

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK,
HİSTOPATOLOJİK VE ULTRASONOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgür DEĞER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER**

ISPARTA - 2011

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK,
HİSTOPATOLOJİK VE ULTRASONOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özgür DEĞER

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER**

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Danışma Kurulu tarafından 03.11.2011 tarih ve 26 sayılı toplantının 03 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda bana her türlü desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Numan TAMER başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Prof. Dr. Cem KOÇKAR, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR, Prof. Dr. Mehmet İşler, Prof. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN, Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Banu Kale KÖROĞLU, Yrd. Doç. Dr. Murat KOÇER ve Patoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Metin ÇİRİŞ'e, Uz. Dr. İsmail Hakkı ERSOY ile eşine, projemi destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimine, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum TÜM ASİSTAN ARKADAŞLARIMA ve ayrıca çalışmalarım sırasında manevi desteğiyle hep yanımda olan, nişanlım Deniz MADEN'e derin saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Özgür DEĞER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi	2
2.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi	3
2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi	4
2.1.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi	4
2.2. Tiroid Kanseri.....	6
2.2.1. Tiroid Onkogenezi ve Tümör Gelişimi.....	6
2.2.2. Growth Faktörler ve Eicosanoidler gibi Tiroid Tümör Progresyon Faktörleri ve Anjiogenezis Promotorlarının Rolü	6
2.2.3. Ekstraselüler Ligandlardaki Sinyal Reseptör Defektleri	7
2.2.3.1. Tirozin Kinaz Reseptör Defektleri	7
2.2.3.2. RAS Onkogenleri	7
2.2.3.3. BRAF	8
2.2.3.4. Radyasyon ile İndüklenen Tiroid Kanseri.....	9
2.3. Tiroid Kanserlerinin Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri.....	9
2.3.1. Etioloji ve Risk Faktörleri	10
2.3.2. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi	10
2.3.3. Diferansiye Tiroid Karsinomları	11
2.3.4. Tiroid Kanserlerinin Tedavisi	14
3. MATERYAL ve METOD.....	17
3.1. Materyal	17
3.1.1. Metod	17
3.1.2. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özellikleri. 19	

4.2. Papiller ve Folliküler Karsinomlu Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özelliklerinin Karşılaştırılması	24
4.3. Medüller ve Anaplastik Karsinomlu Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özelliklerinin Karşılaştırılması	29
4.4. Gruplar Arasındaki Verilerin Ortalamalarının, Anlamlık Açısından Student-t Testi ile Değerlendirilmesi.....	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	40
ÖZET.....	41
ABSTRACT	42
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATP	Adenozin trifosfat
ATK	Anaplastik tiroid karsinom
CCV	Kolumnar cell varyant
cm	Santimetre
DCV	Diffüz sklerozan varyant
DIT	Diiyodotirozin
dk	Dakika
dl	Desilitre
FGF	Fibroblast growth faktör
FTK	Foliküler tiroid karsinom
gr	Gram
HCC	Hürthle cell karsinom
İC	İnsuler karsinom
İGF	İnsülin benzeri growth faktör
MIT	Monoiyodotirozin
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MTK	Medüller tiroid karsinom
ng	Nanogram
ÖMNG	Ötiroid multinodüler guatr
PAS	Periyodik asit schiff
pg	Pikogram
PTH	Parathormon
PTK	Papiller tiroid karsinom
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
TCV	Tall cell varyant
TİİAB	Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi
TMNG	Toksik multinodüler guatr

TRH	Tirotropin sekrete edici hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
μUI	Mikrointernasyonel ünite
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. TİİAB sonucunda elde edilebilecek tanı örnekleri.....	11
Tablo 2. Tiroid karsinomlarının histolojik sınıflandırması (WHO 2004).....	11
Tablo 3. Tiroid kanserlerinin TNM sınıflaması (AJCC 2002).....	15
Tablo 4. Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarının evrelemesi (AJCC 2002).....	15
Tablo 5. Tiroid medüller karsinomların evrelemesi (AJCC 2002).....	16
Tablo 6. Tiroid karsinomlu hastaların preoperatif klinik tanı özellikleri	20
Tablo 7. Tiroid karsinomlu hastaların TİİAB sonuçlarının histopatolojik özellikleri	20
Tablo 8. Hastaların postoperatif tanı özellikleri	21
Tablo 9. Tümörlerin postoperatif histolojik inceleme sonuçları	21
Tablo 10. Tümörlerin invazyon özellikleri.....	23
Tablo 11. Tiroid kanserli hastaların evrelemesi	23
Tablo 12. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi, tiroglobulin ve tümör boyutu özellikleri	24
Tablo 13. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların preoperatif TİİAB sonuçları	25
Tablo 14. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların preoperatif klinik tanıları.....	26
Tablo 15. Papiller karsinomlu hastaların invazyon özellikleri.....	27
Tablo 16. Folliküler karsinomlu hastaların invazyon özellikleri.....	27
Tablo 17. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi, tiroglobulin ve tümör boyutu özellikleri	29
Tablo 18. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların preoperatif TİİAB sonuçları	30
Tablo 19. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların invazyon özellikleri.....	31
Tablo 20. Grup 1 ve 2 arasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin görünümü	3
Şekil 2. Tiroid tümörogenezinde genetik olaylar.....	8

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Foliküler epitelyal hücrelerden köken alan tiroid kanseri, sık görülen bir endokrin malignitedir ve insidansı dünyanın birçok yerinde giderek artmaktadır (1, 2). Major histolojik tipleri papiller, folliküler ve anaplastik kanserdir. Papiller tiroid karsinomu (PTK), bunlar arasında %80-90 oranında görülür (3).

Tiroid kanseri, tüm endokrin kanserlerin yaklaşık %94,5'ini oluşturur ve endokrin kanserlerden ölümlerin %65,9'unun nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser istatistiklerine dayandırıldığında, 2007 yılından itibaren tanı alan 33,550 yeni tiroid kanseri vakasının toplam 1530'u hastalıktan dolayı ölmüştür (4). Papiller ve folliküler tiroid karsinomların her ikisi de kadınlarda 2,5 kat sık görülür (5). Genel olarak, tüm popülasyondaki tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10 kadarında malignite ihtimali bulunmaktadır. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalan hastalarda gelişen nodüllerin %33-37 kadar malignite taşıma ihtimali vardır (6).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılan hastaların sonuçlarına bakıldığında; yaklaşık %70 benign (%53-90), %4 malign (%1-10), %10 şüpheli veya belirsiz (%5-23) ve %17'lik kısımda yetersiz örnek olarak (%15-20) saptanmaktadır (7).

Foliküler tiroid karsinomu (FTK), tiroid malignitelerinin %5-10 kadarlık kısmını oluşturan bir malignitedir (8).

Orta diferansiye tiroid tümörlerinden kabul edilen grupta; Hürthle cell (onkositik, oksifilik) karsinoma (HCC), Tall cell varyant (TCV), Kolumnar cell varyant (CCV), Diffüz sklerozan varyant (DCV) ve İnsular karsinoma (IC) yer almakta ve tüm tiroid kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadırlar (9).

Tüm bu verilere dayanarak çalışmamızda; Isparta ili ve çevresinden gelen, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi endokrinoloji polikliniğine başvuran ve endokrinoloji polikliniği ile patoloji laboratuvarı tarafından tanı konulup takibi yapılan, tiroid kanserli hastaların demografik, histopatolojik ve klinik özelliklerine bakılarak, tiroid kanserlerinin etiolojisi, tanı ve tedavisi ile tedaviye alınan yanıt, malignite düşündüren klinik ve patolojik özelliklerin incelenmesi, prognostik özellikleri ve insidansı hakkında daha güncel veriler elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, adenohipofiz, paratiroid bezleri ve timus bezi gelişimine benzer şekilde farinkteki divertikulumdan gelişir. Dil kökündeki foramen cecum'dan köken alır ve orta hat boyunca aşağı doğru göç ederek, sonunda trakeanın her iki yanında lokalize olur. Bu göç tiroglossal kanal boyunca olur ve bu kalıntı, erişkinlerde mukus dolu kistlere (tiroglossal kanal kisti) neden olabilir (10).

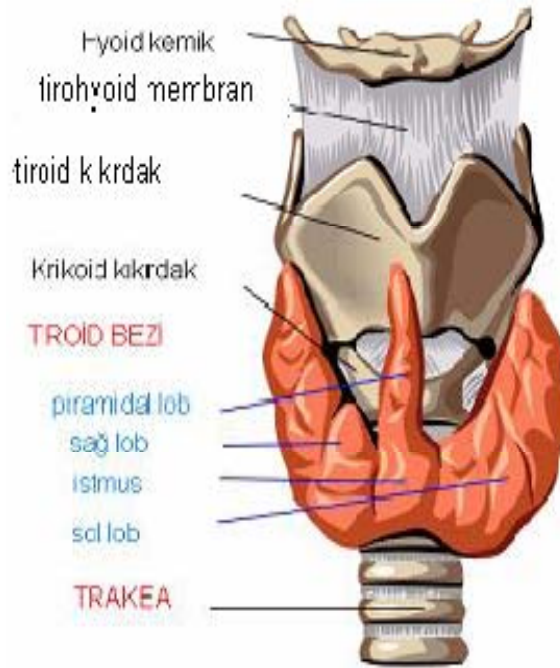
Tiroid bezi, trakeanın her iki yanındaki armuta benzer şekilli sağ ile sol lobdan ve bu lobları birbirine bağlayan isthmusdan oluşmakta ve bu şekil Yunan Kalkanı'na benzetilmektedir (Şekil 1) (10).

Her lob 4-5 cm boyunda, 2-3 cm eninde ve 2-4 cm kalınlığındadır. Tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halkanın arasında yerleşir, sağ ve sol loblar trakeayı kısmen önden çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası bulunur. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanır (11, 12).

Tiroid bezinin ağırlığı yetişkinlerde yaklaşık 15 gr kadardır (10). Toplumun yaklaşık %50'sinde piramidal lob olarak adlandırılan ve isthmusdan yukarıya doğru çıkan 3. bir lob bulunur (13). Piramidal lobun varlığı sintigrafik ve ultrasonografik yöntemlerle net bir şekilde ortaya konulamaz. Bu nedenle total tirodektomi sırasında, rezidü tiroid dokudan ayırmak için anterior servikal bölge dikkatlice incelenmelidir (13).

Tiroid bezinin kanlanması yaklaşık 5 ml/gr/dk şeklinde olup, beslenmesi süperior, inferior ve az bir kısmı da aksesuar tiroid arterden sağlanır (10). Bu arterlerin anatomik varyasyonlarına sık rastlanmaktadır (14).

Tiroidin venöz drenajı süperior ve orta tiroidal venlerle internal juguler vene olmakta, inferior tiroid ven ise pleksus yaparak sol brakiosefalik vene drene olmaktadır (15). Lenf drenajı derin servikal lenf nodlarına olmaktadır (15). İsthmusun üzerinde, trakeanın önünde palpe edilebilen lenf noduna 'Delphian Nodu' denir (16).



Şekil 1. Tiroid bezinin görünümü (www.fpnotebook.com/END43.htm)

Innervasyonu; üst ve orta servikal sempatik ganglionlardan gelen lifler ve vagus kaynaklı larengeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler aracılığıyla olur (17).

2.1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, embriyoda gelişmeye başlayan ilk endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra, primordiyal farinks tabanındaki median kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Bu kalınlaşma, kısa zaman içinde küçük primordiyal tiroid dış keseciğine dönüşür (18).

Tiroid bezi, 7. haftada nihai şeklini alır ve genellikle boyundaki son lokalizasyonuna yerleşmiş olur (18).

Tiroid gelişimindeki kritik dönem 7. haftanın sonuna kadar olan dönem olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu zamanda ortaya çıkar (17, 19).

Tiroid primordiyumu, endodermal hücreleri içeren solid dokudan oluşur. Bu hücrel birikim sonradan epitelyal kord ağının içine dağılır. Bu kord 10. haftada, küçük hücre gruplarına ayrılır. Her hücre kümesinin gelişmesiyle lümen şekillenir ve

lümenin etrafında tek kat halinde hücre tabakası gelişir. Fetal TSH ve tiroksin düzeyi 20. haftada artmaya başlar ve 35. haftada erişkindeki düzeyine ulaşır (18).

Tiroid folliküler hücreler her ne kadar ilk folliküler yapıyı oluşturmaya başlasa da bunun tamamlanması ancak 10 ila 12. haftalarda olur (20).

Memelilerde erişkin tiroid bezi iki farklı embriyolojik yapıda toplanmıştır. Bunlar, tiroid taslağı ve ultimobrankial cisimdir. Bu iki orijinin yansıması olarak, tiroid bezinde karışık hücre popülasyonu bulunur (21). Buna göre, tiroid folikül hücreleri tiroid taslağındaki endodermal hücrelerden gelişirken, C hücreleri ultimobrankial cisimde kolonize olan nöral krest hücrelerinden köken alır (22, 23).

2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi

İnce bağ dokusundan oluşan kapsül, tiroid bezini çepeçevre sarar. Kapsülden parankim içine giren septalar, parankimi kısmen düzensiz lob ve lobüllere ayırmış olur. Sekretuar foliküller, tiroid bezinin fonksiyonel ünitelerini meydana getirirler. Tiroid folikülleri, küresel kist benzeri bölümlerden oluşur ve bunun duvarındaki folliküler epitel tabaka, tek katlı kübik yada düşük kolumnar epitelten oluşur. Yaklaşık 0,2 ila 1,0 mm çapındaki yüzlerce-binlerce folikül, tiroid bezi dokusunun hemen hemen tamamını oluşturur. Folliküler hücrelerin apikal yüzeyleri kolloidle temas halindedir ve bazal yüzeyleri tipik bazal laminaya dayanmaktadır (24).

Tiroid bezi epiteli, iki tip epitelyum hücresi içermektedir. Bunlardan folliküler (esas hücreler); T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroid hormonlarının üretiminden sorumludur. Folikül hücreleri, apikal uçta tipik bağlantı kompleksleri ve kısa mikrovilluslar içermektedirler (24).

Parafoliküler hücreler (C hücreleri) ise, folliküler epitelin periferinde ve folikül bazal laminasının içinde bulunurlar. Bu hücreler folikül lümenine temas etmezler. Kalsiyum metabolizmasını regüle eden kalsitonin sekrete ederler (24).

2.1.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid hormon sekresyonunun tam olarak yokluğu durumunda, bazal metabolik hız normalin %40-50 kadar altına inerken, tiroid hormon sekresyonunun aşırı olması durumunda, bu hız normale göre %60-100 kadar artmaktadır. Tiroid

bezinden metabolik olarak aktif hormon salınımının %93'ü T4 iken, %7'si T3'dür. Ancak T4'ün neredeyse tamamı dokularda T3 haline dönüştürülür. Bu iki hormonun fonksiyonları, niteliksel olarak benzerdir fakat etkilerinin hızı ve gücü bakımından farklıdır. T3 hormonu, T4'e göre dört kat daha potentdir. Ancak T3 hormonunun kandaki miktarı azdır ve dolaşımda bulunma süresi T4'e göre çok kısadır (25).

Tiroid hormon sentezinin ilk evresi, tiroid bezi hücresi ve folikül içerisine kan dolaşımından iyodürün transportudur. İyodür, bazolateral membrandan tiroid follikül hücresi içine aktif transportla sodyum-iyodür taşıyıcı ile alınır. Bu sodyum-iyodür taşıyıcı sistemin fonksiyonu, sodyum-potasyum ATPase'in sağladığı elektrokimyasal farklılığa bağlıdır. Aktif iyodür transportu, sodyum-potasyum taşıyıcı sistem aracılığıyla olur ve iki sodyum iyonu ile bir iyodür iyonu hücre içine alınır. Bunun sonucunda tirozit içindeki iyodür miktarı plazmaya göre 40 kat artırılmış olur (20). Tiroid folikül hücresi bazal membranı, hücre içerisine iyodürü spesifik olarak pompalama yeteneğine sahiptir. Bu olaya 'iyodür tuzağı' ismi verilir. Normal bezde iyodür pompa konsantrasyonu kandan 30 kez iyodür alabilecek kadardır. Eğer bez maksimal aktiviteye ulaşırsa, bu konsantrasyon 250 kat kadar artabilir. Endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği, folikül içerisine tiroglobulin olarak adlandırılan büyük glikoprotein özellikte maddeyi sentez ve sekrete ederler (25).

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk ana basamak, iyodür iyonlarının okside formu olan iyota dönüşmeleridir. Her bir yeni oluşan iyot veya iyodür doğrudan tirozin aminoasitleriyle birleşebilme yeteneğindedir. İyodürün oksidasyonu, peroksidaz enzimi ve ona eşlik eden hidrojen peroksit ile hızlandırılmış olur. Peroksidaz sistemi bloke edildiğinde yada kalıtsal olarak hücrede bulunmaması durumunda, tiroid hormonu üretim hızı sıfıra düşer. İyotun, tiroglobulin molekülüne bağlanmasına 'organifikasyon' denir (25).

Tirozine ilk iyot eklenmesiyle monoiyodotirozin ve sonra diiyodotirozin oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi sonrasında, her tiroglobulin molekülü 30'dan fazla tiroksin molekülü ve birkaç triiyodotironin molekülü içerir. Bu şekilde, vücudun normal gereksinimlerini yeterince karşılayacak miktarda tiroid hormonu, foliküller içinde 2 ila 3 ay depolanır. Tiroglobulinin kendisi, dolaşıma ölçülebilir miktarlarda salınmaz. Tiroid hormon salınımı, şu süreci takip ederek oluşur; tiroid

folikül hücrelerinin apikal yüzeyinden çıkan psödopod uzantıları, küçük kolloid parçalarının etrafını sararak pinositik veziküller oluşturur ve bunlar hücrenin apeksinden içeri alınır. Lizozomlar hızlıca bu veziküllerle kaynaşarak dijestif enzimler içeren veziküllere dönüşür ve enzimler, lizozomlardaki kolloidle karıştırılmış olur. Multiple proteazlarla tiroglobulin molekülü parçalanarak, tiroksin ve triiyodotironin serbest hale gelir. Bu hormonlar tiroid hücre tabanından difüzyonla çevresel kapiller ağına girerler (25).

2.2. Tiroid Kanseri

2.2.1. Tiroid Onkogenezi ve Tümör Gelişimi

Benign ve malign tiroid neoplazmları klonal hücrelerden meydana gelirler (26-28). Bu, onların özellikle tek prekürsör hücreden köken aldığına işaret eder ve tümör gelişiminin başlangıç basamağında gelişen somatik mutasyonlar, genlerin yapısında değişime yol açarak hücrelerin proliferasyonuna neden olurlar. Tiroid tümörlerinin patogenezi tanımlanmış birçok gen bulunmaktadır. Hücre proliferasyonu ekstraselüler growth faktörlerle uyarılır, spesifik sinyal kaskadları birbiri ardı sıra izleyerek uyarılır ve sonuçta DNA sentezi ve hücre bölünmesine gereksinim duyulur. Moleküller, çok basamaklı growth sinyal yolunda tek başlarına davranırlar ve yapıları bozulduğunda onkogen gibi fonksiyon görürler. Ek olarak, fonksiyonunu kaybetmiş mutasyonlu genlerin kodladığı growth inhibitör proteinler, hücre siklus kontrol noktalarında veya hücre yaşamında tümörögenezise önemli katkıda bulunurlar (29).

2.2.2. Growth Faktörler ve Eicosanoidler gibi Tiroid Tümör Progresyon Faktörleri ve Anjiogenezi Promotorlarının Rolü

TSH'nın plazmadaki bolluğu, tiroid hücrelerinin mitotik hızını belirleyen en önemli faktördür (30). Yüksek TSH düzeyleri kuşkusuz birçok tiroid kanserinde, tiroid neoplazmlarının progresyonunu başlatmaktadır (29). Fibroblast growth faktör-1 ve 2 (FGF), tiroid folliküler hücreleri için mitojeniktir (31) ve multinodüler guatrda, benign ve malign tiroid neoplazmlarında aşırı eksprese olurlar (32-34). TSH'nın, insan tiroid hücrelerine tam mitojenik etki yapabilmesi için, ortamda

İnsülin like-growth faktör-1'in (İGF-1) bulunması gerekmektedir (35). İGF-1 ve İGF-2'nin her ikisi, insan tiroid kanserlerinde aşırı eksprese edilmektedir (36, 37). VEGF-A (vasküler endotelyal growth faktör), tiroid kanser hücrelerinde, benign tiroid tümörleri veya normal tiroid hücrelerine göre daha yüksek oranda eksprese edilmektedir (38-40). VEGF-C, primer olarak lenfanjiogenezisi stimüle eder, aynı zamanda tiroid kanserlerinde aşırı ekspresedir. Tiroid kanserleri, diğer epitelyal malignensiler gibi fazlaca siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu yapabilmekte, bu enzim araşidonik asitten prostanoid biyosentezinin başlangıç basamağını katalize etmektedir (41-44). Prostaglandin E2 (PGE2), anjiogenezisi çok güçlü stimüle eder. Son bulgulara göre, rat tiroid hücrelerinde Ret veya Ras mutasyonlarının ekspresyonuyla artan Mpges-1 ve COX-2'nin artan ekspresyonu aracılığıyla indüklenen PGE2 ürünleri artmakta ve böylece onkogenik tümör başlangıcı, prostoglandin sentez aktivasyonu ve tümör neovaskularizasyonu arasındaki bağlantı sağlanmaktadır (45).

2.2.3. Ekstraselüler Ligandlardaki Sinyal Reseptör Defektleri

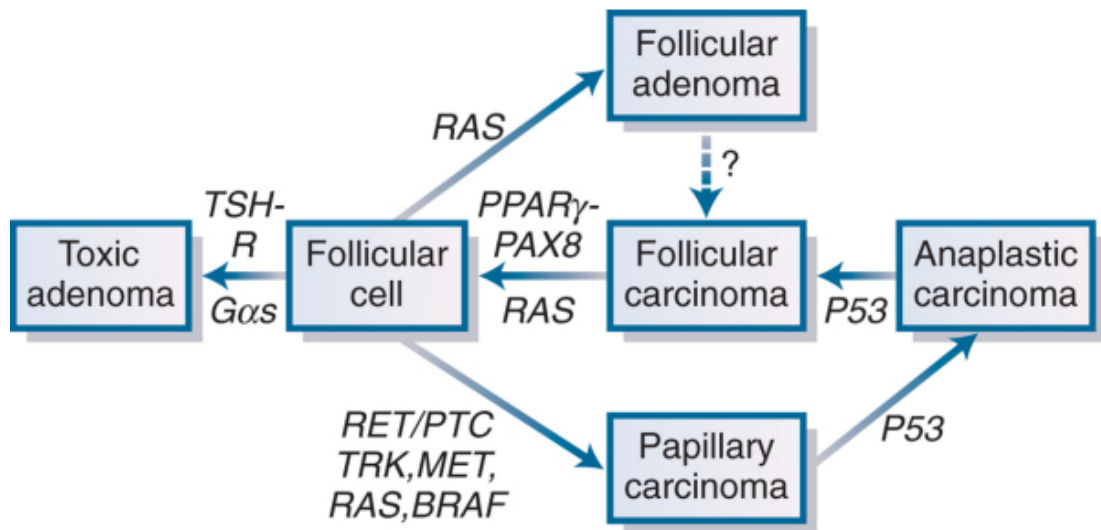
2.2.3.1. Tirozin Kinaz Reseptör Defektleri

PTK'nın patogenezinde RET/PTK onkogenlerinin ilişkisi dikkat çekicidir ve tirozin kinaz reseptörünün mutant formu RET'dir (46). RET proteini normalde tiroid folliküler hücrelerde bulunmaz. RET'in, kromozomal yeniden düzenlemeleri sonucunda, PTK'nın patogenezinde önemli paya sahip olduğuna inanılır (46). Yeniden düzenlemeye göre farklılıanan çeşitli formlar tanımlanmıştır; RET/PTC1 (47), RET/PTC2 (48) ve RET/PTC3 (49, 50). RET/PTC rearanjmanı, yetişkin popülasyondaki PTK'nın %5 ila %40'nda bulunur (46). Çernobil'den kaynaklanan radyasyonun tetiklediği pediatrik tiroid kanserlerinde RET/PTC3 yeniden düzenlemeleri sık görülür (51).

2.2.3.2. RAS Onkogenleri

Kanser patogenezinde üç RAS geni belirgindir; H-RAS, K-RAS ve N-RAS. RAS'ın aktivasyonu, mitojen ile aktive olan protein (MAP) kinazların aktivasyonuna yol açar. MAP kinaz aktivitesi, üç kinazın sıralı aktivasyonu aracılığıyla regüle

edilir. Ekstraselüler sinyal ilişkili kinazlar (ERK'ler) işe karıştığında, Raf ve MEK kinazların ardışık aktivasyonlarını da içerir (Şekil 2). Her üç RAS onkogeninde mutasyonlar, tiroid neoplazmlarında bildirilmiştir (prevalans: N-RAS > H-RAS > K-RAS) (52). RAS mutasyonları hem folliküler adenomalarda hem de karsinomalarda oldukça yaygındır, ancak karsinomalarda daha yaygın bir şekilde görülür (53-55). Bunun yanında, papiller karsinomların az bir kısmında bulunurlar (52, 56) ve özellikle folliküler varyant PTK'lerinde görülürler (57).



Şekil 2. Tiroid tümörogenezinde genetik olaylar (Management of malignant nodüler goiter, Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed.).

Nokta mutasyonlarla aktive olan RAS genleri, folliküler adenomlar ve folliküler karsinomalarda sıklıkla bulunurlar ve folliküler tümörogenezin erken olaylarında dikkat çekicidir. PPARG-PAX8 rearanjmanı, sadece folliküler tümörlerde bulunur. Transmembran reseptörlerin tirozin kinaz aktivitesiyle rearanjmanı (RET, TRK genleri) ve nokta mutasyonlarla aktive olmuş BRAF geni sadece PTK'larda bulunur. Nokta mutasyonlarla inaktive olan P53 geni sadece az diferansiye tümörlerde ve anaplastik karsinomlarda bulunur. G protein genlerinin subünitleri veya TSH reseptörünün nokta mutasyonu aracılığıyla siklik adenozin monofosfat yolunun aktivasyonu, hiperfonksiyone tiroid nodüllerinin oluşmasına yol açar (58).

2.2.3.3. BRAF

Memeli hücrelerinde serin-treonin kinaz Raf'ın, farklı dokularda ekspresyon gösteren üç izoformu bulunmaktadır: ARaf, BRaf ve CRaf veya Raf1 (59). BRAF'ın

benzer somatik mutasyonu, PTK'deki en yaygın genetik değişiklikdir ve vakaların yaklaşık %40'ında bulunur (60-67). BRAF^{T1796A} mutasyonları PTK'ne özgüdür ve aynı hücre tipinden köken alan iyi diferansiye folliküler neoplazmların diğer formlarında bulunmaz. PTK'de; anöploidi, heterozigosite kaybı ve mikrosatellit instabilitesi oranı düşüktür. Bu durum, tümör klonunun oldukça homojen kalacağını öngörmektedir ve bu olay kısmen de olsa, bu tip tiroid kanserlerinin mükemmel prognozunu ve tedaviye iyi cevap vermesini açıklar (68).

2.2.3.4. Radyasyon ile İndüklenen Tiroid Kanseri

Radyasyonun tiroid kanseri üzerine etkileri doza bağımlıdır (69, 70). Radyasyona maruz kalındığında yaş ne kadar küçükse, tiroid kanserinin rölatif riski o kadar artmıştır. Bu fenomen, Çernobil nükleer felaketi sonrasında artan pediatrik tiroid karsinomu vakaları ile açıkça ortaya konmuştur (71-73). Çernobil nükleer kazası sonrası ortaya çıkan tiroid kanserlerinin %95'inden fazlası papiller karsinomlardır. Radyasyonun, DNA iplik kırıklarına yol açtığı artık bilinmektedir ve dolayısıyla Çernobil nükleer kazası sonrasında radyasyona (74-76) veya benign hastalıkların tedavisi için eksternal radyasyona maruz kalan çocuklarda, RET/PTK yeniden düzenlenmelerinin prevalansının yüksek olması da bununla uyumludur (74, 75, 77).

2.3. Tiroid Kanserlerinin Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Tiroid kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen kanserler arasında hızlı bir artış göstermekte olup, son üç dekad içinde insidansında %240 artış görülmüştür. Bu durum bazı araştırmacılara göre çevresel radyasyonun artmasından dolayı olmakta, bazılarına göre de tanısal incelemelerdeki artıştan dolayı olmaktadır (1). Tüm endokrin kanserlerin yaklaşık %94,5'ini oluşturur ve endokrin kanserlerden ölümlerin %65,9'unun nedenidir. Kanser istatistiklerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılından itibaren tanı alan 33,550 yeni tiroid kanseri vakasının toplam 1530'u hastalıktan dolayı ölmüştür (4). PTK ve FTK'nin her ikisi de kadınlarda 2,5 kat sık görülür (5). Papiller ve folliküler karsinomların her ikisinde de tanı anındaki ortalama yaş kadınlarda, erkeklere göre daha erkendir ve her iki cinste de papiller karsinom, folliküler karsinoma göre daha erken yaşta görülme

eğilimindedir. PTK'da, tanı anındaki ortalama yaş kadınlarda 40 ile 41 arasında olup, erkeklerde ise 44 ile 45 arasındadır (78). FTK için tanı anındaki ortalama yaş, kadınlarda 48 ve erkeklerde ise 53'tür (78).

2.3.1. Etioloji ve Risk Faktörleri

Tiroid bezinin; çocukluk çağında radyasyona maruziyeti, ileri yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü, iyi diferansiye tiroid kanserlerinin insidansını artırdığı bilinen risk faktörlerindedir. Çocukluk çağında alınan radyasyondan sonraki latent periyod 3 ila 5 yıl olmakta ve radyasyona maruziyetten 40 yıl sonra bile risk artışında azalma olmamaktadır (79). Radyasyon maruziyeti haricindeki diğer etkenler ise; diyet, seks hormonları, çevresel etkenler ve genetik yatkınlık sayılabilir. Diyetteki iyot eksikliği veya guatrojenler olarak tanımlanan bitkisel gıdaların (kara lahana, turp, brokoli, karnabahar gibi) diyetle aşırı alımından kaynaklanan, TSH düzeyindeki artışa sekonder guatr dikkat çekmektedir. Kabuklu deniz ürünlerinin fazlaca tüketilmesiyle birlikte vücuda alınan aşırı miktarda iyot, İzlanda, Norveç ve Hawaii gibi bazı bölgelerde PTK riskinde artışa neden olmaktadır. Ancak, yeni elde edilen bilgiler balık tüketimindeki artışla, tiroid kanseri riskinde artış arasında ilişki saptanamadığı yönündedir (80). Epidemiyolojik çalışmalar, birinci derece akrabasında iyi diferansiye tiroid kanseri bulunan olgularda 4 ila 10 kat malignite riskinde artış olduğunu göstermiştir (81).

2.3.2. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Tiroid nodüllerinin, sadece çok az bir kısmında malignite saptanmaktadır. Genel olarak, tüm popülasyondaki tiroid nodüllerinin yaklaşık %5-10 kadarında malignite ihtimali olmaktadır. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalan hastalarda bulunan nodüllerin, %33-37 kadar malignite taşıma ihtimali vardır (6). Graves hastalığı bulunan bir kişide, tiroid bezinde nodül gelişmesi durumunda yüksek malignite riski vardır (5, 82). Tiroid nodüllerinde mikrokalsifikasyonların olması, düzensiz kenarlı olması ve noktasal intranodüler hipervaskülarize akımın olması maligniteyi destekler, ancak tanı koydurucu değildir (83). TİİAB'nun, sitolojik tanı doğruluğu %70 ile %97 arasında değişmektedir (7). TİİAB yapılan hastaların sonuçlarına bakıldığında; yaklaşık %70 benign (%53-90), %4 malign (%1-10), %10

şüpheli veya belirsiz (%5-23) ve %17'lik kısımda yetersiz örnek olarak (%15-20) saptanmaktadır (7). Yeterli örnek alındığı takdirde TİİAB sonucunda elde edilebilecek tanımlar, kategorilere ayrılarak Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. TİİAB sonucunda elde edilebilecek tanı örnekleri

<i>Benign</i>	<i>Şüpheli</i>	<i>Malign</i>
Akut süpüratif tiroidit	Foliküler neoplazm	Papiller karsinom
Subakut tiroidit	Hürthle cell neoplazm	Papiller karsinom-foliküler varyant
Hashimoto tiroiditi	Şüpheli Papiller karsinom	Medüller tiroid karsinomu
Nodüler guatr		Anaplastik karsinom
Adenomatoid nodül		Tiroid lenfoma
Kolloid nodül		Metastatik karsinom

(DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1669.)

2.3.3. Diferansiye Tiroid Karsinomları

Tiroid karsinomları, histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (84) ve AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) (85) tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmalardan modifiye edilerek tanımlanmış ve geçerli olan şekli Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Tiroid karsinomlarının histolojik sınıflandırması (WHO 2004)

Tiroid karsinomları	Diğer tiroid tümörleri
<ul style="list-style-type: none"> • Papiller karsinom • Foliküler karsinom • Az diferansiye karsinom • Andiferansiye (Anaplastik) karsinom • Squamöz hücreli karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Eozinofiliyle birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom • Müsinöz karsinom • Medüller karsinom • Miks medüller ve foliküler karsinom • Timus-benzeri diferansiyasyonla birlikte işçi hücreli tümör • Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratom • Primer lenfoma ve plazmositom • Ektopik timoma • Anjiosarkom • Düz kas tümörleri • Periferik sinir kılıfı tümörleri • Paraganglioma • Soliter fibröz tümör • Foliküler dendritik hücreli tümör • Langerhans hücreli histiyositozis • Sekonder tümörler

(World Health Organization Classification Of Tumors, Pathology And Genetics Of Tumors Of Endocrine Organs, Edited by Ronald A. Delellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp U. Heitz, Charis Eng, Lyon 2004)

En yaygın görülen tiroid kanseri tipi olan PTK, dünya çapındaki diferansiye tiroid kanserleri arasında %50 ila %90 oranında görülmektedir (86). PTK'da, tümör boyutu 1 cm'nin altında ise, WHO tarafından 'mikrokarsinom' olarak sınıflandırılmıştır (85-90). Tümör çapı çoğunlukla 1-4 cm arasında olup, uzun çapı ortalama 2-3 cm kadardır (86, 88). PTK, sıklıkla tek lobda multifokal bulunmakta ve %20-80 kadar hastada bilateral olmaktadır. Ekstratiroidal invazyon, primer cerrahi sırasında %15 oranında (%5-34) saptanmakta ve PTK vakalarının üçte biri ise lenfadenopati ile açığa çıkmaktadırlar (86, 88). Sadece %1-7 kadar hastada tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır (86, 88).

FTK, dünya üzerindeki endemik olmayan guatr sahalarında görülen ve tiroid malignitelerinin %5-10 kadarlık kısmını oluşturan bir malignitedir (8). Folliküler patern gösteren tiroid malignitelerinin çoğu, aslında papiller karsinomun folliküler varyantı olmakta ve PTK'lerinin biyolojik özelliklerini, doğal seyrini ve prognostik özelliklerini paylaşmaktadır (91). FTK; unifokal, ince kapsüllü olmakta ve kapsül ve/veya damar invazyonu görülmektedir. Birçok çalışmada tümör kapsüllüye ve vasküler invazyon yok ise prognozun mükemmel olduğu ve takiplerde hastaların %85-90 kadarının en az 10 yıl yaşadığı görülmektedir (91). Servikal lenf nodu metastazı, FTK'lerinde çok istisna olmakla birlikte, eğer görülürse tanıda; folliküler varyant PTK, onkositik karsinom ve az diferansiye karsinomların olma olasılığı dikkate alınmalıdır (85).

Orta diferansiye tiroid tümörlerinden kabul edilen grupta; Hürthle cell (onkositik, oksifilik) karsinom (HCC), Tall cell varyant (TCV), Kolumnar cell varyant (CCV), Diffüz sklerozan varyant (DCV) ve İnsular karsinom (IC) yer almakta ve tüm tiroid kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadırlar (9). HCC'ların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiş ve görülmüşki; ortalama olarak sadece %20 ile %30'u maligniteye ait deliller veya invaziv büyüme ve metastaz yeteneği göstermişlerdir (91). Ayrıca, lezyon boyutuyla malignite arasında ilişki bulunmuş ve malignite saptanan tümörlerin %65'inin boyutu 4 cm'nin üzerinde saptanmıştır (91). PTK varyantları olarak kabul edilen TCV, CCV, DSV ve IC, tek ve benzer histopatolojik özellik sergilemektedirler. Ayrıca bu varyantlar, yüksek oranda ekstratiroidal yayılım, tanı anında lenf nodu metastazı, lokorejyonel rekürrens ve senkron ile metakron metastaz geliştirme özelliği gibi ortak özellikleri

paylaşmaktadırlar (9). TCV vakalarını içeren bir çalışmada, 2004 yılından itibaren hastalar incelenmiş ve tanı anındaki ekstratiroidal yayılım %67 ve servikal adenopati %57 bulunmuştur (92). Hastalarda ortalama 61 aylık takip süresince, yaklaşık olarak lokorejyonel rekürrens oranı %25, uzak metastaz %22 ve tümör ilişkili mortalite %16 saptanmıştır (93). CCV; nadir bir tümör olup, PTK'lerinin sadece %0,15-0,2'lik bir kısmını oluşturur (94). CCV, kötü prognozla ilişkili olup, 43 aylık ortalama takip süresince yaklaşık olarak lokorejyonel rekürrens oranı %33, uzak metastaz %36 ve tümör ilişkili mortalite %29 bulunmuştur (9). Yaklaşık olarak yetişkinlerin üçte ikisinde diffüz sklerozan varyant tanımlanmıştır. Oysa ki; kalan üçte birlik kısım Çernobil nükleer kazası sonrasında, Ukrayna ve Belarus'ta bulunan pediatrik popülasyonda saptanmıştır (92). İnsular karsinoma, 200'den fazla hastada saptanmış olup, tanı anındaki ekstratiroidal yayılım oranı %44 ve servikal adenopati oranı %51 bulunmuştur (92).

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), birçok seride tanıdan sonra ortalama 4-5 aylık bir yaşam süresi gösteren, kötü diferansiye bir tümördür (95). Mayo klinikte çalışılan geniş bir seride, 134 hastada kadın/erkek oranı 1,5/1 şeklinde saptanmış olup, görülme yaşı ortalama 67 olarak saptanmıştır (95). Karakteristik olarak hızlı büyüme gösteren palpable kitle ile ortaya çıkmakta, ortalama tümör çapı 8-9 cm kadar olmakta, invazyon ve bası semptomlarına yol açmaktadır (96). İyot-131 tedavisinin, rekürrent yada metastatik ATK'de yeri yoktur ve total yada totale yakın tiroidektominin, lokal kontrol elde etme dışında tedavide önemi yoktur (95, 97).

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid malignitelerinin içinde %10'dan az yer kaplar ve parafoliküler (veya C) hücrelerinden oluşur. Tümör hücreleri erken dönemde kalsitonin salgılar. MTK, kolayca intraglandüler lenfatikleri invaze eder, tiroid bezinin diğer kısımlarına ve ek olarak perikapsüler ve bölgesel lenf nodlarına yayılır. Aynı zamanda kan yoluyla akciğere, kemiğe ve karaciğere yayılım gösterebilir (98-101). MTK, sporadik veya ailesel formda bulunabilmekte, herediter formu %20'lik kısmı oluşturmaktadır. Herediter çeşitlilik tek bir antite olarak geçebilmekte, ailesel MTK veya multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarından 2A veya 2B'nin bir parçası olarak da oluşabilmektedir. Ailesel form, tipik olarak bilateral olmakta ve öncesinde genellikle premalign C hücre hiperplazisi göstermektedir. Premalign evrede yapılan total tiroidektomi ile vakaların %90'dan

fazlasında kür elde edilebilmektedir (101-105). Tiroid kanserlerinin TNM (veya AJCC) sistemine göre sınıflandırılması ve evrelendirilmesi Tablo 3, 4 ve 5'de verilmiştir (106, 107).

2.3.4. Tiroid Kanserlerinin Tedavisi

Mayo klinikte 1940-1991 yılları arasında papiller tiroid kanseri nedeniyle tedavi edilen 1685 hastalık geniş bir çalışmada; 1468 hastaya totale yakın veya total tiroidektomi (%87) uygulanırken, 195 hastaya (%12) unilateral rezeksiyon yapılmış ve 20 yıllık takip sonrasında; lokal rekürrens oranı unilateral rezeksiyon yapılanlarda %14, bilateral rezeksiyon yapılanlarda %2 ve servikal lenf nodu metastazı şeklinde rekürrens oranı; unilateral rezeksiyon yapılanlarda %14 iken, bilateral rezeksiyon yapılanlarda %6 olarak saptanmıştır (108). Adjuvan postoperatif radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği ve serum tiroglobulin düzeylerinin takibinin kolaylığından dolayı, geniş ölçüde kabul gören tedavi şekli total veya totale yakın tiroidektomidir. (109). Geniş servikal metastatik hastalıkta modifiye radikal boyun diseksiyonu ile tedavi uygulanır ve internal juguler ven, sternokleidomastoid kas ile XI. sinir korunarak en iyi lokal kontrol ve minimal morbidite elde edilmiş olur (110). Lenf nodu metastazıyla lokal rekürrens arasında pozitif ilişki olmasına rağmen, birçok seride bu durumun kötü prognoz taşımadığı belirtilmiştir (111, 112). Günümüzde Amerikan Tiroid Cemiyetinin tedavi yönergesinde, papiller tiroid karsinomlu hastalarda ve şüpheli Hürthle cell karsinomlarda rutin olarak level IV boyun diseksiyonunun yapılması gerektiği önerilmektedir (113). Mayo klinikte 1946-1970 yılları arasında yapılan total tiroidektomiler sonrasında kalıcı hipokalsemi insidansı %32 olarak raporlanmış olup, subtotal tiroidektomi sonrası bu oran sadece %0,3 olarak saptanmıştır (114). Tecrübeli cerrahlar tarafından yapılan total tiroidektomilerde, neredeyse %1'den az rekkürent sinir hasarı görülmüş ve uzun dönemde hipoparatiroidi riski %2-9 kadar saptanmıştır (115).

Geniş kapsamlı retrospektif çalışmalar, postoperatif iyot-131 tedavisinin, rekürrens ve vaka-spesifik mortaliteyi azalttığını göstermiştir (113, 116). Çalışmalarda iyot-131 tedavisinin daha fazla yararlı olduğu ve tedavinin başarılı olduğu hasta grubunda; 1,5 cm'den büyük tümörlü hastalar, multifokalite, rezidüel hastalık ve lenf nodu metastazı olan hastaların yer aldığı saptanmıştır.

İyi diferansiye tiroid kanserlerinde, güncel ve etkin tedavilere rağmen progresyon saptanırsa, yeni ve deneysel aşamada olan tedavi ajanlarının kullanılabilmesi, örneğin; Ras onkogen yolunun hedeflenmesi, çeşitli tirozin reseptör kinazlar, apoptotik yollar ve gen tedavisinin kullanımında olduğu gibi, öngörülmektedir (117).

Tablo 3. Tiroid kanserlerinin TNM sınıflaması (AJCC 2002)

<p><u>Primer tümör (T):</u> Tx: primer tümör değerlendirilemedi T1: tümör ≤ 2 cm, tiroide sınırlı T2: tümör > 2 cm ve < 4 cm, tiroide sınırlı T3: tümör >4 cm tiroide sınırlı veya tümör herhangi bir boyutta olabilir, minimal ekstratiroidal yayılımla birlikte. T4a: tümör herhangi bir boyutta olabilir, subkütanöz yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusa, rekürrent larengeal sinire yayılımla birlikte veya intratiroidal anaplastik karsinoma (*) T4b: tümör prevertebral fasiayı invaze etmiş veya karotid arteri veya mediastinal damarları çevrelemiş veya ekstratiroidal anaplastik karsinom (*)</p>
<p><u>Bölgesel lenf nodları (N) (santral kompartman, lateral servikal ve üst mediastinal):</u> Nx: bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi N0: lenf nodu metastazı yok N1a: level VI metastazı (pre/paratrakeal ve prelarengeal) N1b: unilateral, bilateral veya kontrateral servikal veya superior mediastinal lenf nodları</p>
<p><u>Uzak metastaz (M):</u> Mx: uzak metastaz değerlendirilemedi. M0 uzak metastaz yok. M1: uzak metastaz var.</p>

* Tüm anaplastik karsinomlar T4 olarak değerlendirilir.

Tablo 4. Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarının evrelemesi (AJCC 2002)

<i>EVRE</i>	<i>45 yaş altı</i>	<i>45 yaş üstü</i>
Evre 1	Herhangi bir T, herhangi bir N, M0	T1, N0, M0
Evre 2	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1	T2, N0, M0
Evre 3		T3, N0, M0 veya T1-3, N1a, M0
Evre 4		4a: T1-3, N1b, M0 veya T4a, N, M0 4b: T4b, N, M0 4c: T, N, M1

Tablo 5. Tiroid medüller karsinomların evrelemesi (AJCC 2002)

<i>Evre 1</i>	<i>Evre 2</i>	<i>Evre 3</i>	<i>Evre 4</i>
T1, N0, M0	T2, N0, M0 T3, N0, M0	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0	4a: T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0 4b: T4b, N, M0 4c: T, N, M1
Anaplastik karsinom için evreleme (AJCC 2002)			
Evre 4a: T4a, N, M0 4b: T4b, N, M0 4c: T, N, M1			

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışmamız etik kurul kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. Materyal

Bu çalışmada, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların, retrospektif olarak poliklinik arşiv dosya kayıtları, sintigrafik ve radyolojik bulguları incelenmiş, hastalar klinik bulgularla ve gerekli kan tetkikleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

3.1.1. Metod

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endokrinoloji polikliniğine, Isparta ilinden, yakın il ve ilçelerden başvuran, 150 tane hastanın arşiv poliklinik dosya kayıtları incelendi. İncelemeler sonrasında postoperatif patolojisi benign saptanan 21 hasta çalışmadan çıkarılarak, geri kalan 129 hasta ile çalışmaya devam edildi. Çalışmamızda; operasyon öncesi L-T4 veya antitiroidal ilaç tedavisi alıp almadığı, grup (grup 1; tümör boyutuna <1cm ve grup 2; tümör boyutu >1 cm olmak üzere 2'ye ayrıldı), yaş, cinsiyet, preoperatif tiroid fonksiyon testi sonuçları, postoperatif anti-TPO ve anti-TG değerleri, postoperatif tiroglobulin değeri, eğer yapılmışsa preoperatif TİİAB'nin sitopatolojik sonucu, tamamlayıcı operasyon yapılıp yapılmadığı, preoperatif tanı, postoperatif tanı, postoperatif ses kısıklığı varlığı, postoperatif hipokalsemi belirtileri, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, tümörde multifokalite varlığı, bilateral tümör varlığı, ekstratiroidal yayılım varlığı, invazyon varlığı, preoperatif tiroid ultrasonografisinde; nodül yapısı, nodül ekosu, mikrokalsifikasyon varlığı, nodül halo varlığı, nodül kenar özelliği, anteroposterior çapı, hastanın RAİ tedavisi alıp almadığı, tedavi sonrası tüm vücut iyot taraması yapılıp yapılmadığı ve nüks varlığı, kullanılan parametreler olarak ele alındı.

3.1.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 15,0 istatistik programında yapıldı. Kolmogorov Smirnov testi ile vakaların dağılımı belirlendi. Gruplar arasındaki verilerin ortalamalarının anlamlık açısından değerlendirmesi yapılırken student-t testi ve oranların anlamlılık açısından değerlendirilmesinde ise Chi-Square testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm Standart Sapma (SD) olarak belirtildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özellikleri

Hastaların 27'si (%20,9) erkek ve 102'si (%79,1) kadındı. Hastaların preoperatif olarak tanı sırasında yaşı en küçük 14, en büyük 81 ve yaş ortalaması $44,8 \pm 14,4$ olarak saptandı. Hastaların serbest T3 değerleri 0,40 ile 4,30 pg/ml arasında (ort. $3,18 \pm 1,20$ pg/ml), serbest T4 değerleri 0,40 ile 4,30 ng/dl arasında (ort. $0,98 \pm 0,48$ ng/dl), TSH değerleri 0,00 ile 9,5 μ IU arasında (ort. $2,43 \pm 8,7$ μ IU) saptandı.

Anti-TPO bakılan hastaların; toplam 9'unda (%12,5) pozitif, 63'ünde (%87,5) negatif saptandı. Anti-TG bakılanların ise 7'sinde (%7,1) pozitif, 90'ında (%91,8) negatif saptandı. Hastaların TG değerleri 0,01 ile 300 ng/ml arasında ort. $10,06 \pm 38,90$ ng/ml olarak saptandı.

Preoperatif dönemde hastaların; 32'si (%24,8) antitiroidal yada L-tiroksin tedavisi almakta iken, 97'si (%75,2) almamaktaydı. Hastalardan tamamlayıcı operasyon yapılanların sayısı 61 (%47,7) iken, yapılmayanların sayısı 67 (%52,3) saptandı ve 1 hastada bununla ilgili veri yoktu.

Postoperatif ses kısıklığı olan hastaların sayısı 26 (%20,3) iken, postoperatif hipokalsemi belirtileri olan hastaların sayısı 102 (%79,7) saptandı.

Tiroid karsinomlu 129 hastanın preoperatif dönemdeki tanı özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tiroid karsinomlu hastaların preoperatif klinik tanı özellikleri

Tanı	Hasta sayısı	%
Ötiroid multinodüler guatr	81	63,3
Ötiroid nodüler guatr	25	19,5
Graves Hast.	3	2,3
Toksik multinodüler guatr	11	8,6
Toksik nodüler guatr	1	0,8
Subklinik Hipertiroidi+Multinodüler guatr	6	4,7
Subklinik-Klinik Hipotiroidi	1	0,8
Toplam	129	100

Tiroid karsinomlu 129 hastadan, preoperatif dönemde TİİAB yapılan ve TİİAB sonuçları elde edilebilen 86 hastanın, histopatolojik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Tiroid karsinomlu 129 hastadan, 43’ünün TİİAB ile ilgili verileri elde edilememiştir.

Tablo 7. Tiroid karsinomlu hastaların TİİAB sonuçlarının histopatolojik özellikleri

TİİAB	Hasta sayısı	%
Benign	16	18,6
Şüpheli malign	34	39,5
Malign	17	19,8
Nondiagnostik	12	14,0
Hurthle hücreli neoplazi (Foliküler Lezyon)	7	8,1
Toplam	86	100,0

Hastaların postoperatif tanı özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların postoperatif tanı özellikleri

Tanı	Hasta sayısı	%
Papiller karsinom	114	88,5
Foliküler karsinom (Hurthle-Onkositik karsinom)	9	6,9
Medüller karsinom	4	3,1
Anaplastik karsinom	2	1,5
Toplam	129	100,0

Hastaların operasyon materyalinin patolojik incelemesi sonrasında saptanan tümör tipi özellikleri Tablo 9’da verilmiştir. Çalışmamızda, papiller mikrokarsinom tanılı 11 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan 4’ü papiller karsinom klasik tip ve 7’si papiller karsinom foliküler varyant olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Tümörlerin postoperatif histolojik inceleme sonuçları

Tanı	Hasta sayısı	%
Papiller karsinom, klasik tip	58	44,97
Papiller karsinom, foliküler varyant	43	33,34
Papiller karsinom foliküler varyant ve klasik tip	7	5,43
Papiller karsinom, onkositik varyant	4	3,10
Papiller karsinom, diffüz sclerozan varyant	1	0,77
Papiller karsinom, Tall cell varyant	1	0,77
Foliküler karsinom (Hurthle hücreli-Onkositik karsinom)	9	6,97
Medüller karsinom	4	3,10
Anaplastik karsinom	2	1,55
Toplam	129	100,0

Tümörlerin patolojik özelliklerine bakıldığında; %28,7’si (n=33) multifokal, %71,3’ü (n=82) unifokal, %25,2’si (n=29) bilateral ve %74,8’i (n=86) unilaterale yerleşimli, ekstrasitroidal tutulum olan hasta sayısı 15 (%12,9) ve olmayan hasta sayısı 101 (%87,1) olarak saptandı.

Tümör boyutu minimum 4 mm, maksimum 100 mm ve ortalama $17,7 \pm 16,7$ mm olarak saptandı.

Tiroid kanserlerinin ultrasonografik olarak nodül yapılarına bakıldığında; %79,1'i (n=72) solid, %1,1'i (n=1) kistik, %19,8'i (n=18) mikst nodüldü.

Tiroid kanserlerinin ultrasonografik olarak nodül eko özelliklerine bakıldığında; %66,3'ü (n=57) hipoekoik nodül, %26,7'si (n=23) izoekoik nodül ve %7,0'si (n=6) hiperekoik nodüldü.

Tiroid kanserlerinin ultrasonografik olarak nodüllerdeki kalsifikasyon özelliklerine bakıldığında; %91,7'sinde (n=22) mikrokalsifikasyon var iken, %8,3'ünde (n=2) mikrokalsifikasyon yoktu.

Tiroid kanserlerinin ultrasonografik olarak nodül halo özelliklerine bakıldığında; %77,3'ünde (n=17) nodül halosu var iken %22,7'sinde (n=5) yoktu.

Tiroid kanserlerinin ultrasonografik olarak nodül kenar özellikleri ve nodül anteroposterior çaplarına bakıldığında; nodül kenarı %33,3'ünde (n=1) düzenli ve %66,7'sinde (n=2) düzensizdi ve en büyük nodül çapı %96,5'inde (n=83) 1 cm'den büyük iken, %3,5'inde (n=3) 1 cm'den küçük saptandı.

Hastaların yaklaşık 1 ila 20 yıllık takibinde, %4,0'ünde (n=5) nüks saptanırken, %96,0'sında (n=121) nüks saptanmadı ve 3 hastada nüks hakkında yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Hastaların %86,5'i (n=109) RAİ tedavisi almış iken, %13,5'i (n=17) almamıştı ve 3 hastanın RAİ tedavisi alıp almadığına dair bilgi yoktu.

Hastaların %85,7'sine (n=108) iyot-131 ile tüm vücut sintigrafik tarama yapılmış iken, %14,3'üne (n=18) bu tarama yapılmamıştı ve 3 hastada tarama ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Hastaların invazyonla ilgili özellikleri Tablo 10'da verilmiştir. Hastaların 14'ünün (%10,8) patoloji raporlarında invazyona ait özellik belirtilmemiştir.

Tablo 10. Tümörlerin invazyon özellikleri

İnvazyon	Hasta sayısı	%
Lenfovasküler	7	6,0
kapsül	12	10,5
Kapsül + vasküler	3	2,6
Lenf nodu metastazı	10	8,7
Çizgili kas	3	2,6
Perinöral	1	0,9
Tiroid dışı invazyon	4	3,5
Tiroide Sınırlı Tümör	75	65,2
Toplam	115	100

Hastaların evreleme ile ilgili sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Tiroid kanserli hastaların evrelemesi

Evre	Hasta sayısı	%
Evre -1	103	79,85
Evre-2	8	6,20
Evre-3	12	9,30
Evre-4	6	4,65
Toplam	129	100,0

4.2. Papiller ve Folliküler Karsinomlu Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin değerleri ve tümör boyutuna göre özellikleri Tablo 12’de verilmiştir. Papiller karsinomlu hastalar ile folliküler karsinomlu hastalar arasında TG değerleri açısından anlamlı ilişki saptanırken, cinsiyet açısından anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla; $p=0,02$ ve $p=0,31$).

Tablo 12. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi, tiroglobulin ve tümör boyutu özellikleri

	Papiller karsinom	Folliküler karsinom	
	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	p
Yaş (Yıl)	44,8 \pm 13,4	40,6 \pm 20,2	0,38
	% (n)	% (n)	
Cinsiyet			
Erkek	19,3 (22)	33,3 (3)	0,31
Kadın	80,7 (92)	66,7 (6)	
	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	
ft3 (pg/ml)	3,1 \pm 1,1	3,0 \pm 0,4	0,85
ft4 (ng/dl)	0,9 \pm 0,5	0,9 \pm 0,1	0,53
TSH (μIU/ml)	2,5 \pm 9,9	1,9 \pm 1,1	0,31
TG (ng/ml)	7,7 \pm 26,1	43,5 \pm 113,0	0,02
	Ort. \pm SD	Ort. \pm SD	
Tümör boyutu (mm)	16,6 \pm 14,8	20,6 \pm 14,6	0,43

Veriler, ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların yaşları açısından karşılaştırma yapıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,38$).

Papiller karsinomlu hastaların bakılan Anti-TPO pozitifliği %12,5 (n=8), negatifliği %87,5 (n=56) ve Anti-TG pozitifliği %8,2 (n=7), negatifliği %90,6 (n=77) olarak saptandı. Preoperatif tedavi alan papiller karsinomlu hastalar; %25,4 (n=29) ve almayanlar %74,6 (n=85) olarak saptandı.

Foliküler karsinomlu toplam 9 hastanın; bakılan Anti-TPO pozitifliği %14,3 (n=1), negatifliği %85,7 (n=6) olarak saptandı ve hastaların tamamında Anti-TG negatif saptandı. Preoperatif tedavi alan folliküler karsinomlu hastalar; %22,2 (n=2) ve almayanlar %77,8 (n=7) olarak saptandı.

TİİAB sonuçlarına göre papiller ve folliküler karsinomlu hastaların özellikleri Tablo 13'de gösterilmiştir. Papiller karsinomlu 40 (%35,1) hastanın ve folliküler karsinomlu 1 (%11,1) hastanın TİİAB sonuçlarına dair bilgi elde edilememiştir.

Tablo 13. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların preoperatif TİİAB sonuçları

	Papiller karsinom		Foliküler karsinom	
	n	%	n	%
Benign	13	17,6	2	25
Şüpheli malign	31	41,9	3	37,5
Malign	13	17,6	1	12,5
Nondiagnostik	12	16,2		
Hürthle hücreli neoplazi (Foliküler lezyon)	5	6,7	2	25
Toplam	74	100,0	8	100,0

Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların preoperatif tanıları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Papiller ve folliküler karsinomlu hastaların preoperatif klinik tanıları

	Papiller karsinom		Folliküler karsinom	
	n	%	n	%
ÖMNG	72	63,2	6	66,7
ÖNG	22	19,3	2	22,2
Graves hast.	3	2,7		
TMNG	9	7,9	1	11,1
TNG	1	0,8		
Subklinik Hipertiroidi + MNG	6	5,3		
Subklinik-Klinik Hipotiroidi	1	0,8		
Toplam	114	100,0	9	100,0

ÖMNG: ötiroid multinodüler guatr, **ÖNG;** ötiroid nodüler guatr, **TMNG;** toksik multinodüler guatr, **TNG;** toksik nodüler guatr, **MNG;** multinodüler guatr

Tamamlayıcı operasyona ait verileri elde edilen papiller karsinomlu 114 hastadan; %47,8'ine (n=54) ve folliküler karsinomlu 9 hastadan; %44,4'üne (n=4) tamamlayıcı operasyon yapılmıştı.

Papiller karsinomlu hastaların %16,8'inde (n=19) postop. ses kısıklığı meydana gelirken, %54'ünde (n=61) postop. hipokalsemi belirtileri saptandı.

Folliküler karsinomlu hastaların %44,4'ünde (n=4) postop. ses kısıklığı meydana gelirken, %66,7'sinde (n=6) postop. hipokalsemi belirtileri saptandı.

Papiller karsinomlu hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında; %28,8'i (n=30) multifokal ve %71,2'si (n=74) unifokal yerleşimli, %25,0'i (n=26) bilateral ve %75,0'i (n=78) unilateral yerleşimliydi. Ayrıca papiller karsinomlu hastalardan, ekstratiroidal tutulumu olan hasta sayısı 10 (%9,5) ve olmayan hasta sayısı 95 (%90,5) olarak saptandı.

Folliküler karsinomlu hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında; %77,8'i (n=7) unifokal ve %77,8'i (n=7) unilateral yerleşimliydi. Ayrıca folliküler karsinomlu hastalardan, ekstratiroidal tutulumu olan hasta sayısı 1 (%14,3) ve olmayan hasta sayısı 6 (%85,7) olarak saptandı.

Papiller karsinomlu hastaların invazyonla ilgili özellikleri Tablo 15’de verilmiştir. Papiller karsinomlu hastalardan 12’sinin (%10,5) patoloji raporlarında invazyona ait özellik belirtilmemiştir.

Foliküler karsinomlu hastaların invazyonla ilgili özellikleri Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 15. Papiller karsinomlu hastaların invazyon özellikleri

İnvazyon	Papiller karsinom	
	n	%
Lenfovasküler	4	3,93
Kapsül	9	8,82
Lenf nodu metastazı	9	8,82
Tiroid dışı invazyon	6	5,88
Tiroide sınırlı tümör	74	72,55
Toplam	102	100,0

Tablo 16. Folliküler karsinomlu hastaların invazyon özellikleri

İnvazyon	Foliküler karsinom	
	n	%
Minimal invaziv	8	88,9
Yaygın invaziv	1	11,1
Toplam	9	100,0
İnvazyon	Foliküler karsinom	
	n	%
Kapsül	3	33,3
Lenfovasküler	3	33,3
Kapsül + vasküler	3	33,3
Toplam	9	100,0

Papiller karsinomlu hastaların nodül yapılarına bakıldığında; nodüllerin %79,2’si (n=61) solid, %1,3’ü (n=1) kistik ve %19,5’si (n=15) mikst yapıda nodüldü.

Papiller karsinomlu hastaların nodül eko özelliklerine bakıldığında; %61,6'sı (n=45) hipoeoik nodül, %30,1'i (n=22) izoeoik nodül ve %8,2'si (n=6) hiperekoik nodüldü.

Papiller karsinomlu hastaların nodül kalsifikasyon özellikleri incelendiğinde; %90,5'inde (n=19) mikrokalsifikasyon var iken, %9,5'inde (n=2) mikrokalsifikasyon yoktu.

Papiller karsinomlu hastaların nodül halo özellikleri ve anteroposterior çap özelliklerine bakıldığında %84,2'sinde (n=16) nodül halosu var iken %15,8'inde (n=3) yoktu, en büyük nodül çapı %95,9'unda (n=70) 1 cm'den büyük iken, %4,1'inde (n=3) 1 cm'den küçük saptandı.

Papiller karsinomlu hastaların %3,6'sında (n=4) nüks saptanırken, %96,4'ünde (n=108) nüks saptanmadı ve 2 hastada nüks hakkında yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Papiller karsinomlu hastaların %88,4'ü (n=99) RAİ tedavisi almış iken, %11,6'sı (n=13) almamıştı ve 2 hastanın RAİ tedavisi alıp almadığına dair bilgi yoktu.

Papiller karsinomlu hastaların %87,5'ine (n=98) iyot-131 ile tüm vücut sintigrafik tarama yapılmış iken, %12,5'ine (n=14) bu tarama yapılmamıştı ve 2 hastada tarama ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Foliküler karsinomlu hastaların nodül yapı özelliklerine bakıldığında; nodüllerin %77,8'i (n=7) solid ve %22,2'si (n=2) mikst yapıda nodüldü.

Foliküler karsinomlu hastaların nodül eko özelliklerine bakıldığında; nodüllerin %88,8'i (n=8) hipoeoik nodüldü ve 1 hastada nodül eko özellikleriyle ilgili bilgi yoktu.

Foliküler karsinomlu hastalarda nodüllerde mikrokalsifikasyon, nodül halosu ve nodül kenarı ile ilgili yeterli veri olmadığı için değerlendirme yapılamadı ve hastaların hepsinde en büyük nodül çapı 1 cm'den büyük saptandı.

Foliküler karsinomlu hastaların %11,1'inde (n=1) nüks saptanırken, %88,9'unda (n=8) nüks saptanmadı.

Foliküler karsinomlu hastaların %87,5'i (n=7) RAİ tedavisi almış iken, %12,5'i (n=1) almamıştı ve 1 hastanın RAİ tedavisi alıp almadığına dair bilgi yoktu.

Foliküler karsinomlu hastaların %87,5'ine (n=7) iyot-131 ile tüm vücut sintigrafik tarama yapılmış iken, %12,5'ine (n=1) bu tarama yapılmamıştı ve 1 hastada tarama ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamadı.

4.3. Medüller ve Anaplastik Karsinomlu Hastaların Demografik, Ultrasonografik, Patolojik ve Hormonal Özelliklerinin Karşılaştırılması

Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin değerleri ve tümör boyutuna göre özellikleri Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testi, tiroglobulin ve tümör boyutu özellikleri

	Medüller karsinom	Anaplastik Karsinom
	Ort. ± SD	Ort. ± SD
Yaş	36,0 ± 5,4	78,0 ± 4,24
	% (n)	% (n)
Cinsiyet		
Erkek	100,0 (4)	100,0 (2)
	Ort. ± SD	Ort. ± SD
fT3	2,0 ± 0	5,7 ± 4,1
fT4	1,1 ± 0	0,9 ± 0,5
TSH	1,7 ± 0	0,3 ± 0,4
TG	0,41 ± 0,14	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD
Tümör boyutu	27,5 ± 31,8	100,0 ± 0,0

Veriler, ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Medüller karsinomlu toplam 4 hastanın; Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği veya negatifliğine dair veri yoktu, ayrıca preoperatif tedavi alan hasta da yoktu.

Anaplastik karsinomlu toplam 2 hastanın; Anti-TPO pozitifliği %50 (n=1) ve Anti-TG pozitifliği %50 (n=1) olarak saptandı. Ayrıca bu hastalardan preoperatif L-T4 yada antitiroidal tedavi alanlar %50 (n=1) ve almayanlar %50 (n=1) olarak saptandı.

Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların TİİAB özellikleri Tablo 18’de gösterilmiştir. Medüller karsinomlu 2 hastanın TİİAB sonuçlarına dair bilgi elde edilememiştir.

Tablo 18. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların preoperatif TİİAB sonuçları

	Medüller karsinom		Anaplastik Karsinom	
	n	%	n	%
Benign	1	50		
Malign	1	50	2	100,0
Toplam	2	100,0	2	100,0

Medüller karsinomlu hastaların hepsinin preoperatif tanısı ÖMNG olarak saptandı.

Anaplastik karsinomlu 1 (%50) hastanın preoperatif tanısı ÖMNG ve 1 (%50) hastanın da TMNG olarak saptandı.

Medüller karsinomlu 4 hastadan; %75’ine (n=3) tamamlayıcı operasyon yapılmış iken, %25’ine (n=1) yapılmamıştı.

Anaplastik karsinomlu 2 hastaya da tamamlayıcı operasyon yapılmıştı.

Medüller karsinomlu hastaların %25’inde (n=1) postop. ses kısıklığı meydana gelirken, %50’sinde (n=2) postop. hipokalsemi belirtileri saptandı.

Anaplastik karsinomlu hastaların hepsinde (n=2) postop. ses kısıklığı ve postop. hipokalsemi belirtileri saptandı.

Medüller karsinomlu hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında; %25’i (n=1) multifokal ve %25’i (n=1) unifokal yerleşimli iken, %25’i (n=1) bilateral ve %25’i (n=1) unilateral yerleşimliydi.

Medüller karsinomlu hastalardan ekstratiroidal tutulum olan hasta sayısı 2 (%50) olarak saptandı ve diğer 2 hastada yeterli veri yoktu.

Anaplastik karsinomlu hastaların patolojik özelliklerine bakıldığında; hastaların her ikisinde de multifokal ve bilateral yerleşimli özellikler saptandı. Ayrıca her iki hastada da ekstratiroidal tutulum saptandı. Hastalarda nüks ile ilgili yeterli veri yoktu.

Hastaların invazyonla ilgili özellikleri Tablo 19’da verilmiştir. Medüller karsinomlu hastalardan 2 tanesinin (%50) patoloji raporlarında invazyona ait özellik belirtilmemiştir.

Tablo 19. Medüller ve anaplastik karsinomlu hastaların invazyon özellikleri

	Medüller Karsinom		Anaplastik Karsinom	
	n	%	n	%
Lenf nodu metastazı	1	25		
Lenfovasküler	1	25		
Tiroid dışı invazyon			2	
Toplam	2	50,0	2	100,0

Medüller karsinomlu hastaların nodül yapı özelliklerine bakıldığında; nodüllerin %25’i (n=1) solid ve %25’i (n=1) mikst olarak saptandı.

Medüller karsinomlu hastaların nodül eko, kalsifikasyon ve nodül anteroposterior çapına ilişkin özelliklere bakıldığında; %50’si (n=2) hipoeoik nodüldü, %25’inde (n=1) mikrokalsifikasyon vardı ve en büyük nodül çapı %50’sinde (n=2) 1 cm’den büyük saptandı.

Medüller karsinomlu hastaların; %75’i (n=3) RAI tedavisi almış iken, %25’i (n=1) almamıştı.

Medüller karsinomlu hastaların; %75’ine (n=3) iyot-131 ile tüm vücut sintigrafik tarama yapılmış iken, %25’ine (n=1) bu tarama yapılmamıştı.

Anaplastik karsinomlu hastaların nodül yapı özelliklerine bakıldığında; nodüllerin %50’si (n=1) solid ve %50’si (n=1) hipoeoik nodüldü.

Anaplastik karsinomlu hastaların nodül eko, nodül kalsifikasyon, nodül halo, nodül kenarı ve nodül anteroposterior çapına ilişkin özelliklere bakıldığında;

belirtilen verileri elde edilebilen 1 hastada; mikrokalsifikasyon vardı, nodül halosu yoktu, nodül kenarı düzensizdi ve en büyük nodül çapıyla ilgili veri yoktu. Anaplastik karsinomlu hastaların her ikisi de RAİ tedavisi almamıştı ve hastaların her ikisine de tüm vücut sintigrafik tarama yapılmamıştı.

4.4. Gruplar Arasındaki Verilerin Ortalamalarının, Anlamlık Açısından Student-t Testi ile Değerlendirilmesi

Tümör boyutuna göre iki gruba (Grup 1; tümör boyutu <1 cm olanlar ve Grup 2; tümör boyutu >1 cm olanlar) ayrılan hastaların yapılan Student-t testinde; her iki grup arasında yaş, fT3, fT4 ve TSH değerleri açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 20. Grup 1 ve 2 arasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=49)	Grup 2 (n=80)	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	p
Yaş	46,08 ± 11,10	44,23 ± 16,24	0,44
fT3	3,22 ± 1,51	3,16 ± 0,92	0,78
fT4	1,00 ± 0,45	0,97 ± 0,51	0,73
TSH	1,18 ± 1,29	3,26 ± 12,13	0,28
TG	1,85 ± 3,99	14,69 ± 47,97	0,04
	% (n)	% (n)	
Cinsiyet			
Erkek	12,2 (6)	26,9 (21)	0,058
Kadın	87,8 (43)	73,1 (57)	
Anti-TPO			
Pozitif	7,4 (2)	15,6 (7)	0,311
Negatif	92,6 (25)	84,4 (38)	
Anti-TG			
Pozitif	9,4 (3)	6,2 (4)	0,662
Negatif	90,6 (29)	92,3 (60)	
Tamamlayıcı opr.			
Yapılmış	45,8 (22)	47,4 (37)	0,749
Yapılmamış	54,2 (26)	52,6 (41)	
Postop. ses kısıklığı			
Var	14,3 (7)	24,7 (19)	0,182
Yok	85,7 (42)	75,3 (58)	
Postop. hipokalsemi belirtileri			
Var	55,1 (27)	57,1 (44)	0,948
Yok	44,9 (22)	42,9 (33)	

Tablo 20. Grup 1 ve 2 arasındaki klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması (devamı)

	Grup 1(n=49)	Grup 2(n=80)	
	% (n)	% (n)	p
Multifokalite			
Var	25,6 (11)	31,0 (22)	0,568
Yok	74,4 (32)	69,0 (49)	
Bilateral	23,3 (10)	26,8 (19)	0,708
Unilateral	76,7 (33)	73,2 (52)	
Ekstratiroidal tutulum			
Var		20,8 (15)	0,001
Yok	100,0 (43)	79,2 (57)	
Mikrokalsifikasyon			
Var	71,4 (5)	100,0 (17)	0,021
Yok	28,6 (2)		
Nodül halosu			
Var	75,0 (6)	78,6 (11)	0,848
Yok	25,0 (2)	21,4 (3)	
Nüks			
Var	2,1 (1)	5,3 (4)	0,395
Yok	97,9 (47)	94,7 (72)	
RAİ			
Almış	87,5 (42)	86,8 (66)	0,798
Almamış	12,5 (6)	13,2 (10)	
İyot tarama			
Yapılmış	87,5 (42)	85,5 (65)	0,653
Yapılmamış	12,5 (6)	14,5 (11)	

Grup 1 ve 2 arasında cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık saptandı ($p=0,058$).

Grup 1 ve 2 arasında; anti-TPO, anti-TG, tamamlayıcı operasyon, postop. ses kısıklığı ve hipokalsemi belirtileri, tümörün multifokal olması, tümörün bilateral yerleşimi, tümörün nodül halosu, nüks varlığı, hastaların RAİ td. si alıp almadığı ve tüm vücut taraması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1 ve 2 arasında, tiroglobulin değeri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,04$).

Grup 1’de ekstratiroidal tutulumu olan hasta saptanmadı ve iki grup arasında ekstratiroidal tutulumun varlığı açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$).

Grup 2’de, nodül yada nodüllerde ultrasonografik olarak saptanan mikrokalsifikasyon bulunma oranı diğer gruba göre daha fazla saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$).

Grup 1 ve 2 arasında TİİAB sonuçları, preoperatif ve postoperatif tanı özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda; PTK’li hastaların %66’sı ($n=67$), FTK’li hastaların %88’i ($n=8$), MTK’lu hastaların %75’i ($n=3$) ve ATK’lu hastaların %100’ü ($n=2$) grup 2’de yer almakta olup, her iki grup arasında tümör tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,003$).

Grup 1 ve 2 arasında invazyon özellikleri açısından karşılaştırıldığında, grup 2’de tüm invazyon tipleri diğer gruba göre daha sık saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,038$).

Grup 1 ve 2 arasında, nodül yapısı ve nodül ekosu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid kanserinin yıllık insidansı 34,000 vaka olup, yeni tanı alanların %74'ü kadın olmakta, kadınlarda görülen maligniteler arasında yedinci sırada yer almaktadır (4). Son yıllarda, yaş ve cinsiyet bağımlı olarak tiroid kanserlerinin sıklığında, diğer malignitelere nazaran hızlı bir artış görülmektedir (118). 1973 ile 2002 arasında kanser istatistiklerine dayanan verilerde PTK insidansında her yüzbin hastada 2,7'den 7,7'ye varan (2,9 kat) artış saptanmıştır (1). Küçük boyutlardaki tiroid kanserlerinin daha sıklıkla saptanmasındaki artış hipotezi, papiller karsinomlarının %49'unun 1 cm'den küçük olması ve %87'sinin 2 cm veya altında olmasıyla uyumludur. Kanser istatistiklerine dayanan bir raporda 1980 ile 2005 yılları arasındaki analizler sonucunda, tiroid kanserlerinin insidansının artışında çoğunlukla küçük boyutlu tümörlerin arttığı belirtilmiş, fakat aynı zamanda 5 cm'den büyük tümörlerin insidansında istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğuna da dikkat çekilmiştir. Üstelik, bölgesel ve uzak metastazların insidansında da artış saptanmıştır (119).

Çalışmamızda; PTK'li hastaların %66'sı (n=67), FTK'li hastaların %88'i (n=8), MTK'lu hastaların %75'i (n=3) ve ATK'lu hastaların %100'ü (n=2) grup 2'de yer almakta olup, her iki grup arasında tümör tipleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,003).

Papiller tiroid kanseri herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, vakaların çoğu 30 ile 50 yaşları (ortalama 45 yaş) arasındadır. Sıklıkla kadınları etkilemekte olup, %60 ile %80 arasında kadınlarda görülmektedir. Bizim bulgularımızda bunu desteklemekte olup, PTK'li hastaların yaş ortalaması $44,8 \pm 13,4$ ve %80,7'si kadındı.

Son yıllarda küçük boyutlardaki PTK'lerinde artışlar gözlenmektedir (120). PTK'da, tümörlerin büyük çoğunluğu 1-4 cm arasında olup, ortalama 2-3 cm çapındadır (86, 88). Çalışmamızda; PTK'li hastaların tümör boyutunu ortalama $16,6 \pm 14,8$ mm saptadık.

PTK, sıklıkla multifokal ve tek lobda sınırlı olup, %20 ile %80 vakada bilateral görülmektedir (121). Çalışmamızda papiller karsinomlu hastaların; %28,8'ini multifokal ve %71,2'sini unifokal yerleşimli saptadık. Ayrıca çalışmamızda, multifokalite ve bilateralite açısından grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık (sırasıyla; $p=0,568$ ve $p=0,768$).

Çalışmamızda, grup 2'de, nodül yada nodüllerde ultrasonografik olarak saptanan mikrokalsifikasyon bulunma oranı diğer gruba göre daha fazla saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$). Bu durum, grup 2'de PTK'li hasta sayısının daha fazla olması ve mikrokalsifikasyona, PTK'de sıklıkla rastlanılmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

PTK'de, ekstratiroidal tutulum, primer cerrahi sırasında yaklaşık %15 oranında görülmekte ve vakaların üçte biri klinikte lenfadenopati ile ortaya çıkmaktadır (86, 88). Biz çalışmamızda PTK'li hastalarda, ekstratiroidal tutulum olan hasta oranını %9,5 ve olmayanları %90,5 olarak saptadık.

PTK'li hastaların %35 ila %50'sinde çıkarılan servikal lenf nodlarında histolojik tutulumun delilleri saptanmakta, bu hastalar çoğunlukla 17 yaş ve altında olmakta ve %90'ın üzerinde nodal tutulumla prezentasyon göstermektedirler (122, 123). Hastaların %1 ile %7'sinde tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır (86, 88). Biz de çalışmamızda, PTK'de lenf nodu metastazı sıklığını, folliküler karsinomlu hastalara göre belirgin olarak fazla saptadık. Tüm çalışmalarda, ileri yaş ve tanı anında ekstratiroidal invazyonun bulunması bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Birçok çalışmada, başlangıçta uzak metastazın olması ve büyük tümör çapı prognozu belirleyici değişkenler olarak alınmış ve bazı çalışmalarda histopatolojik grade bağımsız değişken olarak alınmıştır. Başlangıçta tümörün tamamen çıkarılması, postoperatif dönemde mortalitenin en büyük belirleyicisi olarak görülmüştür. Tanı anında nodal metastazın bulunması, nodal rekürrensle ilişkili bulunmuş ve vaka-spesifik mortaliteyi etkilemediği görülmüştür (58).

FTK, yaşlı popülasyonda daha fazla görülme eğiliminde olup, ortalama görülme yaşı 50'dir ve PTK'den yaklaşık 10 yıl daha ileri yaşta görülmektedir (124). Çoğu tiroid malignitesinde olduğu gibi kadınların erkeklere oranı 2'den fazladır.

Bizim çalışmamızda da FTK'li hastaların ortalama yaşı $40,6 \pm 20,2$ ve %66,7'si kadındı.

Çalışmamızda, grup 1 ve 2 arasında yaş ile ilgili karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,44$).

Çalışmamızda, grup 1 ve 2 arasında cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptandı ($p=0,058$). Bu durumun; her iki grupta da kadınların, erkeklere oranla daha fazla olmasından ve bu oranın birbirine yakın olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Grup 1 ve 2 arasında invazyon özellikleri açısından baktığımızda, grup 2'de tüm invazyon tipleri diğer gruba göre daha sık saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,038$). Bu anlamlılık, tümör boyutu arttıkça, invazyon oranının arttığı yönündeki çalışmaları desteklemekteydi.

Birçok çalışmada FTK'lerinde ortalama tümör boyutu, PTK'lerine oranla daha büyük saptanmıştır (124, 125). Bizim çalışmamızda da FTK'li hastaların ortalama tümör boyutu, PTK'li hastalara göre fazlaydı ancak istatistiksel olarak kıyaslama yapılmadı (Gruplar, tümör boyutuna göre 2'ye ayrıldığından dolayı).

Ekstratiroidal invazyon, minimal invaziv FTK'lerinde bulunmamakta, fakat invaziv FTK'li hastalarda sık görülmektedir. FTK'li hastaların %5 ile %20 kadarında tanı anında uzak metastaz görülmektedir (124). Çalışmamızda, grup 1'de ekstratiroidal tutulumu olan hasta saptanmazken, iki grup arasında ekstratiroidal tutulumun varlığı açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Bu durumun, her iki grupta papiller karsinomlu hasta sayısının belirgin fazla olmasından ve ekstratiroidal tutulumun, PTK'de daha sık görülmesinden kaynaklanabileceği düşünülebilir.

FTK'li hastalarda, büyük tümör kitlesinden kaynaklanan ve FTK'nin metastazı sonrasında da tirotoksikoz görülebilmektedir (126). Her ne kadar çalışmamızda, FTK'li hasta sayısı az olsa da 1 (%11,1) hastada preoperatif dönemde TMNG mevcut iken, PTK'li 7 (%7,9) hastada TMNG saptadık. Nodal metastaz veya ekstratiroidal yayılım, 45 yaş veya daha üstündeki hastalarda görülmekte olup, bu hastaların yaklaşık %4'ü FTK ve %9'u Hürthle hücreli karsinom olarak saptanmaktadır. FTK'li (oksifilik olmayan) hastaların %17'sinden fazlasında tanı

anında uzak metastaz saptanmaktadır (58). FTK'li hastalarda nodal metastaz nadiren görülmekte ve postoperatif 20 yıllık dönemde izlendiğinde %2 oranında nodal rekürrens saptanmaktadır (124). Çalışmamızda, FTK'li hastalarda nodal metastaza ve uzak metastaza rastlamadık. FTK'li hastalarda prognostik kötü risk faktörleri arasında; tanı anında uzak metastaz, ileri yaş, büyük tümör kitlesi ve ekstratiroidal invazyonun bulunması sayılabilir. Erkek cinsiyet ve kötü diferansiye tümörün bulunması ise daha az derecede etkilemektedir. Ek olarak vasküler invazyon ve lenfatik tutulum, FTK için potansiyel risk faktörlerindedir (58).

Medüller tiroid kanseri, intraglandüler lenfatikleri invaze edebilir ve bezin diğer kısımlarına yayılabilir, ek olarak perikapsüler ve bölgesel lenf nodlarına yayılabilir. Sıklıkla uzak metastaz ve lenf nodu metastazı yapar. Hastaların %60'dan fazlasında her iki lobda (bilateral) bulunmaktadır. (58). Çalışmamızda, medüller tiroid karsinomlu 4 hastadan 2'sinde (%50) ekstratiroidal tutulum saptandı. Ayrıca çalışmamızda; medüller tiroid karsinomlu 1 hastada (%25) lenfovasküler invazyon vardı ve 1 hastada da (%25) lenf nodu metastazı saptandı.

Navarra ve arkadaşları, 1987-2003 yılları arasında diferansiye tiroid karsinomu tanısı almış 325 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %78,46'sını evre-1 ve 2 olarak bulmuşlardır (127). Hundahl ve arkadaşlarının, 1985-1995 yılları arasında tiroid kanseri tanısı almış, 53,856 hastadan oluşan bir çalışmasında, hastaların %93'ü PTK, %85'i FTK, %76'sı Hürthle hücreli karsinom, %75'i MTK ve %14'ü ATK tanısı almıştır. Ayrıca bu çalışmada; PTK'li hastaların %71,3'ü ve FTK'li hastaların %67,9'u evre-1 ve 2 olarak saptanmış, MTK'li hastaların çoğunluğu evre-2 ve 3 olarak bulunmuştur (128). Çalışmamızda, her ne kadar hasta sayısı fazla olmasa da benzer olarak, hastaların %79,85'ini (n=103) evre-1, %6,20'sini (n=8) evre-2, %9,30'unu (n=12) evre-3 ve %4,65'ini (n=6) evre-4 olarak saptadık.

Çalışmamızda, grup 2'de TG değeri $14,69 \pm 47,97$ ng/ml ve grup 1'de $1,85 \pm 3,99$ ng/ml bulundu ve iki grup arasında TG değeri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,04$). Bu durum, grup 2 de PTK'li hasta sayısının fazla olması ve bu hastalarda TSH uyarısına sekonder TG sekresyonunun fazla olmasına bağlanabilir. Ancak grup 2'de bulunan FTK'li ve ATK'lu hastalarda,

PTK'ne nazaran TG değerlerinin daha yüksek olması; hem tümör boyutlarının daha büyük olmasından hem de ekstratiroidal tutulum ve metastaz sıklığının daha fazla olmasından dolayı beklenen bir özelliktir.

6. SONUÇ

Tiroid kanserlerinin insidansı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Özellikle son yıllarda, hem nükleer kazaların artması hem de tanı ve tedavi amaçlı eksternal radyasyona maruziyetin artmasıyla, yaygın bir sağlık problemi haline gelmiştir. Her ne kadar, diferansiye tiroid kanserlerinin prognozunun iyi olması ve yaşam süresinin oldukça uzun olması bir avantaj olsa da, erken tanı ve uygun tedavi ile yakın takibin göz ardı edilmemesi gerektiği açıktır.

Çalışmamızda, 1980-2010 yılları arasında endokrinoloji polikliniğimize başvurmuş hastalar retrospektif olarak incelendiler ve ortalama 20 yıllık takip süresince elde edilen veriler kullanıldı. Hastalarımızın çoğunun tanısı, papiller tiroid karsinomdu. Tümör boyutuna göre iki gruba ayrılan hastalarımız karşılaştırıldığında; her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptandı. İki grup arasında; tiroglobulin değerleri, ekstratiroidal tutulum oranları, tiroid kanserli nodüllerdeki mikrokalsifikasyon oranları, tümörlerin patolojik tipleri, invazyon özellikleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda; 103 (%79,85) hasta evre-1, 8 (%6,20) hasta evre-2, 12 hasta (%9,30) evre-3 ve 6 hasta (%4,65) evre-4 olarak saptandı.

Diferansiye tiroid kanserlerinde, genel tedavi yaklaşımı subtotal yada total tiroidektomi sonrasında radyoaktif iyot tedavisidir. Persistan yada metastatik hastalığı olanlarda sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren tedavi modaliteleri uygulanmakta, ayrıca tirozin kinaz inhibitörlerine yönelik deneysel tedaviler de (sorafenib gibi) son zamanlarda kullanılmaktadır.

Geniş çaplı araştırmalar, tiroid kanserlerinin erken tanısı ve hastalığa bağlı mortaliteyi en az düzeye indirebilecek tedavi yaklaşımlarının gelişmesine imkan sağlayacaktır.

ÖZET

Tiroid Kanserli Hastaların Demografik, Histopatolojik ve Ultrasonografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran tiroid kanserli hastaların, poliklinik arşiv dosya kayıtları incelenmiş ve bazı parametreler ele alınarak retrospektif bir çalışma yapılmıştır.

Tümör boyutuna göre iki gruba (Grup 1; tümör boyutu <1 cm ve Grup 2; tümör boyutu >1 cm) ayrılan hastaların yapılan Student-t testinde; her iki grup arasında yaş, fT3, fT4, TSH, TG, anti-TPO, anti-TG, tamamlayıcı operasyon, postoperatif ses kısıklığı ve hipokalsemi belirtileri, tümörün multifokal olması, tümörün bilateral yerleşimi, nodül halosu, nodül anteroposterior çapı, nüks, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları, nodül yapısı ve nodül ekosu, preoperatif ve postoperatif tanı özellikleri bakımından anlamlı ilişki saptanmadı.

Grup 1 ve 2 arasında cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptandı. Grup 1 ve 2 arasında, TG değeri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Grup 1’de ekstratiroidal tutulumu olan hasta saptanmadı ve iki grup arasında ekstratiroidal tutulumun varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Grup 2’de, tiroid kanserli nodüllerde ultrasonografik olarak saptanan mikrokalsifikasyon bulunma oranı diğer gruba göre daha fazla saptandı ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her iki grup arasında tümör tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Grup 2’de tüm invazyon tipleri diğer gruba göre daha sık saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Çalışmamızda; hastaların %79,85’i evre-1, %6,20’si evre-2, %9,30’u evre-3 ve %4,65’i evre-4 olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, demografik, histopatolojik, epidemiyolojik

ABSTRACT

Assessment of Thyroid Cancer Patients' Demographic, Histopathological and Ultrasonographic Features

This study investigates the file records in polyclinic archive of thyroid cancer patients consulting to the department of endocrinology and metabolic diseases of medical faculty of Isparta Süleyman Demirel University, and a retrospective study was carried out based on certain parameters.

The Student-t-tests carried out for the patients who were divided into two groups (Group 1; tumor dimension <1 cm and Group 2; tumor dimension >1 cm) a significant relationship was not found between the two groups in terms of age, fT3, fT4, TSH, TG, anti-TPO, anti-TG, complementary operation, post-operative hoarseness and hypocalcemia symptoms, multifocal tumor, bilateral positioning of tumor, nodule halo, nodule anteroposterior diameter, recurrence, thyroid fine needle aspiration biopsy results, nodule structure and nodule echo, pre-operative and post-operative diagnosis features.

A comparison between Groups 1 and 2 in terms of sex revealed a statistically near-significant difference between the groups. In terms of TG value, a statistically significant correlation was found to be between Groups 1 and 2. In Group 1, no patient with extrathyroidal involvement was found and a significant correlation was found between the two groups in regard to the presence of extrathyroidal involvement. In Group 2, the rate of ultrasonographically found microcalcification in nodules with thyroid cancer was higher than that of the other group and this difference was found to be statistically significant. A significant relationship was found between the groups in terms of tumor types. In Group 2, all invasion types were more frequent than that of Group 1, which was found to be statistically significant as well. In the study, an important part (79,85%) of the patients were determined in the stage-1, while others (6,20%, 9,30% and 4,65%) were in the stage-2, stage-3 and stage-4, respectively.

Key words: Differential thyroid cancer, demographic, histopathological, epidemiological

KAYNAKLAR

1. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7.
2. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007 Jan;12(1):20-37.
3. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007 Dec;28(7):742-62.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
5. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25;328(8):553-9.
6. Schneider AB, Fogelfeld L. Radiation-induced endocrine tumors. *Cancer Treat Res*. 1997;89:141-61.
7. DeVita VT, Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., . *Cancer of the Endocrine System*. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1669.
8. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 1994 Summer;4(2):233-6.
9. Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg*. 2007 May;31(5):916-23.
10. Wondisford FE. Anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: Landek M, editor. *Clinical Management Of Thyroid Disease*. Philadelphia; 2009. p. 4.
11. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, . In *Surgical Anatomy and Technique*. Anatomy of the thyroid gland. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 31-44.
12. Dere F. *Glandula Thyroidea ve Parathyroidea*. Anatomi; 1990. p. 497-502.
13. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat*. 2007 Feb;29(1):21-7.
14. Toni R, Della Casa C, Mosca S, Malaguti A, Castorina S, Roti E. Anthropological variations in the anatomy of the human thyroid arteries. *Thyroid*. 2003 Feb;13(2):183-92.
15. Strap muscles, thyroid and parathyroid glands. In: Parkin. I LBM, McCarthy M. J., editor. *Core anatomy : illustrated*. London: Hodder Arnold; 2007. p. 56.
16. Isaacs JD, Lundgren CI, Sidhu SB, Sywak MS, Edhouse PJ, Delbridge LW. The Delphian lymph node in thyroid cancer. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):477-82.
17. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh, Q.Y., editor. *Textbook of endocrine surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 8-14.
18. Moore KL, Persaud, T.V.N. Development of the thyroid gland. *The developing human : clinically oriented embryology*. 8 ed. Philadelphia, Pa.: Edinburgh: Elsevier Saunders; 2008.
19. Sanders LE, Cady, B. . Embryology and developmental abnormalities. In: Cady B, Rossi, R.L., editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3th ed. Phidelphia: WB Saunders comp; 1991. p. 5-12.
20. Mario De Felice and Roberto Di Lauro Td, *Clinical Management Of Thyroid Disease*, chapter II ; 20-21, 2009.
21. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004 Oct;25(5):722-46.
22. Fontaine J. Multistep migration of calcitonin cell precursors during ontogeny of the mouse pharynx. *Gen Comp Endocrinol*. 1979 Jan;37(1):81-92.
23. Le Douarin N, Fontaine J, Le Lievre C. New studies on the neural crest origin of the avian ultimobranchial glandular cells--interspecific combinations and cytochemical characterization of C cells based on the uptake of biogenic amine precursors. *Histochemistry*. 1974 Mar 13;38(4):297-305.
24. Michael HR, Gordon, I.K., Pawlina, W. . *Endocrine organs*. *Histology: A Text and Atlas*. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 655-9.
25. Guyton AC, Hall, J.E. *Thyroid Metabolic Hormones*. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 931-40.

26. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest*. 1990 Jul;86(1):120-5.
27. Fey MF, Peter HJ, Hinds HL, Zimmermann A, Liechti-Gallati S, Gerber H, et al. Clonal analysis of human tumors with M27 beta, a highly informative polymorphic X chromosomal probe. *J Clin Invest*. 1992 May;89(5):1438-44.
28. Aeschimann S, Kopp PA, Kimura ET, Zbaeren J, Tobler A, Fey MF, et al. Morphological and functional polymorphism within clonal thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Sep;77(3):846-51.
29. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 908.
30. Wynford-Thomas D, Stringer BM, Williams ED. Dissociation of growth and function in the rat thyroid during prolonged goitrogen administration. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Oct;101(2):210-6.
31. Black EG, Logan A, Davis JR, Sheppard MC. Basic fibroblast growth factor affects DNA synthesis and cell function and activates multiple signalling pathways in rat thyroid FRTL-5 and pituitary GH3 cells. *J Endocrinol*. 1990 Oct;127(1):39-46.
32. Eggo MC, Hopkins JM, Franklyn JA, Johnson GD, Sanders DS, Sheppard MC. Expression of fibroblast growth factors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):1006-11.
33. Shingu K, Sugeno A, Itoh N, Kato R. Expression of basic fibroblast growth factor in thyroid disorders. *World J Surg*. 1994 Jul-Aug;18(4):500-5.
34. Boelaert K, McCabe CJ, Tannahill LA, Gittoes NJ, Holder RL, Watkinson JC, et al. Pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor-2 expression: potential prognostic indicators in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2341-7.
35. Clement S, Refetoff S, Robaye B, Dumont JE, Schurmans S. Low TSH requirement and goiter in transgenic mice overexpressing IGF-I and IGF-Ir receptor in the thyroid gland. *Endocrinology*. 2001 Dec;142(12):5131-9.
36. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol*. 2001 Jun;54(3):121-4.
37. van der Laan BF, Freeman JL, Asa SL. Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues. *Thyroid*. 1995 Feb;5(1):67-73.
38. Viglietto G, Maglione D, Rambaldi M, Cerutti J, Romano A, Trapasso F, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PlGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. *Oncogene*. 1995 Oct 19;11(8):1569-79.
39. Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, Young DM, Epstein HD, Wong MG, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Nov;82(11):3741-7.
40. Shushanov S, Bronstein M, Adelaide J, Jussila L, Tchipsheva T, Jacquemier J, et al. VEGF α and VEGFR3 expression in human thyroid pathologies. *Int J Cancer*. 2000 Apr 1;86(1):47-52.
41. Nose F, Ichikawa T, Fujiwara M, Okayasu I. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors: significant correlation with inducible nitric oxide synthase. *Am J Clin Pathol*. 2002 Apr;117(4):546-51.
42. Cornetta AJ, Russell JP, Cunnane M, Keane WM, Rothstein JL. Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*. 2002 Feb;112(2):238-42.
43. Specht MC, Tucker ON, Hovever M, Gonzalez D, Teng L, Fahey TJ, 3rd. Cyclooxygenase-2 expression in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):358-63.
44. Bauer AJ, Patel A, Terrell R, Doniparthi K, Saji M, Ringel M, et al. Systemic administration of vascular endothelial growth factor monoclonal antibody reduces the growth of papillary thyroid carcinoma in a nude mouse model. *Ann Clin Lab Sci*. 2003 Spring;33(2):192-9.
45. Puxeddu E, Mitsutake N, Knauf JA, Moretti S, Kim HW, Seta KA, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 is induced by conditional expression of RET/PTC in thyroid PCCL3 cells through the activation of the MEK-ERK pathway. *J Biol Chem*. 2003 Dec 26;278(52):52131-8.
46. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;963:116-21.
47. Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Melillo RM, Donghi R, Bongarzone I, et al. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell*. 1990 Feb 23;60(4):557-63.

48. Bongarzone I, Monzini N, Borrello MG, Carcano C, Ferraresi G, Arighi E, et al. Molecular characterization of a thyroid tumor-specific transforming sequence formed by the fusion of ret tyrosine kinase and the regulatory subunit RI alpha of cyclic AMP-dependent protein kinase A. *Mol Cell Biol.* 1993 Jan;13(1):358-66.
49. Minoletti F, Butti MG, Coronelli S, Miozzo M, Sozzi G, Pilotti S, et al. The two genes generating RET/PTC3 are localized in chromosomal band 10q11.2. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994 Sep;11(1):51-7.
50. Santoro M, Dathan NA, Berlingieri MT, Bongarzone I, Paulin C, Grieco M, et al. Molecular characterization of RET/PTC3; a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene.* 1994 Feb;9(2):509-16.
51. Nikiforov YE, Koshoffer A, Nikiforova M, Stringer J, Fagin JA. Chromosomal breakpoint positions suggest a direct role for radiation in inducing illegitimate recombination between the E1E1 and RET genes in radiation-induced thyroid carcinomas. *Oncogene.* 1999 Nov 4;18(46):6330-4.
52. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res.* 1988 Aug 15;48(16):4459-63.
53. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-Taylor P, Lennard TW, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Apr;50(4):529-35.
54. Karga H, Lee JK, Vickery AL, Jr., Thor A, Gaz RD, Jameson JL. Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Oct;73(4):832-6.
55. Suarez HG, du Villard JA, Severino M, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene.* 1990 Apr;5(4):565-70.
56. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 1990 Oct;4(10):1474-9.
57. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol.* 2003 Jul;120(1):71-7.
58. Henry M K, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen., Williams Textbook of endocrinology., Management of Malignant Nodular Goiter. 11th ed. Philadelphia: Saunders 2008.
59. Daum G, Eisenmann-Tappe I, Fries HW, Troppmair J, Rapp UR. The ins and outs of Raf kinases. *Trends Biochem Sci.* 1994 Nov;19(11):474-80.
60. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1;63(7):1454-7.
61. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Maximo V, Silva P, Magalhaes J, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004 Feb;202(2):247-51.
62. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5399-404.
63. Fukushima T, Suzuki S, Mashiko M, Ohtake T, Endo Y, Takebayashi Y, et al. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene.* 2003 Sep 25;22(41):6455-7.
64. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4393-7.
65. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res.* 2003 Aug 1;63(15):4561-7.
66. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene.* 2003 Jul 17;22(29):4578-80.
67. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Apr 16;95(8):625-7.
68. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. . Molecular Genetics of Tumors of Thyroid Follicular Cells. Werner & Ingbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 918.

69. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995 Mar;141(3):259-77.
70. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Aug;77(2):362-9.
71. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jul;2(7):543-9.
72. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):9-14.
73. Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C. Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer.* 2000 Mar 15;88(6):1470-6.
74. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997 May 1;57(9):1690-4.
75. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, Vorontsova TV, Mondellini P, Bongarzone I, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res.* 1995 Dec 1;55(23):5617-20.
76. Klugbauer S, Lengfelder E, Demidchik EP, Rabes HM. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene.* 1995 Dec 21;11(12):2459-67.
77. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene.* 1997 Sep;15(11):1263-73.
78. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *Cancer.* 1995 Jan 1;75(1 Suppl):338-52.
79. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005 Dec;1(2):82-91.
80. Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control.* 2001 May;12(4):375-82.
81. Galanti MR, Ekblom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer.* 1997;75(3):451-6.
82. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Dec;24(4):663-710.
83. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med.* 2003 Feb;22(2):127-31; quiz 32-4.
84. Hedinger C, Williams, E.D., Sobin, L.H.,. *Histological typing of thyroid tumour. International Histological Classification of Tumours, World Health Organization.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1988. p. 1-20.
85. Rosai J, Carganio, M.L., Delellis, R.A.,. *Tumors of the Thyroid Gland. Armed Forces Institute of Pathology.* Washington, DC; 1992. p. 1-343.
86. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Sep;19(3):545-76.
87. Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours. *Histopathology.* 1990 May;16(5):513.
88. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):879-85.
89. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery.* 1992 Dec;112(6):1139-46; discussion 46-7.
90. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998 Aug 1;83(3):553-9.

91. Carling T, Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid*. 2005 Jun;15(6):583-7.
92. Sywak M, Pasiaka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol*. 2004 Apr 1;86(1):44-54.
93. DeVita VT, Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., . *Cancer of the Endocrine System*. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1671.
94. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer*. 1998 Feb 15;82(4):740-53.
95. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*. 2001 Dec;130(6):1028-34.
96. DeVita VT, Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., . *Cancer of the Endocrine System*. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1677.
97. Tan RK, Finley RK, 3rd, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Jr., Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*. 1995 Jan-Feb;17(1):41-7; discussion 7-8.
98. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996 Aug;6(4):305-10.
99. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1139-48.
100. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Mar;48(3):265-73.
101. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):299-310.
102. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer*. 2005 May;5(5):367-75.
103. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5658-71.
104. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1517-25.
105. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1105-13.
106. Greene F, Page, D., Fleming, I., et al. . thyroid tumors. In: Greene F, Page, D., Fleming, I., et al., editor. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 1681.
107. Udelsman R. Staging of differentiated thyroid carcinoma: standardizing rational thought. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5):1521-2.
108. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050-7; discussion 7-8.
109. Brauckhoff M, Meinicke A, Bilkenroth U, Lorenz K, Brauckhoff K, Gimm O, et al. Long-term results and functional outcome after cervical evisceration in patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):953-9.
110. Chen H, Udelsman R. Papillary thyroid carcinoma: justification for total thyroidectomy and management of lymph node metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998 Oct;7(4):645-63.
111. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988 Dec;104(6):947-53.
112. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):418-28.
113. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.

114. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987 Dec;102(6):1088-95.
115. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):320-30.
116. Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3668-76.
117. Braga-Basaria M, Ringel MD. Clinical review 158: Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):1947-60.
118. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst*. May 4;103(9):714-36.
119. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):784-91.
120. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer*. 2002 Sep;38(13):1762-8.
121. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2406-12.
122. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Dec;65(6):1088-94.
123. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988 Dec;104(6):1157-66.
124. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Dec;24(4):761-801.
125. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc*. 1984 Dec;59(12):851-5.
126. Paul SJ, Sisson JC. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Sep;19(3):593-612.
127. Salvador Egea MP, Echegoyen Silanes AA, Layana Echezuri E, Anda Apinariz E, Puras Gil A, Menendez Torre E, et al. Differentiated thyroid cancer in navarra (Spain): historic cohort results (1987-2003). *ISRN Oncol*.2011:560503.
128. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. *Cancer*. 1998 Dec 15;83(12):2638-48.