



TC.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

RADYOAKTİF İYOT REFRAKTER DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ  
HASTALARDA SORAFENİB KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Abdülkerim DURAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



TC.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RADYOAKTİF İYOT REFRAKTER DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ  
HASTALARDA SORAFENİB KULLANIMININ ETKİNLİĞİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Abdülkerim DURAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa-2022

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR .....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	iv
TABLolar LİSTESİ .....	v
ÖZET .....	vi
İNGİLİZCE ÖZET .....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	18
4.BULGULAR .....	21
5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....	28
KAYNAKLAR .....	32
TEŞEKKÜR.....	36
ÖZGEÇMİŞ .....	37

## KISALTMALAR

**AJCC/TNM** : Amerikan Ortak Kanser Komitesi/Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

**ATA** : Amerikan Tiroid Cemiyeti

**B-RAF** : B-tip Raf kinaz

**BT** : Bilgisayarlı tomografi

**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü

**DTK** : Diferansiye tiroid kanseri

**EMA** : Avrupa İlaç Ajansı

**FDA** : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

**FDG-PET/BT**: Pozitron emisyon tomografisi

**FTK** : Folliküler tiroid karsinomu

**GA** : Güven aralığı

**HHTK** : Hurtle hücreli tiroid karsinomu

**İİAB** : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

**MAPK** : Mitojenle aktive olan protein kinaz

**MKI** : Multi kinaz inhibitörleri

**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme

**OS** : Genel sağkalım

**PDGFR** : Trombosit ilişkili büyüme faktörü reseptörü

**PFS** : Progresyonsuz sağkalım

**PTK** : Papiller tiroid karsinomu

<b>PY</b>	: Parsiyel yanıt
<b>RAI</b>	: Radyoaktif iyot
<b>RAIR</b>	: Radyoaktif iyot refrakter
<b>SH</b>	: Stabil hastalık
<b>SLND</b>	: Santral lenf nodu diseksiyonu
<b>TEMD</b>	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>TKI</b>	: Tirozin kinaz inhibitörleri
<b>TNM</b>	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>TTX</b>	: Total tiroidektomi
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGFR</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** Türkiye ve dünyada cinsiyete göre tiroid kanseri insidansları (100000'de)

**Şekil-2:** Tiroid kanseri tümör oluşumunda sinyal yolları ve TKI hedefleri

**Şekil-3:** Çalışmamıza dahil edilen hastaların akış şeması

**Şekil-3:** Tüm hastalarda PFS

**Şekil-4:** Sadece akciğer metastazı olan ve diğerleri arasında PFS farkı

**Şekil-5:** PTK ve FTK arasında PFS farkı

**Şekil-6:** Yaşa göre PFS farkı

**Şekil-7:** Sorafenib başlangıcına göre Tg miktarı PFS farkı

**Şekil-8:** Cinsiyete göre PFS farkı

**Şekil-9:** Sorafenib idame dozuna göre PFS farkı

**Şekil-10:** Tüm hastalarda genel sağkalım (OS)

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo-1:** DSÖ Tiroid tümörleri sınıflaması, 5. baskı

**Tablo-2:** Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri

**Tablo-3:** Ultrasonografi özelliklerine göre nodüllerde malignite riski tanımlaması

**Tablo-4:** Tiroid sitopatolojisini raporlamak için Bethesda sistemi

**Tablo-5:** AJCC/TNM Tiroid kanseri TNM tanımları, 8. baskı

**Tablo-6:** AJCC/TNM Tiroid kanseri prognostik evre grupları, 8. baskı

**Tablo-7:** ATA 2015 Papiller tiroid kanseri risk sınıflaması

**Tablo-8:** Evreye göre beklenen 10 yıllık sağkalım

**Tablo-9:** Hastaların demografik ve klinik bilgileri

**Tablo 10:** Metastatik bölge oranları

**Tablo-11:** İlaç yan etkileri ile ilgili bulgular

**Tablo-12:** Sorafenib sonrası 6. ay hastalık yanıt oranları

## ÖZET

Tiroid kanserleri genel olarak iyi prognozlu kanserlerdir ve çoğunluğu tiroid follikül epitel kökenlidir. Papiller tiroid kanseri (PTK), folliküler tiroid kanseri (FTK), hurthle hücreli tiroid kanseri (HHTK) ve az diferansiye tiroid kanseri diferansiye tiroid kanserleri (DTK) olarak isimlendirilmektedir. Genel olarak cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisine iyi yanıt verirler. Bu kanserlerin az bir kısmı daha agresif bir forma dönüşerek RAI tedavisine direnç geliştirir ve RAI refrakter DTK olarak isimlendirilirler. RAI refrakter DTK tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Sorafenib tirozin kinaz inhibitörü olup RAI refrakter DTK tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda radyoaktif iyot refrakter (RAIR) diferansiye tiroid kanserli hastalarda sorafenib kullanımının etkinliğinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 2010-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde endokrinoloji ve onkoloji polikliniklerinde RAIR-DTK tanısı ile takip edilen ve tedavi olarak sorafenib kullanan 19 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. On üç hasta papiller tiroid karsinomu, 5 hasta folliküler tiroid karsinomu ve 1 hasta az diferansiye tiroid karsinomu tanısı almıştı. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 16,1 ay, medyan genel sağkalım (OS) 36,2 ay olarak bulundu. Sadece akciğer metastazı olmasının, yaşın 55'den büyük veya küçük olmasının, tanının PTK veya FTK olmasının ve cinsiyetin PFS'ı etkilemediği görüldü. Tam yanıtı hasta yoktu. Objektif cevap oranı %15,8, hastalık kontrol oranı %84,2 olarak bulundu. Hastaların %63,2'sinde yan etki görüldü ve en sık görülen yan etki el-ayak sendromuydu.



Çalışmamızda RAIr-DTK tanılı hastalarda alt gruptan bağımsız olarak sorafenib kullanımının PFS üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Radyoaktif iyot direnci, diferansiye tiroid kanseri, sorafenib, progresyonsuz sağkalım

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF SORAFENIB IN THE TREATMENT OF RADIOACTIVE IODINE REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Most thyroid tumors are of papillary cell origin and generally are associated with a good prognosis. Differentiated thyroid cancers (DTC) include papillary thyroid cancer (PTC), follicular thyroid cancer (FTC), Hürthle cell thyroid cancer (HTC), and poorly differentiated thyroid cancer (PDTC). These tumors respond well to surgery and radioactive iodine (RAI) treatment. RAI refractory DTC refers to tumors that have become more aggressive and developed resistance to RAI treatment. Tyrosine kinase inhibitors have become an important treatment option in the treatment of RAI refractory DTC. Sorafenib is a tyrosine kinase inhibitor and is used in the treatment of RAI refractory DTC.

Our study aimed to retrospectively examine the use of sorafenib in patients with radioactive iodine refractory (RAIR) differentiated thyroid cancer.

In our study, we retrospectively reviewed the electronic health records of 19 patients who were treated with sorafenib and followed up with RAIR-DTC in the outpatient oncology and endocrinology clinics of Bursa Uludag University Faculty of Medicine Hospital between 2010 and 2022.

13 patients were diagnosed with papillary thyroid carcinoma, 5 with follicular thyroid carcinoma, and 1 with poorly differentiated thyroid carcinoma. Median progression-free survival (PFS) was 16.1 months, and median overall survival (OS) was 36.2 months. In terms of PFS, there was no difference in the presence of only lung metastases, age over or under 55, PTC or FTC diagnosis, or gender. No patient achieved a complete response. The objective response rate was 15.8%, and the disease control rate was 84.2%. 63.2% of the patients experienced adverse events, with hand-foot syndrome being the most common.

Our study has revealed that sorafenib treatment improves PFS in patients diagnosed with RAIR-DTC regardless of subgroups.

**Keywords:** Radioactive iodine-resistance, differentiated thyroid cancer, sorafenib, progression-free survival

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri sık görülen kanserlerden olmasa da en sık görülen endokrinolojik kanserlerdir (1). Tüm dünyada yıllık insidansı yaklaşık %3,4 kadardır (2). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir (1,3). Son yıllarda tiroid kanseri insidansında artış bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak ultrasonografi ve diğer tanı yöntemlerine ulaşılabilirliğin kolaylaşması olduğu düşünülmektedir (4).

Tiroid kanserlerinin farklı hücrelerden köken alan birçok histolojik tipi ve alt tipi vardır. Karakteri ve prognozu kanserin histolojik tipine göre değişmektedir (5). Tiroid folliküler hücrelerinden köken alan malign tümörler papiller tiroid kanseri, folliküler tiroid kanseri, hurthle hücreli tiroid kanseri, az diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri olarak sıralanır. Diğer hücrelerinden köken alan malign tümörleri ise medüller tiroid kanseri, lenfoma ve kanser metastazları olarak sıralanır. PTK, FTK, HHTK ve az diferansiye tiroid kanseri diferansiye tiroid kanserleri olarak adlandırılır ve tüm tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını oluştururlar (6,7).

DTK'lerin prognozu genel olarak iyidir ve 10 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir (8). Tedavisinde öncelikli olarak tiroidektomi ve tiroid stimulan hormon (TSH) süpresyonu yapılmaktadır (9). Orta-yüksek risk grubu hastalara radyoaktif iyot tedavisi verilmektedir (6,10). DTK tanılı hastaların %5-10 kadarında metastaz saptanmakta ve bu metastaz yapan hasta grubunun üçte ikisi RAI tedavisine karşı direnç geliştirmektedir (8). Son on yıla kadar RAI refrakter hastalarda ilk tercih olarak konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktaydı. Ancak bu tedavilerin etkinliğinin düşük ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardı. Özellikle son on yılda kullanılmaya başlanılan multi kinaz inhibitörleri (MKI) RAI refrakter diferansiye tiroid kanserli hastalarda kolay tolere edilebilmesi ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığı kanıtlandığı için ilk

tercih tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gruptan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) olan sorafenib ve lenvatinibin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından RAI dirençli DTK'li hastalarda kullanımına onay verilmiştir (9,11,12).

Multikinaz inhibitörlerinden tirozin kinaz inhibitörü sorafenib RAI dirençli diferansiye tiroid kanserli hastalarda onaylanan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür (13). Sorafenib, tümör hücresi yüzeyinde ve hücre içerisinde bulunan kinazları inhibe ederek etkisini gösterir. Bunlar arasında tümör proliferasyonu ve tümör anjiyogenezinde yer alan B-tip Raf kinaz (B-RAF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFR)-2, VEGFR-3, trombosit ilişkili büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)- $\beta$  bulunur (11,13,14).

Bu çalışmada, diferansiye tiroid kanseri tanısı almış, RAI tedavisine dirençli, progresif veya metastatik hastalığı oluptirozin kinaz inhibitörü sorafenib tedavisi verilen hastalarda, tedavi yanıtları, tedavi yanıtını etkileyen faktörler ve ilaç yan etkilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

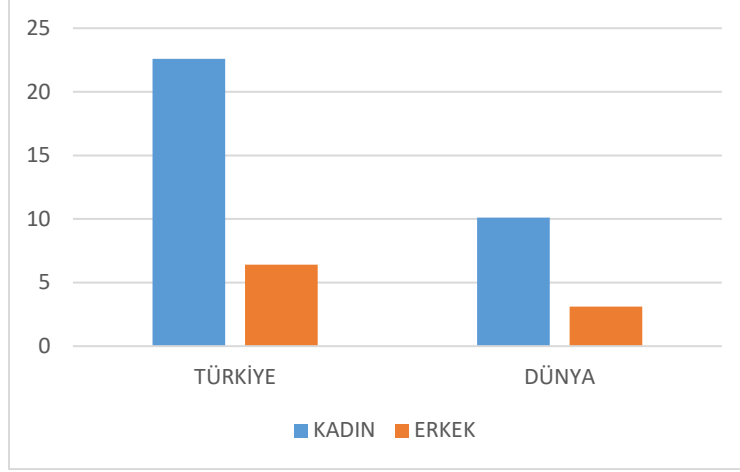
### 2.1 Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin organ kanseridir (1). Özellikle son 30 yılda tiroid kanseri tanısı gelişmiş ülkelerde hızla artmaktadır (2). Tiroid kanserlerinin birçok alt tipi vardır. En sık görülen tipi PTK'dir. Toplam tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır. FTK, HHTK ve az diferansiye tiroid kanseri ile birlikte bu grup diferansiye tiroid kanserleri grubunu oluşturur ve toplam tiroid kanseri vakalarının %95'ini oluşturmaktadır (3). DTK'lerin prognozu genel olarak iyidir ve 10 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir (15).

#### 2.1.1 İnsidans ve Epidemiyoloji

Tüm dünyada yeni tanı alan kanserlerin %3,4'ü tiroid kanserleridir ve 2020'de 586000 yeni tiroid kanseri saptanmıştır ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir (1,2).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2017 yılına ait kanser istatistikleri verilerine göre ülkemizde kadınlarda tiroid kanseri insidansı 22,6/100000, erkeklerde ise 6,4/100000'dir. Türkiye'de kadınlarda meme kanserinden sonra görülen en sık 2. kanserdir (16). **Şekil-1'de** Türkiye ve dünyada cinsiyete göre tiroid kanseri insidansları verilmiştir (1,16).



**Şekil-1:** Türkiye ve dünyada cinsiyete göre tiroid kanseri insidansları (100000'de)

### 2.1.2 Sınıflandırma

Neoplazilerin histopatolojik sınıflandırmaları tümörlerin biyolojisini ve davranışını yansıtır. Ayrıca hastaların klinik yönetimi için bir rehber görevi görür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tümör grubu tanı kriterleri, patolojik özellikleri ve moleküler değişiklikleri dahil olmak üzere uluslararası standart sağlamak üzere 2017 yılında tiroid tümörlerinin sınıflandırmasını değiştirmiştir. **Tablo-1'de** DSÖ'nün tiroid tümörleri sınıflaması verilmiştir (17).

**Tablo-1:** DSÖ Tiroid tümörleri sınıflaması, 5. baskı (17)

<p><b>Gelişimsel anomaliler</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiroglossal kanal kisti</li> <li>2. Konjenital tiroid anomalileri</li> </ol>	<p><b>Tiroid C hücre kaynaklı karsinom</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medullar tiroid karsinomu</li> </ol>
<p><b>Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benign tümörler <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Folliküler tiroid nodülü</li> <li>b. Folliküler adenom</li> <li>c. Papiller içerikli folliküler adenom</li> <li>d. Onkositik tiroid adenomu</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>Karışık medüller ve folliküler hücre kaynaklı karsinomlar</b></p> <p><b>Tiroidin tükürük bezi tipi karsinomları</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mukoepidermoid karsinom</li> <li>2. Tükürük bezi tipi sekretuar karsinomu</li> </ol>

- 
2. Düşük Riskli Neoplazm
    - a. Papiller benzeri nükleer özelliği olan non-invaziv folliküler tiroid neoplazmı
    - b. Malign potansiyeli belli olmayan tiroid tümörü
    - c. Hyalinize trabeküler tümör
  3. Malign neoplazmlar
    - a. Folliküler tiroid karsinomu
    - b. İnvaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom
    - c. Papiller tiroid karsinomu
    - d. Tiroidin onkositik karsinomu
    - e. Folliküler kaynaklı karsinom, yüksek dereceli
      - i. Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu
      - ii. Az diferansiye tiroid karsinomu
    - f. Anaplastik karsinom

#### **Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri**

1. Eozinofilli içeren sklerozan mukoepidermodi karsinom
2. Kribriiform morular tiroid karsinomu

#### **Tiroid içindeki timik tümörler**

1. Ailesel timoma
2. Timüs benzeri farklılaşma gösteren içsi epitelyal tümör
3. Ailesel timik karsinom

#### **Embriyonal tiroid neoplazmları**

1. Tiroblastoma
- 

### **2.1.3 Diferansiye Tiroid Kanserleri**

PTK, FTK, HHTK ve az diferansiye tiroid karsinomu diferansiye tiroid kanserleri olarak adlandırılır ve toplam tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur (3).

#### **2.1.3.1 Papiller tiroid karsinomu**

PTK diferansiye tiroid karsinomları arasında en sık görülen kanserdir. Tiroid kanserlerinin %90'ını oluştur ve genel olarak iyi bir prognoza sahiptir. 10 yıllık sağkalımı %90'ın üzerindedir. Ondan fazla histolojik alt tipi tanımlanmıştır. Genel olarak iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte diffüz sklerozan tip, prizmatik (kolumnar) hücreli tip, hobnail varyant ve solid varyant PTK daha agresif ve prognozu daha kötüdür (18).

#### **2.1.3.2 Folliküler tiroid karsinomu**

FTK'ler ikinci sıklıkta görülen tiroid kanserleridir. Genel olarak prognozu PTK ile benzerdir. FTK, PTK'den (40-60 yaş) biraz daha büyük bir



yaş grubunda görülür. Yaygın invaziv formu kötü prognoz ile ilişkilidir. Tedavi yaklaşımı PTK ile benzerdir (19).

#### **2.1.3.4 Hurthle hücreli tiroid karsinomu**

Tiroid karsinomlarının %3-4'ünü oluşturur. Daha önceleri FTK'nin bir varyantı olarak düşünülürken genetik ve moleküler analizler sonucunda ayrı bir kanser tipi olduğu saptanmıştır. PTK ve FTK'ye göre daha agresiftir. Tedavi yaklaşımı PTK ile benzerdir (19,20).

#### **2.1.3.5 Az diferansiye tiroid karsinomu**

Az diferansiye tiroid kanseri DTK'ler içinde en az görüleni ve en kötü prognoza sahip olan grubudur. Lokal rekürrensi sıktır. DTK'ler arasında en düşük surveye sahip gruptur. Tedavi yaklaşımı PTK ile benzerdir (21).

### **2.1.4 Klinik Bulgular, Tanı, Tedavi ve Takip**

#### **2.1.4.1 Klinik Bulgular**

DTK'lerin en sık klinik prezantasyonu tiroidde nodüldür. Özellikle son yıllarda ultrason (US) ve diğer görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla birlikte insidental olarak saptanan tiroid nodülünün sıklığı artmaktadır. Tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu göre yutma güçlüğü, ses kısıklığı, nefes darlığı ve boyunda şişlik gibi semptomlarla prezante olabilmektedirler. Nadiren de olsa metastatik nodüller olarak karşımıza çıkabilmektedirler (22).

#### **2.1.4.2.Tanı**

Erişkin insanların %60'ında 1 veya daha fazla tiroid nodülü bulunur. Bunların da sadece %5'i kanser ile ilişkilidir. Hastanın tiroid kanseri açısından riskleri, nodülün prezantasyonu, TSH değeri ve US görüntülemesi tiroid kanseri açısından bilgi verebilmektedir. Ailede tiroid kanseri öyküsü olması, baş ve boyuna radyasyon maruziyeti, ileri yaş, nodülün klinik prezantasyonu (ani büyüme, bası semptomları vb.), US'de nodülün tek ve soğuk olması kanser riskini arttıran faktörlerdir (23).

Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem US'dir. US'de nodülün karakterizasyonuna göre kanser riski açısından değerlendirilir. Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu, düzensiz sınır, halo yokluğu veya inkomplet halo, intranodüler kanlanma artışı, nodülün boy ve en oranının artması, anterior boyun kaslarına invazyon, patolojik servikal lenfadenopati varlığı maligniteyi destekleyen bulgulardır (24). **Tablo-2'de** tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri verilmiştir. Bir diğer görüntüleme yöntemi tiroid sintigrafisidir. Nodülün radyoaktif iyot tutma derecesine göre soğuk (hipoaktif) veya sıcak (hiperaktif) olarak karakterize edilebilir. Soğuk nodüllerin kanser riski sıcak nodüllere göre daha fazladır. Nodülün çevre dokuya invazyonunu, metastaz değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET/BT) daha az sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir (24,25).

**Tablo-2:** Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malignite belirteçleri (24)

<b>Benign Özellikler</b>	<b>Malign Özellikler</b>
Hiperekojenite	Hipoekojenite
Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu
Süngerimsi (spongiform) nodül	Düzensiz sınırlar
Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar	Halo yokluğu veya inkomplet halo
Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite	İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)
Pür kistik nodül	Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)
Nodül boyutlarında zamanla azalma olması	Anterior boyun kaslarına invazyonu
Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)	Patolojik servikal LAP varlığı

Tiroid bezinde nodül saptandığında benign ya da malign ayırımı yapılması gerekmektedir. Bunun için US ile nodülün malignite riski

değerlendirilir. Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) kılavuzunda tiroid nodülünün US görüntüsünü göre malignite riski verilmiştir. **Tablo-3** de US özelliklerine göre nodüllerde malignite riski tanımlaması verilmiştir. Bu riske göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır (26).

**Tablo-3:** Ultrasonografi özelliklerine göre nodüllerde malignite riski tanımlaması (26)

Risk kategorisi	US özellikleri	Malignite riski (%)	TİİAB için boyut önerisi ve endikasyon
<b>Benign</b>	-Saf tiroid kistleri -- -Süngerimsi nodül -Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller	0 <2-3 <1	-Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir) -Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir)
<b>Düşük risk</b>	-İzo/hiperekoik nodüller -Kanlanan solid komponente sahip olan kistik nodüller	<5	≥20 mm
<b>Orta risk</b>	-Hipoekoik nodüller	10-20	≥15 mm
<b>Yüksek risk</b>	-Yüksek risk özelliklerinden herhangi birine sahip nodüller	>60	>10 mm

PEE: Perkütan etanol enjeksiyonu

Tiroid nodülü sitolojisi, Bethesda sisteminde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalıdır (27). En son 2018 yılında Bethesda sistemi güncellenmiş ve geniş serilerde uygulanarak uyumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Bethesda sistemi uygulayıcıların ortak bir dil kullanması, takip ve tedavilerin standardize edilmesi açısından önemlidir. **Tablo-4'de** Bethesda sistemine göre sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri verilmiştir (28).

**Tablo- 4:** Tiroid sitopatolojisini raporlamak için Bethesda sistemi (28)

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal	<1-4	İİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	<1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Foliküler, Hurthle hücreli neoplazi veya şüphesi	20-30	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx*
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

\*Tx:Total tiroidektomi

### 2.1.4.3 Tedavi

DTK'de tedavide ilk olarak cerrahi uygulanır ve tiroid hormon süpresyonu yapılır. Gerekli olgularda RAI tedavisi verilir. Bazı olgularda RAI'ye karşı direnç gelişir. Bu olgularda sorafenib, lenvatinib, vandetanib, ve cabozantinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir (27).

#### 2.1.4.3.1 Cerrahi

DTK saptanan hastalarda, hastalık riskine göre seçilecek cerrahi yöntem subtotal veya total tiroidektomi (TTx)'dir. Cerrahi tedavinin amacı mevcut tümör dokusunun ve varsa metastazlarının çıkartılıp mümkünse hiç hastalıklı doku bırakılmamasıdır (29). ATA 2015 kılavuzunda hangi cerrahi yöntemin seçileceği aşağıda belirtilmiştir (26).

- A. Tümör boyutu >4 cm veya büyük tiroid dışı yayılım gösteriyorsa (klinik olarak T4) veya klinik olarak lenf nodu metastazı varsa (klinik N1) veya uzak organ metastazı varsa (klinik M1) uygulanacak cerrahi tedavi totale yakın veya total tiroidektomi önerilir (26).

- B. Tümör boyutu >1 cm ve <4 cm olup tiroid dışı yayılım göstermeyen ve klinik olarak lenf nodu metastazı saptanmayan hastalarda (cN0) cerrahi seçimi total veya totale yakın tiroidektomi ya da lobektomi tercih edilebilir (26).
- C. Tümör boyutu <1 cm ve tiroid dışı yayılım göstermeyen ve cN0 olan hastalarda cerrahi yapılması planlanırsa ve karşı lobun çıkarılması için bir endikasyon yoksa lobektomi yapılması önerilir. Önceden baş ve boyun radyasyonu, ailesel tiroid karsinomu veya klinik olarak saptanabilen servikal lenf nod metastazların yokluğunda küçük, unifokal, intratiroidal karsinomlar için tek başına tiroid lobektomi yeterli tedavidir (26).

Yapılan çalışmalarda PTK hastalarında tanı anında lenf nodu metastazı saptanma oranı %50 civarındadır. Metastatik lenf nodu tutulumu yüksek rekürrens oranına ve uzun dönem sağkalımda azalmaya sebep olmaktadır. Klinik veya radyolojik olarak lenf nodu metastazı saptandığında terapötik santral lenf nodu diseksiyonunu (SLND) yapılması önerilmektedir (30).

ATA 2015 klavuzu klinik olarak lenf nodu tutulumu olan hastalarda terapötik SLND TTx'le birlikte yapılmasını önermektedir. Lenf nodu tutulumu saptanmayan hastalarda tümör T3 veya T4 ise profilaktik olarak SLND (ipsilateral veya bilateral) yapılmasını önermektedir. Tümör T1 veya T2 ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ise tümör invaziv değilse TTx ile birlikte profilaktik SLND yapılmamasının uygun bir yaklaşım olabileceğini söylemektedir (26).

#### **2.1.4.3.2 Cerrahi sonrası değerlendirme**

Tiroid cerrahisi sonrasında kanser saptanan hastalarda evreleme ve risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Evreleme 8. Baskı Amerikan Ortak Kanser Komitesi/Tümör-Nod-Metastaz (AJCC/TNM) tiroid kanseri evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Tek başına evreleme yapılması mortalite riski açısından bilgi verse de nüks riski için yetersiz kalmaktadır. Bunun için ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hastaların sınıflandırılması

da önerilmektedir. Cerrahi sonrası TSH süpresyon tedavisi ve RAI tedavisi kararı buna göre verilmektedir (26,31,32). **Tablo-5** ve **6**'da AJCC/TNM TNM kanseri evreleme sistemi ve **Tablo-7**'de 2015 ATA tiroid kanseri risk sınıflaması verilmiştir (26,32).

**Tablo-5: AJCC/TNM Tiroid kanseri TNM tanımları, 8. baskı (32)**

<b>Kategori</b>	<b>Kriter</b>
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemedi
<b>T0</b>	Primer tümör bulgusu yok
<b>T1</b>	Tümörün en büyük boyutu $\leq 2$ cm ve tiroide sınırlı
<b>T1a</b>	Tümör en büyük çapı $\leq 1$ cm ve tiroide sınırlı
<b>T1b</b>	Tümör en büyük çapı $>1$ cm $\leq 2$ cm ve tiroide sınırlı
<b>T2</b>	Tümör en büyük çapı $>2$ cm $\leq 4$ cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
<b>T3</b>	Tümör en büyük çapı $>4$ cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
<b>T3a</b>	Tümör $>4$ cm ve tiroide sınırlı
<b>T3b</b>	Sadece strap kaslara invazyon mevcut, tümör herhangi bir boyutta
<b>T4</b>	Strap kaslarını aşarak ekstratiroidal invazyon
<b>T4a</b>	Herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
<b>T4b</b>	Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilemedi
<b>N0</b>	Lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Lenf nodu metastazı var
<b>N1a</b>	Seviye VI veya VII metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian veya üst mediasten lenf nodları)
<b>N1b</b>	Unilateral, bilateral veya kontralateral boyun lenf nodları (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

**Tablo-6:** AJCC/TNM Tiroid kanseri prognostik evre grupları, 8. baskı (32)

<b>Tanı esnasında hasta &lt;55 yaş</b>			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
<b>Tanı esnasında hasta ≥55 yaş</b>			
Evre I	T1	N0/NX	M0
	T2	N0/NX	M0
Evre II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	Herhangi N	M0
Evre III	T4a	Herhangi N	M0
Evre IVA	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Tablo-7:** ATA 2015 PTK Risk Sınıflaması (26)

<b>Düşük riskli</b> (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokal veya uzak metastaz yok</li><li>• Tüm makroskobik tümör rezeke edilmiş</li><li>• Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok</li><li>• Agresif histopatolojik alt tipte olmaması</li><li>• Eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok</li><li>• Vasküler invazyon yok</li><li>• Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı &lt;0,2 cm)</li><li>• İntratiroidal enkapsüle folliküler varyant PTK</li><li>• Kapsüler invazyonu olan ve &lt;4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK</li><li>• İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAFV600E mutasyonlu olanlar dâhil</li></ul>
<b>Orta riskli</b> (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonu olması</li><li>• RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması</li><li>• Agresif histopatolojik alt tiplerde olması</li><li>• Vasküler invazyonu olan PTK</li><li>• Klinik N1 veya &gt;5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı &lt;3 cm</li><li>• Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAFV600E mutasyonu varlığı</li></ul>
<b>Yüksek riskli</b> (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):
<ul style="list-style-type: none"><li>• Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu</li><li>• İnkomplet tümör rezeksiyonu</li><li>• Uzak metastaz (M1)</li><li>• Uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği</li><li>• En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)</li><li>• Yaygın vasküler invazyonu olan (&gt;4 adet) folliküler tiroid kanseri</li></ul>

### 2.1.4.3.3 Radyoaktif İyot Tedavisi

RAI tedavisi, tiroid kanseri tanısı almış hastalarda cerrahi sonrası kalan muhtemelen benign rezidü tiroid dokunun ablasyonu, şüpheli fakat tanımlanmamış hastalıkların tedavisinde ya da rezidü veya rekürren hastalığı tedavi etmek amacıyla uygulanır (33). Cerrahi sonrası ATA 2015 kılavuzunda belirtilen risk grubuna göre orta ve yüksek riskli hastalara RAI tedavisi verilmesi önerilmektedir (34).

Tüm hastalarda RAI verilmeden önce TSH, tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg ölçülmelidir. Tg düzeyi rezidü doku veya nükslerin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (35). Cerrahi sonrası kalan doku ablasyonu amacıyla az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda önerilen RAI dozu 30 mCi'dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'dir (36).

RAI tedavisine ya tam bir biyokimyasal/klinik olarak yanıt alınana kadar veya bir önceki RAI tedavisine göre daha az yanıt alınana kadar tekrarlanması uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (37).

### 2.1.4.3.4 Radyoaktif İyot Refrakter Hastalık

DTK'li hastaların çoğunluğu standart tedaviye çok iyi yanıt verir. Bu tedavilere rağmen hastaların %20'si lokal rekürrens ve %10'u uzak metastazlarla karşımıza gelebilmektedir. Lokal rekürrens veya uzak metastazla gelen hastaların üçte ikisinde sodyum-iyodür simporter taşıyıcı proteini fonksiyonu kaybı veya üretiminde azalma nedeniyle RAI tutma özelliğini kaybederek RAI dirençli hastalık haline gelir ve RAIR DTK olarak adlandırılır. Bu hastalarda 10 yıllık sağkalım %10'un altına düşer (38,39). **Tablo-8'de** evreye göre beklenen 10 yıllık sağkalımlar verilmiştir (32).



**Tablo-8:** Evreyeye göre beklenen 10 yıllık sağkalım (32)

Hasta <55 yaş	Hastalığa özgü beklenen 10 yıllık sağkalım(%)	Hasta≥55 yaş	Hastalığa özgü beklenen 10 yıllık sağkalım(%)
Evre I	98-100	Evre I	98-100
Evre II	85-95	Evre II	85-95
		Evre III	60-70
		Evre IV	<50

ATA 2015 kılavuzunda RAIR DTK şöyle tanımlanmaktadır: 1)Malign/Metastatik hastalar ilk tedavi sırasında RAI tutulumu gözlenmemesi; 2)RAI duyarlı hastalarda sonradan RAI duyarlılığını kaybetmesi; 3)Lezyonlarının bir kısmının RAI duyarlı olmaması; 4)Metastatik hastalarda RAI tutulumu olmasına rağmen progresyon gözlenmesi (40).

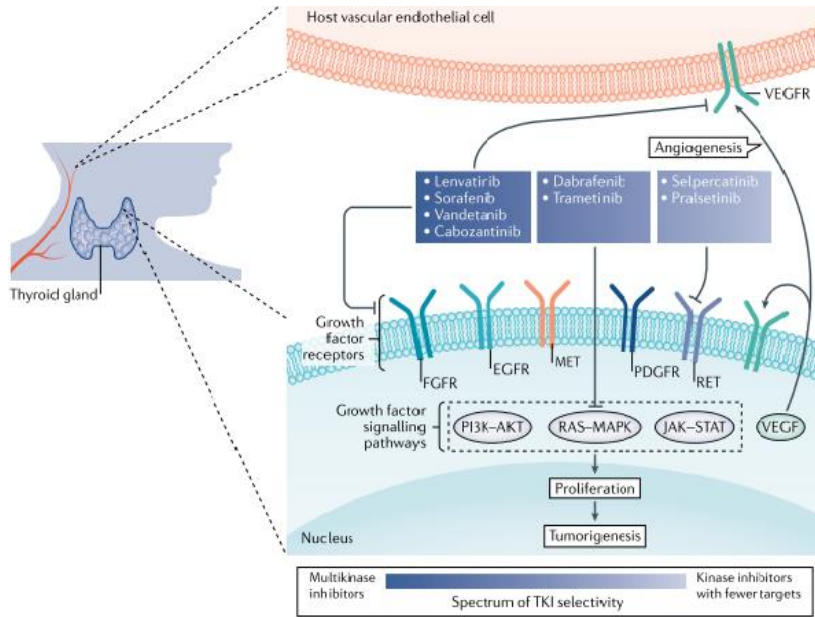
RAI refrakter hastalarda tedavi seçenekleri olarak son 10 yıla kadar konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapi kullanılırken 10 yıldır ilk seçim tedavi olarak MKI'ler kullanılmaktadır. Yan etkisi az ve PFS üzerine olumlu etkisi kanıtlandığı için MKI grubundan TKI olan sorafenib ilk onay alan TKI'dır (13).

#### **2.1.4.3.5 Multi-Kinaz İnhibitörleri**

DTK cerrahi tedaviye ve gerekli olgularda yapılan RAI tedavisine çok iyi yanıt veren bir kanser türüdür. Hastaların %20'sinde lokal rekürrens, %10'unda ise uzak metastaz gelişmektedir (38,39). Uzak metastaz gelişen hastaların üçte ikisinde ise RAI direnci gelişir ve RAIR DTK olarak adlandırılır. Beş yıllık sağkalım RAI duyarlı hastalarda %97 üzerinde iken, RAIR gelişen hastalarda bu oran %54'e kadar düşmektedir. Geçmişte RAIR DTK için TSH süpresyonuna ek olarak uygulanabilecek tedavi seçenekleri sınırlıydı. Tedavi için radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi (en çok doksorubisin bazlı rejimler) kullanılırdı. Düşük yanıt ve yüksek toksisite nedenli kullanımları sınırlıydı ve medyan yaşam süreleri 3-6 yıl kadardı (41).

DTK'nin patofizyolojisinde mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) anormal aktivasyonu saptandı ve tiroid kanserinde tümör progresyonunu ve agresifliğini etkilediği gösterildi. MAPK yolağında hücre proliferasyonu, diferasyonu ve hayatını etkileyen RET/PTC reseptör tirozin kinaz mevcuttur. PTK ve FTK'da MAPK yolağını etkileyen birçok yaygın mutasyon mevcuttur (41). PTK'da en sık görülen mutasyon BRAF mutasyonudur ve %45 civarında görülür. BRAF mutasyonun olması kötü prognozla ilişkilidir. RAS mutasyonu FTK'da %40-50 civarı, PTK'da ise %10 civarında saptanır ve tümörün agresifliğini ve uzak metastaz sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (13).

DTK patofizyolojisi aydınlatıldıkça hedefe yönelik tedaviler keşfedilmeye başlandı. Özellikle multikinaz inhibitörlerinin keşfi ve tiroid kanserinde PFS'ye olumlu etkisi nedeniyle RAI R DTK'li hastalarda ilk tercih tedavi olarak kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde sorafenib 2014, lenvatinib ise 2015 yılında onay alarak DTK'de kullanılmaya başlandı. Halen farklı TKI çalışmaları devam etmekte ve yeni tedavilerin gelişeceği öngörülmektedir (41). **Şekil-2'de** tiroid kanseri tümör oluşumunda sinyal yolları ve TKI hedefleri verilmiştir (14).



**Şekil-2:** Tiroid kanseri tümör oluşumunda sinyal yolları ve TKI hedefleri (14)

#### 2.1.4.3.5.1 Sorafenib

Sorafenib primer böbrek tümörü, hepatosellüler karsinom ve tiroid kanserinde de kullanılan bir TKI'dır. İlk olarak 2005 yılında ileri böbrek kanserinde FDA tarafından onay alarak kullanılmaya başlandı. 2007 yılında ise ileri hepatosellüler karsinomda kullanımı onaylandı (42). İlerleyen dönemde tiroid kanserinin patofizyolojik yolları daha iyi anlaşıldıkça TKI'ların etkili olabileceği düşünüldü ve çalışmaları başlatıldı. 2014 yılında RAIR DTK'li hastalarda sorafenib kullanımı FDA tarafından onaylandı (43).

Sorafenib oral multikinaz inhibitörüdür. Tümör hücresi yüzeyinde ve hücre içerisinde bulunan kinazları inhibe ederek etkisini gösterir. Bunlar arasında tümör proliferasyonu ve tümör anjiyogenezinde yer alan B-RAF, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$  bulunur. İlaç potansiyel olarak anti-anjiyogenik ve anti-proliferatif etkilerle tümörün büyümesini inhibe eder (44).

Sorafenib günde 2 kez 400 mg olarak kullanılır. Genel olarak iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler ishal, döküntü, saç dökülmesi, el-ayak sendromudur. Myokard infarktüsü, gastrointestinal sistem perforasyonu, hepatit, kanama ve hipertansif kriz gibi ciddi, hayatı tehdit edici yan etkileri ise çok nadir görülür (42).

Faz III DECISION çalışması sorafenibin lokal ileri veya metastatik RAIR DTK'li hastalarda PFS üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmadır. Çift kör ve çok merkezli olarak yapılan çalışmada sorafenibin plaseboya karşı üstünlüğü kanıtlanmıştır. Sorafenib ve plasebo gruplarında medyan PFS karşılaştırılmış ve sorafenib üstün bulunmuştur (sırasıyla 10,8 ve 5,8 ay, hazard ratio (HR) 0,59, %95 güven aralığı (GA) 0,45-0,76;  $p < 0,0001$ ). Mutasyon durumundan bağımsız olarak tüm genetik ve klinik alt gruplarda PFS'yi arttırdığı gösterilmiştir. Sorafenib alan hastaların %98,6'sında, plasebo alan hastaların ise %87,6'sında yan etki görüldüğü saptanmıştır. Yan etkilerin çoğunluğu grade 1 veya 2 düzeyindedir. En sık görülen yan etkiler ise el-ayak deri reaksiyonu (%76,3), ishal (%68,6), saç dökülmesi (%67,1) ve döküntüdür (%50,2) (45).

Kim ve ark.'larının Kore'de yaptıkları çok merkezli bir çalışmada medyan PFS 9,7 ay olarak bulunmuştur (46). Parsiyel yanıt (PY) oranı %25, stabil hastalık (SH) oranı ise %65 olarak saptanmıştır. Sadece akciğer metastazı olması (HR:0,4, p=0,0048), günlük kullanılan dozun  $\geq$ 600mg olması (HR:0,3, p=0,005) ve TG düzeyinin %60'dan fazla azalmasının (HR=0,4, p=0,012) PFS üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (46).

Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmadan 2 sene sonra aynı hasta grubunun sorafenib sonrası lenvatinib etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada Oh ve ark.'ları sorafenibin medyan OS'u 41,5 ay ve medyan PFS'yi 13,5 ay olarak bulmuştur (47).

#### **2.1.4.4 Takip**

Cerrahi ve RAI sonrası TSH süpresyon tedavisi hastanın risk grubuna göre değerlendirilerek hedef TSH'ya göre başlanmalıdır. TSH nedeniyle büyüme potansiyeli olan tümörü baskılamak amaçlanmaktadır (26).

Nüks veya metastatik hastalarda RAI tekrarı, mümkünse cerrahi tekrarı yapılabilir. Bir kısım hastada tümör RAI dirençli hale gelmektedir. Bu hastalarda birinci seçim tedavi olarak TKI'lar kullanılmaktadır. TKI cevabını değerlendirmek için BT, MR veya PET/BT ile takip edilen hastalar tedavi yanıtına göre sonraki seçim tedaviye geçilmektedir (27).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **1- Çalışmanın şekli**

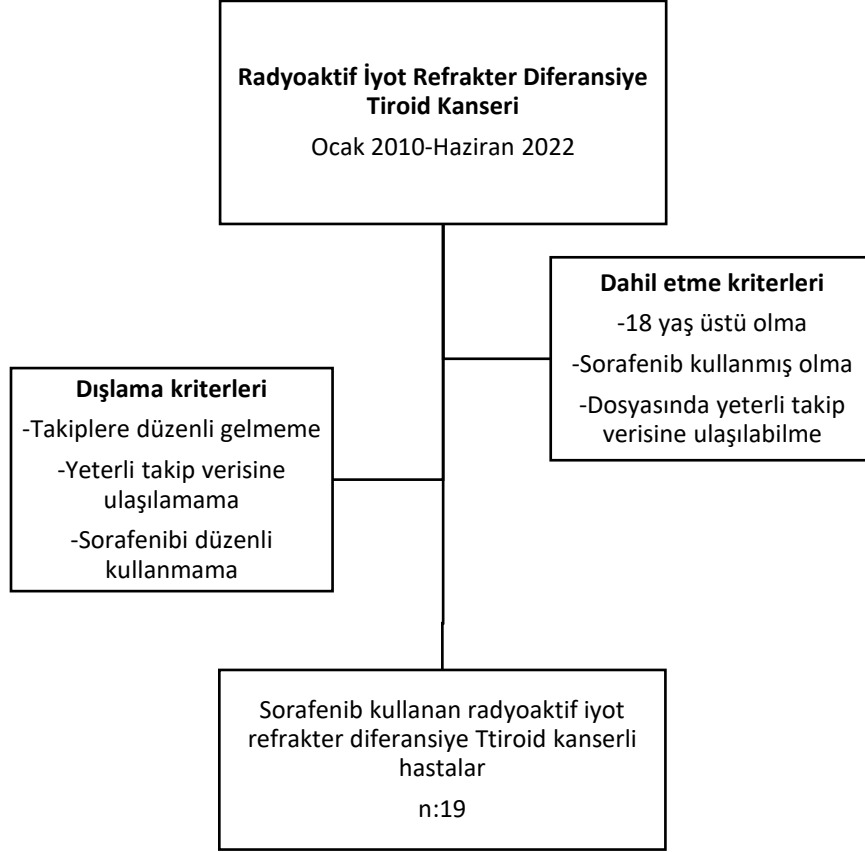
Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27 Temmuz 2022 tarih ve 2022-15/16 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 27 hastanın dosyası incelendi.

#### **2- Hasta seçimi ve verilerin toplanması**

2010-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde endokrinoloji ve onkoloji polikliniklerinde RAIR-DTK tanısı ile takip edilen ve tedavi olarak sorafenib raporu çıkarılan 27 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaşından büyük olma, sorafenib sonrası yanıt değerlendirme için gerekli tıbbi görüntülemelerin yapılmış olması, taranan dosyada düzenli takip verilerinin olması dahil etme kriterleri olarak alındı. İlacı kullanamama, takiplerinin düzenli olmaması dışlama kriterleri olarak alındı. Bir hastanın ilacı kullanamadan eks olması, 2 hastanın verilerinin eksik olması ve 5 hastanın yan etki sebebiyle ilacı bırakması nedeniyle tedavi yanıtları değerlendirilemedi. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan 5 hastanın yan etki bilgilerinden bulgular bölümünde bahsedildi.

Hastalara her 3-6 ayda bir seri görüntülemelerle tümör yanıtı değerlendirilmesi yapılmıştı. Tümör yanıt değerlendirmesi Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1'e göre yapıldı. PFS sorafenibin başladığı tarihten progresyon gelişinceye kadar geçen süre

olarak hesaplandı. OS sorafenibin başlandığı tarihten ölüm gelişinceye veya yaşıyorsa son vizit tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı



**Şekil-3:** Çalışmamıza dahil edilen hastaların akış şeması

### 3- İstatistiksel yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (minimum:maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi, grupların karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için

SPSS Statistics Version 26.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde tip-  
I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda 19 hastanın kayıtları incelenmiştir. Hastaların 11'i (%57,9) kadın, 8'i (%42,1) erkekti. On üç hasta PTK, 5 hasta FTK ve 1 hasta az diferansiye tiroid karsinomu tanısı almıştı. İki hastada tanı anında RAI tutulumu yoktu, 17 hastada ise sonradan RAI direnci gelişmişti. RAI medyan dozu 350 mCi (0:950) olarak bulundu. Sorafenib başlangıcında ortalama yaş 56,5±2,6 yıl olarak bulundu. Tanı anından sorafenib kullanımına kadar geçen ortalama süre 99,1±18,4 ay kadardı. Sekiz (%42,1) hasta sorafenib kullanmadan önce konvansiyonel kemoterapi almıştı. Sorafenib hastalara 800 mg/gün (2x400mg) olarak başlanılmıştı. Yan etki nedeniyle 8 (%42,1) hastada doz redüksiyonu yapılmıştı. Ortalama sorafenib idame dozu 663±40 mg/gün olarak bulundu. **Tablo-9'da** hastaların demografik ve klinik bilgileri verildi.

**Tablo-9:** Hastaların demografik ve klinik bilgileri

Yaş (yıl)	56,5±2,6
Cinsiyet	
Kadın	11(57,9)
Erkek	8(42,1)
Tanı	
Papiller tiroid karsinomu	13(68,4)
Foliküler tiroid karsinomu	5(26,3)
Az diferansiye tiroid karsinomu	1(5,3)
Toplam RAI dozu (mCi)	350(0:950)
İlk tanıdan sorafenibe kadar geçen süre (Ay)	99,1±18,4
Anti-Tg (IU/mL)	
Negatif	18(94,7)
Pozitif	1(5,3)



Sorafenib başlangıç anındaki Tg (ng/mL)	454(3,3:13613)
Sorafenib 6. ay Tg (ng/mL)	184(4,1:18002)
İlk seçim tedavi	
Kemoterapi	8(42,1)
Sorafenib	11(57,9)
Sorafenib idame dozu (mg)	663±40
Doz redüksiyonu	
Yapılmadı	11(57,9)
Yapıldı	8(42,1)

*Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (min:max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.  
Tg: Tiroglobulin Anti-Tg: Anti Tiroglobulin, RAI: Radyo aktif iyot, mg: Miligram ng: Nanogram mL: Mililitre  
IU: İnternasyonal Unit*

Sorafenib başlangıcında akciğer metastaz oranı %84,0, kemik metastaz oranı %36,7, lenf nodu metastaz oranı %26,3, boyun metastaz oranı %10,5, kranial metastaz oranı %5,3 olarak bulundu. **Tablo-10'da** hastaların metastatik bölge oranları verilmiştir.

**Tablo-10:** Metastatik bölge oranları

Metastaz Yerleri	N (%)
Akciğer	16(84,2)
Kemik	7(36,8)
Lenf Nodu	5(26,3)
Boyun	2(10,5)
Kraniyel	1(5,3)

Sorafenib başlandıktan sonra hastaların %63,2'sinde yan etki gelişti. Altı (%31,6) hastada el ayak sendromu, 3 (%15,8) hastada deri döküntüsü, 1 (%5,3) hastada bulantı kusma, 1 (%5,3) hastada periferik nöropati ve 1 (%5,3) hastada hemoptizi gelişmişti. Yan etkiler çoğunlukla grade 1-2 seviyesindeydi. Yan etkilerin %66,7'si ilk 1 ayda ortaya çıkmıştı. Bir hastada 9. ayda hemoptizi gelişmesi nedeniyle ilaç kesilmişti. Çalışmaya dahil edilmeyen 5 hastada da ilaç başlangıcında bulantı kusma nedeniyle ilacı kullanamamışlardı. **Tablo-11'de** ilaç yan etkileri ile ilgili bulgular verilmiştir.

**Tablo-11:** İlaç yan etkileri ile ilgili bulgular

Yan Etki	N (%)
Gelişmedi	7(36,8)
Gelişti	12(63,2)
<b>Yan Etkiler</b>	
El-Ayak deri reaksiyonu	6(31,6)
Döküntü	3(15,8)
Bulantı-Kusma	1(5,3)
Nöropati	1(5,3)
Hemoptizi	1(5,3)
<b>Yan etki gelişme ayı</b>	
1.Ay	8(66,7)
2.Ay	1(8,3)
6.Ay	1(8,3)
7.Ay	1(8,3)
9.Ay	1(8,3)

Tedavi sonrası 6. ayda yanıt değerlendirildiğinde tam yanıtli hastanın olmadığı görüldü. Üç (%15,8) hastanın parsiyel yanıtli, 13 (%68,4) hastanın stabil hastalık olarak kaldığı ve 3 (15,8) hastada ise progresyon geliştiği görüldü. Objektif cevap oranı %15,8, hastalık kontrol oranı %84,2 olarak bulundu. **Tablo-12'de** sorafenib sonrası 6. ayda hastalık yanıt oranları verilmiştir.

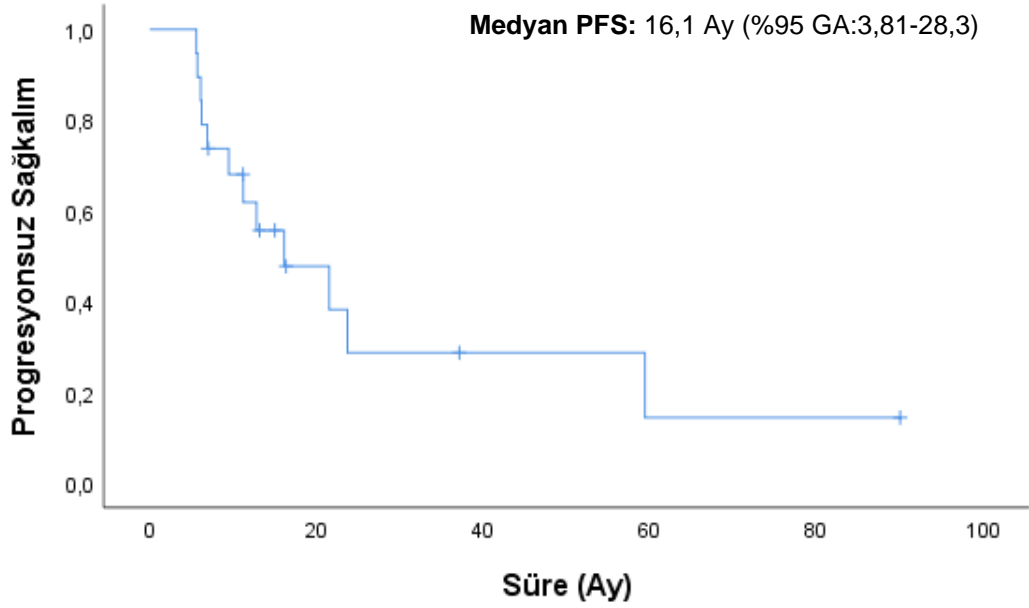
**Tablo-12:** Sorafenib sonrası 6. ay hastalık yanıt oranları

6. Ay Yanıt	N=19	(%)
Tam yanıt	0	0
Parsiyel yanıt	3	15,8
Stabil hastalık	13	68,4
Progresf hastalık	3	15,8
Objektif cevap oranı (PY+SH)	3	15,8
Hastalık kontrol oranı (TY+PY+SH)	16	84,2

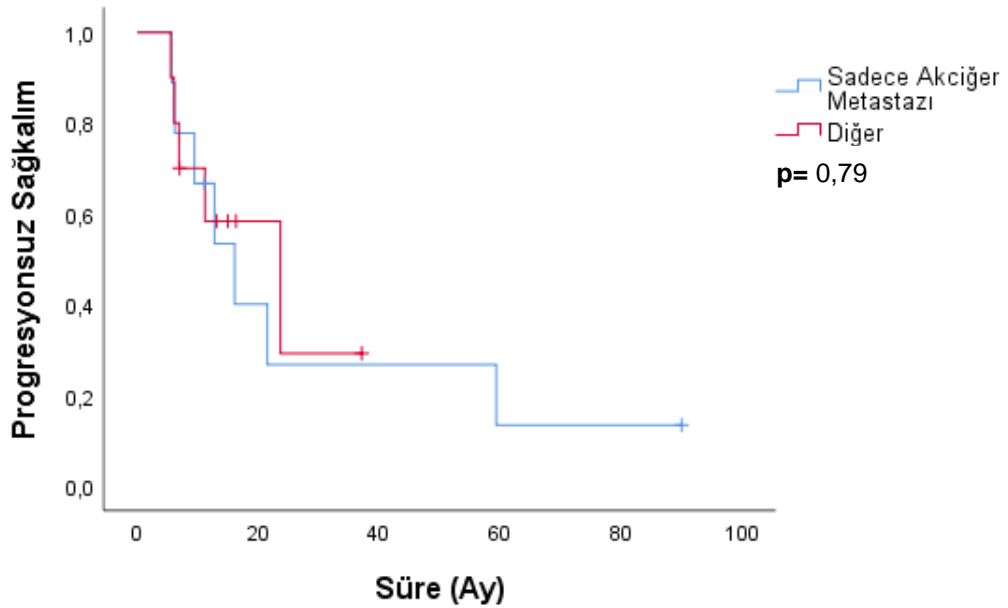
*TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık*

Medyan PFS 16,1 ay (%95 güven aralığı (GA): 3,81-28,3) olarak bulundu. Sadece akciğer metastazı olan grup ve diğerleri karşılaştırıldığında PFS açısından fark bulunmadı ( $p=0,79$ ). PTK ve FTK

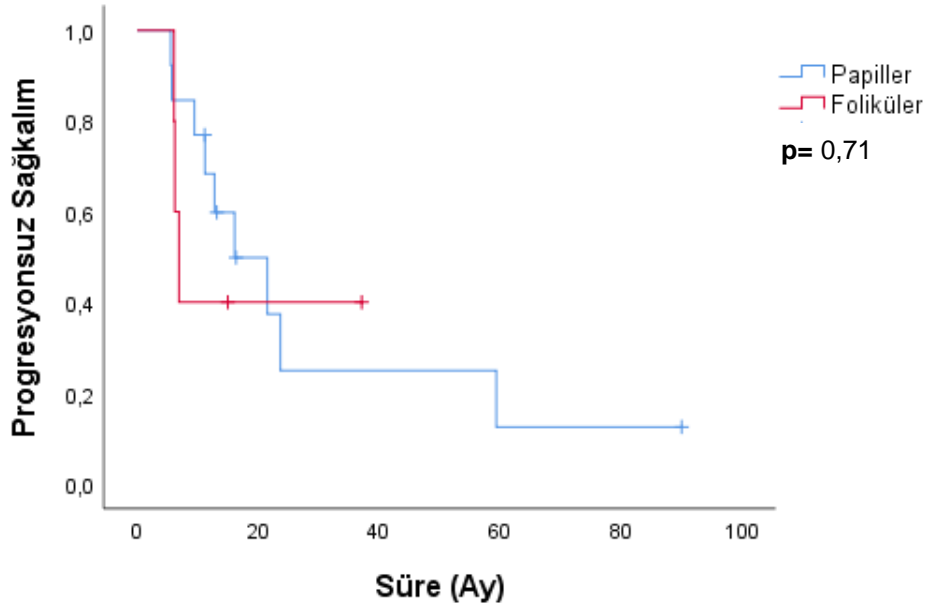
arasında, 55 yaşından büyük ve küçükler arasında, cinsiyetler arasında, sorafenib başlangıcına göre 6. ayda Tg seviyesinde artma ve azalma olan gruplar ve sorafenib idame dozuna göre karşılaştırıldığında PFS açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,71$ ,  $p=0,57$ ,  $p=0,16$ ,  $p=0,082$ ,  $p=0,77$ ). **Şekil 3-9'da** PFS bilgileri verilmiştir.



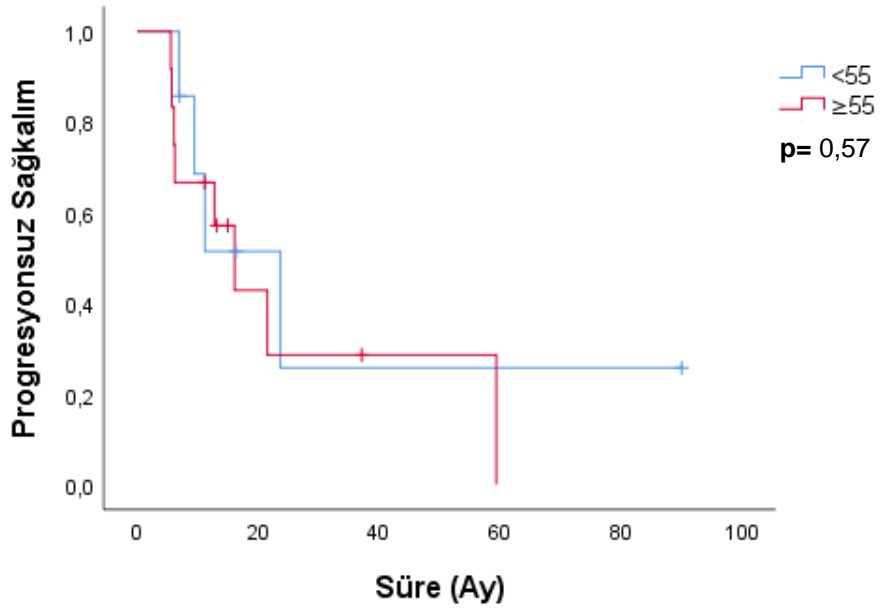
**Şekil-3:** Tüm hastalarda PFS



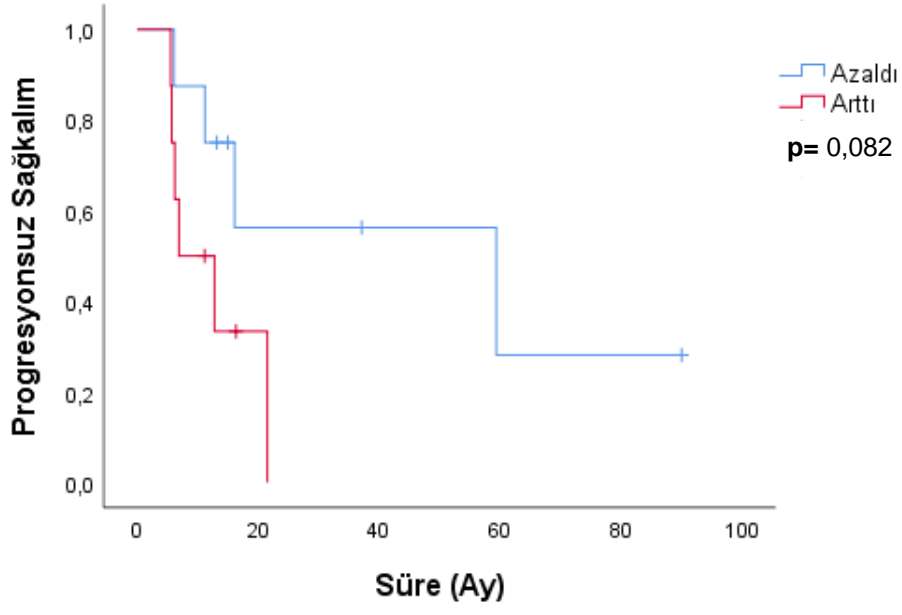
**Şekil-4:** Sadece akciğer metastazı olan ve diğerleri arasında PFS farkı



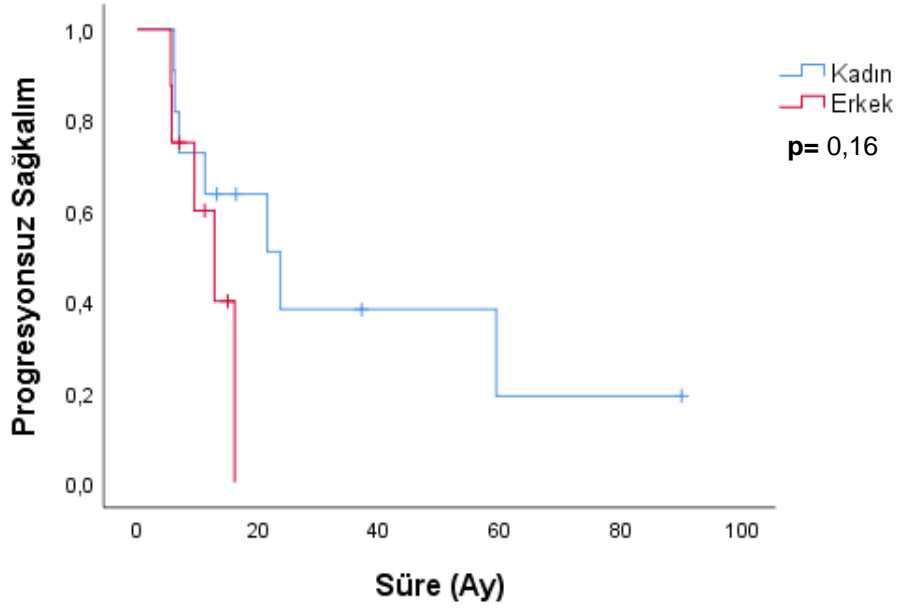
Şekil-5: Papiller tiroid kanseri ve folliküler tiroid kanseri arasında PFS farkı



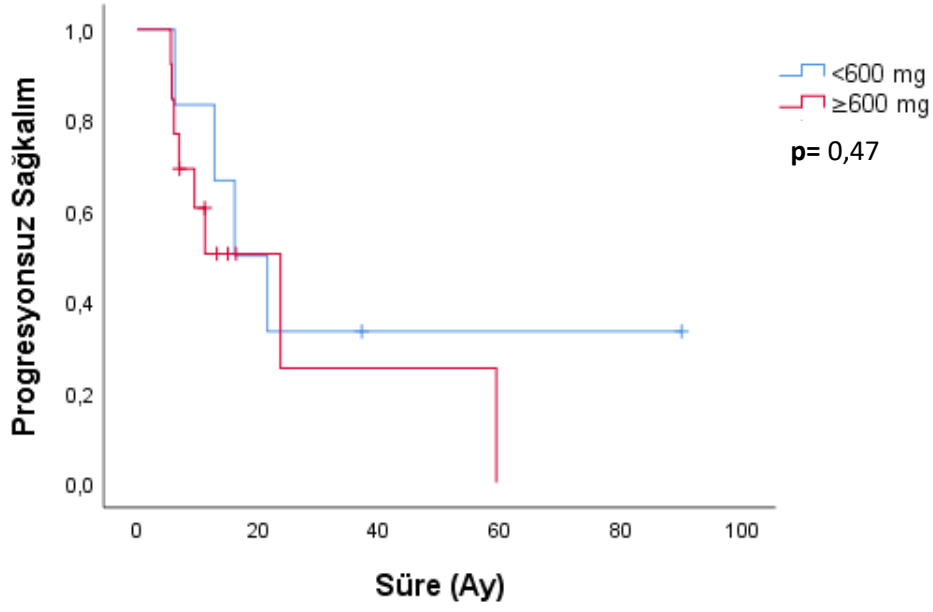
Şekil-6: Yaşa göre PFS farkı



Şekil-7: Sorafenib başlangıcına göre Tg miktarı PFS farkı

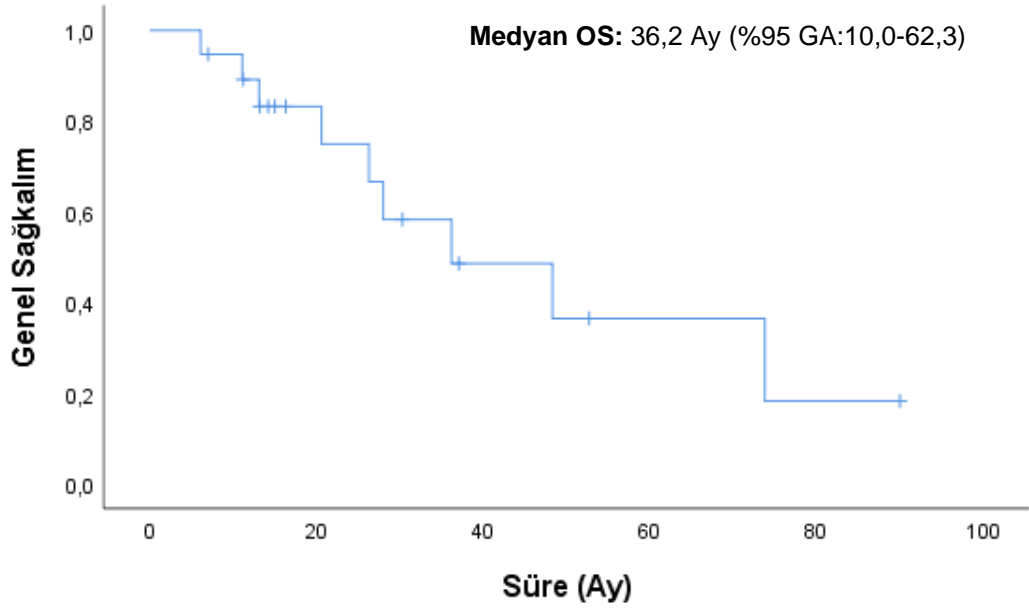


Şekil-8: Cinsiyete göre PFS farkı



**Şekil-9:** Sorafenib idame dozuna göre PFS farkı

Medyan OS 36,2 ay (%95 GA:10,0-62,3) olarak bulundu. Alt gruplar arasında fark saptanmadı. **Şekil-10'da** genel sağkalım grafiği verilmiştir.



**Şekil-10:** Tüm hastalarda genel sağkalım (OS)

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Diferansiye tiroid kanserleri çok iyi bir prognoza sahip olmakla birlikte RAI direnci gelişen grupta sağkalım süreleri hızlı bir şekilde düşmektedir. Yeni geliştirilen tedavilerin genel sağkalım süreleri üzerine net etkileri kanıtlanmış olmasa da progresyonsuz sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (45). Çalışmamızda 19 sorafenib kullanan RAI-DTK tanılı hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sorafenibe başlama yaşı ortalama 56,5 olarak bulundu. Hastaların %57,9'u kadındı. On üç (%68,4) hasta PTK, 5 hasta (%26,3) FTK ve 1 (%5,3) hasta az diferansiye tiroid kanseri tanısı almıştı. Hastaların %84,2'sinde akciğer metastazı, %36,8'inde kemik metastazı ve %26,3'ünde lenf nodu metastazı mevcuttu. DECISION çalışmasında akciğer metastaz oranı %86,0, kemik metastaz oranı %27,5 ve lenf nodu metastaz oranı %54,4 olarak bulunmuştur (45). Lin ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise akciğer metastaz oranı %80,6, kemik metastaz oranı %38,6 ve lenf nodu metastaz oranı %61,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan metastatik bölge oranları literatürle benzer olarak bulunmuştur.

Sorafenib iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmamızda sorafenib sonrası 12 (%63,2) hastada yan etki gelişmişti. Genellikle grade 1-2 seviyesindeydi. En sık görülen yan etkiler el-ayak sendromu (%31,6) ve döküntü (%15,8) olarak bulundu. Yan etkiler en sık 1. ay da ortaya çıkmıştı. DECISION çalışmasında hastaların %98'inde yan etki görülmüştü. En sık görülen yan etkiler el-ayak sendromu (%76,3), diyare (%68,6), saç dökülmesi (%67,1) ve döküntü (%50,2) olarak bulunmuştu (45). Yekedüz ve ark.'larının Ankara'da yaptıkları ve 19 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada yan etki oranı %45 bulunmuştur (48). Çalışmamızda DECISION çalışmasına göre daha az ve Yekedüz ve ark.'larının çalışmasına

göre yakın oranlarda yan etki görülmesinin nedeninin popülasyon farkı olabileceği düşünöldü.

Sorafenib sonrası 6. ayda hastalık yanıtları değeriendirildiğinde tam yanıtli hasta yoktu. Parsiyel yanıt oranı %15,8, stabil hastalık oranı %68,4 ve progresyon görölen hastalık oranı %15,8 olarak bulundu. Objektif cevap oranı (TY + PY) %15,8, hastalık kontrol oranı (TY + PY + SH) %84,2 olarak bulundu. DECISION çalışmasında objektif cevap oranı %12,2 ve stabil hastalık oranı %41,8 olarak bulunmuştur (45). Oh ve ark.'larının Kore'de yaptıkları çok merkezli ve 98 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada hastalık kontrol oranı %67 olarak bulunmuştur (47). Yekedüz ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise hastalık kontrol oranı %68 olarak bulunmuştur. Çalışmamız dahil 4 çalışmada da tam yanıtli hasta yoktu. Diğer çalışmalarda hastaların yaşı 63 civarında iken bizim çalışmamızda 56 civarındaydı. Çalışmamızda hastalık kontrol oranının daha yüksek olmasının nedenleri arasında ilaca daha erken yaşta başlanması olabilir.

Literatüre bakıldığında RAIR-DTK hastalarında sorafenib sonrası medyan PFS'de artış olduğu görölmektedir. Faz III DECISION çalışmasında sorafenib ve plasebo gruplarında medyan PFS karşılaştırılmış ve sorafenib üstün bulunmuştur (sırasıyla 10,8 ve 5,8 ay,  $p < 0,0001$ ). Mutasyon durumundan bağımsız olarak tüm genetik ve klinik alt gruplarda PFS'yi arttırdığı gösterilmiştir (45). Kim ve ark.'larının Kore'de yaptıkları çok merkezli bir çalışmada medyan PFS 9,7 ay olarak bulunmuştur (46). Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmadan 2 sene sonra aynı hasta grubunun sorafenib sonrası lenvatinib etkinliğinin değeriendirildiği retrospektif çalışmada Oh ve ark.'ları medyan PFS'yi 13,5 ay olarak bulmuştur (47). Çalışmamızda ise medyan PFS 16,1 ay bulunmuş olup literatüre göre biraz daha uzundur. Kore'de yapılan aynı hasta grubunun değeriendirildiği çalışmalarda medyan PFS'nin 9,7 aydan 13,5 aya çıkması hastaların takip süresi uzadıkça medyan PFS'nin de artabileceğini göstermektedir. Uzun süreli takiplerin olması bizlere daha kesin bilgiler verecektir.



Çalışmamızda bazı gruplar arasında PFS açısından fark olup olmadığına bakıldı. Sadece akciğer metastazı olan grup ve diğerleri arasında, PTK ve FTK arasında, 55 yaşından büyük ve küçükler arasında, cinsiyetler arasında ve sorafenib başlangıcına göre 6. ayda Tg seviyesinde artma ve azalma olan gruplar ve sorafenib idame dozuna göre karşılaştırıldığında PFS açısından anlamlı fark bulunmadı. Lin ve ark.'larının yaptığı çalışmada sorafenib idame dozunun 600 mg ve üzerinde dozlarda kullanmanın PFS'ye olumlu etki yaptığı bulunmuştur (49). Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmada sadece akciğer metastazı olması, sorafenib idame dozunun 600 mg ve üstü olmasının ve Tg düzeyinin %60'dan fazla azalmasının PFS üzerine olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur (46). DECISION çalışmasında ise sorafenibin alt gruplar arasında ayrı ayrı PFS analizi yapılmamış olup tüm gruplarda PFS'yi arttırdığı gösterilmiştir (45). Bizim çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu sorafenibi 600 mg ve üzerinde kullanıyordu. Diğer çalışmalara göre ilaca daha erken yaşta başlanmıştı. Çalışmamızda PFS açısından gruplar arasında fark bulunamamasının nedenleri arasında uygun doz sorafenib kullanımı, daha erken yaşta ilaca başlama ve ilacın farklı popülasyonlarda farklı farmakodinamiğe sahip olabileceği düşünüldü.

RAIR-DTK'lı hastaların medyan OS'u 2,5 yıl ile 3,5 yıl arasında değişmektedir (50). Çalışmamızda medyan OS 36,2 ay olarak bulunmuş ve çeşitli gruplar arasında fark saptanmamıştır. DECISION çalışmasında medyan OS'a ulaşamamıştır fakat sorafenib ve plasebo grupları arasında fark saptanmamıştır (45). Oh ve ark.'larının yaptığı çalışmada medyan OS 41,5 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %33'ü progresyon sonrası lenvatinib kullanmıştır (47). Yekedüz ve ark.'larının yaptığı çalışmada da medyan OS 41,5 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise hastaların %15'i progresyon sonrası lenvatinib kullanmıştır (48). TKI kullanımının OS üzerine fayda sağlayıp sağlamadığına bu sonuçlarla karar vermek zordur. TKI'lar ile daha iyi sağkalımı göstermek için daha fazla hasta sayısı ile daha uzun takiplerin incelenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Retrospektif olarak yapılması, bazı bilgilerin hasta dosyasında eksik olması, RAI-R-DTK'nın az görülmesi nedeniyle fazla miktarda hasta olmaması bu kısıtlılıklar arasında gösterilebilir.

Sonuç olarak DTK yavaş seyirli ve iyi bir prognoza sahiptir. Nadir de olsa RAI direnci geliştirerek daha agresif bir forma dönüşebilmektedir. Yeni geliştirilen ve geliştirilmeye devam edilen ilaçlar hastalık seyrini olumlu yönde etkilemektedir. Çalışmamızda sorafenibin yan etkileri olsa da tolere edilebilen bir ilaç olduğu, uygun dozda ve düzenli kullanıldığında PFS üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. The Global Cancer Observatory. Global Burden of Cancer Study (Globocan) 2020. 2020;19–20.
2. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(4):225-234.
3. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet.* 2016;388(10061):2783–95.
4. Li M, Maso LD, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):468–70.
5. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184–99.
6. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:1–10.
7. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):1–22.
8. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892–9.
9. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(3):176–88.
10. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *Am J Roentgenol.* 2020:1–7.
11. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):1–19.
12. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):562–77.
13. Blair HA, Plosker GL. Sorafenib: a review of its use in patients with radioactive iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Target Oncol.* 2015;10(1):171–8.
14. Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):225–34.

15. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409–36.
16. Türkyılmaz M, Öztürk M, Dündar S, et al. TÜRKİYE Kanser İstatistikleri 2017. 2021;1–65.
17. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Vol. 33, *Endocrine Pathology.* Springer US; 2022. 27–63 p.
18. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(7):3112–28.
19. Bolin J. Thyroid Follicular Epithelial Cell-Derived Cancer: New Approaches and Treatment Strategies. *J Nucl Med Technol.* 2021;49(3):199–208.
20. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel).* 2020;13(1):26.
21. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid.* 2019;29(3):311–21.
22. Ospina NS, Papaleontiou M. Thyroid Nodule Evaluation and Management in Older Adults: A Review of Practical Considerations for Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2021;27(3):261–8.
23. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):2869–83.
24. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020. 1–245 s.
25. Kant R, Carolina S. Thyroid Nodules: Advances in Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;102(5):298-304.
26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.
27. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer.* 2021;149(5):984–92.
28. Baloch Z, LiVolsi VA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. *Diagn Cytopathol.* 2020;48(10):862–6.
29. Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, Misiakos E, Karatzas T. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or

- isthmusectomy? *Am J Surg.* 2018;216(1):135–9.
30. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer — recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(11):670–83.
  31. Manzardo OA, Cellini M, Indirli R, et al. TNM 8th edition in thyroid cancer staging: Is there an improvement in predicting recurrence? *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):325–36.
  32. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American joint committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): What changed and why? *Thyroid.* 2017;27(6):751–6.
  33. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046.
  34. Klain M, Nappi C, Zampella E, et al. Ablation rate after radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate or high risk of recurrence: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4437–44.
  35. Choudhury PS, Gupta M. Theranostics and precision medicine special feature: Review Article Differentiated thyroid cancer theranostics : radioiodine and beyond. *Br J Radiol.* 2018;91(0136):1–11.
  36. Abe K, Ishizaki U, Ono T, et al. Low-dose radioiodine therapy for patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med [Internet].* 2020;34(2):144–51.
  37. Verburg FA, Hänscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(3):279–90.
  38. Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab.* 2019;34(3):215–25.
  39. Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:1–14.
  40. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021;11(13):6251–77.
  41. White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Discov.*

2015;10(4):427-439.

42. Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, et al. Sorafenib and thyroid cancer. *BioDrugs*. 2013;27(6):615–28.
43. Krajewska J, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B. Sorafenib for the treatment of thyroid cancer: An updated review. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):573–83.
44. Zygulska AL, Krzemieniecki K, Sowa-Staszczak A. The use of sorafenib in the thyroid cancer. *Eur Endocrinol*. 2013;9(1):28–31.
45. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319–28.
46. Kim M, Kim TH, Shin DY, et al. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid*. 2018;28(3):340–8.
47. Oh HS, Shin DY, Kim M, et al. Extended real-world observation of patients treated with sorafenib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma and impact of lenvatinib salvage treatment: A Korean multicenter study. *Thyroid*. 2019;29(12):1804–10.
48. Yekedüz E, Köksoy EB, Çay Şenler F, et al. Sorafenib in Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-life Data with Long-term Experience. *J Ankara Univ Fac Med*. 2022;75(1):103–6.
49. Lin CY, Chang JS, Huang SM, et al. Experience of sorafenib treatment in differentiated thyroid cancer from Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1):189–95.
50. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):267–79.

## TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Özen Öz Gül hocama, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta başhekimimiz Prof. Dr. Rıdvan Ali ve ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alparslan Ersoy olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Başasistanlık süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Dr. Bahar Dakiki Korucu ve Dr. Seray Türe Aydın'a

Asistanlık eğitimim süresince her türlü zorluk ve sıkıntı karşısında desteklerini esirgemeyen, hüzünlerimi ve mutluluklarımı paylaştığım, birer iş arkadaşından öte dostlarım Dr. Zeki Burak Yanaşma, Dr. Neslihan Hazel Saydam, Dr. Kübra Bahar Baykan, Dr. Emine Selcan Özçelik, Dr. Öznur Coşar, Dr. Naciye Kahya ve Dr. Şeyma Esanbuğa'ya,

Tıp eğitimini almış olduğum, hekimliği öğrendiğim Gazi Üniversitesi bünyesindeki üzerimde emekleri olan hocalarıma, burada isimlerini teker teker sayamadığım Uludağ Dahiliye ailesinin mensubu olan tüm asistan arkadaşlarıma, meslektaşlarıma, rotasyonlarım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Canım eşim Yasemin Deniz Duran'a,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdülkerim DURAN

Bursa, 2022

## ÖZGEÇMİŞ

30 Haziran 1994'de Burdur'un Bucak ilçesinde doğdum. Liseyi Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi'nde okudum ve 2012 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp (Türkçe) bölümüne başladım ve 2018 yılında mezun oldum. Eylül 2018 ile Kasım 2018 arasında Bucak İlçe Hastanesi Acil Servisi'nde zorunlu hizmet görevimi sürdürürken 30 Kasım 2018'de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.