid cerrahisinde yaralanma risklerinin yüksekliği açısından önemlidir. Sağ rekürren sinir vagustan çıkarak sağ subklavyen arteri dolaşır. Sol rekürren sinir ise arkus aorta ile yakın komşulaktadır. Bu iki sinir Berry ligamanını larinkse girmeden hemen önce deler. İnfirior tiroid arter ile ilişkileri değişiklik göstermektedir. %45-80 olguda inferior tiroid arterin altından geçerken, %10-20 olguda ise arterin üstünde seyretmektedirler.

Sağ rekürren sinir %1 kadar vakada non-rekürren olabilmektedir. Bu durum sağ subklavyen arterin kaynaklandığı noktanın sol subklaviyen artere uzak olması durumunda oluşabilmektedir.

Superior laringeal sinir, vagustan başlar ve orta konstriktör kasın üzerinde eksternal-internal dallarına ayrılır. İnternal dal tirohyoid membranı deler ve vokal kordların üstünden duyu alır. Eksternal dal inferiora doğru yönelir ve inferior konstriktör kas ile krikotiroid kası uyarır. Sinirin son parçası superior tiroid arter ve venlerle yakın temasta olup cerrahi sırasında tiroid bezinin üst polüne müdahale edilirken yaralanabilirler (18).

2.3 Tiroid Bezinin Fonksiyonları ve Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi

Tiroid bezi triiodotironin (T3) ve tiroksinin(T4) sentez noktasıdır. T3 ve T4 etkilerini hücre çekirdeği üzerindeki reseptörlerde gösteren iyot içeren tirozin bazlı hormonlardır. Tiroid bezinin majör ürünü T4 iken, T3 fizyolojik olarak daha aktiftir. T3, TRH ve TSH salgısının hipotalomo-hipofizer düzeyde inhibe edilmesi gibi birçok kritik biyolojik fenomende rol oynar (19). Tiroid hormon sentezi iki yolla kontrol edilir. Birincisi TSH tarafından kontrol edilen T4 ve T3'ün tiroid bezinden direkt salınımı iken ikincisi T4'ün T3'e ekstratiroidal dokularda çeşitli hormonal, nütrisyonel ve hastalık ilişkili koşullardan etkilenen dönüşümüdür. İkinci yol çeşitli hastalık durumlarında gerekli doku tiroid hormon seviyelerini sağlamakta çok etkindir.

TSH; hipofiz bezinden salgılanan bir glikopeptittir, alfa ve beta olmak üzerine birbirine non-kovalent bağlarla bağlanan iki subünitten oluşur (20). Alfa subünit LH, FSH ve Beta-HCG hormonlarının alfa subünitleriyle benzerken, beta subünit TSH'ın biyolojik spesifikliğini ve özgünlüğünü sağlar (14). TSH sekresyonu T4 ve T3 konsantrasyonlarındaki çok küçük değişikliklere dahi duyarlıdır. T4 ve T3 hem TSH hem TRH sentezini inhibe etmektedir. TSH inhibisyonu TSH subünit gen transkripsiyonunun inhibisyonu yoluyla olmaktadır (21).

3. TİROİD TÜMÖRLERİ

3.1 Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması

WHO'nun 2004 yılında yayınladığı sınıflandırma Tablo-1'de gösterilmiştir (22).

Tablo-1 Tiroid tümörlerinin sınıflandırılması (22)

Tiroid Karsinomları	Diğer Tiroid Tümörleri
Papiller karsinom (PTK) Foliküler karsinom (FTK) Az Differansiye (anaplastik) karsinom (ATK) Medüller karsinom Skvamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom Müsinöz karsinom Medüller-foliküler mikst tümör Medüller-foliküler diferansiyasyonu olan içsi hücreli tümör Timus benzeri diferansiyon gösteren karsinom	Teratom Primer lenfoma ve plazmositom Ektopik timoma Anjiosarkom Düz Kas Tümörleri Periferik sinif kılıfı tümörleri Paraganglioma Soliter fibröz tümör Foliküler dendritik hücreli tümör Langerhans hücreli histiyositozis
Tiroid adenomu ve benzer tümörler	Sekonder tiroid tümörleri
Foliküler adenom Hiyalinize trabeküler adenom	

4. FOLİKÜL EPİTELİ KAYNAKLI TÜMÖRLER

Tiroid folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserler papiller, foliküler ve anaplastik kanser olarak sıralanabilir. Papiller ve foliküler kanserler diferansiye kanserler olarak tanımlanır ve diferansiye tiroid kanserleri çok farklı biyolojik davranışlara sahip olmalarına rağmen genellikle benzer yöntemlerle tedavi edilir.

4.1 Papiller Tiroid Karsinomu

4.1.1 Epidemiyoloji

Papiller tiroid karsinomu tüm tiroid karsinomlarının %80-85'ini oluşturur. 1975 yılından 2012 yılına gelindiğinde PTK insidansı 100.000 kişide 4.8'den 14.9'a yükselmiştir (1;23). Papiller tiroid karsinomunun görülme sıklığı özellikle orta yaş kadınlarda artmış olup medyan yaş 50, kadın-erkek oranı 3:1 olarak hesaplanmıştır. Çocuk yaş grubunda genel olarak nadiren görülmesine rağmen PTK en yaygın çocukluk çağı tiroid malignensisidir. Beyaz ırkta siyah ırktan daha sık görülmektedir (2).

4.1.2 Risk Faktörleri

Çocukluk çağında iyonizan radyasyona maruziyet PTK için en iyi tanımlanmış risk faktörüdür (24). Birinci derece akrabalarda tanı konmuş PTK ya da tiroid kanser sendromlarının (Carney kompleksi, MEN 2, Werner sendromu ya da Cowden sendromu) varlığı saptanan bir nodülün malign olma ihtimalini ve dolayısıyla PTK riskini arttırmaktadır. Tiroid kanseri riski PTK için aile öyküsü olan birinde on kat artmaktadır. Ailede tiroid kanseri öyküsü bulunan bir kişide yaşam boyu herhangi bir kanser gelişme riski de %38 olarak hesaplanmıştır (25). Bir başka raporda standardize insidans oranları etkilenen bir ebeveyn için 3.2, kardeş için 6.2 ve kız kardeşinde tiroid kanseri bulunan bir kadın için 11.2 bulunmuştur (26). Kronik hepatit C ve obezitenin de PTK riskini arttırdığı düşünülmekteyse de daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (27;28).

4.1.3 Patogenezis ve genetik

Mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolundaki proteinleri kodlayan genlerde mutasyon ya da yeniden düzenlenmeler differansiye tiroid karsinomlarının oluşmasında ve progresyonunda anahtar rol oynar (29). Bunlar, BRAF ve RAS genlerinde nokta mutasyonları, RET ve NTRK1 tirozin kinaz genlerinde görülen füzyonlardır. Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolağındaki mutasyonlar (PTEN, PIK3CA, AKT1) nadiren de olsa bildirilmiştir. TERT promotor mutasyonları pek çok insan kanserinde olduğu gibi papiller tiroid kanserinin gelişiminde de rol oynamaktadır. Bu mutasyonlar bazen BRAF mutasyonları ile beraber bulunabilir ve genelde agresif hastalıkla ilişkilendirilirler (30).

4.1.4 Klinik Özellikler ve Tanı

Papiller tiroid karsinomu, genellikle rastlantısal saptanan tiroid nodülünün değerlendirilmesiyle tanı alır. PTK, en sık rastlanan endokrin kanserdir ve bütün tiroid kanserlerinin %85-90'nını oluşturur. PTK, çeşitli histolojik varyantlara sahiptir. Varyantlardan en sık rastlanılanı klasik varyant iken diğer sık görülen varyantlar ise foliküler ve uzun hücreli varyantlardır (31). Papiller karsinomda uygulanan cerrahinin boyutuna göre değişmekle beraber mikrokarsinom boyutunda olsalar dahi lenf nodu metastazları sık olarak gösterilmiştir. Modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan vakaların %80'inde lenf nodu metastazı gösterilmiştir (32). Papiller tiroid karsinomlarının en sık uzak metastaz sahaları akciğer, kemik ve mediastinal lenf nodlarıdır (33).

4.1.5 Prognoz

Papiller tiroid karsinomu tanısı konulan çoğu hastanın tedavisiz sağkalım süresi oldukça uzundur ve hastalıklarından dolayı ölüm görülme ihtimali azdır. Bu nedenle papiller tiroid karsinomu tedavisinin önemli ayaklarından birisi de aşırı tedaviden kaçınmaktır (34). Prognozu etkileyen faktörler sırayla tanı yaşı, tümör çapı, histolojik varyant, uzak metastaz varlığı ve tümörün moleküler özellikleri olarak sıralanabilir. Tanı anında ileri yaş prognozu etkileyen en önemli özellik olarak öne çıkmaktadır (35). Tümör çapının tek başına hastaliksız sağ kalıma etki ettiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi sadece 55 yaş üzeri hastalarda hastaliksız sağkalıma etki ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (36;37). Bölgesel lenf nodlarının durumunun prognoza etkisi tartışmalıdır. Sağ kalıma etki etmediğini ya da azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38;39). Tanı anında kemik metastazları bulunan hastaların prognozlarının akciğer metastazları olan hastalara göre daha kötü olduğu raporlanmıştır (40). Yine uzak metastazları radyoaktif iyotu yeterince tutmayan tümörler de yoğun tutan tümörlere göre daha kötü prognozludur (40). BRAF mutasyonları tek başına ya da TERT mutasyonları ile beraber bulunduğu bu mutasyonları taşımayan tümörlere göre daha agresif seyretmeye meyillidirler (30). p53 mutasyonu taşıyan tümörlerde de prognozun taşımayanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (41).

4.2 Foliküler Tiroid Karsinomu

4.2.1 Epidemiyoloji

Foliküler tiroid karsinomu papiller tiroid karsinomu ile karşılaştırıldığında daha yaşlı insanlarda ortaya çıkmaya eğilimlidir ve pik insidansı 40-60 yaş arasındadır. Kadın cinsiyette iki kat daha fazla görülmektedir (42;43). İyot eksikliği FTK epidemiyolojisinde çok önemli rol oynamaktadır ve iyot eksikliği olan bölgelerde FTK daha sık görülmektedir (44).

4.2.2 Risk Faktörleri

Çocukluk çağında radyasyona maruz kalma, herediter tiroid karsinomu sendromları ve aile öyküsü tıpkı papiller tiroid karsinomlarında olduğu gibi foliküler tiroid karsinomu gelişimi için önemli risk faktörleridir (24;25).

4.2.3 Patogenezis ve genetik

RAS onkogen mutasyonları foliküler tiroid karsinomlu olguların %40-80 kadarında gösterilmiştir (45;46). Bilinen üç RAS onkogeninin de (HRAS, NRAS, KRAS) patogeneziste rolü olduğu gösterilmiştir (46). PAX-8-PPAR gamma 1 gen yeniden düzenlenmesi foliküler karsinomların %41'inde gösterilmiştir (47). Papiller tiroid karsinomlarının aksine foliküler tiroid karsinomlarında BRAF-V600E mutasyonları çok nadirdir. TERT, EZH-1 ve BRAF K6001E mutasyonları ise foliküler tiroid karsinomunda gösterilmiştir (48).

4.2.4 Klinik Özellikler ve Tanı

Foliküler tiroid karsinomlu hastalar genellikle kendilerinin fark ettiği ya da rutin sağlık taraması sırasında hekim tarafından fark edilen nodüllerin değerlendirilmesiyle tanı alırlar. Papiller tiroid karsinomundan farklı olarak TİİAB, foliküler tiroid karsinomunun tanısında yetersiz kalmaktadır çünkü ince iğne aspirasyon biyopsisi ile foliküler adenom-karsinom ayrımı yapılamamaktadır (49). Bu nedenle tanı cerrahi olarak çıkarılan tiroid dokusunun incelenmesine dayanır. Foliküler tiroid karsinomları genellikle hematojen yol ile metastaz yaparlar, lenfatik yolla yayılım çok nadirdir (50). FTK, nadiren hipertiroidiye de neden olabilmektedir. Özellikle metastatik FTK'lerde gözlenen bu durumdan tümör dokusundaki artmış tip1 ve 2 deiyodinaz enzim aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (51;52).

4.2.5 Prognoz

FTK, papiller tiroid karsinomuna göre genelde daha ileri yaşlarda tanı alması ve tanı anında daha ileri evrelerde olması nedeniyle papiller tiroid karsinomundan daha kötü prognoza sahiptir. Tümörün minimal invaziv olması (sadece kapsül tutulumu olması) prognozu iyileştiren en önemli etmendir (53).

Prognozu etkileyen diğer etmenler; yaş, tümör boyutu, tedavi sonrası erken nüks varlığı, insüler tip folikuler karsinomunun bulunması olarak sıralanabilir. İnsüler tip FTK tanı anında genelde ileri evre ya da uzak metastaz yapmış olarak bulunur (54;55).

Diferansiye trioid tümörler içerisinde artık ayrı bir antite olarak görülen hurtle hücreli karsinom ise papiller ve foliküler tiroid karsinomlarından daha kötü bir prognoza sahiptir. PTK ve FTK'ya göre belirgin derecede daha az iyot tutarlar ve bu özellikleri nedeniyle radyoaktif iyot ablasyon tedavisine iyi cevap vermezler (56).

4.3 Anaplastik Tiroid Karsinomu

4.3.1 Epidemiyoloji

Anaplastik tiroid karsinomu yıllık insidansı 1-2/1.000.000 olarak hesaplanmıştır, bu oran endemik guatrın sık olduğu coğrafyalarda biraz daha sıktır (57). Tanı anında ortanca yaş 74, hastalarda kadın-erkek oranı 1.2:1'dir (58).

4.3.2 Risk Faktörleri, Klinik-Moleküler Özellikler ve Tanı

Anaplastik tiroid karsinomu için tanımlanmış en belirgin risk faktörü önceden geçirilmiş veya halen bulunan diferansiye tiroid karsinomu olmasıdır. Bazı serilerde tanı anında DTK bulunan ya da önceden DTK hikayesi olan hastaların oranı %47'ye kadar çıkmaktadır (59). Hastalar rutin muayene ya da kendi fark ettikleri bir tiroid

nodülün değerlendirilmesi sırasında tanı alabilirse hastaların çoğu hekime hızlı büyüyen, ses kısıklığına, disfajiye, dispneye neden olan boyun kitlesi yakınmasıyla başvururlar. Boğaz-boyun ağrısı ve öksürük de kliniğe eşlik edebilir. Fizik muayenede oldukça sert ve immobil, çevre dokulara fikse nodül saptanır (60). Tanı genellikle ince iğne aspirasyonu ile koyulabilir fakat ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı alıp daha sonradan cerrahi biyopsi ile değerlendirilen hastaların %4'ünün başka bir tanı aldığı bir çalışma mevcuttur. Cerrahi biyopsinin gerekli neoadjuvan kemoradyoterapiyi geciktirdiğinden ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ATK tanısı almış hastaların tanıların cerrahi biyopsi ile doğrulanması yaklaşımı tartışmalıdır (61). ATK'nın patogeneziinde rol oynayan genler, diferansiye tiroid karsinomlarından belirgin farklılık gösterir. CDKN2A, CDKN2B, KIT VE PDGFRA en sık mutasyona uğrayan genlerdir. KIT ve PDGFRA mutasyonlarının tespiti tedavide de büyük ilerlemelere yol açmıştır (62).

4.3.3 Prognoz

Tedavi alanındaki yeni gelişmelere ve hastalığın biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen ATK hala kötü bir prognoza sahiptir. ATK hala tüm tiroid kanserlerinden ölümlerin tek başına yarısını oluşturmaktadır (63). Tanı anında %50-75 hastanın nodal veya uzak metastazları bulunmaktadır.

5 -FOLİKÜL EPİTEL KAYNAKLI DİFERANSİYE VE ANAPLASTİK TİROİD KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Diferansiye tiroid karsinomlarının (PTK ve FTK) biyolojik özellikleri birbirlerinden farklı olsa da yönetimleri benzerdir. Diferansiye tiroid karsinomlarında tedavi amaçları; primer tümörü, kapsülü aşan kısmını ve klinik olarak belirgin lenf nodlarını cerrahi olarak çıkarmak, hastalık rekürrensini ya da metastaz riskini minimize etmektir (64). İsaletli bir evreleme ve risk skorlaması yapmak cerrahinin şekline, radyoaktif iyot ablasyon tedavisi kararını vermede ve sonraki takiplerdeki hedefleri belirlemede çok önemlidir (64). Tedavinin bir diğer amacı ise cerrahi ile ilişkili morbiditeleri engellemektir. Bunda yapılacak cerrahinin boyutu ve cerrahın tecrübesi önemli rol oynamaktadır (65).

5.1 Cerrahi öncesi lenf nodlarının değerlendirilmesi

Preopratif ultrasonografi vakaların %20-31'inde şüpheli lenf nodları gösterir. Cerrahi öncesi ultrasonografi ile adenopati değerlendirmesi yapmak cerrahinin şeklini de etkileyebileceğinden önemlidir (66). Buna rağmen ultrasonografi cerrahide bulunan etkilenmiş lenf nodlarının en fazla %50'si kadarını yakalamıştır. Bunun nedeni ise saptanamayan lenf nodlarının tiroid bezinin ardında kalmasıdır (67).

Metastaz açısından kuşku lenf nodlarının ultrasonografik özellikleri tablo-2'de özetlenmiştir. Bunlar, boyut artışı, mikrokalsifikasyonlar, oval yerine yuvarlak şekilli olması, hiperekojenite, kistik değişiklikler ve periferik vaskularite olarak sıralanabilir (67).

Tablo-2 Metastatik lenf nodlarının sonografik özellikleri (67)

Bulgu	Raporlanan sensitivite (%)	Raporlanan spesifite (%)
Mikrokalsifikasyon	5-69	93-100
Kistik yapı	1-34	91-100
Periferik kanlanma	40-86	57-93
Hiperekojenite	30-87	43-95
Yuvarlak Şekil	37	70

Lenf nodlarının lokasyonu da karar vermede etkilidir. Malign lenf nodları genelde seviye 3,4 ve 6'da bulunurken, seviye 2'de bulunan bir lenf nodunun malign olma ihtimali düşüktür (68).

5.2 Evreleme

Diferansiye tiroid karsinomlarında TNM evrelemesi Tablo-3 ve Tablo-4'te sunulmuştur (69)

Tablo-3 Diferansiye tiroid karsinomlarında TNM evrelemesi(69)

T0	Primer tümör bulgusu yok
T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 1 cm (ekstratrioidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b	Tümör en büyük çapı >1 cm, ≤ 2 cm (ekstratrioidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2	Tümör en büyük çapı >2 cm, ≤ 4 cm (ekstratrioidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3	Tümör en büyük çapı >4 cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstratrioidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritriodal yumuşak dataya)
T4a	Herhangi çapta bir tümör veya tümör kapsülü dışında , subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea,özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
T4b	Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1a	Seviye VI metastazı pretrekeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian lenf nodları
N1b	Unilateral, bilateral veya kontraletaral servikal (seviye I,II,III,IV veya V) veya retrolaringeal veya superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo-4 Diferansiye tiroid karsinomlarında TNM evrelemesi (69)

Yaş (Yıl)	T	N	M	Evre
<55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	I
<55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	II
≥ 55	T1	N0/NX	M0	I
≥ 55	T1	N1	M0	II
≥ 55	T2	N0/NX	M0	I
≥ 55	T2	N1	M0	II
≥ 55	T3a/T3b	Herhangi bir N	M0	II
≥ 55	T4a	Herhangi bir N	M0	III
≥ 55	T4b	Herhangi bir N	M0	IVA
≥ 55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVB

5.3 Uygulanacak Cerrahi Prosedürün Belirlenmesi

DTK'lı hastalarda uygulanacak iki temel cerrahi yaklaşım vardır. Bunlar total (ya da totale yakın) ve unilateral lobektomidir. Tümörü 1 cm'den büyük, ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4), lenf nodu metastazı olan (klinik N1), uzak metastazı olan (klinik M1) hastalara total tiroidektomi yapılmalıdır (70).

Tümörü 1cm'den küçük tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu invazyonu olmayan hastalarda boyuna radyoterapi öyküsü ve ailevi tiroid kanseri öyküsü yoksa ya da kontralateral lobda tümör yok ise lobektomi yeterlidir (70).

Santral lenf nodu diseksiyonu, klinik olarak santral lenf nodu tutulumu gösterilen her vakada total tiroidektomi ile birlikte yapılmalıdır (64).

5.4 Risk Sınıflaması

Cerrahi sonrası hastaların klinik patolojik özelliklerine göre risk sınıflandırılmaları yapılmalıdır. Amerikan Tiroid Cemiyeti'nin en son 2015'te güncellediği sınıflandırma Tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo-5Diferansiye tiroid karsinomlarında Amerikan Tiroid Cemiyeti risk sınıflaması (64)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Kriterlerin hepsi bulunmalı	Kriterlerin birinin bulunması yeterli	Kriterlerin birinin bulunması yeterli
Lokal ya da uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik invazyon	Makroskopik tumor invazyonu
Bütün makroskopik tümör dokusu çıkartılmış	Kalıntı tiroid dokusu ablasyonu sonrası servikal lenf nodu metastazı olması ya da tedavi sonrası görünümde boyunda iyottan zengin metastatik alan görülmesi	Tam olmayan tumor rezeksiyonu
Bölgesel dokulara invazyon göstermiyor	Agresif histolojik özelliğe sahip ya da damar invazyonu olan tümörler (uzun hücreli varyant, insüler, kolumnar, Hurthle hücreli, hobnail varyantları)	Uzak metastazla uyumlu postoperatif serum Tg düzeyi
Vasküler invazyon yok	Klinik olarak N1 ya da en büyüğü <3 cm olan >5 patolojik N1	Patolojik N1 vakada herhangi bir metastatik lenf nodunun 3 cm ve daha büyük olması
Postoperatif dönemde tiroid loju dışında iyot tutulumu yok	BRAF V600E mutasyonu taşıyan, ekstratiroidal yayımlı mikropapiller karsinom	Foliküler tiroid kanserinde dört ve dörtten fazla metastatik vasküler odak
İntratiroidal, papiller tiroid karsinomunun enkapsüle foliküler paterni		

İntratiroidal, vasküler invazyonu olmayan ya da minimal olan, kapsül invazyonu mevcut iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri		
İntratiroidal, BRAF V600E mutasyonu içeren uni-multifokal papiller mikrokarsinom		

5.5 Risk Sınıflaması Sonrası Tedavi ve İzlem

Hastaların cerrahi sonrası ATA risk sınıflamasına göre nüks açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak belirlenmeleri gerekir. Özellikle cerrahi sonrası TSH hedeflerine ve radyoaktif iyot tedavisi alıp almamalarına hastaların hangi risk grubunda olduklarına göre karar verilmektedir.

ATA düşük risk kabul edilen hastalar postoperatif dönemde ölçülemeyen Tg düzeylerine sahip iseler izlemlerinde TSH düzeyleri 0.5-2 mU/L aralığında tutulabilir. Tg düzeyleri ölçülebilen hastaların TSH düzeyleri ilk yıl 0.1-0.5 mU/L arasında tutulmalıdır. ATA orta risk kabul edilen hastalarda da TSH hedefleri ilk yıl için 0.1-0.5 mU/L'dir. Yüksek riskli hastalarda TSH düzeyleri 0.1mU/L'nin altında olmalıdır (64).

Radyoaktif ablasyon tedavisi, tiroidektomiden sonra reziduel normal tiroid dokusunu, subklinik mikrometastatik hastalığı ya da klinik olarak belirgin metastatik hastalığı elimine etmek için verilir.

RAİ kararı da yine hastanın ATA risk skoruna göre verilmektedir. ATA düşük risk sınıfına giren hastalarda rutin olarak önerilmezken, orta-yüksek riskli hastalarda ise önerilmektedir (64).

Eksternal-beam radyoterapi'nin rutin olarak önerilmesi için çok az sayıda kanıt vardır. Cerrahi sonrası geniş kalıntı hastalığı olanlar ve RAİ ya da yeniden cerrahi ile kontrol edilemeyen rekürren hastalığı olanlarda EBRT denenebilir (71).

6-MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU

6.1 Epidemiyoloji

MTK, papiller ve foliküler tiroid karsinomundan sonra en sık görülen üçüncü tiroid malignansisidir. Papiller tiroid karsinomlarının görülme sıklığında artışa bağlı olarak medüller tiroid karsinomlarının tüm tiroid kanser tanıları arasındaki relatif insidansı 1970'lerden günümüze %9'dan %3'e düşmüştür (72).

6.2 Klinik Özellikler

MTK, sporadik ve ailesel olmak üzere iki formda incelenmektedir. Sporadik MTK vakaların %75 kadarını oluştururken genellikle dördüncü ve altıncı dekatlar arası ortaya çıkmaktadır (73). Palpe edilebilen nodül yakınması ile gelen hastaların %70'inde servikal lenf nodu metastazı, %10'unda ise uzak metastaz bulunmaktadır (73). Uzak metastazlı hastaların semptomatolojisi genellikle trakea ve özefagusun kompresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan disfaji ve seste boğuklaşma olarak sıralanabilir (74).

Ailesel MTK, MEN2A ve MEN2B sendromları ile ilişkilidir. Bu sendromlar RET proto-onkogen genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Geçmişte ailesel medüller tiroid karsinomunun farklı bir antite olduğu düşünülmekteydi fakat günümüzde MEN-2A'nın bir varyantı olduğu kabul edilmektedir (73).

MEN-2A'nın klasik komponentleri; MTK, feokromatisoma ve hiperparatirodizmdir. MEN-2A'lı hastalarda MTK prevalansı yaşla artmakta olup RET proto-onkogeni taşıyan kişilerde 13 yaşına kadar %25 iken, 70 yaşına kadar %70 olarak bulunmuştur (75).

MEN-2B de tıpkı MEN-2A gibi feokromatisoma ve MTK komponentlerine sahipken hiperparatirodizm bu sendromda beklenmez (74). MEN-2B'de MTK hemen hemen her hastada bulunur, genellikle çok erken yaşlarda tanı alır ve agresif gidişlidir (73). MEN-2B tanılı hastaların tipik bulguları arasında iskelet anormallikleri

(marfanoid yapı, pes kavus, skolyoz, pektus ekskavatum), gastrointestinal sistem boyunca yerleşimli yaygın ganglionöromlar ve oftalmolojik anormallikler (infantlarda gözyaşının olmaması, kalın göz kapakları, hafif ptosis) bulunur. Çoğu hastada gastrointestinal şikayetler bulunur ve bazı hastalar intestinal obstrüksiyon nedeniyle cerrahi girişime ihtiyaç duyabilirler (73;76).

6.3 Tanı ve Ayırıcı Tanı

MTK tanısı genellikle şüpheli tiroid nodülüne uygulacak İİAB ile konur. MTK'da İİAB'nin duyarlılığı %50-80 arasındadır ve serum kalsitonin ölçümüyle duyarlılık artırılabilir (77). İİAB spesmenlerinden kalsitonin yıkama yapılarak da tanıya gidilebilir. İİAB materyalinden yapılan kalsitonin ölçümünün 10.000 pg/mL değerinin üstünde olması durumu MTK için tanısız kabul edilebilir (78).

Ayırıcı tanıda boyunda bulunan herhangi bir kitlenin tiroid nodülü olabileceği gibi lenfadenopati ya da doğuştan vasküler bir anomali olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca kalsitonin düzeylerinin kronik böbrek yetmezliğinde, omeprazol kullanımında, kronik otoimmün tiroiditte ve hiperkalsemili hastalarda hatta bazen folikül epiteli

kaynaklı tiroid kanserlerinde de yükselebileceği bilinmelidir (79). Tablo-6’da hiperkalsitoninemi ile ilgili durumlar ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo-6 Tiroid medüller karsinom dışı hiperkalsitoninemi nedenleri (79)

İlaçlar	Proton pompa inhibitörleri Steroidler Beta blokerler Glukagon
Tiroid dışı patolojiler	Hipergastrinemi Hiperkalsemi Böbrek yetmezliği Nöroendokrin tümörler: Feokromatisoma Paraganglioma VIPoma İnsülinoma Küçük hücreli akciğer kanseri
Tiroid patolojileri	Tiroid karsinomları: Foliküler karsinom Papiller karsinom Kronik otoimmün tiroidit

6.4 Tedavi

Histolojik olarak MTK tanısı konulmuş her vakada RET proto-onkogen gen mutasyonu testi, kalsitonin ve karsiyoembriyonik antijen (CEA) ölçümü yapılmalıdır. RET mutasyonu olan ya da bilinmeyen vakalarda, feokromatisoma ve hiperparatiroidi ekarte edilmelidir. Boyun ultrasonografisi tanı konan her hastada yapılmalıdır. Serum kalsitonin düzeyi 500 pg/mL’nin üzerindeki vakalar, ultrasonografide yaygın hastalığı olanlar ve uzak metastazla uyumlu olabilecek bulgu ve belirtileri olan hastalara ayrıca kontrastlı boyun-toraks BT, üç fazlı karaciğer BT, aksiyel MR ve kemik sintigrafisi incelemeleri planlanmalıdır (73).

MTK tanılı hastaların preoperatif değerlendirilmesinde boyunda metastatik lenf nodu yoksa ve uzak metastaz bulunmuyorsa, total tiroidektomi ve santral lenf nodu (seviye VI) disseksiyonu yapılmalıdır (73). Hastaların preoperatif kalsitonin ve CEA değerlerinin de cerrahi tipine karar verirken belirleyici potansiyelleri bulunmaktadır (80). Preoperatif kalsitonin düzeyleri 20 pg/mL’nin altında olan hastalarda boyun lenf nodlarına metastaz riski oldukça düşük olup, daha geniş lenf nodu rezeksiyonu yapmaya gerek yoktur (80). Santral lenf nodu rezeksiyonu sonrası serum kalsitonin düzeyleri normal olan (<10 pg/mL) hastalar ‘biyokimyasal kür’ olarak kabul edilebilir ve 10 yıllık survi %97,7 olarak gösterilmiştir (81). Bazal serum kalsitonin 20 pg/mL’nin üzerinde olan hastalara ipsilateral lateral lenf nodu disseksiyonu, 200 pg/mL’nin üzerinde olan hastalara ise kontralateral lateral lenf nodu disseksiyonu (USG bulguları normal olsa dahi) yapılmasını öneren yazarlar vardır (80).

Cerrahi sonrası hastalara levotiroksin tedavisi verilmelidir. Hastayı ötiroid tutmak yeterlidir. Çünkü C hücreleri TSH duyarlı değildir. Adjuvan radyoyodin ablasyon tedavisi MTK hücreleri iyot tutmadığından kontrendikedir (82).

7.MATERYAL-METOD

7.1. Bireyler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine Ocak2010-Ocak2021 tarihleri arasında başvurmuş tiroid kanserine eşlik eden malignensisi olan 133 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

7.2. Dışlama Kriterleri

18 yaşın altındaki hastalar ve kayıtlarına güvenli bir şekilde erişilemeyen, takiplerini başka merkezlerde yapan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

7.3 Verilerin Toplanması

Hastalar ile ilgili veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden edinilmiştir. Tiroid kanseri ve tiroid dışı kanser arası tanı süresi 6 ay ve altında olan tümörler senkron tümörler olarak kabul edilmiş ve hastalar önce tiroid kanseri, önce tiroid dışı kanser ve senkron tümörler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Bütün hasta gruplarında tiroid tümörünün tipi, histolojik varyantı, çapı, multifokalitesi, lenf nodu metastazı olup olmaması, tiroid kanseri ve tiroid dışı kanserinin tanı tarihleri ve tanı yaşları kaydedilmiştir. Histopatolojik tanılarda üniversitemiz patoloji anabilimdalının raporları esas alınmıştır.

Tiroid kanseri tanısını önce alan hastalarda ek olarak izlemde nüks görülüp- görülmediği, alınan RAİ dozu ve tanı anında uzak metastaz olup olmadığı, eğer vaka medüller tiroid kanseri ise tanıda kalsitonin ve izlemde kalsitonin seyri gibi özellikler ek olarak taranmıştır. Tiroid dışı kanser tanısını önce alanlarda ise sistemik kemoterapi ve boyuna radyoterapi alıp almadığı ek olarak taranmıştır.

7.4 İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı bulgular, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri; sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. Çözümleyici analizlerde kategorik değişkenlerin ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli verilerin tüm vakalarda ve alt gruplarda normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uyan gruplarda ortalamaların karşılaştırılması Student-t testi, uygun olmayan gruplarda Mann-Whitney u testi ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi normal dağılıma uygunluk saptanmaması nedeniyle Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz ve değerlendirmede IBM SPSS 24.0 Paket Programı (Statistical Package for Social Sciences version 24) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

8. BULGULAR

8.1 Demografik Özellikler ve Tanı Yaşları

Çalışmamızda toplam 133 hastanın verileri hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Hastaların %66,92'si kadın (n=89), %33,08'i erkek (n=44) olup, kadın erkek oranı 2,04 olarak hesaplanmıştır. Tiroid kanseri tanı yaşları en küçük 26 yıl, en büyük 84 yıl olarak saptandı. Tiroid kanseri ortalama tanı yaşı ise 53,32 yıl olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 58,18 yıl, kadınların yaş ortalaması ise 50,92 yıl idi (Tablo-7). Önce tiroid kanseri tanısını alanların ortalama takip süresi 2493,55 gün olarak bulundu (minimum:153-maksimum:6031) (Tablo-8). Tiroid kanseri dışı malignensilerin ise ortalama tanı yaşı erkeklerde 57,7 yıl iken, kadınlarda 50,39 yıl olarak görüldü. Önce tiroid dışı kanserin tanısını alanların ortalama takip süreleri 2684,78 gün olarak bulundu. En sık görülen grup olan kadın meme kanserleri ve diğer malignensilere sahip hastalar tiroid kanseri tanı yaşı açısından student t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.239) (Tablo-9).

Tablo-7 Cinsiyet dağılımı ve tanı yaşları

	Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	Minimum	Maksimum
Tiroid Ca Tanı Yaşı (Yıl)	Kadın	89	66,92	50,92	26,00	84,00
	Erkek	44	33,08	58,18	37,00	80,00
	Toplam	133	100,00	53,32	26,00	84,00

Tablo-8 İzlem süreleri

	Sayı (n)	İzlem süresi (gün)		
		Ortalama	Maksimum	Minimum
Önce tiroid kanseri tanısı alanlar	47	2.493,55	6.031,00	153,00
Önce tiroid dışı kanser tanısı alanlar	64	2.684,78	11.217,00	226,00

Tablo-9 Meme kanseri ve diğer malignensilerin tiroid kanseri tanı yaşı açısından karşılaştırılması

	Sayı (n)	Tiroid Ca tanı yaşı (yıl)			p
		Ortalama	Maksimum	Minimum	
		Diğer maligniteler	96	54,06	
Meme kanseri	37	51,41	84,00	30,00	

8.2 Tanı Sıralamalarına ve Tiroid Kanseri Histolojik Tip-Varyantlara Göre Dağılım

Hastaların %35,34'ü (n=47) tiroid kanseri tanısını önce almıştı. %48,12'si (n=64) ise diğer malignensiden sonra tiroid kanseri tanısını almıştı. İki tanı arasında 6 ay ve daha az süre bulunan senkron kanserlerin oranı ise %16,54'tü. (n=22) (Tablo-10).

Çalışmamızdaki tüm hastaların %90,98'i (n=121) papiller tiroid karsinomu, %3,76'sı (n=5) foliküler tiroid karsinomu, %3,01'i (n=4) medüller tiroid karsinomu, %1,50'si (n=2) anaplastik tiroid karsinomu, %0,75'i ise (n=1) papiller ve medüller karsinom özellikleri gösteren mikst tipte kanser tanısı almıştı.

Önce tiroid kanseri tanısı alan hastaların %87,23'ü (n=41) papiller tiroid karsinomu, %8,51'i (n=4) foliküler tiroid karsinomu, %2,13'ü (n=1) medüller tiroid karsinomu, %2,13'ü (n=1) ise papiller ve medüller karsinom özellikleri gösteren mikst tipte kanser tanısı almıştı.

Tiroid dışı malignensiden sonra tiroid kanseri tanısı alan hastaların %92,19'u (n=59) papiller tiroid karsinomu, %4,69'u (n=3) medüller tiroid karsinomu, %3,13'ü (n=2) anaplastik tiroid karsinomu tanılı idi. Çalışmamızdaki iki anaplastik tiroid karsinomlu vakanın ikisi de bu tanıyı diğer kanserin tedavisi sonrası almıştı. Bu grupta foliküler tiroid karsinomu olgusuna rastlanmadı.

Senkron tümörü bulunan hastaların %95,45'i (n=21) papiller tiroid karsinomu tanısına sahip iken %4,55'i (n=1) foliküler tiroid karsinomu tanısı almıştı. Bu grupta medüller ya da anaplastik tiroid karsinomu izlenmemiştir.

Olguların büyük çoğunluğunu oluşturan papiller tiroid karsinomlu olgular, mikroskopik varyantlarına göre ayrılarak yine tanı tarihine göre ayrılan üç hasta grubunda incelenmiştir.

Önce tiroid kanseri tanısını alan papiller tiroid karsinomlu olguların %52,38'i klasik (n=22), %23,81'i foliküler (n=10), %14,29'u tall cell (n=6), %7,14'ü (n=3) onkositik, %2,38'i (n=1) solid varyant idi. Bu grupta hobnail varyant olan hasta görülmedi.

Diğer malignensiden sonra tiroid kanseri tanısı alan papiller tiroid karsinomlu olguların %44,07'si klasik (n=26), %23,73'ü foliküler (n=14), %16,95'i tall cell (n=10), %8,47'si onkositik varyant (n=5), %3,39'u (n=3) solid varyant, %3,39'u (n=3) hobnail varyant idi.

Senkron tümörü bulunan hastaların %52,38'i klasik (n=11), %28,57'si tall cell (n=6), %14,29'u foliküler (n=3), %4,76'sı onkositik varyant (n=1) idi. Bu grupta solid ve hobnail varyant görülmedi (Tablo-12).

Hastaların tiroid kanseri histolojik alt tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımına bakıldığında ise, papiller tiroid karsinomu kadınlarda ve erkeklerde %91,01 (n=81) ve %90,91 (n=40) oranında görülerek her iki cinsiyette en sık görülen tiroid kanseri histolojik tipi olmuştur. Kadın hastalarda foliküler tiroid kanseri %4,49 (n=4), medüller tiroid kanseri %3,37 (n=3), anaplastik tiroid kanseri ise %1,12 (n=1)

oranında görülmüştür. Erkek hastalarda medüller, anaplastik ve foliküler tiroid kanserleri birer hastada görülmüş ve hepsinin görülme oranları %2,27’de kalmıştır. (Tablo-13)

Tiroid kanseri tanısını önce alanlar, önce tiroid dışı malignensi tanısını alanlar ve senkron tümörleri olan gruplar arasında papiller tiroid kanserinin klasik ve non-klasik varyantlarının görülme sıklığı açısından yapılan pearson ki-kare testinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,656$) (Tablo-14).

Tablo-10 Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörlerin oranları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Önce tanı alan malignite	Tiroid	47	35,34
	Tiroid Dışı	64	48,12
	Senkron	22	16,54
Toplam		133	100,0

Tablo-11 Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörü olan hastalarda tiroid kanseri histolojik tiplerinin dağılımı

		Tanısı önce konulan malignite						Toplam	
		Tiroid		Tiroid Dışı		Senkron			
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)
Tiroid kanseri histolojik tipi	Papiller	41	87,23	59	92,19	21	95,45	121	90,98
	Papiller + Medüller	1	2,13	0	0,00	0	0,00	1	0,75
	Medüller	1	2,13	3	4,69	0	0,00	4	3,01
	Foliküler	4	8,51	0	0,00	1	4,55	5	3,76
	Anaplastik	0	0,00	2	3,13	0	0,00	2	1,50
Toplam		47	100,00	64	100,00	22	100,00	133	100,0

Tablo 12 Önce tiroid kanseri tanısını alan, tiroid dışı malignensi tanısını önce alan ve senkron tümörü olan hastalarda papiller karsinom histolojik varyantlarının dağılımı

		Tanısı önce konulan malignite						Toplam	
		Tiroid		Tiroid Dışı		Senkron			
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)
Papiller tiroid kanseri histolojik varyantı	Foliküler	10	23,81	14	23,73	3	14,29	27	22,13
	Hobnail	0	0,00	2	3,39	0	0,00	2	1,64
	Klasik	22	52,38	26	44,07	11	52,38	59	48,36
	Onkositik	3	7,14	5	8,47	1	4,76	9	7,38
	Solid	1	2,38	2	3,39	0	0,00	3	2,46
	Tall Cell	6	14,29	10	16,95	6	28,57	22	18,03

Tablo-13 Kadın ve erkek cinsiyette tiroid kanseri histolojik tiplerinin görülme oranları

		Cinsiyet				Toplam Hasta Sayısı	Toplam Oran (%)
		Kadın		Erkek			
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)		
Tiroid kanseri histolojik tipi	Papiller	81	91,01	40	90,91	121	%90,98
	Papiller + Medüller	0	0,00	1	2,27	1	%3,76
	Medüller	3	3,37	1	2,27	4	%3,01
	Foliküler	4	4,49	1	2,27	5	%1,50
	Anaplastik	1	1,12	1	2,27	2	%075
Toplam		89	100,00	44	100,00	133	%100

Klasik varyant papiller tiroid kanseri ile foliküler varyant papiller tiroid kanserine sahip hastalar, tümör çapı, multifokalite, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı açısından pearson-ki kare testi ile karşılaştırıldı, uzak metastaz olan hasta sayısı az olduğundan bu parametrede yapılan test geçersiz çıktı, multifokalite ve lenf nodu metastazı sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı

(multifokalite için $p = 0.528$) (lenf nodu metastazı için $p = 0.203$) (Tablo-15). Klasik tip tiroid papiller kanseri ile foliküler tip papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör boyutları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo-16). Onkositik varyant ile klasik varyantlı hastaların tümör çapları yine Mann-Whitney u testi ile karşılaştırıldığında onkositik varyant histolojik tipinde olan tümörlerin çapları istatistik anlamlı olarak klasik tipten büyük olarak değerlendirilmiştir ($p=0,023$) (Tablo-17).

Tablo-14: Tiroid kanseri tanısını önce alanlar, önce tiroid dışı malignensi tanısını alanlar ve senkron tümörleri olan gruplar arasında papiller tiroid kanserinin klasik ve klasik dışı varyantlarının görülme sıklıklarının karşılaştırılması

		Tanısı önce konulan malignite						Toplam		p
		Tiroid		Tiroid Dışı		Senkron		Sayı (n)	Oran (%)	
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)			
Papiller tiroid kanseri histolojik varyantı	Klasik dışı	20	47,62	33	55,93	10	47,62	63	51,64	0,65
	Klasik	22	52,38	26	44,07	11	52,38	59	48,36	
Toplam		42	100,00	59	100,00	21	100,00	122	100,00	

Tablo-15 Klasik varyant papiller tiroid kanseri ile foliküler varyant papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör çapı, multifokalite ve lenf nodu metastazı açısından karşılaştırılması

		Papiller Ca Histolojik Varyant				Toplam		p
		Foliküler		Klasik		Sayı (n)	Oran (%)	
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)			
Multifokalite	Var	12	44,44	27	51,92	39	49,37	0,528
	Yok	15	55,56	25	48,08	40	50,63	
Toplam		27	100,0	52	100,0	79	100,0	
Lenf nodu metastazı	Var	7	25,93	21	40,38	28	35,44	0,203
	Yok	20	74,07	31	59,62	51	64,56	
Toplam		27	100,0	52	100,0	79	100,0	

Tablo-16 Klasik tip tiroid papiller kanseri ile foliküler tip papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör boyutlarının karşılaştırılması

		Sayı (n)	En büyük tümör çapı (mm)			p
			Ortalama	Minimum	Maksimum	
Papiller tiroid kanseri histolojik varyantı	Foliküler	27	17,01	0,30	75,00	0,408
	Klasik	52	13,53	0,50	80,00	

Tablo-17 Onkositik varyant ile klasik varyantlı hastaların tümör çaplarının karşılaştırılması

Papiller kanser histolojik varyantı	En Büyük Tümör Çapı (mm)			p
	Ortalama	Maksimum	Minimum	
Klasik	13,53	80,00	0,50	0,023
Onkositik	23,78	50,00	6,00	

8.3 Tümör boyutu, multifokalite, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz bulguları

Çalışmamızdaki tiroid kanseri olgularının ortalama tümör çapı 16,55 mm olarak bulunmuştur (Tablo-18). Araştırmamızdaki hastaların %49,19'u (n=61) multifokal tümöral yapıya sahipken, %50,81'inin (n=63) tümörleri unifokaldir. Dokuz hastanın bu verisine ulaşamamıştır. Multifokal tümörleri olan hastaların verileri pearson ki-kare testi ile incelendiğinde mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0.372) (Tablo-19). Çalışmamızdaki hastaların %40,32'sinde (n=50) lenf nodu metastazı varken, %59,68'inde (n=74) lenf nodu metastazı yoktur. Dokuz hastamızda bu verilere ulaşamamıştır. Hastalarımızın %3,85'inde (n=5) uzak metastaz saptanırken, %96,15'inde (n=125)'inde saptanmamıştır. Üç hastamızın uzak metastaz verisi bulunamamıştır.

Tablo-18 Çalışmamızdaki tiroid kanseri olgularının ortalama tümör çapı bilgileri

	Sayı (n)	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
En büyük tümör çapı (mm)	123	16,55	15,61	12,00	0,30	80,00

Tablo-19 Multifokalite ile mortalite ilişkisi

		Vefat		Sağ		p
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Multifokalite	Var	9	60,00	52	47,71	0,372
	Yok	6	40,00	57	52,29	
Toplam		15	100,00	109	100,00	

8.4-Sekonder malignensilerin sıklıkları

Önce tiroid kanseri tanısını alan 47 hastanın; %25,53'ünde meme kanseri (n=12), %14,89'unda GİS kanserleri (n=7), %12,76'sında solunum sistemi kanserleri (n=6), %6,38'inde hematolojik kanserler (n=3), %4.26'sında cilt kanserleri (n=2), endokrin, nörolojik ve yumuşak doku kanserleri ise %2,13 oranla birer hastada görüldü. Bu grupta baş-boyun tümörüne rastlanmadı.

Sonradan tiroid kanseri tanısı alan 64 hastanın ilk tanıları; %32,81 oranında meme kanseri (n=21), %20,31 oranında (n=13) GİS kanserleri, %9,38 oranında (n=6) solunum yolu kanserleri, %9,38 oranında (n=6) GÜS kanserleri, %4,69 oranında (n=3) cilt kanserleri, %3,13 oranında (n=2) yumuşak doku kanserleri, %1,67 oranında ise baş-boyun ve endokrin kanserler (n=1) olarak görüldü.

Senkron tümörü olan 22 hastanın %18,18'inde (n=4) meme kanseri, %18,18'inde (n=4) GÜS kanseri, %13,64'ünde (n=3) solunum yolu kanserleri, %13,64'ünde (n=3) GİS kanserleri, %9,09'unda (n=2) cilt kanserleri, %9,09'unda (n=2) baş-boyun kanserleri, %9,09'unda (n=2) hematolojik malignensi, %4,55'inde yumuşak doku kanserleri (n=1), %4,55'inde endokrin kanserler (n=1) tiroid kanserine eşlik etmiştir.

Üç hasta grubuna genel olarak bakıldığında kadın meme kanseri vakaların %27,82'sinde (n=37) görülerek en sık görülen malignensi olmuştur. Kolon adenokarsinomu hastaların %8,27'sinde (n=11) görülerek ikinci en sık, prostat adenokarsinomu ise hastaların %6,02'sinde (n=8) görülerek üçüncü en sık malignensi olmuştur (Tablo-20).

En sık görülen kanser grupları olan kadın meme kanserleri ve genitoüriner kanserler önce tiroid kanseri alan, sonradan tiroid kanseri alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında sıklıkları açısından diğer kanser tipleri ile karşılaştırılmıştır. Kadın meme kanserleri açısından bu üç hasta grubu arasında yapılan pearson-ki kare testinde istatistiksel anlamlı fark görülmezken (p=0.380) (Tablo-21), GÜS kanserleri önce tiroid malignensisi alan grupta istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha sık görülmüştür (p=0,022) (Tablo-22).

Tablo-20 Olgularda görülen tiroid dışı malignensilerin tek tek ve organ sistemlerine göre gruplanmış olarak sıklıkları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Baş-boyun kanserleri	Dil yassı hücreli karsinomu	1	0,75
	Tükürük bezi adenoid kistik karsinomu	1	0,75
	Tükürük bezi adenokarsinomu	1	0,75
	Larinks karsinomu	4	3,01
	Toplam	7	5,26
Cilt kanserleri	Bazal hücreli cilt karsinomu	2	1,50
	Cilt skuamoz hücreli karsinomu	2	1,50
	Malign melanom	2	1,50
	Merkel hücreli karsinom (cilt)	1	0,75
	Toplam	7	5,26
Endokrin kanserleri	Paratiroid karsinomu	1	0,75
	Timik karsinoid	2	1,50
	Toplam	3	2,26
Gis Kanserleri	Doudenum nöroendokrin tumor	1	0,75
	Düşük dereceli nöroendokrin tümör	1	0,75
	Kolon adenokarsinomu	11	8,27
	Mide adeno ca	2	1,50
	Mide nöroendokrin tümör	1	0,75
	Özefagus adenokarsinomu	1	0,75

	Pankreas adenokarsinomu	2	1,50
	Pankreatik net	1	0,75
	Rektum adenoca	2	1,50
	Toplam	22	16,54
GÜS kanserleri	Endometrium adenokarsinomu	7	5,26
	Kromofob hücreli böbrek karsinomu	1	0,75
	Over adeno ca	1	0,75
	Prostat adenokarsinomu	8	6,02
	Renal şeffaf hücreli ca	5	3,76
	Serviks adenokarsinomu	1	0,75
	Serviks epidermoid karsinom	1	0,75
	Toplam	24	18,05
Hematolojik maligniteler	Akut lenfoblastik lösemi	1	0,75
	Diffuz büyük b hücreli lenfoma	3	2,26
	Folikuler lenfoma	1	0,75
	Hodgkin lenfoma	4	3,01
	Kronik lenfositler lösemi	2	1,50
	Mantle cell lenfoma	1	0,75
	Multipl myelom	1	0,75
	Smoldering multipl myelom	1	0,75
	Splenik marinal zon lenfoma	1	0,75
	Waldenstrom makroglobulinemisi	1	0,75
	Maltoma (jejunum)	1	0,75
	Toplam	17	12,78
	Kadın meme kanseri	İnvazif duktal meme karsinomu	34
İnvazif lobuler meme ca		2	1,50
Musinoz meme ca		1	0,75
Toplam		37	27,82
Nörolojik kanserler	Glioblastoma multiforme	1	0,75
	Toplam	1	0,75
Solunum yolu kanserleri	Akciğer adenokarsinomu	4	3,01
	Akciğer epidermoid karsinom	2	1,50
	Akciğer karsinoid	2	1,50
	Akciğer skuamoz hücreli ca	2	1,50
	Küçük hücreli akciğer karsinomu	1	0,75
	Toplam	11	8,27
Yumuşak doku kanserleri	Kaposi sarkomu	1	0,75
	Leimyosarkom	1	0,75
	Liposarkom	1	0,75
	Sinovyal sarkom	1	0,75
	Toplam	4	3,01
Toplam	133	100,00	

Tablo-21 Önce tiroid kanseri alan, önce tiroid dışı malignensi tanısını alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında meme kanseri sıklığının diğer malignitelerle karşılaştırılması

	Önce Tiroid Kaneri Tanısı Alanlar		Önce Tiroid Dışı Kanser Tanısı Alanlar		Senkron Kanserler		Toplam		P
	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Meme kanseri	12	25,53	21	32,81	4	18,18	37	27,82	0,380
Diğer maligniteler	35	74,47	43	67,19	18	81,82	96	72,18	
Toplam	47	100,00	64	100,00	22	100,00	133	100,00	

Tablo-22 Önce tiroid kanseri alan, önce tiroid dışı malignensi tanısını alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında genitoüriner sistem kanseri sıklığının diğer maligniteler ile karşılaştırılması

	Önce Tiroid Kanseri Tanısı Alanlar		Önce Tiroid Dışı Kanser Tanısı Alanlar		Senkron Kanserler		Toplam		P
	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Diğer maligniteler	33	70,21	58	90,63	18	81,82	109	81,95	0,022
GÜS kanserleri	14	29,79	6	9,38	4	18,18	24	18,05	
Toplam	47	100,0	64	100,0	22	100,0	133	100,00	

8.5 Alınan radyoaktif iyot dozunun etkileri

Çalışmamızdaki tiroid kanseri tanısını diğer malignensiden önce alan 48 hastanın %62,5'i (n=30) RAI tedavisi almıştı. Alınan RAI dozu ortalaması 123 mCi olarak saptandı (minimum:50-maksimum 300) (Tablo-23). RAI alan hastaların %60'ı (n=18) 100 mCi'den fazla, %40'ı (n=12) 100 mCi ya da daha az doz almıştı. Her iki grubun tanı yaşı verileri karşılaştırıldığında ise 100 mCi dozundan fazla doz alanların yaş ortalaması 53,100 mCi ve daha az doz alanların yaş ortalaması 50,83'tü. Her iki grubun verileri student t testi ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,608) (Tablo-24). 100 mCi dozundan daha az alan hastalarda sekonder malignensi tanısı ortalama 1191,33 gün (minimum: 275 gün maksimum: 3469 gün) sonra koyulurken, 100 mCi dozundan fazla alan hastalarda ortalama 2322,33 gün (min: 217

gün mak: 5004 gün) sonra konulmuştur. RAİ dozu ile ikincil malignensinin oluşma süresi Mann-Whitney u testi ile değerlendirildiğinde 100 mCi dozundan yüksek RAİ dozu alan hastalarda sekonder malignensiler daha az doz alanlara göre anlamlı olarak daha geç sürelerde ortaya çıkmıştır (p=0,034) (Tablo-25).

Tablo-23 Ortalama, en büyük ve en küçük RAİ dozları

	Sayı(n)	Ortalama	Minimum	Maksimum
RAİ aldı ise dozu (mCi)	30	123,87	50,00	300,00

Tablo-24 Alınan RAİ dozu ile tiroid kanseri tanı yaşlarının karşılaştırılması

	Sayı(n)	Tiroid kanseri tanı yaşı(yıl)			p
		Ortalama	Maksimum	Minimum	
RAİ dozu (mCi)	100 ve altı	18	50,83	69,00	0,608
	>100	12	53,00	68,00	

Tablo-25 Alınan RAİ dozu ile sekonder malignensilerin ortaya çıkma sürelerinin karşılaştırılması

	Sayı(n)	Tiroid kanseri tanısı ile sekonder kanser tanısı arasındaki gün sayısı(gün)			p
		Ortalama	Maksimum	Minimum	
RAİ dozu (mCi)	100 ve altı	18	1191,33	3469,00	0,034
	>100	12	2322,33	5004,00	

8.6 Sistemik kemoterapinin tiroid kanseri ve papiller tiroid kanserinin varyantlarına etkisi

Çalışmamızda tiroid kanserinden önce başka malignite tanısı alan 65 hastanın %60'ı (n=39) sistemik kemoterapi almış, %40'ı (n=26) ise almamıştı. Kemoterapi alanların %92,31'i (n=36) sonradan papiller tiroid karsinomu, %5,13'ü (n=2) medüller tiroid karsinomu, %2,56'sı (n=1) anaplastik tiroid karsinomu tanısı almıştı. Kemoterapi almayanların sonradan %92,31'i (n=24) papiller tiroid kanseri, %3,85'i (n=1) medüller tiroid karsinomu, %3,85'i (n=1) ise anaplastik tiroid karsinomu tanısı almıştı (Tablo-26).

İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi verilen ve papiller tiroid karsinomu gelişen vakaların %44,44'ü (n=16) klasik varyant, %19,44'ü (n=7) foliküler varyant, %19,44'ü (n=7) tall cell varyant, %11,11'i (n=4) onkositik varyant, %2,78'i (n=1) hobnail varyant, %2,78'i ise solid varyant papiller tiroid karsinomu idi.

İlk malignensi tanısından sonra sistemik kemoterapi almayan ve sonradan papiller tiroid karsinomu gelişen vakaların %41,67'si (n=10) klasik varyant, %29,17'si (n=7) foliküler varyant, %16,67'si (n=4) tall cell varyant, %4,67'si (n=1) hobnail varyant, %4,67'si (n=1) onkositik varyant, %4,67'si (n=1) ise solid varyant papiller tiroid karsinomu idi (Tablo-27).

İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi verilen hastaların %52,63'ünde (n=20) oluşan tiroid tümörü multifokal odaklıyken, %47,37'sinde (n=18) ise multifokalite izlenmedi. Bir hastanın bu verisine ulaşılamadı. Kemoterapi verilmeyen grupta ise vakaların %57,69'unda (n=15) multifokalite gözlenmezken, %42,31'nde (n=11) tümörler multifokal odaklı olarak görülmüştür. İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi almanın multifokaliteye etkisi pearson ki-kare testi ile incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,417) (Tablo-28).

İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi verilen hastaların %57,89'unda (n=22) sonradan gelişen tiroid kanseri lenf nodu metastazı yapmıştır. Hastaların %42,11'inde ise (n=16) lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Kemoterapi verilmeyen grupta ise hastaların %73,08'inde (n=19) sonradan gelişen tiroid kanserinde lenf nodu metastazı görülmezken, %26,92'sinde (n=7) lenf nodu metastazı görülmüştür. Bu iki grubun verileri pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,214) (Tablo-29).

İlk tanı konulan malignensi için kemoterapi alan ve almayanlarda klasik tip papiller tiroid karsinomu ile klasik dışı histolojik varyantların görülme sıklığı pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,832) (Tablo-30)

Tablo-26 Tiroid kanseri histolojik tiplerinde sistemik kemoterapi alma oranları

	Sistemik KT				Toplam	
	Almış		Almamış		Sayı (n)	Oran (%)
Tiroid Kanseri Histolojik Tipi	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)		
Papiller	36	92,31	24	92,31	60	92,31
Papiller Medüller +	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Medüller	2	5,13	1	3,85	3	4,62
Foliküler	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Anaplastik	1	2,56	1	3,85	2	3,08
Toplam	39	100,00	26	100,00	65	100,00

Tablo-27 Papiller tiroid kanseri histolojik varyantlarında sistemik kemoterapi alma oranları

		Sistemik KT				Toplam	
		Almış		Almamış			
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)
Papiller tiroid kanseri histolojik varyantı	Foliküler varyant	7	19,44	7	29,17	14	23,33
	Hobnail varyant	1	2,78	1	4,16	2	3,33
	Klasik varyant	16	44,44	10	41,67	26	43,33
	Onkositik varyant	4	11,11	1	4,16	5	8,33
	Solid varyant	1	2,78	1	4,16	2	3,33
	Tall Cell varyant	7	19,44	4	16,67	11	18,33
Toplam		36	100,00	24	100,00	60	100,00

Tablo-28 Sistemik kemoterapinin multifokaliteye etkisi

		Sistemik KT				Toplam		p
		Almış		Almamış				
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Multifokalite	Var	20	52,63	11	42,31	31	48,44	0,417
	Yok	18	47,37	15	57,69	33	51,56	
Toplam		38	100,0	26	100,0	64	100,0	

Tablo-29 Sistemik kemoterapinin tiroid kanseri lenf nodu metastazı görülmesine etkisi

		Sistemik KT				Toplam		p
		Almış		Almamış				
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Lenf nodu metastazı	Var	16	42,11	7	26,92	23	35,94	0,214
	Yok	22	57,89	19	73,08	41	64,06	
Toplam		38	100,0	26	100,00	64	100,0	

Tablo-30: Tiroid dışı malignensi için kemoterapi alan ve almayanlarda klasik tip papiller tiroid karsinomu ile klasik dışı histolojik varyantların görülme sıklığının karşılaştırılması

		Sistemik KT				Toplam		p
		Almış		Almamış				
		Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	Sayı (n)	Oran (%)	
Papiller tiroid kanseri histolojik varyantı	Klasik dışı	20	55,56	14	58,33	34	56,67	0,832
	Klasik	16	44,44	10	41,67	26	43,33	
Toplam		36	100,0	24	100,0	60	100,0	

8.7 Boyuna radyoterapi almanın etkisinin değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki tiroid dışı malignensi tanısını tiroid kanserinden önce alan hastaların %8,33'ünün boyuna radyoterapi alma hikayesi mevcuttu. Bu hastaların tamamı papiller tiroid karsinomu tanısı almıştı. Papiller tiroid karsinomu tanısı alan hastaların %80'ni (n=4) klasik varyant olarak değerlendirilirken %20'si (n=1) onkositik varyant olarak değerlendirilmişti.

9. TARTIŞMA

Tiroid kanserlerinin insidansı dünya çapında artmaktadır. Artan tiroid kanseri insidansından papiller tiroid karsinomlarının artışı sorumlu tutulabilir (1). Papiller tiroid kanserinin insidansı artış eğilimindedir. Bu artış tiroid ultrasonunun yaygınlaşp, kanser tanılarının artmasından kaynaklanıyor gibi görünse de ölüm oranlarında da artış olması gerçek bir insidans artışına işaret etmektedir (90). Tiroid kanserlerinin genel olarak kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda tiroid kanserlerinde kadın-erkek oranı 1.5/1-7.4/1 arası değerlerde hesaplanmıştır (83;84). Bizim çalışmamızdaki veriler literatürle uyumlu saptanmıştır. İkinci primer kanserleri olan tiroid kanserleri hastaları inceleyen çalışmalarda kadın-erkek oranları 3-4.8/1 arasında değiştiği görülmüştür, bu oran bizim çalışmamızdan yüksektir. Bu araştırmada ikincil kanseri olan tiroid kanseri hastalarında kadın-erkek oranı daha düşük bulunmuştur (5;85;86).

Tiroid kanserine eşlik eden başka malignensisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada tiroid kanseri ortalama tanı yaşı kadınlarda 46,1, erkeklerde 49,9 bulunmuştur (86). Bizim analizimizde yaş ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Bu fark genel olarak tiroid kanserli hastalarda ileri yaşlarda görülen sekonder kanserlerin yaş ortalamasını arttırmasıyla ilgili olabilir.

Tiroid kanserinin ve tiroid kanserine eşlik eden malignensileri bulunan hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda papiller tiroid kanseri diğer histolojik alt tiplerden belirgin olarak sık görülmüştür. Bukhari ve ark. yapmış oldukları çalışmada papiller tiroid kanseri vakaların %90'nını oluşturmuştur (87). Enewold ve ark. yaptıkları çalışmada ise yine en sık görülen histolojik tip papiller tiroid kanseri olmuş, ikinci sırayı ise foliküler tiroid karsinomu almıştır. Araştırmacılar bu çalışmada papiller, foliküler ve medüller tiroid kanser tiplerinin üçünün de insidansının arttığını gözlemlemişlerdir (88). Kitahara ve ark. tiroid kanseri histolojik subtipleriyle antropometrik ölçümlerin ilişkisini araştırdığı bir yayında ise papiller tiroid kanseri tanıli hastalar tüm vakaların %73'ünü oluşturarak ilk sırada yer almıştır. İkinci ve üçüncü sırada ise hastaların %14 ve %3'ünü oluşturan foliküler ve medüller kanserler gelmiştir (89).

Karaköse ve ark. tiroid kanserine eşlik eden ikincil maligniteleri araştırdığı çalışmada ise papiller tiroid kanserleri tüm vakaların %92'sini oluşturmuştur (86).

Bizim çalışmamızda da papiller tiroid karsinomunun görülme sıklığı literatürle uyumludur. Bukhari ve ark. çalışmasında mikst papiller-medüller kanser tanısı alan 25 yaşında kadın bir hasta tanımlanmıştır (87). Çalışmamızda da bu antite bir vakada görülmüş olup, bizim vakamız 62 yaşında bir erkek hastaydı.

İki veya daha fazla tümörün tanı tarihleri arasında 6 ay ve daha kısa zaman olduğunda senkron tümör olarak değerlendirilir (91). Literatürde tiroid kanserleri ile senkron malignensi tanısı konulan vakalarla alakalı çok sayıda vaka sunumu, epidemiyolojik çalışma ve meta-analizler bulunmaktadır. Popivanov ve ark. yaptıkları vaka sunumunda senkron papiller tiroid karsinomu ve foliküler lenfoması bulunan 48 yaşında bir vakayı tanımlamışlardır (92). Rizkallah ve ark. ise papiller tiroid karsinomu ile senkron hodgkin lenfoma tanılı bir hastayı tarif etmişlerdir (93). Çalışmamızda hematolojik malignensilerle senkron olan iki vaka tespit edilmiş olup hematolojik tanılar bir vakada Waldenstrom makroglobülinemisi iken, diğer vakada diffüz büyük B hücreli lenfoma olmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada düşük ve yüksek dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfomaların insidansı hodgkin lenfoma insidansından yüksek bulunmuştur (94). Senkron hematolojik malignensi bulgularındaki fark buna bağlı olabilir.

Lam ve ark papiller tiroid karsinomlarının histolojik varyant sıklıklarını inceledikleri bir araştırmada foliküler varyant hastaların %17,6'sında görülmüş ve en sık rastlanan histolojik varyant olduğu rapor edilmiştir (95). Özdemir ve ark. yaptıkları araştırmada ise foliküler varyanta sahip hastaların oranı %20,3 olarak saptanmıştır (96). Foliküler varyantı papiller tiroid karsinomunda görülen en sık varyant olarak pek çok başka çalışma da tespit etmiştir (97;98). Papiller tiroid karsinomunun tall-cell varyantı bölgesel ve uzak metastazlarla klasik varyanta göre daha fazla ilişkilidir ve genel anlamda klasik varyanta göre ortalama yaşam süresi daha kısadır ve daha kötü prognozlidir (99). Axelsson ve ark. araştırmasında tall cell varyant tanılı hasta oranı tüm papiller tiroid kanserleri arasında %13 olarak tespit edilmiş olup bu oran kendilerinden önce Japonya ve Fransa'da yapılan epidemiyolojik çalışmalardan yüksek saptanmıştır (100-102). Çalışmamızda klasik varyanttan sonra ikinci en sık görülen histolojik varyant foliküler varyant iken tall cell varyant üçüncü en sık görüldür. Bu sıralama tiroid kanseri tanısının diğer malignensiden önce ya da sonra alınmasına göre değişmemektedir ve genel dağılımla benzerdir. Sadece senkron tümörü olan vakalarda tall cell varyant bizim çalışmamızda foliküler varyanttan daha

sık görülmüştür. Çalışmamızda tall cell varyanta sahip olan hastaların oranı literatüre göre yüksek olmasının sebebi bu çalışmanın sekonder malignensilerli olan hastalarla yapılması olabilir. Tall cell varyant papiller tiroid karsinomu'nda BRAF V600E mutasyonları %80-100 oranında görülmektedir (3). BRAF V600E mutasyonları melanomların %40-60'ında, kolorektal karsinomların %15'inde, over kanserlerinin %35'inde, tüylü hücreli lösemide %100 oranında görülür (4). Bu ortak patogenetik mekanizma başka primer kanserleri de olan tiroid kanserli hasta grubunda tall-cell varyant görülen hastaların oranını arttırmış olabilir.

Carr ve ark. total tiroidektomi operasyonu geçiren 561 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada onkositik varyantlı vakalar tüm vakaların %5'ini oluşturmuşlardır (104). Araştırmacılar bu çalışmada onkositik varyantın prognozu kötüleştirmediğini öne sürmüşlerdir. Wenter ve ark. çalışmasında da onkositik varyantın prognoz üzerine negatif etkili olmadığı gösterilmiş, onkositik varyanta sahip hastaların yaş ve tümör boyutlarının ortalaması klasik varyanta göre daha yüksek bulunmuştur (104). Çalışmamız da onkositik varyantlı hastaların tümör çaplarının daha yüksek olduğunu göstermiştir fakat yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Nikiforov ve ark. 756 papiller tiroid karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada solid varyanta sahip hasta oranını %3 olarak bildirmişlerdir (105). Nath ve arkadaşları ise bu oranı %2,6 olarak bulmuşlardır (106). Çalışmamızda solid varyantlı hasta oranı literatüre yakın değerdedir.

Karaköse ve ark çalışmasında sekonder malignensiye sahip tiroid kanserli hastalarda en sık meme kanserleri eşlik etmiştir (86). Rubino ve ark. 60 yıllık bir periyotta sekonder malignensi gelişen 6841 hastayı analiz ettikleri çalışmada ise kadın meme kanseri, erkek genitoüriner sistem kanserleri, kemik ve yumuşak doku kanserleri, kolorektal ve akciğer kanserlerinin görülme oranları sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek saptanmıştır (5). En yüksek SIR değeri kemik ve yumuşak doku kanserlerinde görülmekteyken, sayısal anlamda en sık görülen malignensi kadın meme kanseridir (5). Bu çalışmada tükrük bezi karsinomlarında tiroid kanseri olmayanlara göre bir insidans artışı gözlenmemiştir (5). Akslen ve ark. 3658 hasta ile yaptıkları çalışmada erkeklerde sekonder malignensilerin daha sık geliştiği gözlenmiştir (85). Hastaların %62,5'inde tiroid kanseri daha önce gelişmiştir (85). Tiroid kanser ile sekonder kanser gelişimi arasındaki ortalama süre 92 ay olarak görülmüştür. Ortalama

SIR değerleri açısından en yüksek değerler ise ince barsak karsinomları ve farinks karsinomlarında bulunmaktadır (85). Rubino ve ark. alışmasında bu iki kanser tipi diğer tiplerden belirgin derecede daha az sıklıkla görünmekteydi (5). Ayrıca Akslen ve ark çalışmasında sekonder hematolojik malignensiler de normal popülasyona göre artmamış olarak bulunmuştur (85). Sayısal olarak en sık görülen sekonder kanser yine bu çalışmada da kadın meme kanseridir. Nielsen ve ark meme-tiroid kanseri ilişkisini araştırdığı bir meta-analizde meme kanseri tedavisinden sonra da tiroid kanserlerinin sıklığının arttığı görülmüştür (107). Bizim alışmamızda tüm hastalar ele alındığında en sık görülen kanser tipi kadın meme kanseridir. Sayısal olarak en sık görülen kanser tipinin meme kanseri olması mevcut literatür ile uyumludur fakat çalışmamızın dizaynı nedeniyle SIR hesaplanmamıştır.

Hematolojik kanserler içerisinde bizim çalışmamızda en sık görülen tanı bizim alışmamızda Hodgkin lenfoma'dır. Dört Hodgkin lenfoma olgusu kaydedilmiş olup tamamı lenfoma tanısını tiroid kanserinden önce almışlardır. Tamamında papiller tiroid kanseri gelişmiş olup hepsi sistemik kemoterapi ile tedavi edilmiş, iki hasta boyun bölgesine radyoterapi almıştır. Molenaar ve ark. iyi diferansiye tiroid kanserlerinin radyoaktif iyot tedavisinden sonra gelişen sekonder hematolojik malignensileri incelediği araştırmasında radyoaktif iyot tedavisi sekonder hematolojik malignensi gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuş ve riskin özellikle akut myeloid lösemi ve kronik myeloid lösemi için çok yüksek olduğunu raporlamışlardır (108). Bizim araştırmamızda tanısını tiroid kanser tanısından sonra almış  vaka mevcuttu bunların ikisi kronik lenfositer lösemi birisi ise akut lenfoblastik lösemi tanısı almıştı. AML ya da KML tanılı hasta bizim çalışmamızda tespit edilmemiştir. Schonfeld ve ark. yaptıkları araştırmada sistemik kemoterapinin sonraki tiroid kanseri riskini arttırmadığı sonucuna ulaşmışlarsa da Veiga ve ark çocukluk ağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlarla 2.6 kat artan tiroid kanseri riskini ortaya koymuşlardır (6;109). Çalışmamızda tiroid kanserini hematolojik kanserden sonra geliştirenlerin tamamı sistemik kemoterapi almıştır. Vakaların aldığı kemoterapi rejimleri çalışmamızda araştırılmamış olsa da tiroid kanseri tanısını hematolojik malignensiden sonra alan smoldering myelom'lu bir hasta hariç diğer on hastanın tümör tiplerinde alkilleyici ajanlar sıklıkla ve birinci sıra olarak kullanılmaktadır. Hastaların hepsinin ilk tanısını yetişkinlik çağında aldığı düşünüldüğünde alkilleyici ajanların tiroid karsinogenezisinde rol oynama potansiyeli olabilir.

Kolon adenokarsinomu çalışmamızdaki 133 hastanın 11'inde bulunmuştur. Bu kolon adenokarsinomu meme kanserinin ardından en sık görülen 2.kanser yapmıştır. Xu ve ark. yaptıkları araştırmada BRAF mutant papiller tiroid kanserlerinde RET mutasyonlarının da sık görüldüğünü saptamışlardır (110). RET mutasyonları kolon adenokarsinomu patogenezinde rol oynayan önemli bir tümör süpresör genidir (111). Bu ortak patogeneze yolağı, kolon kanserlerini, tiroid kanserli vakalarda görülen sık malignensiler arasına girmesine yol açmış olabilir. Kolon kanserleri Karaköse ve ark. ülkemizde yaptığı epidemiyolojik çalışmada da tiroid kanserleri hastalarda en sık görülen üçüncü malignensi konumundadır (86).

Endometrial kanser kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignensidir (112). Genellikle postmenopozal bir kanser olarak düşünülse de nadiren 40 yaş altı hastalarda dahi görülmektedir (112). Çalışmamızda endometrium adenokarsinomu en sık görülen 4. kanserdir. Endometrium kanser tanısı olan hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumludur (112). Çalışmamızda tespit edilen yedi endometrium kanser tanısı olan hastanın sadece biri 50 mCi dozunda RAİ ile tedavi edilmiş, diğerleri radyoaktif iyot tedavisi almamıştır. Radyoaktif iyot tedavisi alan kadınlarda menstrüel disfonksiyon ve benign over kistlerin gelişme riski artmasına karşın genital organ kanserlerinin görülme riski diğer solid kanserlerin gelişme riskinden daha az görülmektedir (5;113). Radyoaktif iyot tedavisi durumu ve dozu ile endometrial kanser arasındaki ilişkiye yönelik bulgumuz literatür ile uyumlu görülmektedir.

Gandhi ve ark. sekonder malignensili tiroid kanseri hastalarını inceleyen bir çalışmada baş ve boyun kanserleri en sık rastlanan kanser tipi olarak tespit edilmiştir (114). Bu çalışmada baş-boyun kanseri tanılı bütün hastalar tanılarını tiroid kanserinden sonra almıştır (114). Bizim çalışmamızda baş-boyun kanserli vakalar daha nadir saptanmıştır. Aradaki fark çok büyük olasılıkla baş-boyun kanserlerinin ülkeler arası görülme insidansları arasındaki farkı yansıtmaktadır. Baş-boyun kanserleri Hindistan'da erkekler arasında en sık görülen 1. kanser iken kadınlarda en sık görülen 3.kanserdir (115). Genel popülasyonda ise en sık görülen 6.kanser konumundadır (115).

Prostat adenokarsinomu çalışmamızda meme ve kolon adenokarsinomlarından sonra en sık görülen 3.kanserdir. Tomaszewski ve ark. yaptıkları araştırma tiroid kanseri olan hastalarda prostat kanserinin, prostat kanseri olan hastalarda da tiroid

kanserinin görölme insidansının arttığını ortaya koymuştur (116). Prostat kanseri tanısından sonra tiroid kanseri tanılarının en yoğunlaştığı zaman aralığı tanıdan sonraki ilk 11 ay olarak gözlemlenmiştir (116). Çalışmamızda beraber görülen sekiz tiroid-prostat kanserinin yedisi tiroid kanseri tanısını prostat kanserinden önce almıştır. Tomaszewski ve ark çalışmasında tiroid kanserinden sonra insidansı en çok artan kanser prostat kanseri olarak bulunmuştur (116). Tiroid ve prostat kanserleri arasında bilinen ortak bir patogenetik mekanizma olmamakla beraber bu iki kanser tipinde son yıllarda görülen artan tarama programlarının etkisi ve erken teşhislerin artması bu iki kanser tipi arasında belirtilen ilişkiye neden olmuş olabilir.

Papiller tiroid kanserinde multifokalite pek çok araştırmada kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (117;118). Feng ve ark. araştırmasında papiller tiroid kanserinde multifokalite görölme sıklığı %24,3 olarak verilmiştir (117). Literatürdeki başka araştırmaların sonuçları da benzerdir (118). Bizim çalışmamızda daha yüksek bulunan multifokalite oranları hasta grubunun sekonder primer kanserlere sahip hastalardan seçilmesi nedeniyle olabilir. Nitekim Ng ve arkadaşlarının multifokal papiller mikrokarsinomlu hastalarla yaptıkları bir çalışmada ikinci primer kanserlerin görölme sıklığı tüm tiroid kanserleri için beklenenden yüksek çıkmıştır (119). Kim ve ark yaptıkları araştırmada multifokalite ve kanser-spesifik mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır (120). Bu bulgu bizim çalışmamız ile uyumludur.

Anaplastik tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin %1-3 kadarını oluştururken, medyan sağkalım tanıdan itibaren 3-5 ay olarak verilmektedir (121). Daha yüksek medyan sağkalım gösteren çalışmalar da mevcuttur (122). Bizim çalışmamızdaki anaplastik tiroid kanserlerinin ortalama yaşam süresi daha uzun saptanmıştır fakat bu fark hasta sayısının düşük olması nedeni ile gelmiş olabilir. Daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalardaki veriler daha güvenli olacaktır.

10. SONUÇLAR

1-Çalışmamızdaki 133 hastaların %66,92'si kadın, %33.08'i erkek olup kadın erkek oranı 2,04 olarak hesaplanmıştır.

2- Tiroid kanseri ortalama tanı yaşı ise 53,32 yıl olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 58,18 yıl, kadınların yaş ortalaması ise 50,92 yıl olarak hesaplandı.

3- Çalışmamızdaki tüm hastaların %90,98'i papiller tiroid karsinomu, %3,76'sı foliküler tiroid karsinomu, %3,01'i medüller tiroid karsinomu, %1,50'si anaplastik tiroid karsinomu, %0,75'i ise papiller ve medüller karsinom özellikleri gösteren mikst tipte kanser tanı idi.

4- Hastaların %35,34'ü tiroid kanseri tanısını önce almıştı. %48,12'si tiroid dışı malignensiden malignensiden sonra tiroid kanseri tanısını almıştı. İki tanı arasında 6 ay ve daha az süre bulunan senkron kanserlerin oranı ise %16,54'tü.

5- Tiroid kanseri tanısını önce alanlar, önce tiroid dışı malignensi tanısını alanlar ve senkron tümörleri olan gruplar arasında papiller tiroid kanserinin klasik ve non-klasik varyantlarının görülme sıklığı açısından yapılan pearson ki-kare testinde anlamlı fark saptanmadı (p=0,656).

6-Onkositik varyant papiller tiroid kanserine sahip hastaların tümör çapları klasik varyanta göre yüksek saptandı (p=0,023).

7-Çalışmamızdaki tiroid kanseri olgularının ortalama tümör çapı 16,55 mm olarak bulunmuştur. Araştırmamızdaki hastaların %49,19'u multifokal tümöral yapıya sahipken, %50,81'inin tümörleri unifokaldir. Çalışmamızdaki hastaların %40,32'sinde lenf nodu metastazı varken, %59,68'inde lenf nodu metastazı yoktur.

8-Genel olarak bakıldığında kadın meme kanseri vakaların %27,82'sinde görülerek en sık görülen malignensi olmuştur. Kolon adenokarsinomu hastaların %8,27'sinde görülerek ikinci en sık, prostat adenokarsinomu ise hastaların %6,02'sinde görülerek üçüncü en sık malignensi olmuştur.

9- En sık görülen kanser grupları olan kadın meme kanserleri ve genitoüriner kanserler önce tiroid kanseri alan, sonradan tiroid kanseri alan ve senkron tümörleri olan hasta gruplarında sıklıkları açısından diğer kanser tipleri ile karşılaştırılmıştır. Kadın meme kanserleri açısından bu üç hasta grubu arasında yapılan pearson-ki kare testinde istatistiksel anlamlı fark görülmezken (p=0.380) GÜS kanserleri önce tiroid malignensisi alan grupta istatistiksel anlamlı olarak diğer gruplara göre daha sık görülmüştür(p=0,022).

10- Çalışmamızdaki tiroid kanseri tanısını diğer malignensiden önce alan 48 hastanın %62,5'i RAİ tedavisi almıştı.

11- RAİ dozu ile ikincil malignensinin oluşma süresi değerlendirildiğinde 100 mCi dozundan yüksek RAİ dozu alan hastalarda sekonder malignensiler daha az doz alanlara göre anlamlı olarak daha geç sürelerde ortaya çıkmıştır. (p=0,034) Her iki grubun tanı yaşı verileri karşılaştırıldığında ise 100 mCi dozundan fazla doz alanların yaş ortalaması 53, 100 mCi ve daha az doz alanların yaş ortalaması 50,83'tü. Her iki grubun verileri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,608).

12- Çalışmamızda tiroid kanserinden önce başka malignite tanısı alan 65 hastanın %60'ı sistemik kemoterapi almış, %40'ı ise almamıştı.

13- Kemoterapi alanların %92,31'i (n=36) sonradan papiller tiroid karsinomu, %5,13'ü medüller tiroid karsinomu, %2,56'sı anaplastik tiroid karsinomu tanısı almıştı. Kemoterapi almayanların sonradan %92,31'i papiller tiroid kanseri, %3,85'i medüller tiroid karsinomu, %3,85'i ise anaplastik tiroid karsinomu tanısı almıştı.

14- İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi verilen ve papiller tiroid karsinomu gelişen vakaların %44,44'ü klasik varyant, %19,44'ü foliküler varyant, %19,44'ü tall cell varyant, %11,11'i onkositik varyant, %2,78'i hobnail varyant, %2,78'i ise solid varyant papiller tiroid karsinomu idi. İlk malignensi tanısından sonra sistemik kemoterapi almayan ve sonradan papiller tiroid karsinomu gelişen vakaların %41,67'si klasik varyant, %29,17'si foliküler varyant, %16,67'si tall cell varyant, %4,67'si hobnail varyant, %4,67'si onkositik varyant, %4,67'si ise solid varyant papiller tiroid karsinomu idi.

15- İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi verilen hastaların %52,63'ünde oluşan tiroid tümörü multifokal odaklıyken, %47,37'sinde ise multifokalite izlenmedi. Kemoterapi verilmeyen grupta ise vakaların %57,69'unda multifokalite gözlenmezken, %42,31'nde tümörler multifokal odaklı olarak görülmüştür. İlk malignensi nedeniyle sistemik kemoterapi alanların multifokaliteye etkisi incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,417).

16- İlk tanı konulan malignensi için kemoterapi alan ve almayanlarda klasik tip papiller tiroid karsinomu ile klasik dışı histolojik varyantların görülme sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,832)

11. KAYNAKÇA

1-Davies L, Welch HG, ‘Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002’ *JAMA*, 10;295(18),2006 May, ss.2164-7.

2-Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM, ‘Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013’ *JAMA*, 317(13), 2017 Apr 04, ss.1338-1348.

3-Bernstein, J Virk, R K Hui, Prasad A, Westra, W. H, Tallini, G Prasad, M. L, ‘Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Clinicopathologic Features with BRAFV600E Mutational Analysis’ *Thyroid*,2013, 23(12), ss. 1525–1531.

4-Pakneshan S, Salajegheh A, Anthony Smith, King-Yin Lam, A. ‘Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer’ *Pathology*, 45(4),2013, ss. 346–356.

5-Rubino, C, Vathaire, F, Dottorini, M. E, Hall, P, Schwartz, C Couette, J. E. Schlumberger, ‘Second primary malignancies in thyroid cancer patients’ *British Journal of Cancer*, 89(9),2013, ss.1638–1644.

6-Veiga L.S, Bhatti P, Ronckers C M, Sigurdson A J, Stovall M, Smith S A, Inskip P D. ‘Chemotherapy and Thyroid Cancer Risk: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study’ *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21(1),2011, ss. 92–101.

7-Moore, Keith L(ed.). *Klinik yönleri ile insan embriyolojisi*. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (çev.). 6. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2002, ss.230-3.

8-Khan S, Farhana, A. (2005). *Histology, Thyroid Gland* StatPearls Publishing. Updated August 12,2021. <http://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/32675> adresinden 11/9/2021 tarihinde erişilmiştir.

9-Gartner L, *Textbook of Histology 4th edition*, Elsevier, 2017, ss. 355-56

10-Sheahan P, Murphy MS. ‘Thyroid Tubercule of Zuckerkandl: importance in thyroid surgery’ *Laryngoscope*,121(11),2011, ss. 2335-7.

11-Costanzo, M, Caruso, L.A, Veroux, M, ‘The lobe of Zuckerkandl: an important sign of recurrent laryngeal nerve’ *Ann Ital Chir*, 76(4), 2005, ss. 337- 40.

12-Miller FR. ‘Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands’ *Otolaryngol Clin North Am*, 44(1), 2003, ss.1443-1458

13-Skandalakis JE, Carlson GW. *Surgical Anatomy vol 1*, Paschalidis Medical,2000, ss. 38-42.

14-Dyson LH. Endocrine System. In: Gray’s Anatomy. Ed: Dyson LH. 38.Baskı. New York, Churchill Livingstone, 1995; 515-583.

15- Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: William’s Textbook of Endocrinology. Ed: Wilson JD, Foster DW. 8.baskı. Philadelphia, W.B Saunders, 1992; 357-487.

16-Schwartz S. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz’s Principles of Surgery. Ed: Kaplan EL. 5.Baskı. New York, McGraw Hill, 1989; 1613-85.

17-Gökmen F. Sistematik Anatomi. Birinci Baskı. İzmir. İzmir Güven Kitabevi, 2003; 355-74.

18-Stadley, J.G.N, Lynn, J,’Surgical Anatomy of the Thyroid Gland and the Technique of Thyroidectomy’, *Surgical Endocrinology*,3/2,1993, ss. 231–239

19-Ortiga-Carvalho, T. M, Chiamolera, M. I, Pazos-Moura, C. C, Wondisford, F. E, 'Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis', *Comprehensive Physiology*,6/3,2016, ss. 1387–1428

20-Shupnik, M. A, Ridgway, E. C, Chin, W. W, 'Molecular Biology of Thyrotropin', *Endocrine Reviews*, 10/4,1989, ss. 459–475.

21-Dyess, E. M, Segerson, T. P, Liposits, Z, Paull, W. K, Kaplan, M. M, P, Lechan, 'Triiodothyronine Exerts Direct Cell-Specific Regulation of Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Expression in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus' *Endocrinology*, 123/5,1988, ss. 2291–2297

22-DeLellis, R.A, Williams, E.D, Lloyd, R.V, Heitz, P.U, 'Tumours of the thyroid and parathyroid', *World Health Organization Classification of Tumours. 1st edition*, 2004, ss. 49-133

23-Casella C, Fusco M, 'Thyroid cancer', *Journal of Preventive Epidemiology*,28/2, 2004, ss. 88-91.

24-Schneider, A.B, Sarne, D.H, 'Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation', *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*,1/2, 2005, s. 82.

25-Pal T, Vogl, F.D, 'Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study', *J Clin Endocrinol Metab*,86/11, 2001, s. 5307.

26-Hemminki, K, Eng, C, Chen, B, 'Familial risks for nonmedullary thyroid cancer', *J Clin Endocrinol Metab*,90/10, 2005, s. 5747.

27-Antonelli, A, Ferri, C, Fallahi, P, Pampana, A, Ferrari, S.M, Barani, L, Marchi, S, Ferrannini, E, 'Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study', *Thyroid*,17/5, 2007, s. 447

28-Kitahara, C.M, Pfeiffer, R.M, Sosa, J.A, Shiels, M.S, 'Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015)', *J Natl Cancer Inst*, 112/8, 2020, s. 810

29-Kondo, T, Ezzat, S, Asa, S.L, 'Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia', *Nat Rev Cancer*, 6/4, 2006, s. 292.

30-Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu, G, Xing, M, 'TERT Promoter Mutations and Their Association with BRAF V600E Mutation and Aggressive Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99/6,2014, ss. 1130–1136.

31-Shi X, Liu R, Basolo, F, Giannini, R, Teng, D, Guan, H, Teng, W, Musholt, T, 'Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants', *The Journal of Clin Endocrinology&Metabolism*, 101/5,2016, ss.264-274.

32- Randolph, G.W, Duh, Q.Y, Heller, K.S, Livolsi, V.A, Mandel, S.J, Steward, D.L, Tufano, R.P, 'The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension: Tuttle For The American Thyroid Association Surgical Affairs Committee's Taskforce On Thyroid Cancer Nodal Surgery', *Thyroid*, 22/11, 2012, s. 1144.

33- Aslam, W, Shakespeare, A, Jones, S, Ghamande, S, 'Massive hemoptysis: an unusual presentation of papillary thyroid carcinoma due to tracheal invasion', *BMJ Case Reports*, 12/8,2019, ss. 229-330.

34- Andrzej Lewiński and Zbigniew Adamczewski, 'Papillary thyroid carcinoma: a cancer with an extremely diverse genetic background and prognosis', *Polish Archives of Internal Medicine*,127/6,2017.

- 35- Kim, S, Myong, J. P, Suh, H, Lee, K. E, Youn, Y.K, ‘Optimal Cutoff Age for Predicting Mortality Associated with Differentiated Thyroid Cancer’ *Plos One*, 10/6, 2015, ss. 30-48.
- 36- Ganly, I, Nixon, I.J, Wang, L.Y, Palmer, F.L, Migliacci, J.C, Aniss, A, Sywak, M, Eskander, A.E, Freeman, J.L, Campbell, M.J, Shen, W.T, Vaisman, F, Momesso, D, Corbo, R, Vaisman, M, Shaha, A, Tuttle, R.M, Shah, J.P, Patel, S.G, ‘Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It?’, *Thyroid*, 25/10, 2015, s. 1106.
- 37- Tran, B, Roshan, D, Abraham, E, Wang, L, Garibotto, N, Wykes, J, Ebrahimi, A, ‘The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age’, *Thyroid*, 28/8, 2018, s. 991–996.
- 38- Coburn, M.C, Wanebo, H.J, ‘Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer’, *Am J Surg*, 164/6, 1992, ss. 671-6.
- 39- Sellers, M, Beenken, S, Blankenship, A, ‘Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer’, *Am J Surg*, 164/6, 1992, ss. 578-81.
- 40- Sampson, E, Brierley, J. D, Le, L. W, Rotstein, L, Tsang, R. W, ‘Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis’, *Cancer*, 110/7,2007, ss. 1451–1456.
- 41- Godballe, C, Asschenfeldt, P, Jørgensen, K.E, ‘Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinomas: p53 expression is a significant indicator of prognosis’, *Laryngoscope*, 108/2, 1998, ss. 243-9.
- 42-Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. Cancer Statistics Review,1975-2012.
- 43-Aschebrook-Kilfoy, B, Grogan, R. H, Ward, M. H, Kaplan, E, Devesa, S. S, ‘Follicular Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States 1980–2009’, *Thyroid*, 23/8, 2013, ss. 1015–1021
- 44- Pettersson, B, Adami, H, Wilander, E, Coleman, M, ‘Trends in thyroid cancer incidence in Sweden 1958-1981, by histopathologic type’, *J Cancer*, 48/1, 1991, s.28.
- 45- Medema, R.H, ‘The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling’, *Crit Rev Oncog*,4/6,1993, ss. 615-61.
- 46- Lemoine, N.R, Mayall, E.S, Wyllie, F.S, Farr, C.J, Hughes, D, Padua, R.A, Thurston, V, Williams, E.D, Wynford-Thomas, D, ‘Activated ras oncogenes in human thyroid cancers’, *Cancer Res*, 48/16, 1988, ss. 44-59.
- 47-Levis Braverman, David Cooper, *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, s. 909.
- 48- Jung, C, Kim, Y, Jeon, S, Jo, K, Lee, S, ‘Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors’, *Human Pathology*,81/11, 2018, ss. 9-17.
- 49-Baloch, Z. W, Fleisher, S, LiVolsi, V. A, Gupta, P. K, ‘Diagnosis of follicular neoplasm: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology’, *Diagnostic Cytopathology*, 26/1, 2002, ss. 41–44.
- 50- Lang, B.H, Lo, C.Y, Chan, W.F, Lam, K.Y, Wan, K.Y, ‘Prognostic Factors in Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Their Implications for Cancer Staging’, *Annals of Surgical Oncology*, 14/2, 2006, ss. 730–738.
- 51-Paul, J. S, Sisson, J, ‘Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer’, *Endocrinol Metab Clin North Am*,19/3, 1990, ss. 593-612.
- 52- Bowden, W.D, Jones, R.E, ‘Thyrotoxicosis associated with distant metastatic follicular carcinoma of the thyroid’, *South Med J*,79/4, 1986, s. 483.

- 53- Mazzaferri, E.L, Jhiang, S.M, 'Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer', *Am J Med*,97/5, 1994, s. 418.
- 54- Lin, J.D, Hsueh, C, Chao, T.C, 'Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome', *Thyroid*,19/10, 2009, s. 1053.
- 55- Lai, H.W, Lee, C.H, Chen, J.Y, Tseng, L.M, Yang, A.H, 'Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy', *J Am Coll Surg*,203/5, 2006, s. 715.
- 56- Yutan, E, Clark, O. H, 'Hürthle cell carcinoma', *Current Treatment Options in Oncology*, 2/4, (2001), ss. 331–335.
- 57- Neff, R. L, Farrar, W. B, Kloos, R. T, Burman, K. D, 'Anaplastic Thyroid Cancer', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37/2, 2008, ss. 525–538.
- 58- Deeken-Draisey, A, Yang, G.Y, Gao, J, Alexie, B. A, 'Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical and molecular single institution study', *Human Pathology*,2018.
- 59-Demeter, J, De Jong, S, Lawrence, A.M, 'Anaplastic thyroid carcinoma: Risk factors and outcome', *Surgery*,110/6,1991, ss. 956-963.
- 60- Green, L. D, Mack, L, Pasiaka, J. L, 'Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: A review of these rare thyroid malignancies', *Journal of Surgical Oncology*, 94/8, 2006, ss. 725–736.
- 61-Neff, R. L, Farrar, W. B, Kloos, R. T, Burman, D, 'Anaplastic Thyroid Cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America', 37/2, 2008, ss. 525–538.
- 62-Pozdeyev, N, Gay, L. M, Sokol, E. S, Hartmaier, R, Deaver, K. E, Davis, S, Bowles, D. W, 'Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers', *Clinical Cancer Research*, 24/13, 2018, ss. 3059–3068.
- 63-Are, C, Shaha, A.R, 'Anaplastic Thyroid Carcinoma: Biology, Pathogenesis, Prognostic Factors, and Treatment Approaches', *Ann Surg Oncol* ,13/1, 2006, ss. 453–464.
- 64-Haugen, B. R, Alexander, E. K, Bible, K. C, Doherty, G. M, Mandel, S. J, Nikiforov, Y. E, 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*, 26/1,2015,ss. 1–133.
- 65- Gourin, C.G, Tufano, R.P, Forastiere, A.A, Koch. W.M, Pawlik. T.M, Bristow R.E, 'Volume-based trends in thyroid surgery', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136/12, 2010, ss. 1191-8.
- 66- Stulak, J.M, Grant, C.S, Farley, D.R, Thompson, G.B, Van Heerden, J.A, Hay, I.D, Reading, C.C, Charboneau, J.W, 'Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer', *Arch Surg*,141/5, 2010, ss. 489-94.
- 67-Leboulleux, S, Girard, E, Rose, M, Travagli, J.P, Sabbah, N, Caillou, B, Hartl, D.M, Lassau, N, Baudin, E, Schlumberger, M, 'Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer', *J Clin Endocrinol Metab*,92/9,2011, ss. 3590-4.
- 68-Kuna, S, K, Bracic, I, Tesic, V, Kuna, K, Herceg, G.H, Dodig, D, 'Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer', *J Ultrasound Med*, 25/12, 2006, ss.1531-7.

69-Amin, MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, AJCC Cancer Staging Manual (8th edition), Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.

70- ‘Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu’, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği*, 2018, ss.165-166.

71- Lee, N, Tuttle, M, ‘The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer’, *Endocrine Related Cancer*, 13/4, 2006, ss. 971–977.

72-Raue, F, Frank-Raue, K, ‘Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma’, *Recent Results in Cancer Research*, 2015, ss. 61–90.

73-Wells, S. A, Asa, S. L, Dralle, H, Elisei, R, Evans, D. B, Gagel, R. F, Waguespack S. G, ‘Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma’, *Thyroid*, 25/6, 2015, ss. 567–610.

74-Pacini, F, Castagna, M. G, Cipri, C, Schlumberger, M, ‘Medullary Thyroid Carcinoma’, *Clinical Oncology*, 22/6, 2010, ss. 475–485.

75-Gagel, R.F, Jackson, C.E, Block, M.A, ‘Age-related probability of development of hereditary medullary thyroid carcinoma’, *J Pediatr*, 101/1, 1982, ss. 941-946.

76- Smith, V.V, Eng, C, Milla, P.J, ‘Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B implications for treatment’, *Gut*, 45/1, 1999, ss. 143-6.

77- Bugalho, M. J. M, Santos, J. R, Sobrinho, L, ‘Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: Fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement’, *Journal of Surgical Oncology*, 91/1, 2005, ss. 56–60.

78- Kudo, T, Miyauchi, A, Ito, Y, Takamura, Y, Amino, N, Hirokawa, M, ‘Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma by Calcitonin Measurement in Fine-Needle Aspiration Biopsy Specimens’, *Thyroid*, 17/7, 2007, ss. 635–638.

79- Toledo, S. P, Lourenço Jr, D. M, Santos, M. A, Tavares, M. R, Toledo, R. A, Correia-Deur, J. E, ‘Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma’, *Clinics*, 64/7, 2009, ss. 100-103.

80-Machens, A, Dralle, H, ‘Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer’, *J Clin Endocrinol Metab*, 95/6, 2010, ss. 2655-63.

81- Modigliani, E, Cohen, R, Campos, J.M, Conte-Devolx, B, Maes, B, Boneu, A, Schlumberger, M, Bigorgne, J.C, Dumontier, P, Leclerc, L, Corcuff, B, ‘Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients’, *Clin Endocrinol*, 48/3, 1998, ss. 265-73.

82-Saad, M. F, Guido, J. J, Samaan, N. A, ‘Radioactive Iodine in the Treatment of Medullary Carcinoma of the Thyroid’, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57/1, 1983, ss. 124–128.

83-Rahbari, R, Zhang, L, Kebebew, E, ‘Thyroid cancer gender disparity’, *Future Oncology*, 6/11, 2010, ss. 1771–1779.

84-Yao, R, Chiu, C. G, Strugnell, S. S, Gill, S, Wiseman, S. M, ‘Gender differences in thyroid cancer: a critical review’, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 6/2, 2011 ss. 215–243.

85-Akslen, L. A, Glatte, E, ‘Second malignancies in thyroid cancer patients: a population-based survey of 3658 cases from Norway’, *European Journal of Cancer*, 28/3, 1992, ss. 491–495.

86-Karaköse, M, Çordan, İ, Can, M, Kocabaş, M, Kulaksızoğlu, M, Karakurt, ‘Incidence of second primary malignancies in patients with thyroid cancer in the Turkish population’, *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 49/5, 2019, ss. 1529–1533.

- 87-Bukhari, U, Sadiq, S, Memon, J, Baig, F, ‘Thyroid carcinoma in Pakistan’, *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 2/2, 2009, ss. 345–348.
- 88-Enewold, L, Zhu, K, Ron, E, Marrogi, A. J, Stojadinovic, A, Peoples, G. E, Devesa S, ‘Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005’, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18/3, 2009, ss. 784–791.
- 89-Kitahara, C. M, McCullough, M. L, Franceschi, S, Rinaldi, S, Wolk, A, Neta G, González, A. B, ‘Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies’, *Thyroid*, 26/2, 2016, ss. 306–318.
- 90-Davies, L, Welch, H. G, ‘Current Thyroid Cancer Trends in the United States’, *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140/4,2015, s. 317.
- 91- Roshini, A, Ramesh, R, Rajalakshmi, T, ‘Hatrack—Synchronous Triple Primary Tumors of Thyroid’, *Indian Journal of Surgical Oncology*,9/4,2018, ss. 592-94.
- 92- Popivanov, G. I, Bochev, P, Hristoskova, R, Mutafchiyski, V. M, Tabakov, M, Philipov, A, Cirocchi, R, ‘Synchronous papillary thyroid cancer and non-Hodgkin lymphoma’, *Medicine*, 97/6, 2018, ss. 98-100.
- 93- Rizkallah, J.J, Jambart, S.S, Maalouli, G.D, ‘Synchronous diagnosis of a hodgkin lymphoma and a papillary carcinoma of the thyroid’, *Case Rep Int Med*,1/3,2014, ss. 235–7.
- 94-Sağlam, A, Esin, E, Hayran, M, Boyraz, B, Üner, A, ‘Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification’, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48/5, 2018, ss. 1013–1023.
- 95-Lam, A, Lo, C, Lam, K, ‘Papillary Carcinoma of Thyroid: A 30-yr Clinicopathological Review of the Histological Variants’, *Endocrine Pathology*, 16/4, 2005, ss. 323–330.
- 96-Özdemir, D, Ersoy, R, Çuhacı, N, Arpacı, D, Ersoy, E. P, Korukluoğlu, B, Çakır, B, ‘Classical and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma: Comparison of Clinical, Ultrasonographical, Cytological, and Histopathological Features in 444 Patients’, *Endocrine Pathology*, 22/2, 2011, ss. 58–65.
- 97-Carcangiu, M.L, Zampi, G, Pupi, A, Castagnoli, A, Rosai, J, ‘Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy’, *Cancer*, 55/2, 1985, ss. 805–28.
- 98-Lang, B.H, Lo, C.Y, Chan, W.F, Lam, A.K, Wan, K.Y, ‘Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome’, *World J Surg*, 30/5,2006, ss. 752–8.
- 99-Pagano, L, Caputo, M, Samà, M. T, Zavattaro, M, Prodam, F, Mauri, M. G, Aimaretti, G, ‘Unusual metastases from tall cell variant of papillary thyroid cancer’, *Head & Neck*, 35/12, 2013, ss. 381–385.
- 100- Axelsson, T. A, Hrafnkelsson, J, Olafsdottir, E. J, Jonasson, J. G, ‘Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Population-Based Study in Iceland’, *Thyroid*, 25/2, 2015, ss. 216–220.
- 101- Ito, Y, Hirokawa, M, Fukushima, M, Inoue, H, Yabuta, T, Uruno, T, Kihara, M, Higashiyama, T, Takamura, Y, Miya, A, Kobayashi, K, Matsuzuka, F, Miyauchi, A, ‘Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan’, *World J Surg*,32/5, 2008, ss. 1535–1543.
- 102- Michels, J.J, Jacques, M, Henry-Amar, M, Bardet, S, ‘Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma’, *Hum Pathol*, 38/2, 2007, ss. 212–219.

103-Carr, A, Yen, T, Ortiz, D. I, Hunt, B.C, Fareau, G, Massey, B. L, Wang, T. S, 'Oncocytic papillary thyroid cancer has similar prognosis to matched classical papillary thyroid cancer controls', *Thyroid*,28/11, 2018, ss. 1462-67.

104-Wenter, V, Jellinek, A, Unterrainer, M, Ahmaddy, F, Lehner, S, Albert, N. L, Todica, A, 'Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*,48/2,2021, ss. 449-460.

105-Nikiforov, Y. E, Erickson, L. A, Nikiforova, M. N, Caudill, C. M, Lloyd, R. V, 'Solid Variant of Papillary Thyroid Carcinoma', *The American Journal of Surgical Pathology*, 25/12, 2001, ss. 1478–1484.

106-Nath, M. C, Erickson, L. A, 'Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma', *Advances In Anatomic Pathology*,25/3,2018, ss. 172-79.

107-Nielsen, S. M, White, M. G, Hong, S, Aschebrook-Kilfoy, B, Kaplan, E. L, Angelos, P, Grogan, R. H, 'The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25/2, 2016, ss. 231–238.

108-Molenaar, R. J, Sidana, S, Radivoyevitch, T, Advani, A. S, Gerds, A. T, Carraway H, E, Mukherjee, S, 'Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer', *Journal of Clinical Oncology*,36/18, 2018, ss. 1831–1839.

109-Schonfeld, S. J, Morton, L. M, González, A. B, Curtis, R. E, Kitahara, C. M, 'Risk of second primary papillary thyroid cancer among adult cancer survivors in the United States 2000-2015', *Cancer Epidemiology*, 64/10,2020, ss. 100-106.

110-Xiulong, Xu, Roderick, M. Quiros, Paolo, G, Kenneth, B, Richard A, 'High Prevalence of BRAF Gene Mutation in Papillary Thyroid Carcinomas and Thyroid Tumor Cell Lines', *Cancer Research*, 63/1,2003, ss. 4561–4567.

111-Luo, Y, Tsuchiya, K. D, Il, Park. D, Fausel, R, Kanngurn, S, Welcsh, P, Grady, W. M, 'RET is a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer', *Oncogene*, 32/16, 2012, ss. 2037–2047.

112-Morice, P, Leary, A, Creutzberg, C, Abu-Rustum, N, Darai, E, 'Endometrial cancer', *The Lancet*,12/387,2016, ss. 1094–1108.

113-Blackburn, B. E, Ganz, P. A, Rowe, K, Snyder, J, Wan, Y, Deshmukh, V, Hashibe, M. 'Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors' *Journal of Cancer Survivorship*,12/5,2018, ss. 702-711.

114-Gandhi, S, Abhyankar, A, Basu, S, 'Dual malignancies in the setting of differentiated thyroid carcinoma', *Nuclear Medicine Communications*, 35/2, 2014, ss. 205–209.

115-Dandekar, M, Tuljapurkar, V, Dhar, H, Panwar, A, Cruz, A. K,' Head and neck cancers in India', *Journal of Surgical Oncology*, 115/5, 2017, ss. 555–563.

116-Tomaszewski, J. J, Uzzo, R. G, Egleston, B, Corcoran, A. T, Mehrazin, R, Geynisman, D. M, Kutikov, A, 'Coupling of Prostate and Thyroid Cancer Diagnoses in the United States', *Annals of Surgical Oncology*, 22/3, 2014, ss. 1043–1049.

117-Feng, J-W, Ye, J, Qin, C, Pan, H, Jiang, Y, Qu, Z, 'Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma', *European Journal of Surgical Oncology*,46/10,2020, ss. 1820-1828.

118-Kuo, S-F, Lin, S-F, Chao, C, Hsueh, C, Lin, K-J, Lin, J-D, 'Prognosis of Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma', *International Journal of Endocrinology*,2013, ss. 1-6.

119-Ng, S.C, Kuo, S.F, Chen, S.T, Hsueh C, Huang, B-Y, Lin, J-D, 'Therapeutic Outcomes of Patients with Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinomas and Larger Tumors', *International Journal of Endocrinology*, 2017, ss. 1–8.

120- Kim, H, Kwon, H, Moon, H, 'Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis', *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 147/10, 2021, ss. 847-854.

121-Nagaiah, G, Hossain, A, Mooney, C, J, Parmentier, J, Remick, S.C, 'Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment' *Journal of Oncology*, 2011, ss. 1-13

122-Y, Lee, J, Jung, H, Hwang, Y, Im, 'Multimodal therapeutic approach in anaplastic thyroid cancer' *Journal of Clinical Oncology*, 24/1, 2006, s. 18.

EKLER

Ekler.1 Etik Kurul



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/749

25.11.2021

Sayın Prof.Dr.Ramis Çolak

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Tiroid Kanseri Hastalarda Eşlik Eden Malignansilerin Retrospektif İncelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/555 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 24.11.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Yasemin ULUS
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başk. Yrd.

Ek 2. Orjinalik Raporu

Tez1

ORIJİNALLIK RAPORU

% 10	% 9	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
9	synapse.koreamed.org İnternet Kaynağı	<% 1

