

Relationship between papillary thyroid cancer and Hashimoto's disease

Papiller tiroid karsinomu ile Hashimoto hastalığı arasındaki ilişki

Sema ERDOĞMUŞ¹, Mümtaz TAKIR², Osman KÖSTEK³, Serkan ŞENOL⁴, Hasan Hüseyin MUTLU¹

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most frequent type of endocrine system cancers. Papillary thyroid carcinomas (PTCs) which have favourable prognosis and account for 80% of thyroid cancer. Hashimoto thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism in the world. Previous studies demonstrated that chronic inflammation might lead to development of cancer. This paper aimed to determine possible relationship between PTC and Hashimoto's thyroiditis. Pathology archives of the patients who had been followed up with the diagnosis of thyroid papillary tumors by clinics of endocrinology, and family medicine, and undergone thyroidectomy between January 2008 and March 2015 were retrospectively reviewed. Patients under 18 years of age were not included in the study the incidence of Hashimoto thyroiditis which accompanied papillary thyroid cancer was retrospectively investigated. PTC and healthy control groups with their pathologic and laboratory data were included in the study. A total of 87 PTC and 87 healthy subjects were enrolled. Of all participants, mean age was 47±15 years and male to female ratio was approximately 1:8. in both groups. Family histories regarding thyroid carcinomas, nonthyroidal malignancies, Hashimoto thyroiditis and systematic autoimmune disease revealed similar incidence rates in both groups ($p>0.05$, for all). Although PTC patients had higher TSH and fT3 median values, while fT4, anti-TPO, anti-Tg values were similar. Finally, association between PTC and Hashimoto thyroiditis was analyzed, and frequency of Hashimoto thyroiditis in PTC patients, and the control group was comparable. The distribution of Hashimoto thyroiditis in patients with PTC was similar to those of the control group.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, Hashimoto's thyroiditis, systemic autoimmune diseases

ÖZ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanserleridir. Papiller tiroid karsinomları, tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'inini oluşturmaktadır ve en iyi prognozlu tipidir. Hashimoto tiroiditi ise dünyada en sık görülen otoimmün tiroidittir ve hipotiroidizmin en sık nedenidir. Daha önce yapılan çalışmalarda, kronik inflamasyonun kansere yol açabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, papiller tiroid karsinomunu ile Hashimoto tiroiditi arasında bir ilişki varlığını araştırmaktır. Endokrinoloji ve aile hekimliği kliniklerinden Ocak 2008 ve Mart 2015 tarihleri arasında tiroid papiller karsinomu (PTK) nedeniyle takip edilip, patoloji arşivleri incelenerek tiroidektomi yapılan hastalar tarandı. Yaşı 18'in altında olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Retrospektif incelemede, papiller tiroid kanserli hastalara eşlik eden Hashimoto tiroiditi sıklığı araştırıldı. Çalışmaya 87 PTK olgusu ve kontrol grubu olarak aynı sayıda 87 kişi dâhil edilmiştir. Hastalarının yaş ortalaması 47±15 yıl, erkek/kadın oranı iki grupta da yaklaşık olarak 1:8 idi. Olguların aile öyküsünde tiroid karsinomu, tiroid dışı malignite, Hashimoto tiroiditi ve sistemik otoimmün hastalık açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı. Hastaların preop tiroid fonksiyon testleri ve antikor değerleri karşılaştırıldığında, PTC olan hastalarda TSH ve sT3 median değerleri anlamlı olarak yüksek, sT4, anti-TPO, anti-Tg değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Papiller tiroid karsinomu ile Hashimoto tiroidit arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların hashimoto tiroidit sıklığı kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. Papiller tiroid karsinomlu hastaların Hashimoto tiroiditi dağılımı kontrol grubu ile benzerdi.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, Hashimoto tiroiditi, sistemik otoimmün hastalıklar

GİRİŞ

Tiroid bezinin neden olduğu hastalıklar günümüzde dünyada ve özellikle endemik guatr bölgesi olması nedeniyle ülkemizde çok sık görülen hastalıklar ara-

sında yer almaktadır. Tiroid hastalıkları klinikte sıklık sırasına göre hipotiroidizm, hipertiroidizm, endemik guatr, tiroidit, ötiroid diffüz guatr ve tiroid kanserleri olmak üzere geniş bir hastalık grubu ile karşımıza gelmektedir¹.

Received: 16.02.2016

Accepted: 20.07.2016

¹Department of Family Medicine

²Department of Internal Medicine, Endocrinology And Metabolism Division

³Department of Internal Medicine

⁴Department of Pathology, Istanbul Medeniyet University, Gostepe Treaning and Research Hospital

Yazışma adresi: Mümtaz Takır, Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Endocrinology

and Metabolism Division, Istanbul

e-mail: mumtaztakir@yahoo.com

Endokrin sisteme ait malignitelerin arasında en sık görülen tiroid glanda ait kanserler olmakla birlikte, tüm kanserler içinde tiroid kanseri %1'den az bir bölümü oluşturur¹⁻³. Tiroid kanserleri için bir çok risk faktörü mevcut olmakla birlikte, özellikle yaş, cinsiyet, tiroid bezinde soliter veya dominant bir nodülün varlığı, radyasyona maruziyeti, etnik köken, yetersiz iyot alımı, aile öyküsü, özgeçmişinde tiroid hastalıklarının (kolloidal nodüler guatr, Graves Hastalığı, Hashimoto tiroiditi) olması gibi çeşitli faktörler tiroid kanseri gelişmesinde rol oynayabilir^{4,5}.

Hashimoto tiroiditi ise en sık hipotiroidi nedeni olmakla birlikte kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinmekte olup, aynı zamanda en sık otoimmün tiroidit nedenidir. Hashimoto tiroiditinin belirleyici özellikleri, tiroit dokusunda lenfositik infiltrasyon ve lenfoid folikül oluşumudur⁵. Hashimoto tiroiditi ile papiller tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiş olmasına rağmen, bu iki hastalık arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır. Hashimoto tiroiditinde görülen lenfositik infiltrasyon ve immünolojik faktörlerin kronik inflamasyon sonucu papiller tiroid kanserinin oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Daha önceki çalışmalarda, Hashimoto tiroiditi olan hastaların papiller tiroid kanserine yakalanma şansızlığı normal popülasyona oranla üç kat daha sık olduğu görülmüştür⁵⁻⁸.

Çalışmamızdaki amacımız, hastanemizdeki tiroidektomi materyallerinde PTK tanısı alan hastalarda Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GİRİŞ ve YÖNTEM

Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Etik Kurul onayı (Karar no=2015/0059, Tarih: 04.06.2015) alındıktan sonra, Endokrinoloji ve Aile hekimliği kliniklerinden Ocak 2008 ve Mart 2015 tarihleri arasında tiroid papiller karsinomu nedeniyle takip edilip, tiroidektomi yapılan hastalar tarandı. Papiller tiroid karsinomu (PTK) tanısı alan hastalardaki Hashimoto sıklığı preoperatif tiroit hormon değerleri, otoimmün tiroit antikoları, tiroid ultrasonografi bulguları retrospek-

tif değerlendirilerek çalışmaya dâhil edildi. PTK hastaları toplam 87 kişinin dosya verileri geriye yönelik detaylı şekilde incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, operasyon tarihleri, ailede Hashimoto tiroidit, PTK ve diğer kanserlerin bulunup bulunmadığı tespit edildi. Preoperatif dönemde biyokimyasal değerlerin yanında (serum TSH, sT3, sT4, anti Tg, anti TPO) tiroid ultrasonografi verileri çalışmamıza dâhil edildi. Hastalarla iletişim kurularak onam alındıktan sonra özgeçmişlerinde preoperatif Hashimoto tiroiditi ve sistemik otoimmün hastalık varlığı ile soygeçmiş öyküsünde Hashimoto tiroiditi, sistemik otoimmün hastalıklar, tiroid karsinomu ve maligniteleri (tiroid dışı) sorgulandı. Kontrol grubu için dâhil edilme kriteri olarak aile hekimliği polikliniğine başvuran ve bilinen malignite öyküsü olmayan hastalar olarak belirlendi. Poliklinik sıra numarası 5 ve katları olacak şekilde randomize edildi. Hastalardan biyokimyasal ve ultrasonografik işlemleri sonrasında 87 kontrol hastası dâhil edildi.

İstatistiksel İnceleme:

SPSS 16.0 for windows programı kullanılarak, kategorik verilerin analizi ki-kare testi ile yapıldı. Sayısal verilerin analizinde Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığı incelendi. Normal dağılım gösteren veriler arasında analiz one way-ANOVA testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ise non-parametrik test karşılığı olan Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. İkili gruplar arasında sayısal veriler ise normal dağılım gösteriyorsa student t testi, normal dağılım göstermiyorsa non-parametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2008 - Mart 2015 tarihleri arasında toplam 87 papiller tiroid kanser olgusu ve kontrol grubu olarak aynı sayıda 87 kişi dâhil edilmiştir. PTK tanılı hastaların yaşları 18 ile 78 arasında olup, ortalama yaş 47±15 yıl idi, bunların 10'u (%11,5) erkek, 77'si (%88,5) kadındı. Kontrol grubunun ise yaşları 18 ile 80 arası değişmekteydi, yaş ortalaması 47±15 yıl olup, bunların 21'i (%24,1) erkek, 66'sı (%75,9)

kadınlardan oluşmaktaydı. Olguların aile öyküsünde tiroid kansinomu varlığı, PTK olgularından 3 (%3,4) kişi, kontrol grubundan ise 2 (%2,3) kişide mevcuttu. Tiroid dışında malignite varlığı ise PTK olgularında 22 (%25,3) kişi, kontrol grubunda ise 43 (%49,4) kişide soygeçmişinde saptanmıştı. Aile öyküsünde Hashimoto tiroiditi varlığı, PTK olgularında 22 (%25,3) kişide, kontrol grubunda ise 35 (%40,2) kişide mevcutken; sistemik otoimmün hastalığı ise PTK olgularında 4 (%4,6) kişi, kontrol grubunda ise 5 (%5,7) kişide mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve soygeçmişleri.

	PTK grubu (n=87)	Kontrol grubu (n=87)	p değeri
Yaş (yıl), Ort.±SD	47±15	47±15	0,81
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	77 (88,5)	66 (75,9)	0,02
Erkek	10 (11,5)	21 (24,1)	
Aile öyküsü, n (%)			
Tiroid kanser varlığı	3 (3,4)	2 (2,3)	0,32
Hashimoto varlığı	22 (25,3)	35 (40,2)	0,23
Sistemik otoimmün hastalık varlığı	4 (4,6)	5 (5,7)	0,12
Malignite varlığı (tiroid dışı)	22 (25,3)	43 (49,4)	0,75

Hastaların preoperatif tiroid fonksiyon testleri ve antikor değerleri karşılaştırıldığında, PTK olan hastalarda TSH ortalama değeri 1,3 uIU/ml (çeyreklerarası mesafe 0,7-2,3 uIU/ml), kontrol grubunda ise median değeri 1,6 uIU/ml (çeyreklerarası mesafe 1,1-2,8 uIU/ml) olup anlamlı farklılık saptanmıştı (p=0,01). Serbest T4, PTK grubunda ortalama değeri 0,8 ng/dl (çeyreklerarası mesafe 0,7-1,1 ng/dl), kontrol grubunda ise ortalama değeri 0,9 ng/dl (çeyreklerarası mesafe 0,8-1,1 ng/dl) olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı (p=0,09). Serbest T3, PTK grubunda ortalama değeri 3,1 pg/ml (çeyreklerarası mesafe 2,8-3,4 pg/ml), kontrol grubunda ise ortalama değeri 2,7 pg/ml (çeyreklerarası mesafe 2,5-3,1 pg/ml) saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (<0,001). Serum antikor düzeyleri incelendiğinde PTK grubunda sırasıyla, anti-TPO ortalama değeri 1,5 IU/ml (çeyreklerarası mesafe 0,4-3,23 IU/ml), anti Tg ortalama değeri 9,4 IU/ml (çeyreklerarası mesafe 0,9-25,8 IU/ml); kontrol grubunda ise anti-TPO ortalama değeri 0,6 IU/ml (çeyreklerarası mesafe 0,5-25,3 IU/

ml), anti Tg ortalama değeri 2,1 IU/ml (çeyreklerarası mesafe 1,4-25,8 IU/ml) olup, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı (anti TPO p=0,99, anti Tg p=0,88) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların laboratuvar değerleri.

	PTK grubu (n=87)	Kontrol grubu (n=87)	p değeri
TSH (uIU/ml)			
Ortanca	1,3	1,6	0,01
Çeyrekler arası mesafe	0,7-2,3	1,1-2,8	
Serbest T4 (ng/dl)			
Ortanca	0,8	0,9	0,09
Çeyrekler arası mesafe	0,7-1,1	0,8-1,1	
Serbest T3 (pg/ml)			
Ortanca	3,1	2,7	<0,001
Çeyrekler arası mesafe	2,8-3,4	2,5-3,1	
Anti-TPO (IU/ml)			
Ortanca	1,5	0,6	0,99
Çeyrekler arası mesafe	0,4-3,23	0,5-25,3	
Anti-Tiroglobulin (IU/ml)			
Ortanca	9,4	2,1	0,88
Çeyrekler arası mesafe	0,9-25,8	1,4-25,8	

Hastaların tiroid ultrasonografi raporları incelendiğinde PTC ile kontrol grupları arasında tiroid bezinin hiperplazisi PTC grubunda 42 (%48,3) kişide, kontrol grubunda ise 14 (%16,1) kişide ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). Heterojenitesi incelendiğinde PTC grubunda 60 (%69) kişide, kontrol hastalarında 30 (%34,5) kişide mevcut olup, gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). Tiroid bezinin ekojenitesi değerlendirildiğinde, PTC grubunda hipoekojenite 39 (%44,8) kişide, izoekojenite 39 (%44,8) kişide, hiperekojenite 5 (%5,7) kişide, kontrol grubunda ise hipoekojenite 17 (%19,5) kişide, izoekojenite 67 (%77) kişide, hiperekojenite 3 (%3,4) kişide izlenmişti. Kalsifikasyon durumu karşılaştırıldığında PTC hastalarında 41 (%47,1) kişide, kontrol grubunda ise 2 (%2,3) kişide görülmüş olup, anlamlı bir farklılık saptanmıştı (p<0,001). Kistik nodul varlığı ise PTC grubunda 33 (%37,9) kişide, kontrol grubunda 6 (%6,9) kişide saptanmıştı, gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu (p<0,001).

Olguların nodul varlığı ve özellikleri karşılaştırıldığında, PTC grubunda toplam 82 (%94,3) kişide nodul izlenmiş olup bunların 21'inde (%24,1) yalnızca sağ

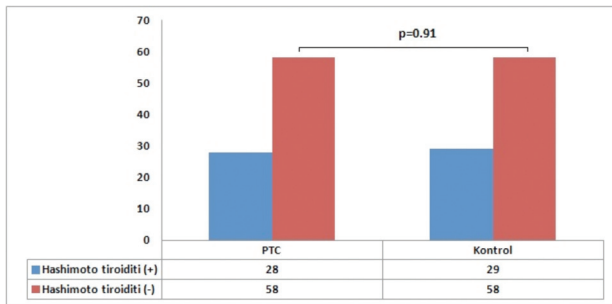
lobda, 18'inde (%20,7) yalnızca sol lobda, 43'ünde (%49,4) ise bilateral yerleşimliydi. Sağ lob nodul boyutları ortalama $21,9 \pm 15,7$ mm olup, sağ lobdaki dominant nodul olan kişi sayısı 48 (%55,2) iken, sol lob nodul boyutları ortalama $19,3 \pm 15,4$ mm olup sol lobdaki nodulun dominant olduğu kişi sayısı 34 (%39,1)'tür. Kontrol grubunda toplam 16 (%18,4) kişide nodul izlendi. Yalnızca 6 (%6,9) kişide sağ lobda, 5 (%5,7) kişide yalnızca sol lobda, 5 (%5,7) kişide ise bilateral yerleşimliydi. Sağ lob nodul boyutları ortalama $10,4 \pm 7,4$ mm olup, sağ lobdaki nodulun dominant olduğu kişi sayısı ise 9 (%10,3)'du. Sol lob nodul boyutları ortalama $9,6 \pm 6,3$ mm olup, sol lobdaki nodulun dominant olduğu kişi sayısı 7 (%8) kişiydi. PTC grubu ile kontrol grubu arasında nodul varlığı açısından, sol lob ve sağ lob nodul boyutları arasında

anlamlı bir farklılık mevcutken ($p < 0,001$, $p = 0,002$ ve $p = 0,02$ sırasıyla), nodullerin yerleşimi ve dominant nodul lokalizasyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,15$, $p = 0,86$) (Tablo 3). Papiller tiroid kansinomu ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların hashimoto tiroiditi sıklığı kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü (Figür 1).

PTC olgularında sistemik otoimmün hastalıkların (Sjögren sendromu, SLE, sarkoidoz, otoimmün poliglandüler sendrom, sistemik sklerozis, psöriatik artrit, kriyoglobulinemi) varlığı incelendiğinde, yalnızca 1 hastada otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 3 kişide SLE, 3 kişide psöriatik artrit, 1 kişide sjögren sendromu, 1 kişide OPS ve 1 kişide de sistemik sklerozis tanısı mevcutken kriyoglobulinemi tanısına rastlanmadı.

Tablo 3. Hastaların USG sonuçları.

	PTK grubu (n=87)	Kontrol grubu (n=87)	p değeri
Hiperplazi	42 (48,3)	14 (16,1)	<0,001
Heterojenite	60 (69)	30 (34,5)	<0,001
Ekojenite			
Hipoekoik	39 (44,8)	17 (19,5)	
İzoekoik	39 (44,8)	67 (77)	<0,001
Hiperekoik	5 (5,7)	3 (3,4)	
Kalsifikasyon	41 (47,1)	2 (3,4)	<0,001
Kistik	33 (37,9)	6 (6,9)	<0,001
Nodul varlığı	82 (94,3)	16 (18,4)	<0,001
Sağ nodul dominant	48 (55,2)	9 (10,3)	
Sol nodul dominant	34 (42,5)	7 (8)	0,86
Nodul boyut			
Sağ (mm)	$21,9 \pm 15,7$	$10,4 \pm 7,4$	0,02
Sol (mm)	$19,3 \pm 15,4$	$9,6 \pm 6,3$	0,002
Nodul yerleşim			
Sağ nodul	21 (24,1)	6 (6,9)	
Sol nodul	18 (20,7)	5 (5,7)	0,15
Bilateral	43 (49,4)	5 (5,7)	



Figür 1. Papiller tiroid kansinomu ile Hashimoto tiroiditi ilişkisi.

TARTIŞMA

Tiroid maligniteleri endokrin sisteme ait en sık görülen kanser grubu olup, düşük riskli hastalarda ölüm oranı düşüktür. PTK differansiye tiroid malignitelerinin en sık ve en iyi prognozlu tipidir. Prognozu belirlemek için kullanılan faktörler ise ileri yaş, metastaz varlığı, hastalığın yaygınlığı, cinsiyet, tümör çapı ve gradedir⁹. Hashimoto tiroiditinde meydana gelen kronik inflamasyonun papiller tiroid kansinomuna sebep olabileceği öne sürülmüş olup, daha önce yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi olan hastalarda PTK sıklığının arttığı gözlenmiştir¹⁰. Çalışmamızda ise, PTK tanısı alan hastalarda Hashimoto tiroiditi varlığı kontrol grubu ile benzer sıklıkta olduğu görüldü.

PTK etyopatogenezinde tiroid bezi fonksiyon bozukluğunda, devamlı ve süregelen TSH uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır¹¹. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretmeindeki yetersizliği, dışarıdan (diyet veya ilaç vb.) alınan guat-rojenler de TSH uyarısına neden olarak tiroid kanseri riskinde artışa yol açmaktadır. Preklinik çalışmalarda da uzun süren iyot eksikliği ile beslenen hayvanlarda, başlangıçta folliüler hiperplazi gelişimini sırasıyla nodül ve adenom oluşumu izlemiştir¹². Endemik guatr bölgelerinde folliküler tiroid kansinomu PTK'dan

daha sık görülmekle beraber, eğer iyot profilaksisi uygulanırsa bu ilişki tersine dönmektedir¹³. PTK olgularımızda TSH ve serbest T4 değerleri daha düşük izlenmiş, serbest T3 değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,01$, $p=0,09$ ve $p<0,001$, sırasıyla). Bulgularımızda TSH, serbest T3 ve T4 değerleri normal referans aralıklarında idi.

Preoperatif dönemde cerrahi hastaları elektif cerrahi şartlarında ötiroid olmalarına özen gösterilmelidir. Aksi durumda intraoperatif hipotansiyon, myokard kontraktilesinde azalma ve kalp yetmezliği, gastrik hipomobilitate gibi komplikasyonlar görülebilir. Acil cerrahi durumlarında, hastanın ötiroidiz hâle gelmesi beklenemeyecekse bu durumda 5-7 günlük kısa süreli T4 replasmanı ile risk azaltılabilir. Subklinik hipotiroidizmde ise acil veya elektif cerrahi durumlarında bakılan TSH değeri $<10 \mu\text{IU/mL}$ iken T4 replasman gereği yoktur. Eğer TSH değeri $>10 \mu\text{IU/mL}$ ise T4 replasmanı başlanılarak TSH değerinin $<10 \mu\text{IU/mL}$ düşmesi beklenilmelidir^{1,2}.

PTK'lı hastaların TSH değerlerinin yüksek seyretmemiş olması preoperatif dönemde TSH uyarısının neden olabileceği trofik etki riskinin olmadığını düşündürmüştür. Oto-antikorları yüksek olanlarda tiroidin papiller kanseri daha sık görülmektedir¹². Anti-TPO ve anti-tiroglobulin değerlerinin gruplar arasında benzer oldukları görüldü ($p=0,99$ ve $p=0,088$, sırasıyla). Çalışmamızda, PTK ile Hashimoto tiroiditi ve diğer sistemik otoimmün hastalıkları arasında ilişkinin saptanmamış olması otoimmün antikörlerin gruplar arasındaki benzerliği açıklamaktaydı.

Tiroid nodüllerinin neoplazik oluşumlarında görülen hipoekojenite, kalsifikasyon, periferik halonun bulunmayışı ve düzensiz sınırlar gibi USG bulguları önemlidir¹⁴. Bu bulguların birden fazlasının bulunmasının tanısal doğruluk oranını arttırdığı bazı çalışmalarda bildirilmektedir^{15,16}. Diğer taraftan Çirış ve ark.¹⁷ ultrasonografik çalışmaların biyopsi kanıtı malign nodülleri tespit etmede yetersiz kalabileceğini ve kesin ultrasonografik kriterlerin tam anlamda olduğunu söyleyebilmenin yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamız tiroid papiller karsinom

olgularında ultrasonografik anormalliklerin (sırasıyla hiperplazi $p<0,001$, heterojenite $p<0,001$, hipoekojenite $p<0,001$, kalsifikasyon $p<0,001$, kistik oluşum $p<0,001$ ve nodul varlığı $p<0,001$) daha fazla olduğu görüldü. Biyopsi açısından öncelikler tanıya ulaşmada öngörülen dominant nodül yerleşim yeri daha çok sağ tarafta izlenmiş olsa da yerleşim yerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan benzerdi ($p=0,86$).

Hashimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid kanserleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı çeşitli klinikler tarafından irdelenmiş, özellikle PTK ile Hashimoto tiroiditi arasında ilişkinin varlığı bazı çalışmalarda iddia edilmiştir. Patogenezde özellikle Hashimoto tiroiditi ve PTK arasında ortak hücre içi sinyal aktarım proteinleri arasında ilişki gösterilmeye çalışılmıştır¹⁸. Özellikle bu mekanizmalardan biri olan fosfotidil inositol-3 kinaz (PI3K) hücrenin yaşam ve programlı ölüm arasındaki dengede kritik bir rol oynar^{5,19-21}. Ott ve ark.⁶ tiroid kanserli 161 hastada Hashimoto ve PTK birlikteliğini %38 olarak bildirmişlerdir. Singh ve ark.⁷ PTK'li 388 hastada, Hashimoto birlikteliğini %15 olarak ortaya koymuşlardır. Cipolla ve ark.⁸ ise PTK'li 89 hastada Hashimoto insidansını %27 olduğunu göstermişlerdir. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinomu arasında ilişkinin gözlenmediğine en kapsamlı çalışma Jankovic¹⁰ tarafından yapılan derlemede belirtilmiştir. Özellikle PTK ve Hashimoto arasındaki ilişkiyi savunan çalışmalarda patolojik spesmenlerdeki her lenfositik infiltrasyonun Hashimoto olarak belirtilmesinin önemli bias oluşturduğu gözlenmiştir. Tümör oluşturma çevresindeki fokal lenfositik infiltrasyonun Hashimoto tiroiditi ile birlikteliği olarak raporlanması, diffüz lenfositik infiltrasyon olarak bilinen Hashimoto tiroiditi için yanlış pozitiflik ilişkisine neden olacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda papiller tiroid karsinomlu hastaların Hashimoto tiroiditi dağılımı kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüş ($p=0,91$). Hashimoto tiroiditi ile PTK arasındaki ilişkinin ispatlanması için geniş popülasyonlu randomize kontrollü prospektif daha fazla çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2015.
2. Mark HB, Robert B. Thyroid disorders. In The Merck Manual, 17th ed. Edit. Mark HB, Robert B. Merck Research Laboratories. NJ, 1999; p:81-100.
3. DeLellis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumors; introduction. In Tumors of Endocrine Organs, World Health Organization Classification of Tumors. Edit. Ronald ADL, Riccardo VL, Phillip UH, Charis E. 2004; 1st ed., Lyon, p:51.
4. Naweed R, Manish D, Phill M., et al. Risk factors for well differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008;139:21-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.021>
5. Shawn DL, Lindsey NJ, Taylor SR, et al: Increased incidence of well differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of PI3K/Akt Pathway . *J Am Coll Surg* 2007;204:764-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.037>
6. Jeong SH, Hong HS, Lee H, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Arising in Children and Adolescent Hashimoto's Thyroiditis: Ultrasonographic and Pathologic Findings. *International Journal of Endocrinology* 2016.
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2397690>
7. Singh B, Shaha AR, Triverdi H, et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Impact on presentation. *Management and Outcome Surgery* 1999;126:1070-7.
<http://dx.doi.org/10.1067/msy.2099.101431>
8. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005;71:874-8.
9. Başoğlu M, Karabulut K. İyi diferansiye tiroit kanserleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*.
10. Bojana Jankovic, Karen T. Le, Jerome M. Hershman. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation?. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):474-82.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2978>
11. Tonbul AT. Kliniğimizde tedavi ve takip edilen 500 diferansiye tiroid karsinomlu olgu örneğinde demografik özellikler. İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Uzmanlık Tezi İstanbul 2008.
12. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. In thyroid disease: second edition: Falk SE. Lippincott Raven. *Philadelphia* 1997;11:495-564.
13. Mintziori G, Adamidou F, Kita M, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: polyglandular hints. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2015; 26.8: 395.
14. Yüksekaya ZR, Çelikyay F, and Bağcı P. Benign ve malign tiroid nodüllerinde ultrasonografi bulguları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bil Tıp Der* 2011;25:77-82.
15. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.5.8504>
16. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-360.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70190-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70190-0)
17. Çiriş F, Gümüş H, Gümüş M, et al. Nodüler tiroid hastalıklarında ultrasonography, sintigrifi ve ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) sonuçlarının karşılaştırılması. *AÜTD* 2002;43:87-91.
18. Jackson L, Evres BM. Chronic inflammation and pathogenesis of GI and pancreatic cancers. *Cancer Treat Res* 2006;130:39-65.
http://dx.doi.org/10.1007/0-387-26283-0_2
19. Blume Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411:355-65.
<http://dx.doi.org/10.1038/35077225>
20. Miyakawa M, Tsushima T, Murakami H, et al. Increased expression of phosphorylated p70S6 kinase and Akt in papillary thyroid cancer tissues. *Endocr J* 2003;50:77-83.
<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.50.77>
21. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa C, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005;71:874-8.