

Diyabetik Hastalarda Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özellikleri Non-diyabetik Hastalardan Farklı mıdır?

Are There Any Differences in Clinicopathological Features of Thyroid Cancer Between Diabetic and Non-Diabetic Patients?

Fatma Dilek Dellal¹, Şefika Burçak Polat², Mustafa Ömer Yazıcıoğlu³, Hayriye Tatlı Doğan⁴, Reyhan Ersoy², Bekir Çakır²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

³Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Diyabetes mellitus ve tiroid kanseri arasında ilişki olup olmadığı ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen diyabetik hastalardaki tiroid kanserinin klinikopatolojik özellikleri ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmadaki amacımız diyabetik hastalarda malign nodüllerin ultrasonografik özellikler, sitolojik özellikler ve tiroid kanseri tiplerinin dağılımı açısından non-diyabetik hastalara göre farklılık olup olmadığını tespit edilmesidir.

Materyal ve Metot: 2007-2014 yılları arasında tiroidektomi yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Sitolojik ve histopatolojik verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar diyabetik ve non-diyabetik olarak ayrıldı. Demografik, hormonal, ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik özellikler karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 865 hastanın 113'ü diyabetikti (% 13,06). Diyabetiklerde yaş ortancası daha fazlaydı [59 (25-81), 48 (19-84); p<0,001]. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi, anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobulin pozitifliği ve nodül sayısı benzerdi (sırasıyla p=0,849; p=0,268, p=0,168 ve p=0,054). Multifokalite oranı diyabetiklerde daha fazlaydı (% 45,13 ve % 31,38, p=0,004). Uzak metastazı olan tek hasta, diyabetik gruptaydı. Malign nodüllerin ultrasonografik incelemesinde; nodül boyutları, ekojenite, nodül yapısı, ön-arka çap/transvers çap oranı ve hipoekoik halo varlığı benzerdi. Makrokalsifikasyon ve sınır düzensizliği oranı diyabetiklerde daha fazlaydı (sırası ile; % 45,98 ve % 31,83, p=0,010; % 80,46 ve % 61,48, p=0,001). Mikrokalsifikasyon oranı anlamlılık sınırındaydı (% 55,17 ve % 43,88, p=0,050). Malign nodüllerin sitolojisi incelendiğinde diyabetiklerde non-diyabetiklere göre malignite şüphesi oranı belirgin az, malignite oranı 2 kat fazlaydı. Histopatolojide tiroid kanseri tipleri dağılımında farklılık yoktu ve her iki grupta da en sık kanser tipi papiller tiroid kanseri (PTK) idi. Diyabetik hastalarda klasik varyant PTK oranı belirgin yüksek, folliküler varyant oranı belirgin düşüktü. Mikrokarsinom oranı diyabetik grupta belirgin fazlaydı (p=0,046). Lenfovasküler invazyon, kapsüler invazyon, ekstratiroidal yayılım açısından fark yoktu.

Sonuç: Diyabetik hastalarda tiroid kanseri tiplerinin dağılımı non-diyabetik hastalarla benzerdir ve PTK varyant dağılımı dışındaki histopatolojik özellikler farklılık göstermemektedir. Multifokalite oranı diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre daha fazladır. Diyabetiklerde tiroid kanserinin seyrini değerlendirmek için takip verilerinin olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: diabetes mellitus, tiroid kanseri, ultrasonografi, sitoloji, histopatoloji

Abstract

Objectives: Although there are numerous studies about the relationship between diabetes mellitus and thyroid cancer, there are few studies about the clinicopathological features in diabetic patients with thyroid cancer. Our aim is to evaluate whether ultrasonographic and cytopathological features of malignant nodules and distribution of thyroid cancer and its variants are different in diabetic and non-diabetic patients.

Materials and Methods: Data of patients who underwent thyroidectomy between 2007-2014 were reviewed retrospectively. Patients with cyto-histopathological data were included. Hormonal, ultrasonographic, and cyto-histopathologic features of diabetic and non-diabetic patients were compared.

Results: Of 865 patients, 113 were diabetic (13.06%). Median age was higher in diabetic patients [59 (25-81) years, 48 (19-84) years; $p < 0.001$]. TSH level, anti-TPO and anti-TG autoantibody positivity and number of nodules were similar between groups ($p = 0.849$, 0.268 , 0.168 , 0.054). Frequency of multifocality was higher in diabetics (45.13% vs 31.38%, $p = 0.004$). The only patient with metastatic disease was in diabetic group. In ultrasonographic evaluation of malignant nodules; dimension, echogenity, texture, anteroposterior/transverse dimension, and presence of halo were similar in two groups. Rates of macrocalcification and presence of irregular margin were higher in diabetic patients (46% vs 31.8%, $p = 0.01$; 80.5% vs 61.5%, $p = 0.001$; respectively). Rate of microcalcification was in limit of significance (55.17% vs 43.88%, $p = 0.05$). Frequency of suspicious for malignancy was significantly lower, and rate of malignancy was two times higher in cytologic evaluation of malignant nodules of diabetic patients compared to those of non-diabetic ones. In histopathologic evaluation, there was no difference in distribution of the type of thyroid cancer. Furthermore, the most frequent thyroid cancer was papillary thyroid cancer (PTC) in two groups. The classical variant of PTC was significantly higher, but follicular variant of PTC was significantly lower in diabetic group. Microcarcinoma rate was significantly higher in diabetic group ($p = 0.046$). Rates of lymphovascular invasion, capsular invasion and extrathyroidal extension were similar in both groups.

Conclusion: Distribution of the type of thyroid cancer and histopathological features, except variants of PTC, were similar in diabetic and non-diabetic patients. Rate of multifocality and microcarcinoma were higher in diabetic patients compared to non-diabetic ones. Further researches with follow-up data are needed to evaluate the course of thyroid cancer in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, thyroid cancer, ultrasonography, cytology, histopathology

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Fatma Dilek Dellal

e-mail: drdellal@yahoo.com

Date of submission: 14.05.2019

Date of admission: 13.06.2019

Tiroid kanser insidansı özellikle son dekadlarda tüm dünyada giderek artmaktadır.¹ Bu artış kısmen tiroid ultrasonografisi (USG) ve tiroid ince iğne aspirasyon biopsisinin (TİİAB) artan kullanımı nedeniyle erken evre hastalığı olan hastaların tanısındaki artışla açıklanabilse de, tümüyle bu faktörlere bağlanamaz.² Boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması, folliküler kanserler için iyot yetersizliği, özellikle medüller tiroid kanseri için aile öyküsü ve bilinen benign tiroid hastalığı varlığı iyi bilinen tiroid kanser risk faktörleridir.^{3,4} Bunların dışında kanser riskinde artışa neden olabilecek farklı klinik özellikler tanımlanmış olsa da tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.³

Tip 2 diyabetes mellitus (DM), küresel bir halk sağlığı sorunudur ve prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. 2013 yılında sonuçları yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye’de tip 2 DM prevalansı 12 yıl içinde % 90 artış oranıyla % 7,2’den % 13,7’ye yükselmiştir.⁵ Tip 2 DM, artmış kanser riski ile birlikte ve bunlardan en iyi bilinenleri karaciğer, kolon, endometrium, pankreas, mesane ve meme kanseridir.^{6,7} Diyabetik hastalarda tiroid kanserinin artıp artmadığı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte arttığı yönündeki bulgular ağırlık göstermektedir.^{3,8-13} Yine diyabetik hastalarda tiroid kanserinin daha agresif seyrettiği ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur.^{14,15}

Bu çalışmada amacımız, tip 2 DM olan tiroid kanserli hastalarda ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik özelliklerin non-diyabetik hastalardan farklı olup olmadığını belirlemektir.

Materyal ve Metot

Merkezimizde 2007-2014 yılları arasında tiroidektomi geçiren 2870 hasta retrospektif olarak tarandı. Histopatolojisi tiroid kanseri olan 1014 hastadan DM öyküsü, tiroid USG, sitoloji ve histopatoloji verisi tam olan 865 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar, USG ve sintigrafi bulguları, TİİAB sonuçları ve histopatolojik özellikleri kayıt edildi.

Preoperatif son 3 ay içinde bakılan tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (sT₄) ve serbest triiodotironin (sT₃) değerleri not edildi. TSH, sT₃ sT₄, Anti-tiroid peroksidaz (Anti-tpo) ve Anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ölçümleri kemiluminesans yöntem kullanılarak (Immulate 2000, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA and UniCel DXI 800, Beckman Coulter, Brea, CA) ölçüldü. TSH, sT₃ ve sT₄ için normal referans aralıkları sırasıyla; 0,4-4,0 µIU/mL, 0,61-1,12 ng/dL ve 1,57-4,71 pg/mL idi. Anti-tpo ve Anti-Tg için referans değerler üzerinde bulunan serum düzeyleri (sırasıyla; >10 U/mL ve >30 U/mL) bu antikörlerin pozitifliği olarak değerlendirildi. TSH düzeyi >4,0 µIU/mL olan veya levotiroksin kullanan hastalar hipotiroid, TSH düzeyi <0,4 µIU/mL olan veya antitroid ilaç kullanan hastalar hipertroid, tiroid ile ilgili ilaç almayan ve TSH değeri normal aralık içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi.

Hastaların tiroid USG değerlendirmesi LA 523 13-4 model, 5.5-12.5 mHz yüzeyel prob ve Esaote renkli dopler USG (796FDII model; MAG Technology Co.Ltd., Yung-Ho City, Taipei, Taiwan) kullanılarak yapıldı. Tiroid nodüllerin boyutu, ön-arka çap/transvers çap oranı (AP/T), yapısı, ekojenitesi, sınır düzeni, periferik halo varlığı, mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon varlığı kaydedildi. Tiroid sintigrafisi pinhole kolimatör ve gama kamera kullanılarak Tc-99m perteknetat ile yapıldı. Nodüllerin USG'deki yerleşimleri ile sintigrafik görüntüdeki bulgular eşleştirilerek nodüller aktif, normoaktif veya hipoaktif olarak değerlendirildi.

Uzun (longitudinal) boyutu ≥1 cm olan veya < 1 cm olup tiroid kanseri açısından şüpheli ultrasonografik özellik taşıyan (hipoekoik, solid, mikrokalsifikasyon, sınır düzensizliği, periferik halo yokluğu, ön-arka/transvers çap oranı >1) nodüllere USG eşliğinde, 27 gauge iğne ile aspirasyonsuz veya aspirasyonlu yöntemle TİİAB yapıldı. Alınan örnekler lama yayıldı, havada kurutulularak patoloji bölümüne gönderildi. Preparatlar Hematoksilen-eozin ve Giemza ile boyanarak mikroskop altında incelendi. Sitoloji sonuçları Bethesda sınıflamasına göre yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi (FN/FNŞ), malignite şüphesi ve malign olarak gruplandırıldı.¹⁶

Nodül boyutu, sitopatolojik özellikleri ve/veya USG özellikleri değerlendirilerek hastalara total/totale yakın tiroidektomi veya hemitiroidektomi yapıldı. Histopatolojide lenfositik tiroidit varlığı belirlendi. Malign histopatoloji papiller tiroid kanser (PTK), folliküler tiroid kanser (FTK), Hürthle hücreli kanser (HHK), medüller kanser, anaplastik kanser ve malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tiroid kanseri (MPB-İDK) olarak sınıflandırıldı. PTK varyantları klasik, folliküler, onkositik, tall cell ve diğer (enkapsüle, solid trabeküler, diffüz sklerozan, kolumnar, warthin benzeri) olarak not edildi. Tümör çapı, kapsüler invazyon, vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz özellikleri not edildi. Birden çok tümör odağının (multifokalite) olup olmadığı belirlendi.

Diyabetik Hastalarda Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özellikleri Non-diyabetik Hastalardan Farklı mıdır?

Endikasyonu olan hastalara postoperatif radyoaktif iyot (RAİ) ablasyon tedavisi, levotiroksine 4 hafta ara verdikten ve 2 hafta düşük iyotlu diyet sonrası verildi. RAİ dozu 50-200 mCi aralığındaydı. Ablasyondan 6-9 ay sonra 185 MBq ¹³¹I ile tanısal tüm vücut tarama yapıldı. Radyoaktif maddenin tutulumunun olması veya olmamasına göre tarama, pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. Tarama sırasındaki serum tiroglobulin (Tg) düzeyi (uyarılmış Tg) not edildi.

İstatistik analiz

Tüm istatistiksel analiz için SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY, USA: IBM Corp, 2012) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk test ile analiz edildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiği için ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Gruplar arasında bu değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak değerlendirildi ve bu değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması, istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Diyabetik ve nondiyabetik hastaların demografik, klinik, histopatolojik ve takip özellikleri

	Diyabetik (n=113)	Non-diyabetik (n=752)	P
Yaş [Ortanca(min-maks)]	59 (25-81)	48 (19-84)	<0,001
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	83 (% 73,45)	592 (% 78,72)	0,207
<i>Erkek</i>	30 (% 26,55)	160 (% 21,28)	
TSH	1,35 (0,003-7,18)	1,34 (0,001-24,0)	0,849
Fonksiyonel durum			
<i>Ötiroid</i>	104 (% 92,04)	680 (% 90,43)	0,862
<i>Hipotiroid</i>	5 (% 4,42)	42 (% 5,59)	
<i>Hipertiroid</i>	4 (% 3,54)	29 (% 3,86)	
Anti-TPO pozitifliği (n=753)	20 (% 20,0)	164 (% 25,11)	0,268
Anti-Tg pozitifliği (n=743)	19 (%19,19)	165 (% 25,62)	0,168
USG'deki nodül sayısı	1 (1-18)	3 (1-23)	0,054
Cerrahi tipi, BTT/TYT	112 (% 99,12)	745 (% 99,07)	0,962
Operasyon endikasyonları			
<i>Dev nodül</i>	14 (% 12,39)	139 (% 18,48)	0,418
<i>Hipertiroidi</i>	7 (% 6,19)	52 (% 6,91)	
<i>Sitoloji</i>	88 (% 77,88)	536 (% 71,28)	
<i>Diğer/bilinmeyen</i>	4 (% 3,54)	25 (% 3,32)	

TSH: tiroid stimulan hormon, sT₃: serbest triiodotironin, sT₄: serbest tiroksin, anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikor, anti-Tg: anti-tiroglobulin antikor, USG: ultrasonografi, BTT/TYT: Bilateral total tiroidektomi/Totale yakın tiroidektomi

Bulgular

Toplam 865 tiroid kanserli hastanın 113'ü (% 13,06) diyabetik, 752'si (% 86,94) non-diyabetikti. Diyabetik grupta yaş ortancası daha fazlaydı [59 (25-81), 48 (19-84); $p < 0,001$]. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu ($p = 0,207$). Hastaların TSH ortancası, fonksiyonel durum, Anti-tpo ve anti-Tg pozitiflik oranları, ultrasonografideki nodül sayısı, tiroidektomi tipi ve tiroidektomi endikasyonları benzerdi (Tablo 1).

Diyabetik grupta 87 (% 14,05), non-diyabetik grupta 532 (% 85,95) malign nodül vardı. Malign nodüllerin USG özellikleri kıyaslandığında nodül boyutu, ön-arka/transvers çap oranının > 1 olması, yapısı ve hipoekoik halo varlığı açısından iki grubun benzer olduğu görüldü. Makrokalsifikasyon varlığı ve düzensiz sınır varlığı diyabetik grupta anlamlı derecede fazlaydı ($p = 0,010$, $p = 0,001$). Mikrokalsifikasyon varlığı da yine diyabetik grupta anlamlılık sınırında daha fazlaydı (% 55,17, % 43,88; $p = 0,050$). Malign nodüllerin sintigrafik tutulumu açısından iki grup benzerdi. Diyabetik grupta malign sitoloji oranı 2 kat fazlayken non-diyabetik grupta malignite şüphesi oranı fazlaydı (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p = 0,009$) (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabetik ve non-diyabetik hastalardaki malign tiroid nodüllerinin ultrasonografik ve sitolojik özellikleri

	Diyabetik (n=87)	Non-diyabetik (n=532)	P
Boyutlar (mm) [Ortanca(min-maks)]			
Ön-arka	10,7 (4,1-48,5)	10,7 (0,1-54,0)	0,910
Transvers	12,0 (6,0-75,7)	12,3 (3,9-67,9)	0,784
Longitudinal	12,9 (7,2-92,8)	14,2 (3,9-82,3)	0,474
Ön-arka/ Transvers çap oranı > 1	21 (% 24,71)	107 (% 21,19)	0,467
Yapı, Solid	86 (% 98,85)	522 (% 97,94)	0,566
Ekojenite, hipoekoik	18 (% 20,93)	116 (% 22,10)	0,338
Mikrokalsifikasyon	48 (% 55,17)	233 (% 43,88)	0,050
Makrokalsifikasyon	40 (% 45,98)	169 (% 31,83)	0,010
Hipoekoik halo	17 (% 19,77)	147 (% 27,74)	0,121
Sınır düzensizliği	70 (% 80,46)	324 (% 61,48)	0,001
Sintigrafik aktivite, hipoaktif	16 (% 72,73)	122 (% 68,54)	0,747
Sitolojik tam			
Yetersiz	10 (% 11,49)	75 (% 14,10)	0,513
Benign	8 (% 9,20)	92 (% 17,29)	0,057
ÖBA/ÖBFL	19 (% 21,84)	97 (% 18,23)	0,424
FN/FNŞ	1 (% 1,15)	32 (% 6,02)	0,061
Malignite şüphesi	10 (% 11,49)	128 (% 24,06)	0,009
Malign	39 (% 44,83)	108 (% 20,30)	0,001

ÖBA/ÖBFL: önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon, FN/FNŞ: folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi

Diyabetik Hastalarda Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özellikleri Non-diyabetik Hastalardan Farklı mıdır?

Malign odakların histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı. Tümör odağı çapı ve tiroid kanser tipi açısından iki grup arasında fark yoktu. Mikrokarsinom oranı diyabetik grupta % 75,49, non-diyabetik grupta % 68,86 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.046$). Tümör odaklarının diyabetik grupta % 94,61'i, non-diyabetik grupta % 95,55'i PTK idi. Diyabetik hastalarda klasik varyant PTK oranı belirgin yüksek, folliküler varyant oranı ise belirgin düşüktü (her ikisi için de $p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Diyabetik ve non-diyabetik hastalarda malign odakların histopatolojik özellikleri

	Diyabetik (n=204)	Non-diyabetik (n=1169)	P
Tümör çapı [Ortanca(min-maks)]	12 (1-90)	12 (2-80)	0,303
Mikrokarsinom	154 (% 75,49)	805 (% 68,86)	0,046
Tümör tipi			0,731
<i>Papiller</i>	193 (% 94,61)	1117 (% 95,55)	
<i>Folliküler</i>	5 (% 2,45)	23 (% 1,97)	
<i>Hürthle hücreli</i>	3 (% 1,47)	14 (% 1,20)	
<i>Medüller</i>	0 (% 0,00)	3 (% 0,26)	
<i>Anaplastik</i>	1 (% 0,49)	1 (% 0,09)	
<i>MPB-İDT</i>	2 (% 0,98)	11 (% 0,94)	
PTK varyantları			
<i>Klasik</i>	175 (% 90,67)	871 (% 77,98)	<0,001
<i>Folliküler</i>	13 (% 6,74)	191 (% 17,10)	<0,001
<i>Onkositik</i>	2 (% 1,04)	22 (% 1,97)	0,372
<i>Tall cell</i>	3 (% 1,55)	20 (% 1,79)	0,818
<i>Diğer</i>	0 (% 0,00)	13 (% 1,16)	0,132

PTK: papiller tiroid kanseri, MPB-İDT: Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör

Diyabetik ve non-diyabetik hastaların histopatolojik özellikleri karşılaştırıldığında lenfositik tiroidit oranı iki grupta benzerdi ($p=0,141$). Multifokalite varlığı, diyabetik grupta belirgin fazlaydı (% 45,13, % 31,38, $p=0,004$). Kapsüler invazyon, vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım açısından iki grup arasında fark yoktu. Lenf nodu metastazı oranı açısından iki grup arasında fark yoktu. Tüm grupta tek bir hastada uzak metastaz mevcuttu ve bu hasta diyabetik gruptaydı. Postoperatif radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi alma oranları ve RAİ dozları benzerdi. Altıncı ay tüm vücut taramada boyunda tutulum oranları ve uyarılmış serum Tg düzeyleri açısından farklılık yoktu (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda hem diyabetik hem de non-diyabetik grupta en sık rastlanan tiroid kanserinin PTK olduğunu ve diyabetik grupta PTK varyantlarından klasik varyantın belirgin yüksek olduğunu, yine diyabetiklerde multifokalite ve

Diyabetik Hastalarda Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özellikleri Non-diyabetik Hastalardan Farklı mıdır?

mikrokarsinom oranının da anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Diyabetik grupta malign nodüllerin ultrasonografik incelemesinde mikro-makrokalsifikasyon ve sınır düzensizliğinin, sitolojik incelemesinde ise malign sitolojinin daha yüksek oranda olduğunu bulduk.

Tablo 4. Diyabetik ve non-diyabetik hastaların histopatolojik özellikleri

	Diyabetik (n=113)	Non-diyabetik (n=752)	P
Histopatolojide lenfositik tiroidit	32 (% 28,32)	266 (% 35,42)	0,141
Total tümör odağı sayısı	204	1172	
Hasta başına tümör sayısı	1 (1-12)	1 (1-15)	0,004
Multifokalite	51 (% 45,13)	236 (% 31,38)	0,004
Kapsüler invazyon	42 (% 37,2)	232 (% 30,8)	0,175
Vasküler invazyon	8 (% 7,1)	43 (% 5,7)	0,562
Tiroid dışı yayılım	22 (% 19,5)	106 (% 14,1)	0,131
Lenf nodu metastazı	8 (% 7,08)	57 (% 7,58)	0,901
RAI tedavisi	94 (% 83,19)	630 (% 83,78)	0,925
RAI dozu (mCi), >100	41 (% 43,62)	262 (% 41,59)	0,701
Tanısal tüm vücut taramada tiroid yatağında tutulum	8 (% 8,51)	48 (% 7,62)	0,778
6, ay uyarılmış Tg düzeyi (ng/mL) [Ortanca(min-maks)]	2,21 (0,06-69,80)	2,33 (0,01-505,00)	0,558

RAI: radyoaktif iyot, Tg: Tiroglobulin (0-78 ng/mL)

DM'un tiroid kanseri için bir risk faktörü olabileceğini belirten geniş çaplı ve populasyon bazlı çalışmalar mevcuttur.^{12,13} Tip 2 DM-tiroid kanseri ilişkisinin nedeni olarak birçok mekanizma ileri sürülmektedir. En kabul göreni, hücre proliferasyonunun artması ve apoptozun inhibisyonunda önemli rolü olan insülin ve IGF-1 yolağının aktivasyonudur. Diyabetiklerde kronik olarak yüksek olan insülin, tümör hücrelerinde fazla miktarda bulunan insülin reseptörlerine bağlanarak tiroid kanseri riskini arttırabilir. Diğer olası mekanizma, TSH yüksekliğine uzun dönem maruziyettir. Diyabetiklerde yüksek TSH'ya sahiplik oranı, non-diyabetiklere göre 3 kat daha fazladır. Yüksek serum TSH düzeyi olan hastaların daha düşük TSH düzeyi olanlara göre daha fazla tiroid kanseri riskine sahip oldukları bilinmektedir. Üçüncü olası mekanizma, hipergliseminin artmış oksidatif stres yoluyla tümör hücre büyümesi ve hücre proliferasyonu üzerine etkisidir. Ayrıca seks hormonlarının ve intrasellüler deiodinazın da tiroid kanseri-DM ilişkisinde rolü olduğu düşünülmektedir.³

Birçok kohort çalışmasında diyabetik hastalarda, özellikle de kadınlarda^{3,8,12} tiroid kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ 14 kohort ve 3 vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde diyabetik hastalarda tiroid kanseri riskinin tüm grupta % 20, kadınlarda ise % 30 arttığı bulunmuştur.³ Fakat diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.¹⁶⁻²¹ Kuzey ülkelerinde yapılan bir çalışmada ise kadınlarda kan glukozu ile tiroid kanser riski arasında ters ilişki bulunmuştur.²² Luo ve arkadaşları tiroid kanserli postmenopozal kadınları inceledikleri çalışmalarında DM ile tiroid

kanseri arasında ilişki tespit etmemişlerdir.²³ Riskin kadınlarda daha fazla olması, fakat postmenopozal diyabetik kadınlarda bu ilişkinin gösterilememesi östrojenin tiroid kanserinin büyümesi ve progresyonundaki olası rolünü desteklemektedir.^{23,24} Çalışmamızda diyabetik ve non-diyabetik grupta cinsiyet dağılımı benzerdi.

Antidiyabetik ajanların da tiroid kanseri ile ilişkisi incelenmiş; metforminin ve tiazolidindionların tiroid kanseri riskini azalttığı,²⁵ sülfonilüre²⁵ ve bazı inkretin bazlı tedavi ajanlarının²⁶ riski arttırdığı saptanmıştır. Metforminin hiperinsülineminin etkili tedavisiyle riski azalttığı, sülfonilürelerin ise anti-tiroid etkiyle TSH'yı yükselterek tiroid kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir.²⁵ Bu çalışmaların aksine, Becker ve arkadaşlarının 1229 tiroid kanserli ve 7374 kontrol grubu hastayı inceledikleri vaka-kontrol çalışmalarında ise metformin, sülfonilüre, insülin ve tiazolidindionlardan hiçbirinin tiroid kanser riskini etkilemediği bulunmuştur.²⁷ Yine Luo ve arkadaşları da 23328 diyabetik postmenopozal kadın hastayı inceledikleri populasyon bazlı çalışmalarında DM ya da DM tedavisinde kullanılan ajanlarla tiroid kanseri arasında ilişki bulamamışlardır.²³ Ayrıca diyabetik hastaların sık kullandığı ilaçlar olan asetil salisilik asit, non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve statinlerin tiroid kanseri riskini azalttığı tespit edilmiştir.²⁵

Paulus ve arkadaşları PTK hastalarında tanı anında diyabet prevalansının % 8 olduğunu ve insidansın genel populasyona göre artmadığını; bununla birlikte 44 yaş ve daha altı olanlarda prevalansın 2 kattan daha fazla arttığını tespit etmişlerdir. Genç hastalardaki insidans artışını, tiroid kanseri nedeniyle erken yaşta tıbbi incelemenin yapılmasına bağlamışlardır.²⁸ Başka bir çalışmada, anaplastik tiroid kanserli hastalarda DM prevalansının 4 kat arttığı bulunmuştur.²⁹ Biz çalışmamızda diyabetik hasta oranını % 13,06 bulduk ve bu oran TURDEP-II çalışmasındaki normal populasyon oranına benzerdi (% 13,7).

Tiroid kanseri, artan insidansına rağmen halen yüksek sürvi oranına sahiptir.³⁰ Bununla birlikte tip 2 DM hastalarında iyi differansiye tiroid kanseri daha ileri TNM evresi ve artmış hastalığa özgü mortalite ile birlikte dir.^{14,31} Bu durum, diyabetik hastalarda klinikopatolojik özelliklerin de non-diyabetik hastalardan farklı olup olmadığı konusunda merak uyandırmaktadır. DM ve antidiyabetik ilaç kullanımı ile tiroid kanseri arasındaki ilişki göreceli daha fazla incelenmekle birlikte diyabetik olup tiroid kanseri olan hastalardaki klinikopatolojik özellikler ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Paulus ve arkadaşları yeni tanı 1353 PTK hastasıyla yaptıkları çalışmada DM prevalansını ve diyabetik (n=110) ve non-diyabetik hastalardaki demografik özellikleri değerlendirmişler; fakat ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik özellikleri incelememişlerdir.²⁸ Chen ve arkadaşları 1687 iyi differansiye tiroid kanserli hastalarla yaptıkları ve primer olarak hastalığa özgü mortalite ve sekonder primer kanser oranlarını inceledikleri çalışmalarında diyabetik olan hastalarda (n=122) yaş ortalamasını bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek tespit etmiştir. TNM sınıflamasına göre Evre-1 hasta oranını daha düşük; rekürrens oranı, hastalığa özgü mortalite ve total mortaliteyi daha yüksek bulmuştur.¹⁴ Çalışmamızda lenf nodu metastazı oranı ve tümör çapı iki grupta benzerdi, fakat mikrokarsinom oranı diyabetiklerde artmıştı. Yan ve arkadaşları ise 20 diyabetik, 21 non-diyabetik PTK hastasını kıyasladıkları doku çalışmalarında, IGF-1 reseptör ekspresyonunun diyabetiklerde fazla olduğunu ve ekspresyon fazlalığının daha yüksek tümör çapıyla ilişkili olduğunu saptamıştır.³² Chen ve arkadaşlarının çalışmasında multifokalite, postoperatif Tg düzeyi ve kümülatif RAİ dozu diyabetik ve non-diyabetik grupta

benzer iken biz çalışmamızda multifokalite oranını diyabetiklerde daha yüksek, 6. aydaki uyarılmış Tg düzeyini ve alınan RAİ dozunu iki grupta benzer bulduk.¹⁴ Çalışmamızda diyabetik hastalarda malign sitoloji ve multifokalite oranının daha yüksek bulunmuş olması, diyabetik hastalarda daha önce bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla kanser prevalansı ve agresifliğinin artması nedeniyle olabilir. Mikrokarsinom oranının fazlalığının nedeni ise diyabetik hastalara non-diyabetik hastalara göre daha erken ve daha çok tetkik yapılması nedeniyle hastaların göreceli daha erken tanınması olabilir.

Çalışmamızda diyabetik grupta malign nodüllerin ultrasonografik incelemesinde mikro ve makrokalsifikasyon ve sınır düzensizliği oranı non-diyabetiklere göre daha fazlaydı. Sitolojik incelemede ise malign sitolojinin non-diyabetiklere kıyasla daha yüksek oranda olduğunu bulduk.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, retrospektif dizaynı olmasıdır. Bu nedenle diyabet süresi, kullanılan antidiyabetik ilaçlar, vücut kitle indeksi; plazma glukoz, HbA_{1c}, insülin, seks hormon düzeyleri ve bunların kanser özelliklerine olası etkisi belirlenemedi. Çalışmamızın güçlü yanı ise, bildiğimiz kadarıyla tiroid kanserli diyabetik hastalarda ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik ayrıntılı karşılaştırma yapan tek çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda diyabetik hastalarda tiroid kanseri tiplerinin dağılımının non-diyabetik hastalarla benzer olduğunu ve PTK varyant dağılımı dışındaki histopatolojik özelliklerin farklılık göstermediğini bulduk. Multifokalite ve mikrokarsinom oranları diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre daha fazlaydı. Ayrıca diyabetik hastaların malign nodüllerinde USG'de mikro-makrokalsifikasyon ve sınır düzensizliği oranlarını, sitolojide ise malign sitoloji oranını daha yüksek bulduk. Diyabetiklerde tiroid kanserinin seyrini değerlendirmek için takip verilerinin olduğu, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
2. Busco S, Paolo GR, Isabella S, Pezzotti P, Buzzoni C, PannoZZo F. Increased incidence of thyroid cancer in Latina, Italy: A possible role of detection of subclinical disease. *Cancer Epidemiol* 2013;37:262-9.
3. Yeo Y, Ma SH, Hwang Y, et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e98135.
4. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002;12(10):889-96.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
6. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
7. Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: A population based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2012;167:409-16.
8. Li H, Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8230.
9. Lo SF, Chang SN, Muo CH, et al. Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Cancer* 2013;132:182-8.
10. Tulinius H, Sigfusson N, Sigvaldason H, Bjarnadóttir K, Tryggvadóttir L. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:863-73.

Diyabetik Hastalarda Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özellikleri Non-diyabetik Hastalardan Farklı mıdır?

11. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes. *Oncologist* 2010;15:548-55.
12. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A. Diabetes and Thyroid Cancer Risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid* 2011;21:957-63.
13. Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation Risk Factors for Thyroid Cancer in the US Radiologic Technologists Study. *American Journal of Epidemiology* 2009;171:242-52.
14. Chen S-T, Hsueh C, Chiou W-K, Lin J-D. Disease-Specific Mortality and Secondary Primary Cancer in Well-Differentiated Thyroid Cancer with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2013;8(1):e55179.
15. Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer mortality: a 12-year prospective follow-up of Taiwanese. *Eur J Clin Invest* 2013;43(6):595-601.
16. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011;128:635-43.
17. Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:242-52.
18. Wideroff L, Gridley G, Mellekjær L, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1360-5.
19. Balasubramaniam S, Ron E, Gridley G, Schneider AB, Brenner AV. Association between benign thyroid and endocrine disorders and subsequent risk of thyroid cancer among 4.5 million U.S. male veterans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2661-9.
20. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Causes Control* 2012;23:463-71.
21. Chodick G, Heymann AD, Rosenmann L, et al. Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel. *Cancer Causes Control* 2010;21:879-87.
22. Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011;22:743-51.
23. Luo J, Phillips L, Liu S, Wactawski-Wende J, Margolis KL. Diabetes, diabetes treatment, and risk of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1243-8.
24. Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, van Hasselt CA. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:367-77.
25. Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One* 2012;7:e53096.
26. Tseng CH. Sitagliptin use and thyroid cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget* 2016;7(17):24871-9.
27. Becker C, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:719.
28. Paulus YM, Riedel ER, Sabra MM, Tuttle RM, Kalin MF. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. *Thyroid Res* 2014;7:7.
29. Zivaljevic V, Vlajinac H, Jankovic R, Marinkovic J, Diklic A, Paunovic I. Case-control study of anaplastic thyroid cancer. *Tumori* 2004;90:9-12.
30. Jung K-W, Park S, Kong H-J, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality and Survival in 2006-2007. *J Korean Med Sci* 2010;25:1113.
31. Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer mortality: a 12-year prospective follow-up of Taiwanese. *Eur J Clin Invest* 2013;43(6):595-601. Yan Y, Hu F, Wu W, Ma R, Huang H. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(12):e6393.