

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ**  
**SONUÇ RAPORU**

Proje Başlığı

Medüller dışı differansiye tiroid karsinomu olan bireylerin yakın akrabalarında tiroid hastalıkları ve tiroid kanseri sıklığı

Proje Yürütücüsünün İsmi

Prof. Dr. Demet Çorapçioğlu

Yardımcı Araştırmacıların İsmi

Uzm. Dr. Şule Canlar

Proje Numarası

17B0230004

Başlama Tarihi

03.04.2017

Bitiş Tarihi

03.04.2020

Rapor Tarihi

02.07.2020

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Ankara - " 2020 "

**RAPOR FORMATI****I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri****Medüller Dışı Differansiye Tiroid Karsinomu olan Bireylerin Yakın Akrabalarında Tiroid Hastalıkları ve Tiroid Kanseri Sıklığı**

Tiroid karsinomu insidansı giderek artmaktadır, tiroid kanserleri ABD’de en sık görülen 8. kanser tipidir. Tiroid kanserlerinin %95’ini medüller dışı differansiye tiroid kanserleri(NMTK) oluşturmaktadır. Çoğu NMTK sporadik olmakla birlikte farklı çalışmalarda %3.5-6.2 oranında ailevi olarak görüldüğü raporlanmıştır (1).Sporadik NMTK olgularının yakın akrabalarında artmış tiroid kanser riski bilinmekle birlikte literatürde tarama amaçlı yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır(2). Yapılan bir çalışmada ailede bir NMTK olgusu olan bireylere hikaye, risk faktörü değerlendirmesi ve fizik muayene önerilmiş olup şüpheli bulguları olanlara sonografik değerlendirme yapılması önerilmiştir. Diğer bir çalışmada sporadik multisentrik NMTK olgularının 1. derece akrabalarına sonografik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Ancak kaç yaşında taramanın başlanması gerektiği ve taramanın hangi yöntemle yapılması gerektiği konusunda net bir veri yoktur.

Tiroid bezi hastalıkları içinde tiroid nodülleri en sık karşılaşılan gruptur (3). Epidemiyolojik çalışmalarda ABD de palpasyonla asemptomatik kişilerin %4-7’sinde, US ile %17-27’sinde tiroid nodülü tespit edilmiştir (4). Otopsi serilerinde % 50,5’inde tiroid nodülü bulunmuştur (3). Hatemi ve Urgancıoğlu 73750 kişiyi boyun palpasyonu ile taramışlar ve 1987 yılında Türkiye’deki guatr prevalansını % 10 ve nodüler guatrı ise % 1,8 olarak bildirmişlerdir.

Hashimoto tiroidit, tiroid bezinin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır. Kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinen bu hastalık erişkinde iyot eksikliği olmayan bölgelerde spontan hipotiroidizmin en sık nedenidir. Meta-analizlerde raporlanan insidans değerleri 2-498/100000/yıl olarak değişmektedir. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir(5).

Sık görülen tiroidal hastalıkların ve differansiye tiroid kanserinin NMTK olgularının yakın akrabalarında görülme sıklığı bilinmemektedir. Bu hastalıkların NMTK yakın akrabalarında topluma göre hangi oranda olduğu konusu belirsizdir.

Çalışmaya AÜTF Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen 50 differansiye medüller dışı tiroid kanseri olan hastanın 110 yakını dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterleri; 18 yaş veya üstü olma, ailesinde bir kişide medüller dışı differansiye tiroid kanseri olmasıdır. Ayrıntılı hikaye alınması, tiroid kanseri açısından risk faktörlerinin sorgulanması, fizik muayene ile değerlendirilmesi yapıldıktan sonra tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikoları için serum örnekleri (4 tüp, 8 çay kaşığı periferik kan) alındı, tiroid bezi USG ile değerlendirildi. Hastaların USG değerlendirmesinde nodül saptanması halinde endikasyona bağlı olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Ayrıca indeks vakaların hastalık durumları (remisyonda olup olmaması) ve ilk tanıdaki risk kategorileri değerlendirildi.

Toplam 110 gönüllü kişinin 79’u kadın (%71,8), 31’i erkektir (%28,2). Ortalama yaş 38,4 (18-58)’tür. Değerlendirilen tiroid fonksiyon testlerinde TSH: 0,38-4,70 (ort. 2,02) (0,38-5,33)  $\mu$ IU/ml, serbest T4:7,93-14,9 (ort. 10,6) (7-15,96) pmol/L saptandı. Anti-TPO titresi 24 gönüllüde (%21,8), anti-tg ise 6 gönüllüde (%5,4) pozitif saptandı. Tiroid ultrasonografik görüntülemesinde 37 hastada diffüz tiroid parankimi saptanırken 61 hastada hafif derecede tiroidit, 12 hastada orta derecede tiroidit saptandı (sırayla %33,6, % 55,4, %11). Ultrasonografide 6 gönüllüde psödonodüler görünüm saptandı. Gönüllülerin 23’ünde (%20,9) toplam 57 adet tiroid nodülü görüldü ve bunların 12’sinden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu malignite ile uyumlu raporlanan nodül görülmedi.

Sonuç olarak; Bu çalışma küçük çapta bir tarama çalışmasıdır. NMTK yakınlarında tiroid nodül sıklığı daha

önceki sonografik toplum taramalarında saptanan oran ile uyumlu saptanmıştır. Kronik otoimmün tiroidit oranı yüksek saptanmış olmakla birlikte gönüllülerin hiçbirinde hipotiroidi görülmemiştir. Normal toplumdaki gibi kronik otoimmün tiroidit oranı kadınlarda belirgin yüksektir.

**Anahtar Sözcükler:** Nonmedüller diferansiye tiroid karsinomu, tiroid nodülü, kronik otoimmün tiroidit



## ABSTRACT

### Prevalence of Thyroid Diseases and Thyroid cancer in non-Medullary Differentiated Thyroid Cancer (NMTC) Patients' relatives

**Introduction and Objective:** Incidence of thyroid carcinoma is gradually increasing, and differentiated thyroid carcinomas account for 95% of thyroid cancers. Although most NMTC are sporadic, it has been reported to be 3,5-6,2% familial in different studies. Thyroid nodules are the most common diseases of thyroid gland. Hashimoto thyroiditis markedly affects public health and is the most seen inflammatory disease of thyroid gland. The frequency of benign and malignant thyroid diseases is unknown in NMTC patients' close relatives.

**Material and Methods:** 50 NMTC patients were enrolled to this study, 110 relatives were invited to the hospital. 79 women and 31 men were included the study. After the risk assesment and physical examination, volunteers gave blood sample for thyroid function tests and thyroid antibodies (anti-TPO, anti-tg). Then ultrasonography was performed and biopsy was taken if necessary. Written informed consent was obtained from all patients.

**Results:** 110 volunteers were enrolled to this study, 79 were women (71,8%) and 31 were men (28,2%). The average age was 38,4 (18-58). Thyroid function tests were in normal range. Anti-TPO was positive in 24 volunteers (21.8%) and anti-tg in 6 volunteers (5.4%). Thyroid ultrasonography revealed diffuse thyroid parenchyma in 37 patients, while mild thyroiditis was detected in 61 patients and moderate thyroiditis in 12 patients (33.6%, 55.4%, 11%, respectively). Pseudonodular appearance was detected in 6 volunteers on ultrasonography. A total of 57 thyroid nodules were seen in 23 (20.9%) of the volunteers and we performed fine needle aspiration biopsy for 12 nodules. Pathologic examination was resulted as benign in all nodules.

**Conclusion:** The current study is a screening study. The frequency of thyroid nodules was found to be consistent with previous sonographic community studies' results. Although the rate of chronic autoimmune thyroiditis was found to be high, none of the volunteers had hypothyroidism. Chronic autoimmune thyroiditis was significantly higher in women as expected.

**Keywords:** Nonmedullary differentiated thyroid carcinoma, thyroid nodule, chronic autoimmune thyroiditis

## II. Amaç ve Kapsam

Amacımız; Birincil olarak Medüller dışı tiroid kanseri olgularının akrabalarında tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, tiroid bezinin sonografik olarak değerlendirilmesi, şüpheli saptanan nodüllere yönelik histopatolojik değerlendirmenin yapılması ve NMTK olgularının 1. ve 2. derece akrabalarında benign ve malign tiroid hastalık sıklığının saptanması, ikincil olarak ise ailevi saptanan olgularla ailevi olmayan olguların klinik seyir, tedaviye yanıt ve histopatolojik görünüm açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ailevi NMTK, diğer ailevi kanser sendromları dışlandıktan sonra bireyin iki veya daha fazla birinci derece akrabasında folliküler kaynaklı tiroid kanseri görülmesi olarak tanımlanmaktadır(6). Epidemiyolojik çalışmalar NMTK'li bireylerin akrabalarında aile hikayesi olmayanlara göre artmış tiroid kanser riskinin olduğunu göstermiştir. Ancak mutlak risk çok düşük olduğu için en az iki akrabasında NMTK'i olanların 1. derece yakınları günümüzde taranmaktadır. Ailevi NMTK olgularının daha genç yaşta ortaya çıktığı, multifokal veya bilateral olduğu, öncesinde benign tiroidal hastalık varlığı, persistansın ve rekürensın daha sık olduğu ve daha agresif seyrettiğine dair çalışma sonuçları mevcuttur(7-8). Bu nedenle erken saptanması önemlidir. Ailede bir kişiye NMTK saptanması halinde başka risk faktörleri ile birlikte değerlendirip hastaların yakınlarının taranması konusunda belirsizlik mevcuttur. Günümüzde tiroid kanserlerinin giderek artması nedeniyle bu taramanın maliyet etkin olup olmadığı bilinmemektedir. Yanı sıra yapılacak testler uygulaması ve ulaşımı oldukça kolay testlerdir.

### III. Materyal ve Yöntem

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilim dalı polikliniğinde takip edilen 50 differansiye medüller dışı tiroid kanseri olan bireyin 110 gönüllü 1. ve 2. derece yakın akrabası dahil edildi. Ayrıntılı hikaye alınması, tiroid kanseri açısından risk faktörlerinin sorgulanması ardından fizik muayene ile değerlendirildi. Bu gönüllülerin tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri için serum örnekleri (4 tüp, 8 çay kaşığı periferik kan) alındıktan sonra tiroid bezi USG ile değerlendirildi. Gözlemciler arası farklılık oluşmaması açısından tek kişi tarafından uygulandı. Gereklik halinde USG’de saptanan şüpheli nodüllere(>1cm) yönelik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Aspirasyon biyopsisi yapılan hastalardan biyopsi onamı alındı. Biyopsi sitolojileri Ankara Üniversitesi Sitoloji laboratuvarında deneyimli sitolog tarafından değerlendirildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

-18 yaş üstü

-1. veya 2. derece 1 akrabasında medüller dışı differansiye tiroid kanseri olması

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

-18 yaş altı

-Bilinen kanser tanısı olması

Çalışmada daha çok hastaya ve gönüllü yakınlarına ulaşmak hedeflenmiştir. Ancak şehir dışından gelen hastaların yakınlarına ulaşmanın zor olması, remisyonda olan hastaların yılda bir kontrole gelmesi gibi nedenlerle istenen hasta ve gönüllü sayısına ulaşamamıştır.

Hastalardan alınan kan numuneleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’nda değerlendirildi. USG değerlendirmesi Endokrinoloji Bilim Dalına ait USG laboratuvarında yapıldı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

### IV. Analiz ve Bulgular

Toplam 110 gönüllü kişinin 79’u kadın (%71,8), 31’i erkektir (%28,2). Ortalama yaş 38,4 (18-58)’tür. Değerlendirilen tiroid fonksiyon testlerinde TSH: 0,38-4,70 (ort. 2,02) (0,38-5,33)  $\mu$ IU/ml, serbest T4:7,93-14,9 (ort. 10,6) (7-15,96) pmol/L saptandı. Anti-TPO titresini 24 gönüllüde (%21,8), anti-tg ise 6 gönüllüde (%5,4) pozitif saptandı. Tiroid ultrasonografik görüntülemesinde 37 hastada diffüz tiroid parankimi saptanırken 61 hastada hafif derecede tiroidit, 12 hastada orta derecede tiroidit saptandı (sırayla %33,6, % 55,4, %11). Ultrasonografide 6 gönüllüde psödonodüler görünüm saptandı. Gönüllülerin 23’ünde (%20,9) toplam 57 adet tiroid nodülü görüldü ve bunların 12’sinden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Yapılan biyopsilerin 7 tanesi benign foliküler nodül olarak rapor edilirken 2 tanesi hiposelüler saptandı. Geri kalan 3 biyopsinin 2 tanesi önemi belirsiz atipi ve 1 tanesi de önemi belirsiz foliküler lezyon olarak rapor edildi. 57 adet nodül boyut, kenar düzensizliği, ekojenite, mikrokalsifikasyon açısından değerlendirilerek biyopsi kararı alındı. Nodüllerin 7 tanesinden boyut büyüklüğü nedeniyle, 4 tanesinden sınır düzensizliği ve birinden mikrokalsifikasyon varlığı nedeniyle TİİAB yapıldı.

Anti-TPO ve/veya anti-tg pozitifliği ile birlikte USG’de hafif veya orta tiroiditi olup kronik otoimmün tiroiditi kabul edilen gönüllü sayısı 21’di(%19,09). Anti-TPO ve/veya anti-tg negatif olup hafif veya orta tiroiditi kabul edilen gönüllü sayısı 52’ydi (%47,2). Kronik otoimmün tiroiditi tanısı konulan gönüllülerin 18’i kadın, 3’ü erkekti.

Çalışmaya dahil edilen NMTK hastalarının 42'si tanı anında düşük riske sahipken 6'sı orta ve 2'si yüksek riske sahipti. Çalışmaya gönüllüler dahil edildiği dönemde NMTK hastalarının hepsi remisyondaydı. 5 hasta papiller mikrokarsinoma tanısına sahipti.

## V. Sonuç ve Öneriler

NMTK hastalarının yakınlarının dahil edildiği bu çalışmada bu hasta grubunun 1. ve 2. derece yakınlarında öncelikle tiroid kanseri olmak üzere tiroidal hastalık değerlendirildi. Az sayıda gönüllü dahil edildiği için tiroid kanseri vakası saptanmadı. Daha önceki geniş kapsamlı çalışmalarda NMTK hastalarının yakınlarında tiroid kanser riski 6 kat yüksek saptanmış olmakla birlikte hasta yakınlarına rutin tarama yapılması konusunda net öneriler verilmemiştir(9). Başka bir geniş kapsamlı çalışmada NMTK hastalarının yakınlarında tiroid kanseri gelişim riskine NMTK hastasının tanı anındaki yaşının ve histolojik alt tipinin etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Histolojik alt tiple belirgin konkordans görülmemekle birlikte erken tanı yaşı ile yakınlarında kanser gelişim riski arasında korelasyon bulunmuştur (10).

## VI. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları:

Bizim çalışmamızda ve benzer diğer çalışmalarda önerilen sporadik vakaların genetik zeminlerinin değerlendirilmesi ve yeni mutasyonların saptanmasıdır.

## VII. Sağlanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekleştirilen Projeler :-

## VIII. Sağlanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve Eğitim Alanlarındaki Katkıları :-

## IX. Kaynaklar

1. Nose V, Familial nonmedullary Thyroid Carcinoma: An update. Endocr Pathol (2008) 19;226-240
2. Gretchen M. Oakley MD.; Karen Curtin PhD, Establishing a Familial Basis for Papillary Thyroid Carcinoma Using the Utah Population Database. JAMA Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2013) v 139, number 11;1171-1174
3. Chiferi V, De Nicola H, Logullo AF, Szejnfeld J, Souza LR, Wolosker AM (2005). Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. J Ultrasound Med.; 24: 897-904.
4. Brkljacic B, Ivanac G, Ivanac K, Huzjan R, Skreb F, Cikara I (2007). Vascularisation of benign and malignant thyroid nodules: CD US evaluation. Ultraschall Med.; 28: 502-506.
5. Arnulf Willms, MD, Dan Bieler, MD, Helmut Wieler, MD, Diana Willms, MD, Klaus P. Kaiser, MD, Robert Schwab, "Correlation Between Sonography and Antibody Activity in Patients with Hashimoto Thyroiditis". J Ultrasound Med 2013; 32:1979-1986
6. Osamah Alsanea MD, Familial nonmedullary Thyroid Cancer. Current Treatment Options in Oncology (2000) 1:345-351
7. Thomas J.McDonald, Albert A. Driedger, Bertha M. Garcia, Familial Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis. Journal of Oncology (2011) makale ID 948786
8. Florian D. Vogl, Tuya Pal, Increased Risk for Nonmedullary Thyroid Cancer in the First Degree Relatives of Prevalent cases of NMTK: A Hospital Based Study JCEM(2001) 86 (11):5307-5312
9. Handkiewicz-Junak D, Banasik T, Kolosza Z, Roskosz J, et al.
10. Risk of malignant tumors in first-degree relatives of patients with differentiated thyroid cancer -- a hospital based study. Neoplasma, 01 Jan 2006, 53(1):67-72  
PMID: 16416016
11. Fallah M, Pukkala E, Tryggvadottir L, et al. Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries. Journal of Medical Genetics 2013;50:373-382.

**Ekler**

a.Mali Bilanço ve Açıklamaları : BAP kaynakları kullanılmadı.

Bütçe Yılı	Detaylar												
	Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıldan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklene Aktarma	Düşülen Aktarma	Eklene Ödenek	Düşülen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
2017	03.5	HİZMET ALIMLARI	0,00	17.680,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17.680,00	0,00	0,00	0,00	17.680,00
		<b>Toplam</b>	<b>0,00</b>	<b>17.680,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>17.680,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>17.680,00</b>
2018	03.5	HİZMET ALIMLARI	17.680,00	8.840,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26.520,00	0,00	0,00	0,00	26.520,00
		<b>Toplam</b>	<b>17.680,00</b>	<b>8.840,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>26.520,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>26.520,00</b>
2019	03.5	HİZMET ALIMLARI	26.520,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	26.520,00	0,00	0,00	0,00	26.520,00
		<b>Toplam</b>	<b>26.520,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>26.520,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>26.520,00</b>

b.Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar :-

c.Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları):-

d.Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) **(Altyapı Projeleri için uygulanmaz):Hazırlanma aşamasında**

e.Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler **(Altyapı Projeleri için uygulanmaz):Hazırlanma aşamasında**

**NOT: Verilen sonuç raporu bir (1) nüsha olarak ciltsiz şekilde verilecek, sonuç raporu Komisyon onayından sonra ciltlenerek bir kopyasının yer aldığı CD ile birlikte sunulacaktır. Sonuç raporunda proje sonuçlarını içeren, ISI' nın SCI veya SSCI veya AHCI dizinleri kapsamında ve diğer uluslar arası dizinlerce taranan hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler, III. Materyal ve Yöntem ve IV. Analiz ve Bulgular bölümleri yerine kabul edilir.**

1946