

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN CİNSİYETLER ARASINDA
KARŞILAŞTIRILMASININ RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MUHAMMED MUSTAFA DEMİRPENÇE
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MİTAT BAHÇECİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
2013**

TEŞEKKÜR

Yan Dal Uzmanlık eğitim hayatımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sevgi, ilgi ve emeğini bizlerden esirgemeyen, hekimlik ve insanlık olarak çok şey öğrendiğim ve tüm hayatım boyunca da sadece iş alanında değil her zaman her konuda hiç çekinmeden arayabileceğime inandığım İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof.Dr. Mithat Bahçeci' ye

3 yıllık yan dal uzmanlık eğitim süresini paylaştığımız çalışma arkadaşlarım, dostlarım; Uzm. Dr.Ahmet Görgel, Uzm.Dr.Devrim Dölek, ve Uzm.Dr. Füsun Salgür'e

Kliniğimizin Uzman Doktorları Uzm. Dr. Güzide Gonca Örük, Uzm. Dr. Aliye Pelin Tütüncüoğlu ve Uzm. Dr. Ece Harman Karaman'a

Kliniğimiz Hemşireleri Sevil İçli, Nigar Özen, ve Dudu Kurt'a

Kliniğimiz Uzm.Diyetisyeni Nesil Gören Atalay'a

Uzaklarda olsalar bile varlıkları ile bana güven veren Babam Bilal Demirpençe ve Annem Necibe Demirpençe'ye

Her zaman yanında olan, zorlukları kolaştıran, tezimi hazırlamamda da büyük katkıları olan sevgili eşim Dr. Nur Demirpençe'ye

-----**Teşekkür Ederim.**

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	V
IV. SUMMARY.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ.....	IX
VII: ŞEKİL LİSTESİ.....	X
VIII:GRAFİ LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Embriyoloji.....	2
2.3. Anatomi	3
2.4. Fizyoloji.....	4
2.5. Tiroid Kanseri.....	5
2.5.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
2.5.2. Diferansiye Tiroid Kanseri	6
2.5.2.1. Papiller Tiroid Karsinomu	7
2.5.2.2 Papiller Tiroid Kanseri Patolojik Alt Tipleri	8
1-Papiller Mikrokarsinom.....	8
2-Foliküler Varyant.....	8
3-Tall-cell (Yüksek Silindirik Hücreli) Varyant:.....	9
4-Diffüz Sklerozan Varyant:.....	9
5- Kolumnar (Prizmatik Hücreli) Varyant:.....	9
6-Trabekuler (Solid) Varyant:.....	9
7-Onkositik (Oksifilik) Varyant:.....	9
8-İnsüler Varyant:.....	10
9-Berrak Hücreli Varyant:.....	10
2.5.2.3.Foliküler Tiroid Kanseri	10
2.5.2.3.Foliküler Tiroid Kanseri Patolojik Alt Tipleri.....	11
1-Minimal İnvaziv Varyant:.....	11
2-Yaygın İnvaziv Varyant:.....	11
3-İnsüler Varyant:.....	11

4-Hurtle Hücreli Varyant.....	12
2.6. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	12
2.7. Tanı.....	14
2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları:.....	14
2.7.2. Laboratuar Testleri:.....	14
2.7.3. Ultrasonografik Bulgular:.....	14
2.7.4. Sintigrafik Bulgular:.....	15
2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	15
2.7.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):.....	15
2.7.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):.....	15
2.7.7.1. Soliter tiroid nodüllerinde malignite kriterleri:.....	16
2.7.7.2 İİAB Endikasyonları.....	16
2.8 TİROİD KANSER ONKOGENEZİ.....	16
2.8.1. Tiroid Kanseri ile İlişkili Gen Ürünleri.....	17
2.9 EVRELEME.....	17
2.10.Diferansiye Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler.....	20
2.10.1. Yaş.....	20
2.10.2. Cinsiyet.....	20
2.10.3. Tiroid Dışı Yayılım.....	20
2.10.4. Histolojik Patolojik Alt Tipler.....	21
2.10.5. Tümör Çapı.....	21
2.10.6. Kapsül ve Sınırlar.....	21
2.10.7. Multisentrisite.....	21
2.10.8. Uzak Metastaz.....	21
2.10.9. Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar.....	22
2.10.10. Radyasyon.....	22
2.10.11. DNA ploidi:.....	22
2.11. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Prognozu Etkilemeyen Faktörler.....	22
2.12.TEDAVİ.....	22
2.12.1. Cerrahi.....	22
2.12.2. Radyoaktif İyot Tedavisi.....	23
2.12.3. Kemoterapi.....	25
2.12.4 TSH Süpresyon Tedavisi.....	26
2.13. Diferansiye Tiroid Kanseri Takip	26
2.14. Diferansiye Tiroid Kanseri Lokal Rekürrens ve Uzak Metastazların Yönetimi.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1.Çalışma Tasarımı	28
3.2. Hasta Seçimi ve Değerlendirme.....	28
3.3.İstatistiksel Değerlendirme.....	29
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	41
5.1. Cinsiyet.....	41
5.2. Yaş.....	41
5.3. Tümör Boyutu.....	41
5.4. Multifokalite.....	42
5.5. Tiroid Kapsül İnvazyonu.....	43
5.6. Operasyon Şekli.....	43
5.7. Histopatolojik Tip.....	45
5.8. Tümör kapsülü ve Lenfovasküler İnvazyon	45
5.9. Uzak Metastaz.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	48

ÖZET

Amaç: Diferansiye tiroid kanserleri en sık rastlanan endokrin kanser olmakla birlikte son yıllarda sıklığı da giderek artmaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmekle beraber erkeklerde daha progresif seyir göstermektedir. Çalışmamızda İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde diferansiye tiroid kanseri tanısı ile takip edilen hastalarda prognostik faktörlerin cinsiyetler arasında karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize cerrahi sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı ile yönlendirilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Klinik verileri tam olan 458 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Bulgular: Hastalarımızın 68'i (%14.8) erkek, 390'ı (%85.2) kadın olup tanı anındaki yaş ortalamaları 49.8 ± 12.6 idi. Erkek ve kadın hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları sırasıyla $54.6 (\pm 13.6)$ ve $48.9 (\pm 12.2)$ idi ($p < 0.05$). Hastaların tümör boyutlarının ortanca değeri 11.5 mm idi. Araştırmaya katılan erkek ve kadın hastaların ortanca tümör boyutu sırasıyla 13.5 ve 11.0 mm idi ($p < 0.05$). Kırk (%18.6) hastada lenf bezi metastazı saptandı, bunlardan 11'i (%16.1) erkekti. Lenf bezi tutulum oranının erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı, tümör boyutu, lenf bezi tutulumu erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç: Diferansiye tiroid kanserleri erkeklerde kadınlara göre daha kötü prognozlu bir seyir göstermesinin sebebi daha ileri yaşta tanı alması ve tümör boyutunun daha fazla olması olabilir. Anahtar Sözcükler: Diferansiye tiroid kanserleri, prognostik faktörler, cinsiyet.

SUMMARY

Aim: Differentiated thyroid cancers are the most common endocrine cancer types among all. Differentiated thyroid cancers are more common with women, but the prognosis tends to be poorer in men. This study aims to compare prognostic factors between genders in the patients who are being treated with a differentiated thyroid cancer diagnosis in İzmir Atatürk Research and Training Hospital Endocrinology Department.

Materials and Methods: The 458 patients who were treated with a diagnosis of differentiated thyroid carcinoma in our department were included in this retrospective study.

Results: Sixty-eight (14.8%) of the patients were male and 390 (85.2%) of the patients were female. The mean age of the patients included in the study was 49.8 (± 12.6) at the time of diagnosis. The mean age of the male and female patients were 54.6 (± 13.6) and 48.9 (± 12.2), respectively ($p < 0.05$). The median value of the tumor size of the patients was 11.5 mm, whereas 13.5 mm in men and 11.0 mm in women ($p < 0.05$). Lymph node metastasis was detected in 40 (18.6%) patients. In patients with lymph node metastasis, 11 (16.1%) were male. The rate of lymph node metastasis were higher in men ($p < 0.05$). In this study, the mean age and the tumor size at the time of diagnosis and the percentage of the lymph node metastasis in men was found significantly higher than that of women.

Conclusion: Differentiated thyroid cancers tend to have poor prognosis in men and this may be due to being diagnosed on an advanced age and with a larger size.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, prognostic factors, gender.

KISALTMALAR VE SEMBOLLAR LİSTESİ

AGES: Patient age, histologic grade of the tumor, tumor extent (extrathyroidal invasion or distant metastases), and size of the primary tumor

AJCC-TNM: American Joint Committee on Tumor (T), nodal metastases (N), distant metastases (M).

AMES: Patient age, presence of distant metastases, extent and size of the primary tumor

Anti-Tg : Antitiroglobulin

ATA: American Thyroid Association

BRAF: V-raf murine sarcoma viral oncogene

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EBRT :External Beam İrradiation

EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptör

EORTC: European Organization for Research on Treatment of Cancer

I¹³¹: İyot-131

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

RAİ: Radyoaktif iyot

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

MACIS: Metastasis, patient age, completeness of resection, local invasion, and tumor size

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mCi : Miliküri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NIS: Sodyum-İyod Symporter

PDGFR: Platelet derivated growth factor

RET: Rearranged during transfection

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin

TPO:Tiroid Peroksidaz

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T4: Tiroksin - Tetraiyodotironin

T3: Triiyodotironin

TVT: Tüm vücut taraması

USG: Ultrasonografi

Tg: Tiroglobulin

VEGF: Vasküler endotelyal growth factor



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo: 1: Hastalarımızın Cinsiyete Göre Dağılımı ve Yaş Ortalamaları -----	30
Tablo: 2: Patolojik ve Radyolojik Özelliklerin Cinsiyetler Arasında Dağılımı-----	34
Tablo 3: Diferansiyel Tiroid Kanseri Histolojik Grup ve Subgruplar-----	35
Tablo: 4 Operasyon Tipi ve Lenf nodu tutulumu -----	37
Tablo 5: Parsiyel tiroidektomi veya total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusuna yönelik tamamlama cerrahisi olan hastalarının değerlendirilmesi-----	38
Tablo 6: Cinsiyetler Arasında Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması-----	39
Tablo 7: Cinsiyetler Arasında Rezidü ve Nüks Oranlarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 8: Hastalarımızın Evrelerine Göre Dağılımı.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil:1 Tiroid bezi anatomisi -----	4
Şekil:2 Papiller Tiroid Karsinomu Patolojik Görünümü-----	8
Şekil 3:Foliküler Tiroid Karsinomu Patolojik Görünümü-----	11

GRAFİ LİSTESİ

Grafi 1: Diferansiye Tiroid Kanserleri Tanısı Konan Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı-----	31
Grafi 2: Diferansiye Tiroid Kanserleri Tanısı Konan Hastaların Yaşa göre Dağılımı-----	32
Grafi 3: PapillerKarsinom Alt Grubların Dağılımı-----	35
Grafi 4: Foliküler Karsinom Alt Grubların Dağılımı-----	3

1.GİRİŞ VE AMAÇ.

Tiroid bezi, 5. servikal vertebra ile 1. torasik vertebranın gövdesi arasında, boynun ön-alt kısmında yerleşmiş, endokrin bir bezdir. Tiroid dokusu histolojik olarak 2 temel parankimal hücre tipinden oluşur. Folliküler hücreler kolloid folikülleri çevreler, iodini konsantre eder, ve tiroid hormonu üretir. Bu hücreler hem iyi diferansiye kanserlere hemde anaplastik tiroid kanserine dönüşebilir. İkinci hücre tipi C veya parafoliküler hücrelerdir; kalsitonin üretirler ve medüller tiroid karsinomunun temel orjinini oluştururlar.

Diferansiye tiroid karsinomu endokrin sistemin en sık görülen malign hastalığı olup her yıl yaklaşık 7/100.000 kişiye diferansiye tiroid karsinomu tanısı konmaktadır. Tiroid kanserleri sıklığı tüm dünyada son yıllarda artış göstermektedir. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 48.020 yeni tiroid kanseri vakası tanımlanmıştır. Vakaların 36.550 (% 76.1) sini kadınlar 11.470 (% 23.7) si erkeklerden oluştuğu ve aynı yıl içinde 980 kadın ve 760 erkek tiroid kanseri sebebi ile hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkeklerde daha progresif seyir göstermektedir [1].

Tiroid kanseri genel olarak iyi prognozlu ve tedavi edilebilir olmakla birlikte yıllar içinde nöksler ve metastazlar da gelişebilmektedir. Hastalığın prognozu üzerinde hastanın tanı anındaki yaşı, erkek cinsiyet, tümör kapsül invazyonu, ve bölgesel yaygınlığı, lenf bezlerinin durumu ve uzak metastazların varlığı etkilidir.

Tiroid kanseri gelişiminde normal foliküler epitelyum hücrelerinin farklılaşarak diferansiye malign hücrelere dönüşmesinin birçok aşama ve genetik mutasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dönüşüm esnasında androjenlerin kanser hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu veya apopitozunu etkilediği yönünde çalışmalar mevcuttur [2].

Bu çalışmada 31.12.2008 ile 01.01.2013 yılları arasında cerrahi sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı konarak kliniğimize başvuran 590 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların mevcut durumlarına ilişkin bilgileri (yaş, cinsiyet ve olguların elinde bulunan tıbbi belgeler ve hastanemizin bilgi işletim sistemi kayıtları Patoloji, Radyoloji ve Hormon Laboratuvarı Sonuçları) esas alınarak incelenip değerlendirilmiştir. İnceleme sonrasında çalışmamıza diferansiye tiroid kanseri dışında primeri bilinen metastatik malign hastalık öyküsü olan 4 hasta ve klinik verileri yetersiz olan 128 hasta çalışma dışı bırakılmış olup toplam 458 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Tiroidin büyümesi olarak tanımlanan guatr (Latince boğaz anlamındaki 'guttur' sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, M.Ö. 2700'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir [3]. Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen 'thyreoides' kelimesinden köken alır. İlk olarak bu bez Galen (Galenos M.S.129–198) tarafından tarif edilmiştir. Tiroid bezi İtalya'da Rönesans döneminde de tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış, fakat onun çalışmaları 18. yüzyıla kadar yayımlanmadığı için yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir [3, 4]. Emil Theodor Kocher (1841–1917) ve Theodor Billroth (1829–1894) başarı oranı yüksek binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Hastaların tiroidektomi operasyonundan sonra uzun süre yaşamaları daha önce fark edilemeyen bazı klinik sonuçları ortaya çıkarmıştır. Total tiroidektomi yapılan erişkinlerde miksödem ve çocuklarda kretenizm bulguları ortaya çıkmıştır. Kocher bu durumu 'cachexia strumipriva' olarak adlandırmış ve yanlış olarak trakeaya yapılan operatif travmanın asfiksiye neden olmasına bağlamıştır. Felix Semon, miksödemin tiroid fonksiyon eksikliğine bağlı olabileceğinden şüphelenmiş ve bu düşüncüyü Victor Horsley, total tiroidektomili maymunlar üzerinde yaptığı çalışmasıyla kanıtlamıştır [5]. Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri 'sarkomatöz dejenerasyon' olarak isimlendirilmiştir. İlk olarak 1862 yılında Paris'te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır [6].

2.2.EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar. Foramen cecum komşuluğunda dil kökünden köken alır. Primitif farenksin tabanındaki endodermal kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal halinde kaudal tarafa doğru büyür ve embriyonal dönemin beşinci haftasında yan taraflara doğru genişleyerek trakeanın önünde birbirine istmusla bağlanmış iki lateral kanat şeklini alır. Kısa bir süre boyunca tiroid glandı tiroglossal kanal ve dil kökü ile irtibat halinde olup, sonrasında tiroglossal kanal normal olarak kaybolur [7].

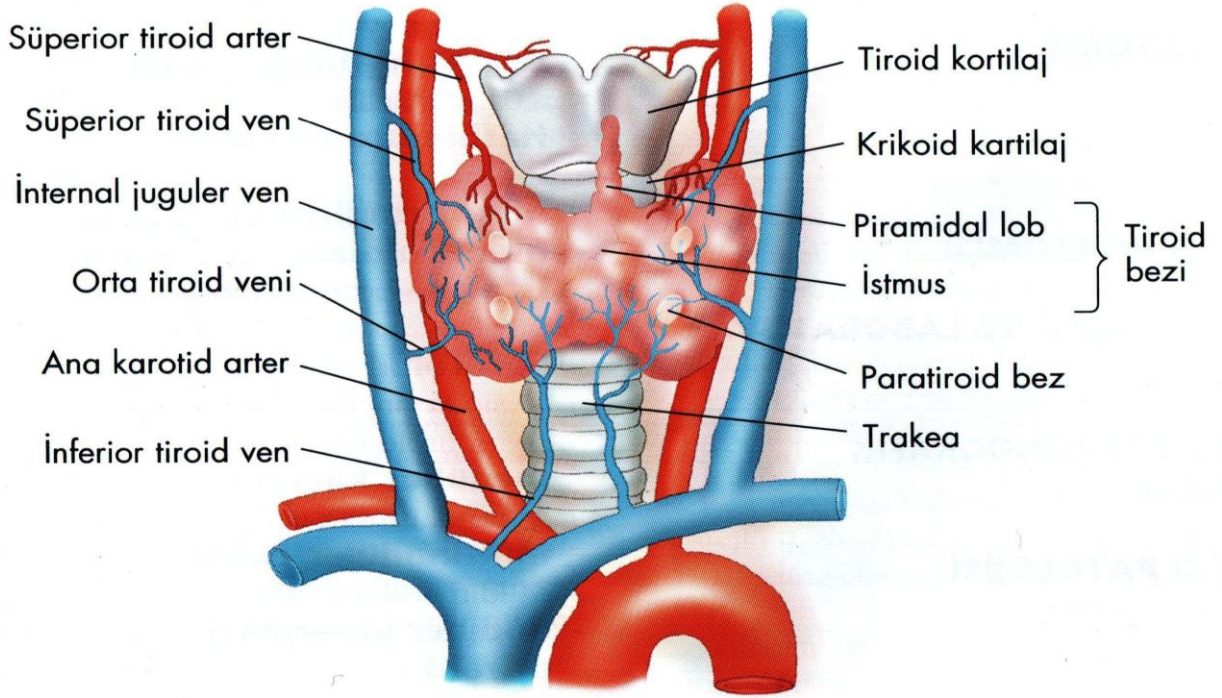
Tiroid bezi histolojik olarak içleri küboidal epitelle kaplanmış folliküllerden oluşur. Bu folliküller vücut metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Gestasyonun ikinci haftasında belirmeye başlayan folliküllerin sayısı 4. aya kadar artar. Kolloid oluşumu ve radyoaktif iyotun tutulması 11. haftadan sonra başlar. Ayrıca tiroid bezi içerisinde folliküller arasında seyreden parafoliküler C hücreleri yer alır. Parafoliküler C hücreleri, tiroid glandı interfolliküler interstisyum ya da folliküler bazal laminada bulunup kalsitonin sentezlerler [8].

2.3. ANATOMİ

Tiroid bezi, 5. servikal vertebra ile 1. torasik vertebranın gövdesi arasında, boyunun ön-alt kısmında yerleşmiş, endokrin bir bezdir. Bez genellikle sağ ve sol lob olmak üzere iki yan lob ve lobları birbirine bağlayan istmus olmak üzere üç bölümden oluşur. Tiroid bezi, 16–80 gram ağırlığında bir organ olup, kapsül ile çevrilmiş ve bağ dokusu ile de bölümlere ayrılmıştır. Boyun fasyasının orta yaprağının oluşturduğu diğer bir fibröz kapsül önde gevşek olarak tiroide yapışmıştır, arkada ise tiroid bezini trakea ve boyun damar sinir paketine tespit eder. Tiroid bezinin önünde infrahyoid kaslar (m. sternothyroideus ve m. sternohyoideus) yer alır. Arkada tiroid kapsülü ile fibroz kapsül arasında paratiroid bezleri bulunur [9].

Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Süperior ve medial ven, eksternal juguler vene dökülürken, inferior tiroid ven, brakiosefalik sisteme katılır. Tiroidin zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroid bezinin süperior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür [10, 11].

Tiroid bezinin inervasyonu süperior ve middle servikal sempatik ganglionlardan gelen, sempatik lifler aracılığı ile olur. Lifler kan damarları ile beraber tiroid bezine gider ve vazomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagus sinirinden kaynaklanır ve laringeal sinirlerin dalları yoluyla tiroid bezine ulaşır [12].



Şekil:1 Tiroid bezi anatomisi (Hagen-Ansert SL. Thyroid gland anatomy. Diagnostic ultrasonography. Mosby Inc. 2006:395–405 [13].

2.4. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin (T4) ve %3'ü triiyodotironin (T3)'dir. Fakat T4'ün hemen tamamı dokularda T3'e dönüştürülür. T3, T4'ün yaklaşık 4 katı güçtedir, fakat kanda T4'den çok daha az miktarda bulunur ve kanda çok daha az süre kalır. Tiroksinin oluşumu için iyodür şeklinde her yıl yaklaşık 50 mgr veya yaklaşık 1 mgr/hafta iyot alınması gerekir. Oral yolla alınan iyodür sindirim kanalından klorürle aynı şekilde emilir. İyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, yaklaşık 1/5'i seçici olarak tiroid hücreleri tarafından alınır ve hormon yapımında kullanılır.

Hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) iyotun yakalanması, organifikasyonu ve tiroid hormonlarının salınımını kontrol eder. Tiroid-hipofiz feedback mekanizması kan tiroid hormon düzeyine duyarlıdır ve TSH sekresyonunu kontrol eden dominant mekanizmadır.

Tiroid hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi bir yeteneği vardır. Buna iyodür pompası (iyodür tutulması) denir. Bu pompa sayesinde tiroid bezinde dolaşımdan 30 kat daha fazla iyot konsantre edilebilir. Bu pompanın çalışması TSH kontrolü altındadır.

Tiroglobulin follikül hücresinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilip follikül lümenine salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoproteindir. 70 tirozin amino asidi içerir. Tiroid hormon oluşumunda ilk adım iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. Bu aşamaya iyodür iyonunun oksidasyonu denir. Bu işlemde peroksidaz enzimleri işlev görür. Peroksidaz sistemi bloke olursa hormon sentezi hızı sıfıra iner. İyodürün tiroglobulin ile bağlanması organikleşme aşamasıdır. Okside iyot direkt fakat yavaş olarak tirozin aminoasidine bağlanır. Bu işlemde iyodinaz enzimi işlev görür. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT), daha sonra da diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonraki süreçte iyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. İki DIT eşlendiğinde T4, bir DIT ve bir MIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tirogloboline bağlı olarak kolloidde depolanır. Bu depo 1–3 aylık süre için yeterlidir [14]. İhtiyaç halinde T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bağlanma eğilimi en yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein tiroksin bağlayan globulindir (TBG). T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. Hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterir [15]. İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonu sonrası 1–3 güne kadar metabolizma hızı değişmez ve bu uzun bir latent dönemi olduğunu gösterir. Aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10–12 gün içinde en yüksek değerine ulaşır. 15 günlük bir yarı ömürle azalır. T3'ün ise latent dönemi 6–12 saat kadardır ve en yüksek aktiviteye 2–3 gün içinde ulaşır [14].

2.5.TİROİD KANSERLERİ

2.5.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Normal tiroid dokusu histolojik olarak 2 temel parankimal hücre tipinden oluşur. Folliküler hücreler kolloid folikülleri çevreler, iodini konsantre eder ve tiroid hormonu üretir. Bu hücreler hem iyi diferansiye kanserlere hemde anaplastik tiroid kanserine dönüşebilir. İkinci hücre tipi C veya parafolliküler hücrelerdir, kalsitonin üretirler ve medüller tiroid karsinomunun temel orjinini oluştururlar. İmmun ve stromal hücreler lenfoma ve sarkom oluşumundan sorumludur.

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 33.500 yeni tiroid vakası tanımlanmaktadır. Yaklaşık olarak bunların %90'ı iyi diferansiye kanserler, %5-9'u meduller, %1–2 anaplastik, %1-3'u lenfoma, %1'den azı sarkom ve diğer nadir tümörlerden oluşmaktadır [1].

2.5.2. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Diferansiye tiroid karsinomuna kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte medyan tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir [16].

Tiroid karsinomları en sık görülen endokrin karsinomdur. Amerikada yapılan bir araştırmada 2007 yılında endokrin malignansilerin %94'u ve endokrin sistemlerin kanserlerden ölümlerin %66'sından sorumludur [17]. İyi diferansiye tiroid karsinomlar; Papiller, folliküler ve her ikisinin değişik oranlarda karışımından oluşan papiller ve folliküler mikst tümörlerdir. Papiller follikuler karsinom kombinasyonunda hastalığın prognostik özellikleri genellikle papiller karsinomla uyumlu görünmektedir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarının 3. grubu Hurtle hücreli veya onkositik karsinomdur. İyi diferansiye tiroid karsinomlarının dağılımı %80–85 papiller, %10–15 follikuler, %3–5 Hurtle hücreli karsinomlardır. Hurtle hücreli karsinomlar, foliküler karsinomun bir varyantı olarak tanımlanabilmektedir [1].

Papiller Tiroid Karsinomu diyetle iyodun bulunduğu gelişmiş ülkelerde malign epitelyal tiroid kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Papiller karsinomun makroskopik görünümü subkapsüler beyaz skardan 5-6 cm'in üzerinde tiroid dışı dokularada invaze olan geniş tümörlere kadar değişmektedir. Kistik değişiklikler, kalsifikasyon ve ossifikasyon tanımlanmıştır [1].

Mikroskopik olarak; papiller karsinom papilla yapılarının olmasıyla karakterize olsa da bazı varyantlarında papiller alanlar yoktur tamamen follikuler yapıdan oluşur ve bunlara follikuler varyant denir. Miks papiller ve follikuler karsinom terimi uzun süredir kullanılmamaktadır. Çünkü papiller karsinomlar çoğunlukla follikuler alanlar içermektedir ama bu alanları içerip içermemesinden bağımsız olarak prognoz değişmemektedir [18]. Papiller karsinom lenfatik alanlara yayılma eğilimindedir, gland içinde multimodal lezyonlar mevcuttur ve bu nedenle rejyonel lenf nodu metastaz insidansı yüksektir. Lenfatik yayılım tümör boyutu çok küçük olsada papiller tiroid karsinomunun başlangıç bulgusu olabilir. Bir cm altındaki kitlelere mikrokarsinom adı verilmektedir [1].

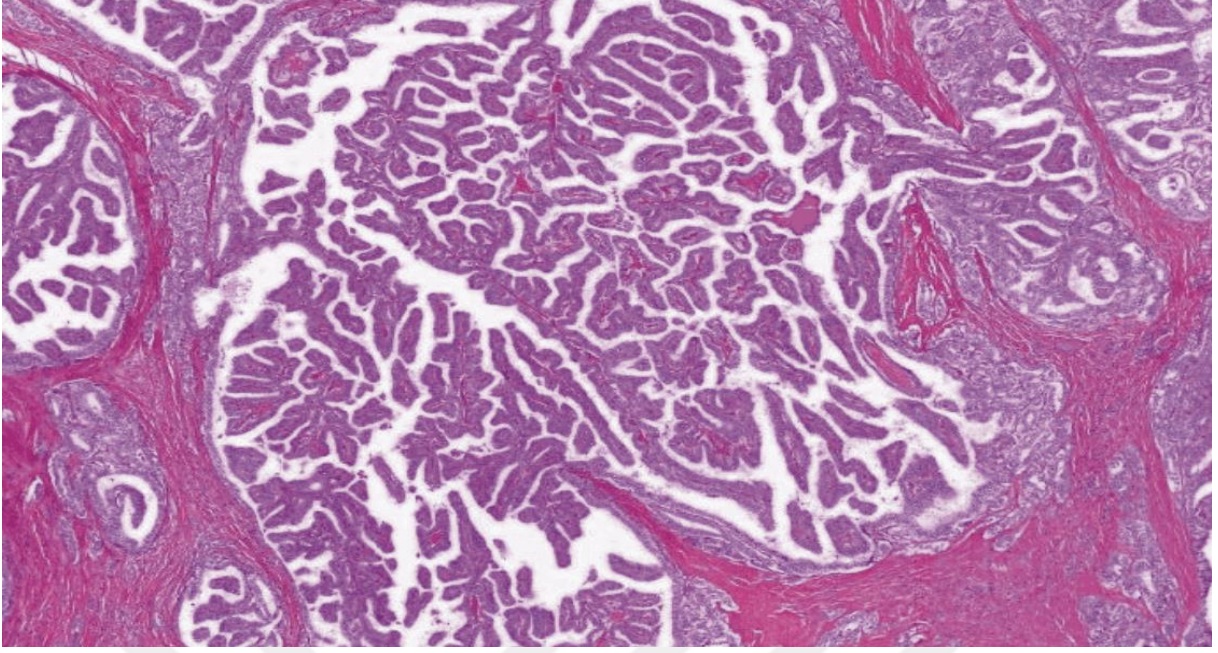
Dünyada guatrın nonendemik olduğu alanlarda folliküler karsinom yaklaşık %5 ila 10 arasındadır [19]. Diyetle iyodun girmesiyle daha sık follikuler karsinom tanısı konulur hale gelmiştir. Folliküler patern içeren tümörlerin çoğu biyolojik davranışları, doğal öyküsü ve prognozu papiller karsinom folliküler varyanta benzerdir [20].

Foliküller tiroid karsinomu unifokal kalın kapsüllü kapsül ve/veya damar invazyonu gösterir. Kapsüler invazyon olsa da vasküler invazyon yoksa prognoz mükemmeldir, 10 yıllık sağkalım %85–100 oranındadır [1] .

2.5.2.1. Papiller Tiroid Karsinomu

İkibinsekiz yılında 37.340 yeni tiroid kanseri vakası tanı almış olup bunların %70–75 kadarı papiller tiroid karsinomudur [21]. Hastalığın insidansı 1935 yılında kadınlarda 1.3/100,000 ve erkeklerde 4.6/100,000 oranında iken bu oran 2001–2005 yılları arasında kadınlarda 13.4/100,000 ve erkeklerde 4.7/100,000 oranına yükselmiştir [22, 23]. SEER veri tabanı incelendiğinde 1973 yılından 2002 yılına gelindiğinde tiroid kanseri insidansında 2,9 kat artış saptanmıştır (100.000’de 2,7’den 7,7’ye(95% CI 2,6–3,2) [9,10] . Bu dramatik artış artık çok küçük tümörlerin bile erken saptanmasına bağlanmıştır [24]. Kadın erkek oranı 2.5/1’dir ve kadın sayısında 4 ve 5.dekatta artış saptanmıştır [25].

Papiller tiroid kanserinde anaplastik tümöre transformasyon %0–9 arasındadır ve p53 onkogen ekspresyonu ile ilişkilidir [26]. Papiller tiroid kanseri olgularının yaklaşık % 20-80’i multisentrik ve 1/3’ü de bilateral olarak bildirilmiştir [27]. Papiller tiroid kanseri hem tiroid bezi içerisinde yayılmaya hem de tiroid kapsülü ve çevre yumuşak dokuları invaze etmeye eğilimlidir. Genellikle lenfatik sistem yoluyla yayılır [28]. Sıklıkla lateral ve santral boyun lenf nodlarına ya da mediasten lenf nodlarına metastaz yapar. USG ve/veya klinik muayene ile hastaların %15-30’unda lenf nodu metastazı saptanır [29]. Japonya’dan bildirilmiş bir çalışmada mikroskopik olarak hastaların %84’ünde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazı oranı da artmaktadır. Tüm bunlar kötü prognoz kriterleridir [30]. Lenfatik yayılımın yanında hematojen olarak da yayılabilir. Özellikle kemik ve akciğer olmak üzere uzak metastaz yapmaya eğilimlidir. Uzak metastaz oranı tanı sırasında %5’den daha azdır [31].



Sekil:2 Papiller Tiroid Karsinomu

2.5.2.2 Papiller Tiroid Kanseri Patolojik Alt Tipleri

1-Papiller Mikrokarsinom; 1 cm altındaki kitlelere mikrokarsinom adı verilir. Lenf nodu metastazı sıklıkla multisentrik mikrokarsinomlarda görülmektedir [32], nadiren büyük kitle oluştururlar. İnsidental mikrokanserlerin insidental olmayanlara göre daha düşük persistans ve nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Otopsi serilerinde papiller mikrokarsinom insidansı %25 olarak bulunmuştur [28]. Papiller mikrokarsinomun prognozu daha iyidir [33]. Tümör çapının nüks ya da persistan hastalıkla ilişkisi bulunmamasına rağmen lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılım tümör boyutu küçüldükçe daha az oranda görülür. Papiller mikrokarsinomlarda da multifokalite, ekstratiroidal yayılım, tanı sırasında lenf nodu metastazı, Graves hastalığı, ileri yaş ve erkek cinsiyet nüks için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Akciğer metastazları nadirdir. Papiller mikrokarsinomlarda tümör multisentrik, lenf nodu pozitifse kapsül ya da damar invazyonu varsa cerrahi sonrası RAI (Radyoaktif iyot) tedavisi önerilmektedir [10].

2-Foliküler varyant: Papiller tiroid karsinomunun %10 oranında görülen varyantıdır. Bu tümörler küçük-orta boyutta folliküler yapılar içerirler. Sitolojik olarak tipik papiller karsinom özellikleri sergilerler, hipodens kromatin içeren üst üste binmiş geniş nukleuslar, nukleer psödoinkluzyonlar, nukleer oluklar ve psammoma cisimcikleri içerir [34]. Folliküler varyant klasik papiller karsinomdan daha küçüktür, bölgesel lenf nodu metastazı riski daha düşüktür. Ancak genel sağkalım ve rekürrens oranları aynıdır.

3-Tall-cell (Yüksek Silindirik Hücreli) Varyant: Klasik papiller tipten çok daha agresiftir. Papiller kanserlerin yaklaşık %1'i kadardır. Primer tümör boyutu daha büyüktür, daha invazivdir, tanı anında lokal ve uzak metastaz yapmıştır [1]. Alışılmış papiller tiroid kanseri hücrelerine göre daha uzun hücrelerden oluşur. İki dekat daha geç (ortalama yaş 50) ve erkeklerde sık görülür. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Bu tümörde sıklıkla p53 tümör süpresör gen mutasyonları tespit edilir. Bir çalışmada bu varyantta c-met protoonkogeninin papiller kanser ve folliküler varyanta göre daha fazla eksprese edildiği belirtilmiştir [35]. Tiroid dışına invazyon, vasküler invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Hücreleri I¹³¹'i daha az konsantre ederler. Uzun dönemdeki mortalitesi tipik papiller kansere göre daha fazladır [31].

4-Diffüz Sklerozan Varyant: Çocuk ve genç yaş grubunda daha sık görülür. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanları, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz daha sıktır. Yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanları, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroid yayılım ve uzak metastaz çok olduğundan agresif bir alt tiptir. Lenf nodu metastazları çok sıktır ve akciğer metastazlarına rastlanabilir. Sitolojisini tiroiditten ayırmak zordur. Alışılmış papiller tiroid kanseri ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir [36].

5- Kolumnar (Prizmatik Hücreli) Varyant: Papiller tiroid kanseri ile ilişkili olabilecek nadir varyantlardan birisidir. İlk olarak Evans tarafından 2 hastada tanımlanmıştır [37]. Papiller ve trabeküler yapıların yanı sıra, oval şekilli, içi boş folliküler yapıları içerir ve respiratuar epitelyum hücrelerine benzerlik gösterir. Metastazlarını diğer adenokarsinomlardan ayırmak zordur. Kapsüllü olduğu zaman prognozu daha iyidir. Erkeklerde daha sıktır [38]. Uzak metastazlara sıklıkla rastlanır. Genellikle radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir. Papiller tiroid kansere göre prognozu daha kötüdür [31].

6-Trabekuler (Solid) Varyant: Çocukluk çağlarında görülen tiroid kanserleri daha çok bu tiptedir. Hücrelerinin yapısı alışılmış papiller tiroid kanseri hücrelerine benzer. Tiroid dışına yayılım ve akciğer metastazı yapmaya meyillidir [36].

7- Onkositik (Oksifilik) Varyant: Papiller tiroid kanserlerinin %2'sinde hücre yapısı Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Ailesel olma eğilimi vardır. İİAB ile ayırt edilemez. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın nüks hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir. Bu özellikleri ile de folliküler Hurthle hücreli karsinoma benzerdir [36].

8-İnsüler Varyant: Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında ortalama tanı yaşı daha ileri, tümör boyutu daha büyük, servikal lenf metastazları daha az, uzak metastazları (akciğer, kemik) daha fazla, kansere spesifik mortalite hızı daha yüksek olma eğilimindedir [36]. Carcangiu tarafından tarif edilmiştir [39]. Kadınlarda 2 kat fazla görülür ve tiroid kanserlerinin %1'den daha azını oluşturur. Tanı konulduğunda total tiroidektomi uygulanmalı, şüpheli servikal lenf nodları temizlenmeli ve postoperatif RAI tedavisi uygulanmalıdır [36].

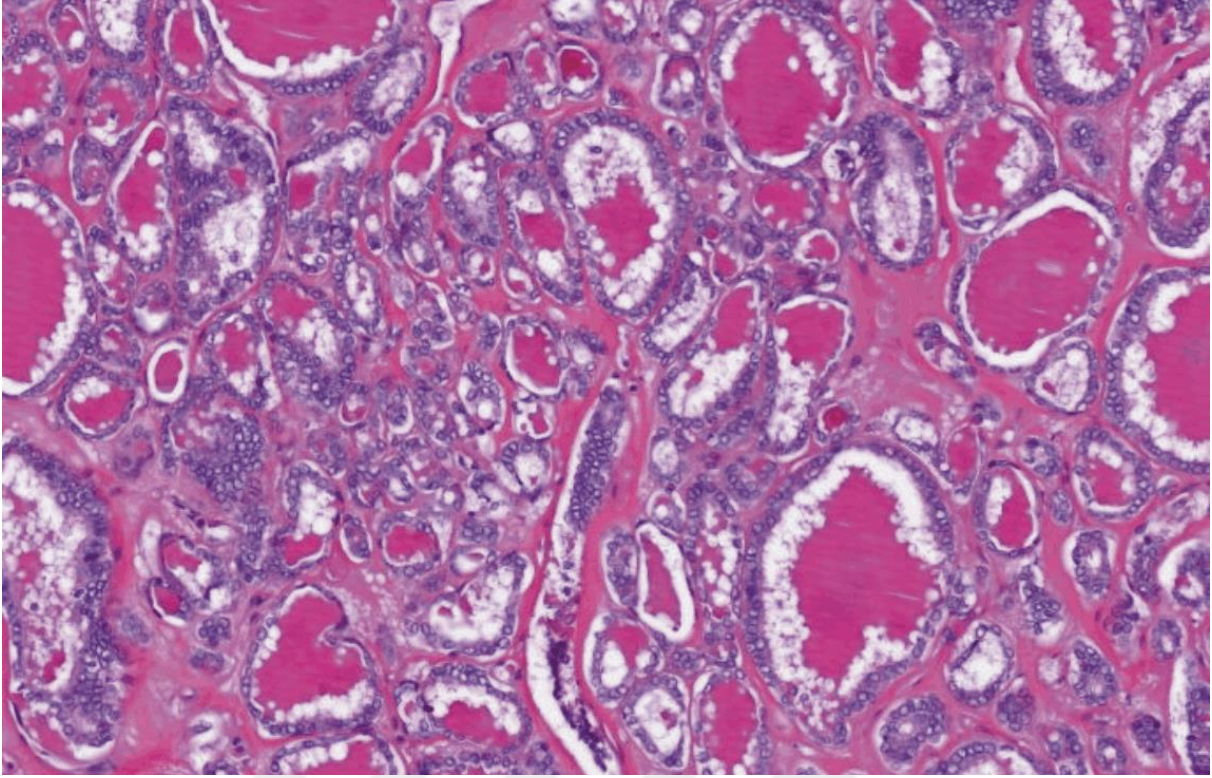
9-Berrak Hücreli Varyant: Hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır. Prognozu kötü olan papiller kanser tiplerindedir.

2.5.2.3.Foliküler Tiroid Kanseri

Tiroid epitelinin iyi diferansiye tümörüdür, papiller tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıktadır. Histolojisi folliküler gelişim ve kolloid ile olan iyi diferansiye epitelyumdan folliküllerin olmadığı solid büyüme gösteren belirgin nükleer atipisi olan geniş vasküler ve/veya kapsüler invazyonun olduğu kötü diferansiye forma kadar değişim göstermektedir (Şekil:3) [40]. Diğer diferansiye tiroid kanserlerine göre daha yaşlı popülasyonda gözlenir. Sıklıkla 40–60 yaşları arasında pik yapar; Bu papiller tiroid karsinomuna göre daha geç bir pikdir. Papiller tiroid karsinomunda 30–50 yaş arasındadır. Folliküler tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazladır [41].

Kapsüler invazyon durumuna göre iki büyüme paterni gösterir. Minimal invaziv folliküler kanser vasküler invazyon olmaksızın tümör kapsülüne mikroskopik penetrasyon gösterir. Yaygın invaziv folliküler kanser tümör kapsülünü geçerek damarlara ve çevre tiroid parankime yayılır [42].

Daha az sıklıkla gözlenen patolojik tipler folliküler karsinomun varyantları olarak adlandırılmaktadır. Hurtle Hücreli Karsinom Dünya Sağlık Örgütü tarafından folliküler karsinomun varyantı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu varyant onkosit denilen hücre popülasyonunu içermektedir. Insular tiroid karsinomu bazen folliküler tiroid karsinomunun alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır. Kötü diferansiasyon, agresif klinik davranış gösterir ve kötü prognoza sahiptir [43].



Sekil 3:Foliküler Tiroid Karsinomu

2.5.2.4.Foliküler Tiroid Kanseri Patolojik Alt Tipleri

1-Minimal İnvaziv Varyant: Görünümü folliküler adenoma benzer ancak kapsül invazyonu ve damar invazyonu göstermesi ile adenomdan ayrılır. Diğer farkı kapsülünün kalın ve düzensiz olmasıdır. Çapı 1 cm'den büyüktür. Mikrofolliküler büyüme paternine sahiptir. İyi sınırlı ve kalın bir fibröz kapsülle sarılı mikrofolliküller veya solid tümör adacıklarından oluşur. Tanı için tümörün kapsülü boylu boyunca infiltre ettiği ve/veya tümör kapsülü içinde veya komşuluğundaki bir kan damarına invaze olduğu görülmelidir. Prognozu iyidir. On yıllık nüks oranı %13.7, 10 yıllık mortalite oranı ise %2.8 olarak bildirilmektedir [44].

2-Yaygın İnvaziv Varyant: İnvaziv olduğu gerek mikroskopik gerekse makroskopik olarak açıkça görülebilen bu tümörler genellikle kapsül ile sarılı değildir ve irregüler sınırlara sahiptir. Mikroskopik olarak mitoz ve nekroz içeren hücrelerin oluşturduğu mikrofolliküllerden veya az miktarda kolloid içeren solid tümör adacıklarından oluşur. Metastaz oranı yüksek, prognozu kötüdür. On yıllık nüks oranı %34.6, 10 yıllık mortalite oranı ise %15.8 olarak bildirilmektedir. Tedavide total tiroidektomi ve RAI uygulanır [44].

3-İnsüler Varyant: İlk kez 1996'da tanımlanmıştır [45]. Folliküler epitelden kaynaklanan bu tümörler gerek histolojik açıdan gerekse prognoz yönünden iyi diferansiye ve andiferansiye (anaplastik) tümörler arasında bir yere sahiptir [46]. Mikroskopik olarak yaygın mitoz ve nekroz içeren fibröz septalarla ayrılan hücre adacıklarından oluşur. Çoğu kötü diferansiye

tiroid karsinomu tiroid bezi çevresinde geniş invazyon yapar. Uzak organ metastazı da sık olup prognoz kötüdür.

4-Hurtle Hücreli Varyant: Hurthle hücreli karsinom bütün tiroid kanserlerinin %3-6'sını oluşturur [38]. Tiroid folliküler hücrelerinden kaynaklandığına dair bulgular mevcuttur. Hurthle hücreleri büyük ve eozinofilik sitoplazmaya sahip folliküler hücrelerdir [47]. Onkositik veya oksifilik hücreler olarak da adlandırılmaktadır. Benign Hurthle hücreli neoplazilere göre daha fazla küboidal ve kolumnar hücre içerir. İyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresif seyrederek ve daha yüksek uzak metastaz oranlarına sahiptir [48]. Dünya Sağlık Örgütü Hurthle hücreli neoplazileri, folliküler hücreli neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul etmiştir. Hurthle hücre neoplazimini Hurthle hücreli karsinomdan ayırmak çok güçtür. Hurthle hücreli karsinomu saptayan en güvenilir kriterler rejyonel veya damar invazyonu, yandaş yapılara makroskopik invazyon, lenf nodu veya uzak metastazların varlığıdır [41]. Radyoaktif iyot tutma bakımından folliküler kanserlerden ayrılır. Hurthle hücre neoplazisi olarak adlandırmak için tümörün enkapsüle olması ve tümör hücre grubunun %75'den fazlasını Hurthle hücrelerinin oluşturması gerekir [49]. En fazla rastlanan klinik bulgu tiroid lojunda ele gelen kitledir. Kadınlarda 2 kat daha sık görülür [41]. Akciğer, beyin, karaciğer, kemik ve adrenal organ metastazları görülebilir. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyona maruz kalanlarda sık görülür. İİAB yaparak Hurthle hücreli karsinomu, neoplaziden ayırmak mümkün değildir. Tedavide İİAB' sinde Hurthle hücre neoplazisi saptanan hastalara yaklaşım lobektomi ve istmektomi uygulamak şeklinde olmalıdır. Hurthle hücreli karsinom saptanması durumunda, bilateral ve multifokal olma özelliğinden dolayı tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmalıdır. Hastaların yalnızca %10'unda radyoaktif iyot tutulumu saptanmıştır [50]. Postoperatif radyoaktif iyotla sintigrafi yapılarak rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu sağlanabilir. Böylece nüks ve metastazları saptamada serum tiroglobulin seviyesi duyarlı hale gelir. Kemik metastazlarında radyoterapi sadece palyatif amaçlı olarak yapılmaktadır. Hurthle hücreli karsinomlar papiller ve folliküler kanserlere göre daha agresif seyirlidir. Anöploid varlığı kötü bir prognostik faktördür. Hurthle hücreli karsinom nedeniyle ölen hastaların tümünde anöploid saptanmıştır. Yine ileri yaş, 4 cm'den büyük tümörlerde, kapsül invazyonu, lenf nodu ve uzak organ metastazı saptanan olgularda prognoz daha kötü seyretmektedir. Nüks ve metastaz takibinde serum tiroglobulinini ve sintigrafi kullanılmaktadır [41].

2.6.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Çocukluk döneminde radyasyon maruziyeti diferansiye tiroid karsinomu gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Radyasyona en önemli maruziyet şekillerinden biri medikal olarak

çocukluk döneminde tedavi olabilir. Atom bombası ve nükleer kazalar da maruziyetlerde neden olmaktadır [51]. Çocukluk döneminde timik bölgeye radyasyon alan, adolosan dönemde akne nedeniyle veya Hodgkin Lenfoma tanısıyla radyoterapi alan çocuklarda görülme sıklığı artmıştır [52]. Radyasyona maruziyet sonucu gelişen papiller tiroid karsinomu daha agresif ve nüks etmeye eğilimli olmakla birlikte prognozu diğer papiller karsinomlardan farklı değildir [53].

Diyetsel faktörler, seks hormonları, çevresel maruziyet, genetik faktörler gibi Radyasyon maruziyeti dışındaki faktörler üzerinde çalışılmış fakat karışık sonuçlar saptamış net korelasyon gösterilememiştir.

Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli ve şiddetli tiroid stimulan hormon (TSH) uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkar. İyot eksikliği tiroid bezinin hormon üretme yeteneğinde yetersizliğe yol açar. Diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini arttırmaktadır. Endemik guatr bölgelerinde folliküler tiroid kanseri papiller tiroid kanserinden daha sık görülmekte ancak iyot profilaksisi uygulanınca oran tersine dönmektedir [54].

Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Fokal veya diffüz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserinin ilişkisi konusunda sonuçları birbiriyle çelişkili olan çok sayıda seri yayınlanmıştır. Graves hastalığında bulunan tiroid uyarıcı antikorların, karsinogenezde TSH benzeri etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak graves hastalığında tiroid kanseri sıklığında belirgin bir artış saptanmamıştır [55].

Benign tiroid nodüllerinin varlığının tiroid kanseri için risk faktörü olabileceği kabul edilmektedir. Palpabl tiroid nodüllerinin erişkin popülasyonunda prevalansı % 4, kadın erkek oranı ise 4/1'dir. Bu tiroid nodüllerinde malignite oranı %5 olarak bildirilmektedir [56].

İyottan yoksun diyetler veya iyot alımını bloke eden sebzelerden oluşan diyetler TSH'yi stimüle ederek guatrojenik rol oynar. İzlanda, Norveç, Hawaii gibi kabuklu deniz hayvanları tüketimi ve dolayısıyla iyot alımı fazla olan ülkelerde papiller tiroid kanseri fazla görülmektedir [1]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise balık tüketimi ile tiroid kanseri arasında ilişki saptanmamıştır [57].

Epidemiyolojik çalışmalar birinci derece akrabalarında tiroid kanseri olan hastaların birinci derece akrabalarında 4–10 kat artış saptanmıştır. Ailede tiroid kanseri genetik geçişli bazı ailevi hastalıklarla birlikte görülebilir [58].

Bunlar papiller renal neoplazi ile birlikte olan papiller tiroid karsinomu, Familial nonmeduller tiroid karsinomu, hücre oksifilisi ile birlikte olan familial tiroid karsinomu,

Familyal adenomatoz polipozis, Cowden (Multipl Hamartom) Sendromu, Carney Complex l'dir.

2.7.TANI

Tiroid hastalıklarında tanı için anamnez, fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanabilecek tetkiklerdir.

2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları: Hastaların anamnezinde çocukluk ve genç erişkinlik çağında boyun bölgesine radyasyona maruz kalmış olmaları önemli bir bulgudur. Uzun zamandan beri mevcut olan guatrın son zamanlarda hızla büyümesi anaplastik karsinom için uyarıcıdır. Fizik muayenede tiroid kanserini düşündüren bulguların en önemlisi soliter tiroid nodülüdür. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benigndir. Nodülün veya kitlenin trakeaya fiksasyonu, sert olması, son zamanlarda hızla büyümesi, disfaji, disfoni veya ses kalınlaşması ve büyümüş servikal lenf bezleri malign nodül olasılığını güçlendirir [59].

2.7.2. Laboratuvar Testleri: Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyidir. Tiroid hormonlarından moleküler olarak etkin olan T3'dür. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir. TSH değerini düşürebilecek hiperfonksiyone nodüllerin benign olma ihtimali yüksektir. Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde kullanılan serum tiroglobulin (Tg) ölçümü tanıda nonspesifiktir.

2.7.3. Ultrasonografik Bulgular: Ultrasonografi (USG), yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi veren radyolojik yöntemdir. USG tiroidin boyutu, parankim özelliği hakkında bilgi verir, tiroiddeki nonpalpable nodülleri saptayabilir, nodüllerin sayısı, boyutu, eko özelliği ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir [59]. Çapları 3 mm'ye kadar olan nodülleri USG saptayabilir. Ultrasonografik olarak nodüller solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülür. Gerçek nodüllerin

yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilir. Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite riski fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir. Palpasyon veya başka bir görüntüleme yöntemiyle saptanan nodülün büyüklüğünü ölçmek, benign olma ihtimali yüksek olan basit kistleri ayırtetmek, malignite ihtimalini arttıran sınır düzensizliği, hipoekojenite, diffüz mikrokalsifikasyonların varlığı ve intranodüler hipervaskülarizasyon gibi özellikleri tespit etmek için ultrasonografi yararlıdır. Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir [60].

2.7.4. Sintigrafik Bulgular: Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koyması bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır. Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken, fonksiyonel nodül normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyonel nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyonel olan nodüllerde malignite olasılığı fonksiyonsuz nodüllere göre daha düşüktür.

2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tetkiktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

2.7.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzerdir. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır.

2.7.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Boyun ultrasonografisi eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmaya başlamış, minimal invaziv, güvenli ve ayaktan hastalara uygulanabilen bir yöntemdir. İİAB'de amaç, 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümün içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirmesi malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir. İİAB yapılacak nodülün seçiminde boyut önemli bir kriterdir. İİAB için esas endikasyon soliter nodül varlığıdır. On milimetreden küçük nodüllerde beklenen yaşam süresinin toplumdan

farklı olmaması nedeniyle takip tercih edilmektedir. İİAB'nin önemli bir eksiği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt edememesidir. Bir diğer sorun bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile değişebilmesidir. Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler papiller, medüller, anaplastik kanserler, metastatik tümörler ve lenfomalardır.

2.7.7.1.Soliter tiroid nodüllerinde malignite kriterleri:

- 1.Yaş <20 ve >60 risk artar.
2. Aile öyküsünün olması riski arttırır.
3. Erkeklerde kadınlara göre risk daha fazladır.
4. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon alımı hikayesi riski arttırır.
5. Nodül çapı >3 cm ise risk artar.
6. Nodülde büyüme malignite riskini arttırır.
7. Beraberinde ses kısıklığı, disfaji, vena kava sendromu, boyunda palpabl lenf nodülü varlığı malignite riskini arttırır [61].

2.7.7.2 İİAB Endikasyonları:

-Yüksek riskli hastalarda (birinci derece akrabalarda tiroid kanser hikayesi, çocukluk çağında eksternal radyasyon maruziyeti, hemitiroidektomi sonrası tiroid kanseri tespit edilmesi, PET-BT'de FDG aktivitesi, Multiple Endokrin Neoplazi);

*Ultrasonografik olarak şüpheli nodül varlığı: >5 mm

*Anormal servikal lenf nodu varlığı: tüm nodüller

*Nodülde mikrokalsifikasyon: >1 cm

-Solid nodül;

*Hipoekoik: >1 cm

*İso veya hiperekoik: >1-1.5 cm (öneri gücü daha düşük)

-Miks kistik-solid nodül;

*Ultrasonografik şüpheli bulgu yok ise: >1.5-2 cm

-Pür kistik nodül: tedavi amaçlı değil ise endikasyon yok [61].

2.8 TİROİD KANSER ONKOGENEZİ

Tiroid malignitelerinin çoğu yavaş seyirlidir. Pek az bir kısmı ise lokal nüks ve metastazlar yaparak mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Günümüzde tiroid kanserinde prognozun yaş, tümör boyutu, histolojik grade, lokal yayılım ve uzak metastazlara bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Son yıllarda tiroid kanserinin moleküler genetiği hakkındaki veriler hızla artmaktadır. Follikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme

(hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Birçok tiroid kanseri tiroid follikül hücrelerinden kaynaklanmaktadır [62].Büyüme ve nodül gelişimini uyaran en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Tiroid hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için hücreye önce bir uyarı gereklidir. Uyarıların bağlandığı reseptörler aracılığı ile sitoplazmada bulunan sinyal aktarım proteinleri aktive olur, hücre çekirdeğinde bulunan trans faktörler aktive edilerek gen aktivasyonu ve protein sentezi başlar. Böylece ilgili gende transkripsiyonlar başlar. Bu genlerin tümör başlangıcı ve gelişiminde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda İİAB sonucu indeterminate veya şüpheli olarak rapor edilen hastalara da tiroid kanser tanısı koyabilmek için sıkça görülebilen somatik genetik değişikliklerin saptanmasının yararlı olabileceği bildirilmektedir [63].

2.8.1.Tiroid kanserleri ile ilişkili gen ürünleri;

Papiller tiroid karsinomu: Ret /PTC, MET, RAS, p53, TRK-1, myc, fos, BRAF

Foliküler tiroid karsinomu: KRAS, myc, fos, PAX8/PPAR γ , p53, PTEN

Medüller tiroid karsinomu: Ret, Ret / MTC

Anaplastik tiroid karsinomu: P53, daha az sıklıkla RAS, BRAF

2.9 EVRELEME

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için birçok sınıflama yapılmıştır. European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlamıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri

—Yaş

—Karsinom cinsi

—Hücre tipi

—Tiroid dışına yayılım

—Uzak metastazdır.

1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve arkadaşları tarafından önerilen **AGES** sisteminde

—Yaş (**A**ge)

—Histolojik derece (**G**rade)

—Yayılım (**E**nlargement)

—Tümör boyutu (**S**ize)

1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı **AMES** sisteminde

—Yaş (**A**ge)

—Metastaz (**M**etastazis)

—Yayılım (**E**nlargement)

—Tümör boyutu (**S**ize)

Pasiaka ve arkadaşları tarafından tanımlanan, tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile oluşturulan **DAMES** sisteminde

—DNA ploidi (**D**NNA ploidy)

—Yaş (**A**ges)

—Metastaz (**M**etastazis)

—Yayılım (**E**nlargement)

—Tümör boyutu (**S**ize)

TNM sınıflamasında tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu, metastaz, AGES sistemine alternatif olarak **MACIS** sisteminde

—Metastaz (**M**etastazis)

—Yaş (**A**ge)

—Tam olmayan rezeksiyon (**C**ompleteness surgery)

—Tiroid dışı yayılım (**I**nvasion of cancer)

—Tümör çapı (**S**ize) parametreleri yer almaktadır.

TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir. Diferansiye tiroid kanserli tüm hastalarda AMES, AGES, MACIS sınıflamalarına göre nüks riskleri hesaplanabilmektedir. Preoperatif olarak değerlendirildikten sonra yine aynı kriterler göz önünde bulundurularak postoperatif olarak bu hastalar tekrar değerlendirilmelidir [64, 65].

Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır. Unrezektabl tümörler de kötü prognoza sahiptir. Tiroid kapsülüne ve çevre dokuya olan lokal invazyon intratiroidal tümörlerle karşılaştırıldığında mortaliteyi 10 kat artırmaktadır [3].

TNM sınıflaması:

Primer Tümör(T)

TX Primer tümörün boyutu değerlendirilemiyor.

T0 Primer tümör bulunamıyor.

T1 Tümör ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı.

T2 Tümör $>2 <4$ cm ve tiroide sınırlı.

T3 Tümör ≥ 4 cm ve tiroide sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon var.

T4a Tümör herhangi bir boyutta ve tiroid kapsülü dışına yayılım, çevre yumuşak doku ve organlara invazyon (larinks, özofagus, trakea, laringeal sinir) var.

T4b Tümör prevertebral fasya veya karotid arter ya da mediastinal damarlara invaze

Bölgesel lenf nodları (N) (Santral kompartman, lateral servikal ve üst mediastinal)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0 Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok.

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var.

N1a Santral kompartmanda lenf bezi metastazı var.

N1b Unilateral, bilateral ya da kontralateral servikal ya da superior mediastinal lenf nodlarına metastaz var.

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

TNM tanımlamalarına göre evreler (Diferansiye tiroid kanseri için):

45 yaşın altı için:

Evre I: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M0

Evre II: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

45 yaş ve üstü için:

Evre I T1 N0 M0

Evre II T2 N0 M0

Evre III T3 N0 M0

T1 N1a M0

T2 N1a M0

T3 N1a M0

Evre IVA T4a N0 M0

T4a N1a M0

T1 N1b M0

T2 N1b M0

T3 N1b M0

T4a N1b M0

T4a N1b M0

Evre IVB T4b Herhangi bir N -M0

Evre IVC Herhangi bir T Herhangi bir N- M1 [66]

2.10.Diferansiyel Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler

2.10.1. Yaş: En önemli prognostik faktörlerden biridir. 45 yaş üzerindeki olgularda daha genç olanlara göre prognoz daha kötüdür. Papiller karsinomaya bağlı ölümlerin hemen hemen çoğu 45 yaşından sonra görülmektedir. Yaş en önemli prognostik faktördür. Yaşı <45 olanlar, ≥45 olanlara göre belirgin olarak daha iyi prognoza sahiptirler. Yaşa göre evrelemesi olan tek kanser tiroid kanseridir. AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union International Control Cancer) evrelemeleri bunlardan birkaçıdır. Yaşı <45 olanlarda evre 3 veya 4 yoktur, bu hastaların uzak metastazları olsa da prognozları çok iyidir [67]. Genç hastalarda tümörün I¹³¹ tutmasının daha iyi olması nedeniyle gençlerde tedavi cevabı daha iyidir [36]. Papiller mikrokanserler ile yapılan bir çalışmada yaşın ≥45 olması ile noninsidental (klinik olarak belirgin) kanser, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, bilateral odağın olması, persistan ya da rekürren hastalık ilişkili bulunmuştur [33]. Yaşlı hastalarda kanser daha agresif olma eğilimindedir. Genellikle tanı sırasında uzak metastaz vardır [59].

2.10.2. Cinsiyet: Kadınlarda prognozun erkeklere göre daha iyi olduğunu bildiren yayınlar vardır. Erkeklerde rekürrens ve mortalite kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite kadınların iki katı olarak bulunmuş ve cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Buna karşın bazı çalışmalarda belirgin fark görülmemiştir [36]. Tiroid kanserlerinin en sık premenapozal dönemde görülmesi seks hormonlarının etkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu durum tam olarak kesinlik kazanmış değildir. Tiroid kanseri gelişiminde normal foliküler epitelyum hücrelerinin farklılaşarak diferansiyel malign hücrelere dönüşmesinin birçok aşama ve genetik mutasyon ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Dönüşüm esnasında androjenlerin tiroid folikül hücrelerinin proliferasyon, migrasyon veya apoptozunu etkilediği yönde çalışmalar mevcuttur [2]. Prevelans çalışmalarında tiroid nodülü ve cerrahi tedavi gereksinimi kadınlarda daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalar tiroid papiller kanser tanısının kadınlarda erkeklerden daha genç yaşlarda konulduğunu göstermesine rağmen bu yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir [68].

2.10.3. Tiroid Dışı Yayılım: Tümörde ekstratiroidal invazyon varlığı prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Ekstratiroidal invazyon lokal nüks ve uzak metastaz risklerini arttırdığı gibi mortalite ile de ilişkili bulunmuştur. Ekstratiroidal yayılımı olanlarda lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir [46]. Tiroid kapsülü dışına

yayılım da kuvvetli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [69]. Sadece tiroid kapsül invazyonu çevre yumuşak dokuya invazyon olmasa bile benzer prognoza sahiptir [59].

2.10.4. Histolojik Patolojik Alt Tipler: Papiller tiroid kanserinin tall cell, kolumnar ve düffüz sklerozan hücreli varyantlarında kötü, kapsüllü ve folliküler varyantlarında iyi prognoz söz konusudur. Hurthle hücreli, insular ve trabekuler varyantlar gibi diğer folliküler varyantlar sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidir [59].

2.10.5. Tümör Çapı: Papiller tiroid karsinomunda tümör çapı arttıkça mortalite ve nüks oranı da artmaktadır. Tümör çapı 1,5 cm'den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kansere spesifik mortalite çapı 1,5 cm'nin altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur [46]. Papiler mikrokarsinomlu 281 hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur [70].

2.10.6. Kapsül ve Sınırlar: Kapsüllü ve / veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir.

2.10.7. Multisentrisite: Multifokal, lenf nodu metastazlı, kapsülsüz, stromada skleroz içeren ve folliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur [71]. Ayrıca multifokal tümörlerde anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve yüksek mortalite oranları saptanmıştır [72].

2.10.8. Uzak Metastaz: Papiller tiroid karsinomunda hematojen yayılım nadir görülür ve hastalığın geç dönemlerinde görülmesine rağmen en sık ölüm nedeni hematojen yayılımla ortaya çıkan uzak metastazdır. Tiroid kanserine bağlı ölüm nedenleri araştırılan bir çalışmada ölümlerin %43'ünde neden, akciğer metastazı nedeniyle gelişen solunum yetersizliğidir. Diğer nedenler hava yolu obstrüksiyonu (%13), kontrolsüz lokal tümörün yol açtığı masif hemoraji (%15), vena kava obstrüksiyonunun yol açtığı dolaşım yetersizliği (%15) olarak sıralanır [73]. Papiller tiroid karsinomunda tanı sırasında %5'ten daha az, sonrasında %5 oranında uzak metastaz saptanır [36]. En sık metastaz yaptığı organlar akciğer ve kemiktir. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I¹³¹ tutulumu prognostik öneme sahiptir [74]. Papiller tiroid karsinomunda uzak metastaz kuvvetli bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir [70]. Pulmoner metastazın sürvisi pek çok seride kemik ve santral sinir sistemi metastazlarına oranla daha fazla bulunmuştur. Özellikle pulmoner metastazı olan genç hastalarda sürvi daha da uzundur [75]. Metastazın radyolojiden önce sintigrafide tanınması yararlıdır. Bu metastazların I¹³¹ ile tedavi edilmesi hastanın sürvisini belirgin olarak iyileştirmektedir [36].

2.10.9. Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar: Vakaların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir.

2.10.10. Radyasyon: Anamnezinde baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi almış olanlarda iki majör klinik durum vardır. Bunlardan birincisi tiroid nodül gelişim riskinin artması ikincisi bu nodülün malignite olasılığının artmasıdır. Radyasyon anamnezi olanlarda primer tümör boyutunun daha büyük, daha sıklıkla multisentrik ve lokal invaziv olduğu, daha fazla lenf nodu metastazı yaptığı gözlenmiştir [76]. Çernobil radyasyon sızıntısı sonrası görülen kanserlerin daha agresif olduğu, intraglandüler ve tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz eğiliminin daha fazla olduğu gözlenmiştir [77].

2.10.11. DNA ploidi: Papiller tiroid karsinomunda vakaların büyük bir kısmında DNA diploid, %20'sinde anaploid veya az bir kısmında nondiploiddir. Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anaploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir [78].

2.11.Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Prognozu Etkilemeyen Faktörler

Papiller ve foliküler yapıların nisbi oranları, fibrozisin varlığı veya yokluğu, solid alanların varlığı veya yaygınlığı, skuamoz metaplazinin olması, psammoma cisimciklerinin varlığı prognozu etkilememektedir [78].

2.12.TEDAVİ

Diferansiye tiroid kanserlerinde tedavi seçenekleri cerrahi, radyoaktif iyot ve tiroid hormon tedavisidir. Tiroid kanseri tedavisinde çeşitli klavuzlar kullanılmaktadır. American Thyroid Cancer (2009), National Comprehensive Cancer Network, Europeanconsensus gibi klavuzlar tedaviye yön vermektedir.

2.12.1.Cerrahi

Diferansiye tiroid karsinomunun primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi kararının verilmesinde preoperatif evreleme çok önemlidir. Preoperatif USG ile hastaların %20-30'unda anormal lenf nodu saptanmaktadır [79]. USG değerlendirmesi cerrahi prosedürü %20'ye varan oranda değiştirmektedir [80]. Santral boyun diseksiyonunda tutulum olmasına rağmen %50 oranında USG'de saptanamamaktadır [81]. Total tiroidektomi (veya totale yakın tiroidektomi) ile unilateral lobektomi ve isthmusektomi olmak üzere iki tip cerrahi yaklaşım mevcuttur. Tiroid kanserinde genel cerrahi standartları konusunda çeşitli klavuzlar kullanılmaktadır [82].

Total tiroidektomi 1 cm ve üzerinde tümörü olan, ekstratiroid yayılımı olan ve metastazları olan tüm hastalara önerilmektedir. Ayrıca, baş boyun bölgesine radyoterapi almış tüm hastalara yüksek rekürrens oranları nedeniyle total tiroidektomi uygulanmaktadır [83]. Unilateral lobektomi ve isthmektomi operasyonu tümör 1 cm'in altındaysa (düşük riskli

hastalarda tamamen tiroide sınırlıysa 3 cm'e kadar) ve glandın bir lobuna sınırlıysa önerilebilmektedir. Lenf nodu diseksiyonu eğer klinik olarak lenf nodu tutulumu (servikal veya mediastinal) USG veya fizik muayene ile saptandıysa yapılmalıdır. Lenf nodu metastazı boyun rekürrensini ve uzak metastaz riskini arttırmaktadır [46].

Boyun diseksiyonu yapılırken submental ve submandibular level I, üst, orta, alt servikal lenf nodları sırasıyla level II, III ve IV olarak; level V arka ve level VI ön santral komponent olarak tanımlanmıştır. Boyun diseksiyonu endikasyonları tanımlanırken teropatik, profilaktik ve tutulumun saptandığı spesifik lenf nodu olarak tanımlanmıştır [84]. Saptanan lenf nodu tutulumu olan tüm papiller tiroid karsinomlu hastalara boyun diseksiyonu önerilmektedir [85]. Servikal nodal metastaz fülliküler kanserli hastalarda nadirdir. Hurtle hücreli varyantlarda nodal hastalık olabilir ve bu aynı zamanda bu kötü prognostik faktördür. Metastatik lenf nodu tanımlanmışsa boyun diseksiyonu gerekmektedir [86].

Mikroskopik rejyonel lenf nodu metastazı papiller tiroid kanserli hastaların %80' inde mevcuttur. Ancak cerrahiye başlarken sadece %35'inde servikal veya mediastinal lenf nodu saptanmaktadır. Mikroskopik nodal hastalık nadiren klinik öneme sahiptir ve takibinde verilecek radyoyodine tedavisi bu odakları ablasyona uğratacaktır. Klinik olarak saptanamayan mikroskopik odaklar için profilaktik boyun diseksiyonu yapılması birçok araştırmacı tarafından önerilmemekte, yarardansa zarar getireceği düşünülmektedir [87].

Cerrahi komplikasyonları hipoparatiroidizm ile rekürren ve superior laringeal sinir yaralanmasıdır. Total tiroidektominin en önemli komplikasyonu hipoparatiroidizmdir. Tiroid operasyonu sonrası hastaların %20'sinde transient hipoparatiroidizm gelişmektedir [88], kalıcı hipoparatiroidizm %0,8–3 oranındadır [89]. Hastaların %1'inde kalıcı sinir yaralanması olurken [88], %6'sında geçici pareziler oluşur [90].

2.12.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

1940'lı yıllardan itibaren radyoaktif tedavi (RAI) diferansiye tiroid kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Postoperatif I^{131} ile ablasyonun birden fazla amacı vardır. Birincisi ablasyon sonucu takipte yapılacak TVT (tüm vücut taraması) ve Tg ölçümlerinin duyarlılığını artırmaktır. Diğer bir amaç ise I^{131} tedavisi ile okült mikroskopik kanser odaklarını tahrip ederek uzun vadede nüks riskini azaltmaktır [91]. Rezidüel dokunun ablasyonu önemlidir. I^{131} beta partikülleri ile birkaç milimetre uzaklıkta destrüksiyon yapar. Yoğun radyasyon normal dokuları etkilemeden tiroid dokusunu etkiler. Ayrıca I^{131} yaydığı gamma ışınları ile de sintigrafik görüntüleme kullanılmaktadır [92].

İyot diferansiye tiroid kanserlerinde normal tiroid dokusundan daha az tutulur. Radyoaktif iyot tutulumu primer olarak NIS (sodyum-iyod symporter) ekspresyonu ve TSH-R

ekspresyonu gerektiren TSH uyarımı ile belirlenir [28]. Diferansiye tiroid kanserlerinde tanımlanmış olan NIS anormallikleri nedeniyle normal tiroid dokusuna oranla iyot daha az tutulur. Birçok çalışmada NIS aktivitesinde azalma saptanırken bir çalışmada papiller tiroid kanserlerinde NIS aktivitesinin arttığı bulunmuştur [93].

I^{131} ablasyonu için kullanılan doz tartışmalıdır. Ayaktan takip edilecek olan hastalarda 30 mci gibi düşük dozlar önerilir. 30–100 mci arasındaki dozlarlada başarılı iyot ablasyonu yapılabilmektedir [61]. Daha yüksek ablatif dozlar (100–200 mci) daha yaşlı, yüksek riskli, inkomplet tümör rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda, intermediate diferansiyasyonu olanlarda ve metastazı olanlarda tercih edilmektedir. Bazı yazarlar dozimetri kullanarak kandaki dozu ayarlayarak tedavi dozunun ayarlanması önermektedir. Bazı yazarlar ise sabit dozda uygulanması gerektiğini ve bunun farklı bölgelerde tutulumunun farklı olacağını belirtmiştir [1].

Postoperatif ablasyon genellikle total veya totale yakın tiroidetomiye takiben 6 hafta sonra yapılır. Normal rezidüel tiroid dokusu ve tiroid kanseri olan dokuda I uptake'ni optimize etmek için hasta hipotiroid hale getirilerek TSH belli bir düzeye kadar yükseltilir. Tiroid replasman tedavisi tedaviden 2 hafta önce kesilir ve TSH düzeyi optimal uptake sağlayabilmek için 30'un üzerine çıkmalıdır [1]. Düşük iyot içeren diyet hem total vücut tarama hem de I^{131} ablasyonu için işlemden 1–2 hafta önce önerilmektedir. Tedaviden 1 hafta sonra genellikle tüm vücut tarama önerilmektedir. Çok sayıdaki geniş retrospektif çalışmalarda I^{131} ablasyon tedavisi sonrası hem rekurenslerde hem de neden-spesifik mortalitede azalma gösterilmiştir [61]. Bazı diğer geniş çalışmalar ise bu faydanın düşük riskli hastalarda gösterilemediğini ortaya koymuştur [94]. Büyük tümörlerde (>1 cm) multifokal, rezidüel hastalık, nodal metastaz I^{131} ablasyon tedavisinden fayda görmektedir [1]. RAI tedavisinin en sık gözlenen yan etkileri sialadenitis, bulantı, geçici kemik iliği supresyonudur. RAI tedavisi alan kadınların tedaviden sonra düşük ve fetal malformasyon nedeniyle 6–12 ay süreyle gebe kalmamaları gerekmektedir. Geçici oligomenore ve amenore hastaların %25'inde gözlenir, tipik olarak 4–10 ay sürer. Testiküler fonksiyonlar ve spermatogenez geçici süreyle etkilenebilir fakat daha sonra normale döner. I^{131} tedavisi ile kemik, yumuşak doku sarkomları, kolorektal kanserler, tükürük bezi tümörleri ve lösemi gibi ikincil malignansiler arasında doz bağımlı fakat zayıf bir ilişki vardır [95].

RAI tedavisinin amacı geride kalan rezidüel tiroid dokusunu hasarlayarak lokorejyonel rekürensini önlemek, uzun dönem takipte tüm vücut iyot taramalarını ve/veya stimüle tiroglobulin ölçümlerini kolaylaştırmaktır [1].

2.12.3.Kemoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi cerrahi, RAI ve tirod hormon replasman tedavisidir. Radyoaktifot tedavisi ve tiroid supresyon tedavisine rağmen metastatik tiroid karsinomu progrese olabilir. Ve bu durumda hastalara sistemik kemoterapi uygulanabilmektedir. Kemoterapi seçeneklerinden birisi doksorubisindir. Doksorubisin metastatik papiller veya folikuler karsinomlu 19 hastanın alındığı bir çalışmada 7 hastada parsiyel yanıt, 6 hastada stabil hastalık saptanmıştır. Pulmoner metastazların kemik metastazlara göre daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. Progresif metastatik tiroid karsinomunda doksorubisin 1974 yılında tiroid karsinomunda kemoterapi seçeneği olarak ortaya konmuştur [96, 97].

Tiroid kanserlerinin biyolojik temelleri ile bilgilerin ortaya çıkması ile yeni tedavi hedefleri belirlenmiştir. Son 15 yıldır çok sayıda hedef tedavilere yönelik klinik çalışma yapılmıştır. Tümörlerin çoğunda tirozin kinazlar tümör proliferasyonu, anjiogenezis, invazyon, metastaz ve apoptozisin önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. İleri evre tiroid kanserin tedavisinde küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri gündeme gelmiştir [98].

Sorafenib oral, küçük molekül kinaz inhibitörüdür. VEGF reseptörü 2 ve 3, RET/PTC subtiplerini BRAF'ı hedefler. Diferansiye tiroid kanserinde tedavide kullanılmaktadır [99, 100]. Gefitinib (ZD1839) oral epidermal growth faktör reseptör (EGFR) inhibitörüdür, AZD6244 potent MEK 1/2 inhibitörüdür. Her ikisi de tek hedef üzerinden etkilidir. Axitinib (AG-013736) oral tirozin kinaz inhibitörüdür, tüm VEGFR'leri etkin şekilde bloke eder. Motesanib (AMG 706) VEGFR 1-3, RET ve c-KIT'i hedefler. Sunitinib (SU11248) VEGFR1-3, RET ve RET/PTC subtipleri 1 ve 3 üzerinden etkir. Imatinib (STI571) bcr-abl ve c-KIT üzerinden etkileyen oral tirozin kinaz inhibitörüdür. RET otofosforilasyonu ve RET-aracılı hücre büyümesini inhibe eder. Pazopanib (GW786034) oral tirozin kinaz inhibitörüdür. VEGFR 1-3 ve c-KIT üzerinden etkilidir. XL184 (Exelixis) oral RET, c-MET ve VEGFR1-2 inhibitörüdür. c-MET aktivasyonu tümör büyümesi ve anjiogenezisi tetikler. PTK ve MTK'de c-MET reseptörlerinde fazla ekspresyon ve sık mutasyonlar bildirilmiştir. PLX 4032 oral V600E mutant BRAF kinazı inhibe eden küçük molekülü oral bir ajandır. E7080 multipl tirozin kinaz inhibitörüdür özellikle VEGFR'ler, c-KIT, PDGFR ve beta stem cell reseptörü üzerinden etkir. Bunların çeşitli aşamalarda yürüyen faz I ve faz II çalışmaları mevcuttur [101].

2.12.4 TSH Süpresyon Tedavisi

Diferansiye tiroid kanserleri TSH reseptörü içerir ve TSH tümörün büyümesini uyarır [102]. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda supresyon tedavisi gören hastalarda nüks ve ölüm

oranlarının tedavi görmeyenlere nazaran daha az olduğu gösterilmiştir [46]. Bu nedenle cerrahi ve RAİ tedavisinden sonra hastalara rutin olarak supresyon tedavisi uygulanmaktadır. Supresyon tedavisinde TSH salgılanması normal değerlerin altına inecek şekilde yani hastada subklinik hipertiroidi yapacak şekilde T4 verilir. Bu değerler yüksek riskli tiroid kanserlerinde 0.05 mU/L'nin altında, düşük riskli kanserlerde ise 0.05–0.1 arasında olmalıdır [103]. Supresyon tedavisinin bazı yan etkileri mevcuttur. Menopoz sonrası yapılan çalışmalarda yüksek doz alan ve yaklaşık on yıl tedavi görmüş hastaların %9'unda osteoporoz görülebileceği ileri sürülmektedir. Supresyon tedavisinin diğer bir önemli yan etkisi ise kardiovasküler sistem üzerinedir [104].

2.13.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip

Tiroid karsinomunda tiroglobulin düzeyi takipte önemli bir parametredir. Başarılı bir tiroid operasyonu ve kalan dokunun radyoaktif iyot tedavisi ile ablasyonunun yapıldığı hastalarda tiroglobin çok düşük düzeylerdeydir. Yüksek seyreden düzeyler persistan fonksiyonel tiroid dokusu veya kanser lehinedir. Tiroksin supresyonu yapılan hastalarda tiroglobulin düzeyi baskılanabilir, supresyon tedavisi kesilip belirgin hipotiroidi geliştikten sonra bakılması daha doğru olur. Tiroksin kesilmesi veya insan rekombinant TSH ile stimülasyonu sonrası tiroglobulin düzeyi bakılması ve birlikte tüm vücut taraması kanserin saptanmasında daha duyarlıdır [1]. Tiroksin kesildikten 72 saat sonra veya TSH ile supresyon yapıldıktan sonra tg düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde olması persistan veya rekürren hastalığın saptanmasında yüksek sensitiviteye sahiptir [105]. Serum Tg düzeyleri 6–12 ayda bir ölçülebilir. Tg antikoru tiroid kanserli hastaların % 25'inde normal popülasyonun % 10'unda mevcuttur ve serum Tg düzeylerinde yanlış olarak düşüklüklere sebep olabilir. Serum Tg her ölçümünde antikorların da ölçülmesi gerekmektedir.

Tüm vücut taraması TSH ile stimüle edilmiş Tg düzeyi ve boyun USG normal olan düşük riskli hastalarda önerilmemektedir eğer yapılması gerekliyse 1-3mci gibi düşük doz I¹³¹ ile yapılmalıdır. Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda servikal USG gün geçtikçe artan kullanım alanı bulmaktadır. TSH stimüle Tg düzeyleri düşük olsa da servikal metastazlar servikal USG ile saptanabilir. Boyun USG'u operasyon sonrası 6. ve 12. ayda, daha sonra hastanın rekürrens riski ve Tg düzeyine göre düzenlenen sıklıkta yapılır. Tg pozitif fakat tüm vücut iyot tarama ve boyun USG'si normal olan hastalarda BT ve PET-BT kullanılabilir [1].

2.14.Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Lokal Rekürrens ve Uzak Metastazların

Yönetimi

Takip esnasında saptanan metastatik hastalık persistan hastalığın göstergesidir ve genellikle ek tedavilerle kür şansı yoktur. Tedavi yaklaşımına bakıldığında özellikle lokorejyonel nüksü olan hastalarda cerrahi eksizyon, I¹³¹ tedavisi, EBRT (External beam irradiation), asemptomatik hastalarda yakın takip ve deneysel tedaviler uygulanmaktadır. Nodal lokorejyonel rekürrensi olanlarda modifiye radikal boyun diseksiyonu veya rekürrensin yerine göre santral kompartman (Seviye VI) boyun diseksiyonu yapılabilir. Trakea ve özafagusa invazyon gösteren hastalarda daha agresif cerrahiler uygulanabilir [106].

Cerrahi uygulanamayan lenf nodu metastazlarında ve tüm vücut iyot taramada saptanan metastazlarda I¹³¹ tedavisi kullanılabilir. I¹³¹ dozu konusunda netlik olmasa da genellikle 150–300 mci arasında yüksek dozlar kullanılmaktadır. Pulmoner metastazlar sıklıkla iyot taramada saptanmakta ve I¹³¹ tedavisine iyi yanıt vermektedir. Tedaviye yanıt sürdükçe 6–12 ayda bir tedavi tekrarlanabilir fakat pulmoner fibrozis tedaviyi kısıtlayabilir. Seçilmiş hastalarda pulmoner metastezektomi, lazer ablasyon, EBRT kullanılabilir. İzole kemik metastazlarında cerrahi eksizyon, yaygın hastalıkta I¹³¹ tedavisi sağkalım avantajı sağlamasa da genç hastalarda uygulanabilir [107]. Serebral metastazlarda cerrahi yapılabiliriyorsa uygulanmalıdır, uygulanamıyorsa EBRT bir seçenek olabilmektedir. Hedefe yönelik tedaviler (sorafenib, motesanib gibi) daha önceki tedavilere rezistan lokal ileri ve metastatik nüks hastalıkta kullanımı ile ilişkili çeşitli aşamalarda yürüyen faz I ve faz II çalışmaları mevcuttur [101].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Tasarımı

Çalışma geriye dönük olarak tasarlandı. Çalışma protokolü İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmaları yerel etik kuruluna sunuldu. 08.04.2013 tarihinde 72 numaralı karar ve oy birliği ile etik kurul onayı alındı.

3.2.Hasta Seçimi ve Değerlendirme

Geriye dönük olarak yapılması planlanan bu araştırmanın kapsamı içine 01/01/2009 ile 31/12/2012 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde ICD 10 (C73-Malign tiroid neoplazi) kodu ile izlenen diferansiye (papiller ve foliküler) tiroid karsinomu tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların mevcut durumlarına ilişkin bilgileri (yaş, cinsiyet ve takipte hastaların elinde bulunan resmi tıbbi belgeler ve hastanemizin bilgi işletim sistemi kayıtları, klinikler arasındaki konsültasyonlar, Patoloji, Radyoloji ve Hormon Laboratuvarı Sonuçları) esas alınarak incelenip değerlendirilmiştir. 590 hasta araştırma kapsamı içine alınmış ve hastalara ait veriler Microsoft Word programı ile kaydedilmiştir. Hastalar tanı anındaki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırılmışlardır. Hastalar patoloji raporlarından elde edilen bilgiler ışığında tümör tipi ve alt tipine göre papiller karsinomlar; papiller mikrokarsinom, papiller klasik tip, papiller folliküler tip, papiller tall cell tip, papiller diffüz sklerozan, papiller kolumnar hücreli tip olarak ayrılırken, Foliküler karsinom ise folliküler klasik tip, folliküler minimal invaziv tip, folliküler yaygın invaziv tip, folliküler hurthle hücreli tip ve folliküler insular tip olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarda tümör kapsülü varlığı, tümör kapsülüne invazyon durumu, damar invazyonu, lenf damarı invazyonu, tek veya her iki lobda oluşu, tek veya multisentrik odaklı oluşu, tümör çapı ve tiroid kapsül invazyonu patoloji raporlarından faydalanılarak incelenmiştir. Ayrıca izlem sürecinde yapılmış olan tarama veya tedavi amaçlı I¹³¹ ile tüm vücut sintigrafileri, tiroid sintigrafisi, ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular dikkate alınarak servikal ve mediastinal lenf nodu varlığı incelenmiştir. Akciğer, beyin, kemik ve diğer organlarda uzak metastaz araştırması yapılırken kemik sintigrafisi, toraks ve boyun tomografisi incelenmiştir. Hastalar uygulanan cerrahi tedavi açısından total, parsiyel ve total ile lenf nodu diseksiyonu birlikte yapılanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Operasyonlar sonrası rezidü saptanan hastalara tamamlama cerrahi operasyon önerilen hastaların durumlar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda differansiye tiroid kanserinde erkek ve kadın cinsiyetlerde prognostik faktörler açısından farklılık olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Diferansiye tiroid

kanseri dışında primeri bilinen metastatik malign hastalık öyküsü olan 4 hasta ve klinik verileri yetersiz olan 128 hasta çalışma dışı bırakılmış olup 458 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.3.İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15,0 for Windows programı kullanıldı. Sınıflanmış ve sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi. Kategorili grupları karşılaştırmak için ki-kare uygulandı. İzlem sürelerini karşılaştırmak için parametrik koşulları sağladığından “Bağımsız Gruplarda t Testi”, relaps sürelerini karşılaştırmak için parametrik koşulları sağlamadığından “Man Whitney U testi” uygulandı. İstatistiksel analizde $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

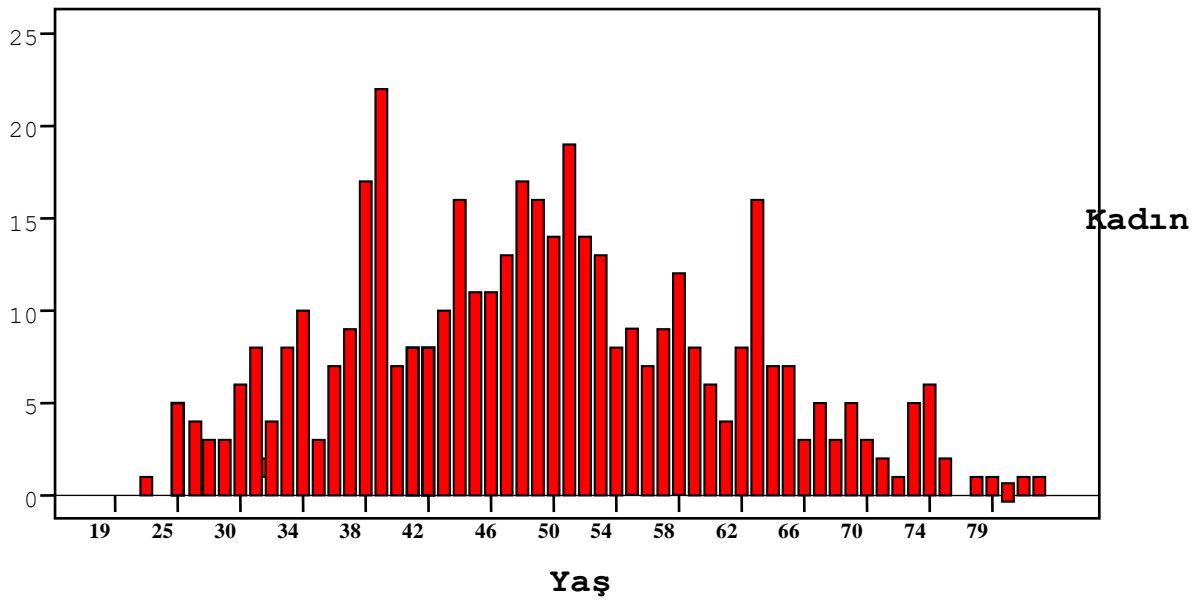
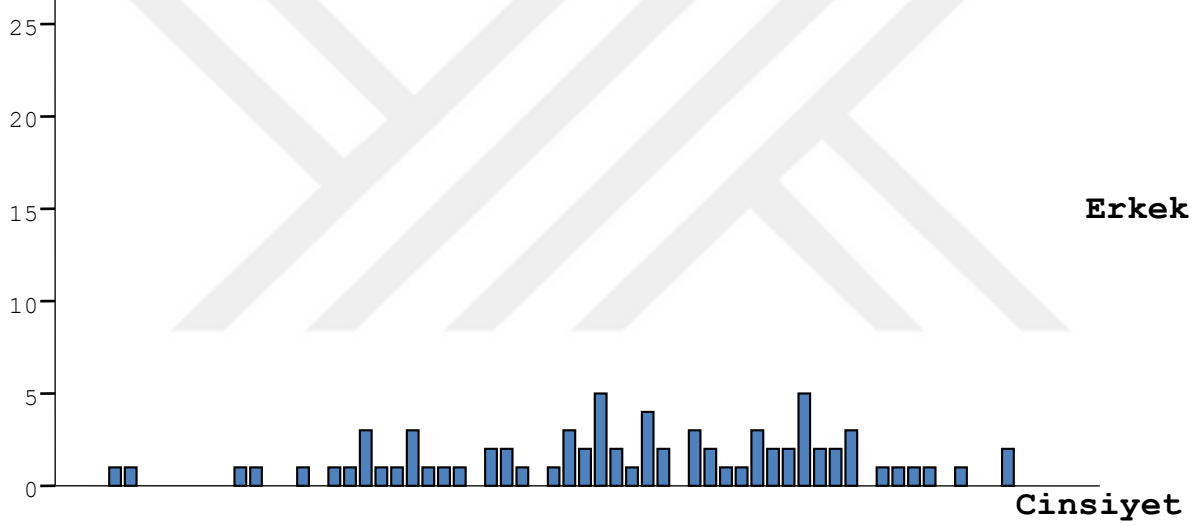


4. BULGULAR

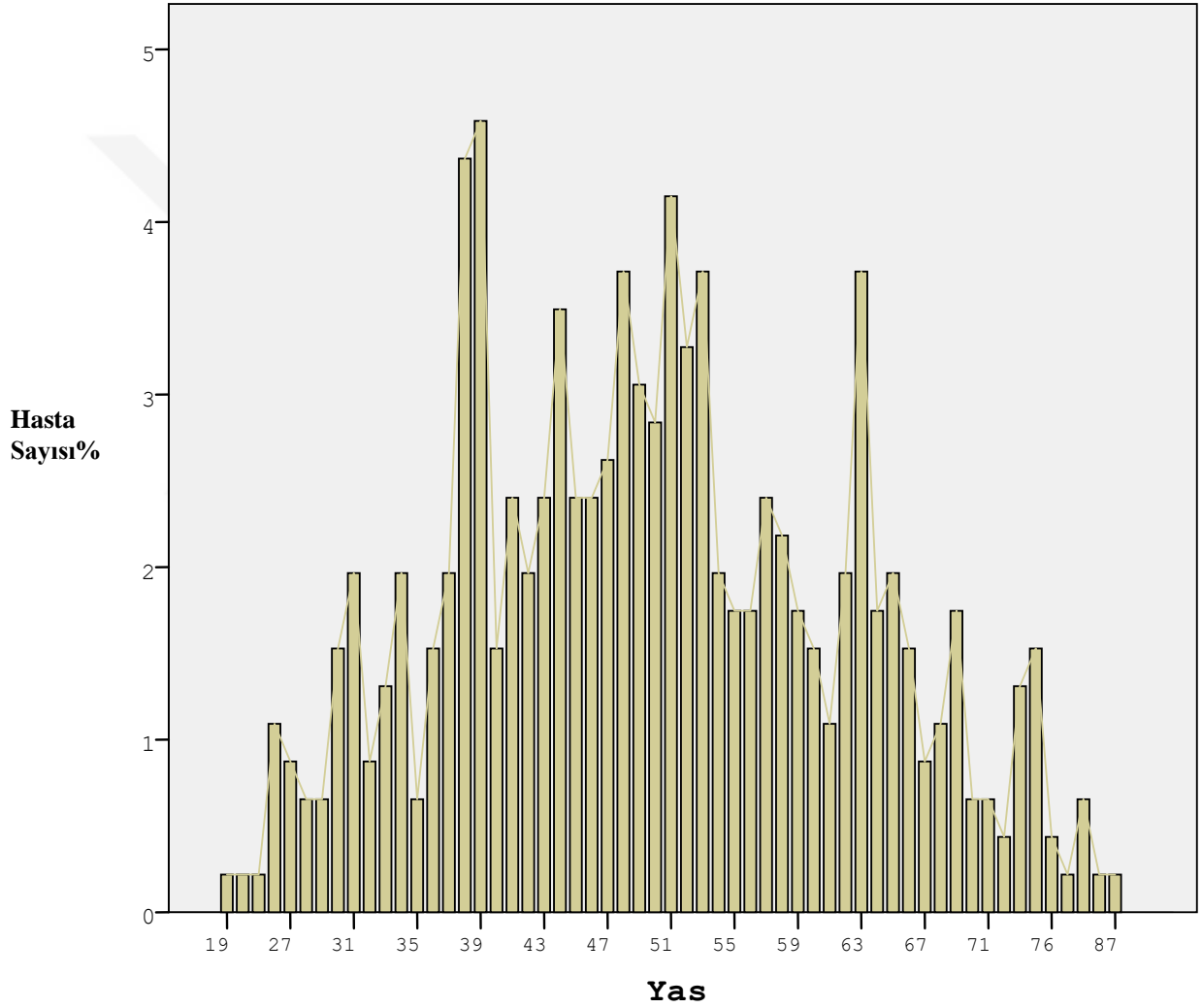
Çalışmamıza 458 hasta alındı. Hastalarımızın 68'i(%14.8) erkek, 390'ı (%85.2) kadın idi. Hastalarımızdan en küçük tanı yaşına sahip olan hastamız 19 yaşında iken en yaşlı hastamız 87 yaşında idi. Çalışmamıza alınan hastaların tanı anındaki ortalama yaş değeri 49.8 (± 12.6) idi. Erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 54.6 (± 13.6) idi. Kadın hastaların yaş ortalamaları 48.9(± 12.2) idi. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı erkeklerde kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo:1) (Grafik:1–2).

Tablo 1- Hastalarımızın Cinsiyete göre Dağılımı ve Yaş Özellikleri

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Hasta Sayısı	68 (%14.8)	390 (%85.2)	458 (%100)
Yaş:			
Ortalama ±S	54,6±13.6	48,9±12.2	49,7±12.56
En Düşük	19	24	19
En Yüksek	80	87	87



Grafi 1: Diferansiye Tiroid Kanseri Tanısı Konan Hastaların Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımı



Grafi 2: Diferansiye Tiroid Kanseri Tanısı Konan Hastaların Yaşa göre Dağılımı

Araştırmaya alınan 458 hastanın 425 (%92.8)' inde papiller tiroid kanseri, 33 (%7.2) hastada ise foliküler tiroid kanseri vardı. Araştırmaya katılan hastalarının tümör boyutlarının ortanca değeri 11.5 mm idi. Araştırmaya katılan erkeklerde ortanca tümör boyutu 13.5 mm iken kadınlarda tümör boyutu 11.0 mm idi.

Araştırmaya alınan 458 hastadan 206 (%45.0)'sında mikrokarsinom (Tümör boyutu < 1cm) saptandı. Araştırmaya katılan 68 erkek hastadan 30 (%44.1)' unda, 390 kadın hastadan 176 (%45.1)' sında mikrokarsinom saptandı.

Araştırmaya alınan 458 hastanın 250 (%54.6)' sinin tümörleri kapsüllü idi. Araştırmaya katılan 68 erkek hastadan 37 (%54.4)' sinin, 390 kadın hastadan 213 (%54.6)' nün tümörleri kapsüllü idi.

Araştırmaya alınan tümör kapsülü olan 250 hastanın 125 (%50)' inde tümör kapsül invazyonu vardı. Erkek hastalarımızın 20 (%29.4)' sinde kadın hastaların 105 (%26.9)' ında kapsül invazyonu saptandı.

Araştırmaya alınan hastaların 114 (%24.9)' ünde multifokalite saptandı. Erkek hastaların 16 (%23.5)' sında kadın hastalarımızın 98 (25.1)' inde multifokalite vardı. 65 (%14.2) hastada tümör odağı her iki lobta saptandı. Erkek hastaların 9 (%13.2)' unda kadın hastaların 56 (%14.4)' sında tümör odağı her iki lobta da saptandı.

Araştırmaya alınan hastalardan 133 (%29)' ünde tiroid kapsül invazyonu saptandı. Erkek hastaların 22 (%32.4)' sinde kadın hastaların 111 (%28.5)' inde tiroid kapsül invazyonu saptandı.

Araştırmaya alınan hastalardan 87 (%19)' sinde lenfovasküler invazyon saptandı. Erkek hastaların 16 (%23.5)'sında kadın hastaların 71 (%18.2)'inde lenfovasküler invazyon saptandı.

Araştırmaya alınan lenf bezi diseksiyonu yapılan 216 (%47.1) hastadan 176 (%81.4)' sında lenf bezlerinde tümör metastazı saptanmaz iken 40 (%18.6) hastada lenf bezi metastazı saptandı. Tüm hastalarımız arasından metastaz saptanan hastalardan 11 (%16.1)' i erkek, 29 (%7.4) 'u kadın hasta idi.

Uzak metastaz sadece 6 (%1.3) hastada vardı. Hastaların 2 (%2,9)' si erkek, 4 (%1) 'ü kadın idi. Uzak metastaz olan iki erkek hastadan birinde kemik diğesinde akciğer metastazı saptanırken, uzak metastazı olan dört kadın hastadan ikisinde akciğer, birinde kemik diğesinde böbrek metastazı saptandı. Hastalarımızın patolojik ve radyolojik demografik verileri tablo 2 de verilmiştir.

Tablo: 2: Patolojik ve Radyolojik Özelliklerin Cinsiyetler Arasında Dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Hasta sayısı	68 (14.8)	390 (85.2)	458
Mikrokarsinom (Tm boyutu<10mm)	30 (44.1)	176 (45.1)	206 (45)
Tm boyutu >10mm	38 (55.9)	114 (54.9)	252 (55)

Tumor Boyutu/mm			
Ortalama(±S)			
Ortanca	13.5 mm±29.6	11.0 ±13.47	11.5 ±17.09
En Düşük	1	1	1
En Yüksek	207	95	207
Tümör Boyutu Evreleme			
T1	41 (60.3)	293 (75.1)	334 (72.9)
T2	16 (23.5)	68 (17.4)	84 (18.3)
T3	11 (16.2)	18 (4.6)	29 (6.3)
T4a	0	10 (2.6)	10 (2.2)
T4b	0	1 (%0.3)	1 (%0.2)
Tümör Kapsülü			
Var	37 (54.4)	213 (54.6)	250 (54.6)
Yok	31 (45.6)	177 (45.4)	208 (45.4)
Tümör Kapsülü İnvazyonu Var	20 (29.4)	105 (26.9)	125 (27.3)
Multifokalite			
Var	16 (23.5)	98 (25.1)	114(24.9)
Yok	52 (76.5)	292(74.9)	344(75.1)
Bilateral Tümör Odağı Var	9 (13.2)	56 (14.4)	65 (14.2)
Tiroid Kapsül İnvazyonu			
Var	22 (32.4)	111 (28.5)	133 (29)
Yok	46 (67.6)	279 (71.5)	325 (71)
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	16 (23.5)	71 (18.2)	87 (19)
Yok	52 (76.5)	319 (81.8)	371 (81)
Nodal Tutulum			
Nx	33 (48.5)	209 (53.6)	242 (52.8)
No	24 (35.3)	152 (39.0)	176 (38.4)
N1a	9 (13.2)	27 (6.9)	36 (7.9)
N1b	2 (2.9)	2 (0.5)	4 (0.9)
Uzak Metastaz	2 (2.9)	4 (1)	6 (1.3)

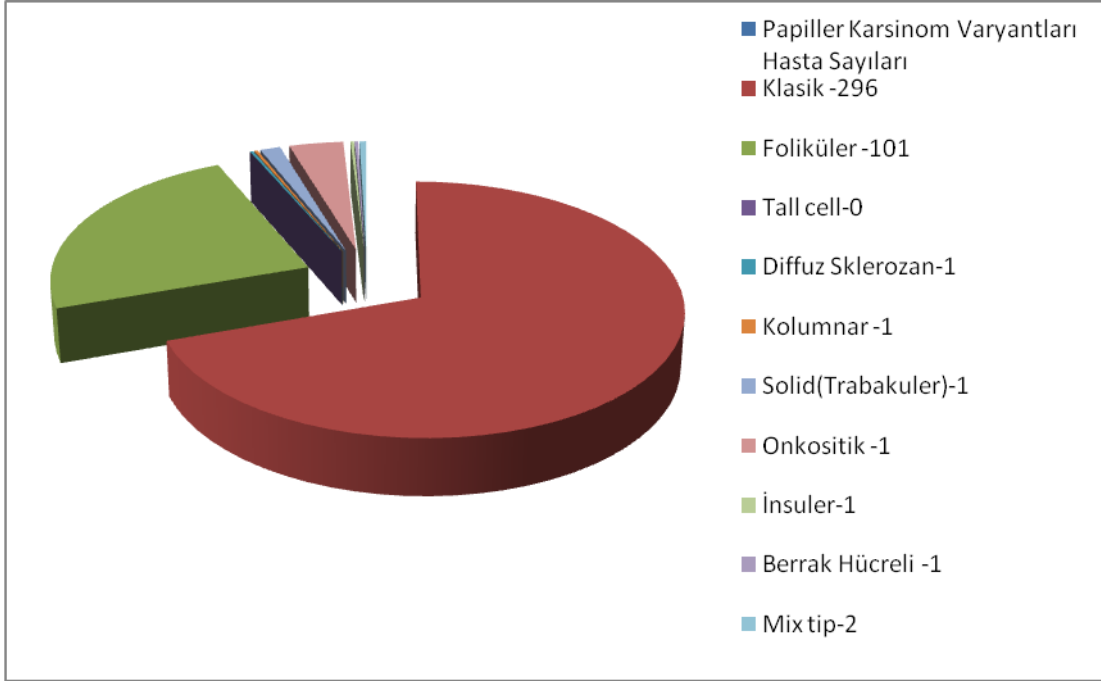
Çalışmamızda hastalar histolojik grub ve alt gruplara göre değerlendirildiğinde hastalarımızın 425 (%92.8)' i papiller karsinom iken 33 'ü (7.2) foliküler karsinom idi. Papiller karsinomda subgruplardan en sık foliküler varyant görülürken (Grafî:3), foliküler karsinomda en sık görülen subgrup minimal invaziv varyant idi (Grafî:4). Erkek ve kadınlar

arasında histolojik grupların dağılımı ve görülme sıklığı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo:3).

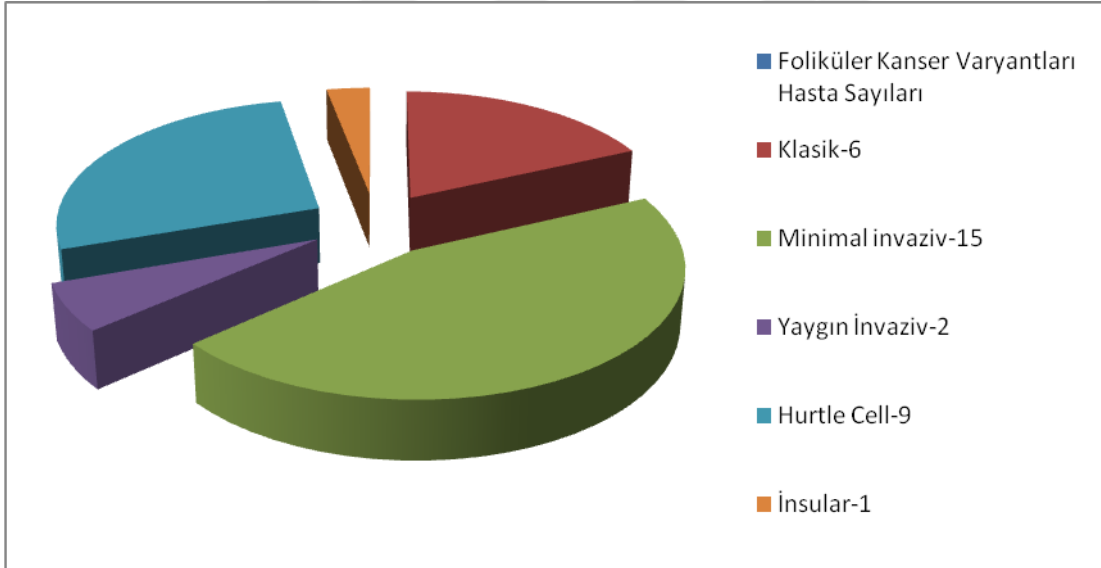
Tablo 3: Hastalarımızın histojik grub ve subgrupların dağılımı

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam (%)	p değeri
Hasta Sayısı	68 (14.8)	390 (85.2)	458	
Papiller Kanser	63 (92.6)	362 (92.8)	425 (92.8)	
Klasik	39 (61.9)	257 (71.0)	296 (69.6)	
Foliküler	19 (30.2)	82 (22.7)	101 (23.8)	
Tall cell	0	0	0	
Diffuz Sklerozan	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
Kolumnar	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
Solid(Trabakuler)	1 (1.6)	5 (1.4)	6 (1.4)	
Onkositik	4 (6.3)	12 (3.3)	16 (3.8)	
İnsuler	0	1 (0.3)	1 (0.2)	
Berrak Hücreli	0	1 (0.3)	1 (0.2)	p>0,05
Mix tip	0	2 (0.6)	2 (0.5)	
Foliküler Kanser	5 (7.4)	28 (7.2)	33 (7.2)	
Klasik	2 (40)	4 (14.3)	6 (18.2)	
Minimal invaziv	2 (40)	13 (46.4)	15 (45.5)	
Yaygın İnvaziv	0	3 (7.1)	2 (6.1)	
Hurtle Cell	1 (20)	8 (28.6)	9 (27.3)	
İnsular	0	1 (3.1)	1 (3.0)	

Grafi 3: PapillerKarsinom Alt Grupların Dağılımı



Grafi 4: Foliküler Karsinom Alt Grubların Dağılımı



Çalışmaya alınan hastalarımızın 357 (%77.9)' si total tiroidektomi operasyonu geçirirken 101 (%22.1) hastaya parsiyel tiroidektomi operasyonu uygulanmıştı. Total tiroidektomi olan hastaların 216 (%60.5) 'sına lenf nodu diseksiyonuda uygulanmıştı. Lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastaların 40 (%18.6) 'ında tümör metastazı saptanırken 176 (%82.4)' sında metastaz saptanmadı. Operasyon tipi ve lenf nodu tutulumu oranları açısından erkek kadınlar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo:4).

Tablo: 4 Operasyon Tipi ve Lenf nodu tutulumu

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Hasta Sayısı	68 (14.8)	390 (85.2)	458	
Parsiyel Tiroidektomi	16 (23.5)	85 (21.7)	101 (22.1)	p>0.05
Total tiroidektomi	52 (76.5)	305 (78.3)	357 (77.9)	p>0.05
Total tiroidektomi +lenf nodu diseksiyonu	35 (51.4)	181(46.4)	216 (47.1)	p>0.05
Lenf nodu metastazı				
Var	11 (31.4)	29 (16.1)	40 (18.6)	p>0.05
Yok	24 (68.6)	152 (83.9)	176 (82.4)	

Çalışmamıza alınan hastalarımızdan total tiroidektomi sonrası rezidü kalan veya parsiyel tiroidektomi sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı konan 106 (%23.1) hastaya tamamlama tiroid cerrahisi önerildi. Cerrahi önerilen hastalarda ilk operasyon sonrası patolojik tümör boyutu ölçümü göz önüne alınmadı. Hastalardan 56 (%52.8) 'sı ikinci kez operasyonu kabul etti. Opere olan hastaların 15 (%26.8)' inde tümör odağı veya metastaz saptandı. Erkek ve kadın hastalar arasında tamamlama tiroid cerrahisi sonrası tümör pozitifliği oranları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo:5).

Tablo 5: Parsiyel tiroidektomi veya total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusuna yönelik tamamlama cerrahisi olan hastalarının değerlendirilmesi

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam n(%)	p değeri
Operasyon önerilen hastalar	16(15)	90(85)	106	
Tamamlama cerrahisi				
Olmayan	7 (43.8)	43 (47.7)	50 (47.2)	p>0.05
Olan	9 (56.3)	47 (53.3)	56 (52.8)	
... Tümör var	4 (44.4)	11 (23.4)	15 (26.8)	
... Tümör yok	5 (55.6)	36 (76.6)	41(73.2)	

Çalışmamıza alınan hastalarımızın 68 (%14.8)'i erkek, 390 (%85.2) 'ı kadın idi. Erkek ve kadın hastalar prognostik faktörler açısından karşılaştırıldığında erkek hastalarımızın kadınlara göre daha ileri yaşlarda diferansiye tiroid kanseri tanısı aldığını gösterdi. Sonuçlarımız istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Prognostik faktörlerden tümör boyunun erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Erkek ve kadın hastalar arasından tümör boyutları arasındaki sonuçlarımız istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Diğer prognostik faktörler; tümör kapsül durumu, tümör kapsül invazyonu, multifokalite, bilateralite, tiroid kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz oranları açısından erkek ve kadınlar arasından anlamlı farklılık izlenmedi.

Lenf nodu tutulum oranının Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo:6).

Tablo 6: Cinsiyetler Arasında Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam (%)	p değeri
Hasta Sayısı	<u>68 (14.8)</u>	<u>390 (85.2)</u>	<u>458</u>	
Yaş: Ortalama ±S	54,6±13.6	48,9±12.2	49,7±12.56	<u>p <0.05</u>
En Düşük	19	24	19	
En Yüksek	80	87	87	
Tümör Çapı				
Tümör ≤2 cm ve tiroide sınırlı)	41 (60.3)	293 (75.1)	334 (72.9)	
Tümör >2 <4 cm ve tiroide sınırlı)	16 (23.5)	68 (17.4)	84 (18.3)	
Tümör ≥4 cm ve tiroide sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon	11 (16.2)	18 (4.6)	29 (6.3)	<u>p <0.05</u>
T4a Tümör herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına yayılım, çevre yumuşak doku ve organlara invazyon	0	10 (2.6)	10 (2.2)	
T4b Tümör prevertebral fasya veya karotid arter ya da mediastinal damarlara invaze	0	1 (%0.3)	1 (%0.2)	
Multifokalite				
Var	16 (23.5)	98 (25.1)	114(24.9)	p>0.05
Yok	52 (76.5)	292(74.9)	344(75.1)	
Bilateral tümör odağı	9 (13.2)	56 (14.4)	65 (14.2)	p>0.05
Lenfovasküler İnvazyon				
Var	16 (23.5)	71 (18.2)	87 (19)	p>0.05
Yok	52 (76.5)	319 (81.8)	371 (81)	
Nodal Tutulum				
No	24 (35.3)	152 (39.0)	176 (38.4)	
N1a	9 (13.2)	27 (6.9)	36 (7.9)	
N1b	2 (2.9)	2 (0.5)	4 (0.9)	<u>p<0.05</u>
Uzak Metastaz	2 (2.9)	4 (1)	6 (1.3)	p>0.05

Çalışmamıza alınan hastalarımızın geçirdiği cerrahi operasyon göz önüne alınmaksızın 127 (% 27.7)' sinde rezidü tiroid dokusu saptandı. Rezidü tiroid dokusu olan hastalarımızın

oranı erkek hastalarda 22 (%32.3)' sinde iken kadın hastaların 105 (%26.9)' inde saptandı. Çalışmamıza alınan hastalarımızda en az bir kez nüks saptanan 36 (%7.9) hasta vardı. Nüks saptanan hasta sayısı erkek 9 (13.2) iken; 27(% 6.9) si kadın idi. Tanı tarihinden iken nüks süresi erkeklerde 315/gün iken kadınlarda 581 /gün idi. Nüks saptanma oranı ve tanı anından nüks saptanana kadar geçen süreler açısından erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo:7).

Tablo 7: Cinsiyetler Arasında Rezidü ve Nüks Oranlarının Karşılaştırılması

	Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam (%)	p değeri
Hasta Sayısı	<u>68 (14.8)</u>	<u>390 (85.2)</u>	<u>458</u>	
Rezidü				
Var	22 (32.3)	105 (26.9)	127 (27.7)	p>0.05
Yok	46 (67.7)	285 (73.1)	331 (72.3)	
Nüks				
Var	9 (13.2)	27 (6.9)	36 (7.9)	p>0.05
Yok	59 (86.8)	363 (93.1)	422 (92.1)	
Tanı tarihinden itibaren Nüks süresi/gün	315/gün	581/gün		p>0.05

Çalışmamıza alınan hastalarımızı AJCC (American Joint Committee on Cancer) evrelemesine göre değerlendirdiğimizde 45 yaş altında olan hastalarımızın sayısı 169 (%36.8) idi. 45 yaş altında hastalarımızın 17(%25)' si erkek 152 (%38.9)' si kadın idi. Erkek hastalarımızın 17(%100)' side evre-1 iken kadın hastalarımızın sadece 1(%0.6) 'i evre-2 iken 151 (%99.4) hasta evre-1 idi.

Kırkbeşyaş ve üstü hastalarımızın sayısı 289 (%63.2) idi. Erkek hastalarımızın 51 (%75)' i kadın hastalarımızın 238(%61.1)' i 45 yaş ve üzerinde idi.Evre-1 hastalarımızın sayısı 210(72.6) idi.45 yaş ve üstü hastalarda evrelerinde göre değerlendirildiğinde sırasıyla evre-1-2-3-4 olarak erkeklerde hastalarımızın sayısı 31 (%60.7), 7(%13.7), 10(%19.6), 3(%5.8) iken kadınlarda 179 (%75.2), 32 (%13.4), 18 (%7.5), 8 (%3.3) idi. Çalışmamızda tanı anında evrelerine göre erkek ve kadın hastalarımızın oranları değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo:8).

Tablo 8: Hastalarımızın Evrelerine Göre Dağılımı

	Erkek N(%)	Kadın N(%)	Toplam N(%)	p değeri N(%)
Hasta Sayısı	<u>68 (14.8)</u>	<u>390 (85.2)</u>	<u>458</u>	
45 yaş altı	17(25)	152 (38.9)	169 (36.8)	p>0,05
-----Evre-1	17(100)	151(99.4)	168(99.5)	
-----Evre-2	0	1(0.6)	1(0.5)	
45 yaş ve üstü	51(75)	238 (61.1)	289(63.2)	p>0,05
-----Evre-1	31 (60.7)	179 (75.2)	210 (72.6)	
-----Evre-2	7 (13.7)	32 (13.4)	39 (13.4)	
-----Evre-3	10 (19.6)	18 (7.5)	28 (9.6)	
-----Evre-4	3 (5.8)	8 (3.3)	11 (3.8)	
-----Evre-4a	1	4	5	
-----Evre-4b	0	1	1	
-----Evre-4c	2	3	5	

5.TARTIŞMA

5.1.Cinsiyet: Çalışmamıza alınan hastalarımızın 68'i (%14.8) erkek, 390'ı (%85.2) kadın idi. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında bildirilmektedir. [108]. Çalışmamızda kadın/ erkek oranı yaklaşık olarak 5/1 saptanmıştır.

Jukkola ve arkadaşlarının 499 diferansiye tiroid kanserli hastada yaptığı çalışmada, erkek hastalardaki nüks oranı %23 iken kadın hastalarda %12 olarak belirlenmiş ve erkek hastalarda kadın hastalara göre prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir [109].

Çalışmamıza alınan 458 hastamızda en az bir kez nüks saptanan 36 (%7.9) hasta vardı. Nüks saptanan hasta sayısı erkek 9 (13.2) iken; 27(% 6.9)' si kadın idi. Her iki cinsiyette de nüks oranımızın literatüre daha düşük olmasının sebebi hastanemizde diferansiye tiroid kanserine yönelik I¹³¹ tedavisi verilememesinden dolayı olabilir. Özellikle çevre illerden malignite potansiyeli yüksek riske sahip hastaların cerrahi sonrası I¹³¹ tedavi verilebilen merkezlere gönderilmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2.Yaş: İyi differansiye tiroid kanseri, erken saptandığında ve doğru tedavi uygulandığında prognozu genellikle iyi seyreden bir hastalıktır. Diferansiye tiroid kanserlerinde yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu ve genç hastalarda hastalısız sağkalımın daha uzun olduğu Shah ve Mazzaferri'nin çalışmalarında belirtilmektedir [110]. Hundahl ve arkadaşlarının 53.856 tiroid kanserli hastayı kapsayan çalışmasında, yaşın tiroid kanserindeki önemli bağımsız prognostik faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir [111]. Yaş tiroid kanseri ile ilgili evreleme sistemlerinde kullanılan majör prognostik belirteçlerden biridir [112]. Yaşın prognoz üzerindeki etkisinin nedeni netlik kazanmamış olmakla birlikte ileri yaştaki hastalarda, özellikle iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda postoperatif rezidü tiroid dokusunun daha fazla oranda ve nüksü azaltmada etkin bir tedavi olan radyoaktif iyot tedavisinin genç hastalara göre daha az etkili olduğu ileri sürülmektedir [113].

Çalışmamıza alınan hastaların tanı anındaki ortalama yaş değeri 49,8 (±12.6) idi. Erkek hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 54.6 (±13.6) idi. Kadın hastaların yaş ortalamaları 48.9(±12.2) idi. Çalışmamıza göre diferansiye tiroid kanseri erkek hastalar kadın hastalara göre daha ileri yaşta tanı almış idi. Çalışmamızda hastalarımızın tanı yaşları 19–87 yaş arasında dağılım göstermekteydi. Ortalama tanı yaşı literatür bilgileriyle uyumlu idi.

5.3.Tümör Boyutu: Kasai ve ark.'nın [114] yaptığı bir çalışmada papiller mikrokarsinom tanılı 78 hasta tümör boyutuna göre ≤5 mm ve >5 mm olarak 2 gruba ayrılmış; lenf nodu metastazı >5mm grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Pellegriti ve ark'nın [33] 2004 yılında 299 hasta ile yaptıkları başka bir değerlendirmede hastalar 3 gruba ayrılmış (<0,5 cm,

0,6–1 cm, 1,1–1,5 cm) ve tümör boyutu arttıkça tümör agresivitesinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada multifokalite, bilateral olma, ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı gibi parametreler tümörün agresif davranış kriterleri olarak belirlenmiştir. Çalışmada hastaların %31'inde multifokalite, %30'unda lenf nodu metastazı, %4,7'sinde vasküler invazyon ve %2,7'sinde uzak metastaz saptanmıştır. Tanı sırasında uzak metastaz ve vasküler invazyon olmasının; tümör boyutundan çok, tümörün biyolojik davranışına bağlı olduğu saptanmıştır. Ancak tümör boyutunun persistan ve rekürren hastalık varlığı ile ilişkisi bulunmamıştır.

Chow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 842 papiller kanserli hastada ortalama 9.2 yıllık takipte; < 1 cm tümörü olan 165 hastadan 1 hastada (%0.6) mortalite gözlenirken, >1cm tümörü olan 577 hastada 42'sinde (%7.3) mortalite gözlenmiş, lokorejyonel nüks oranları ise sırasıyla %6.7–18 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada < 1 cm tümörü olan 69 hastada 1 (%1.4) mortalite gözlenirken, >1cm tümörü olan 117 hastadan 4'ünde (%3.4) mortalite meydana geldiği gözlemlendi. Lokorejyonel nüks oranları ise sırasıyla %14.5–27.3 olarak belirlendi [115].

Çalışmamızda tümör boyutu ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı olan hastalarımızın sayısı 334 (%72.9), erkek hastalarımızda 41 (%60.3) ve kadın hastalarımızda 293(75.1) idi. Tümör boyutu >2 <4 cm ve tiroide sınırlı hastalarımızın sayısı 84(%18.3), erkek hastalarımızda 16(%23.5) ve kadın hastalarımızda 68 (%17.4) idi. Tümör boyutu ≥ 4 cm ve tiroide sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon hastalarımızın sayısı 29(%6.3), erkek hastalarımızda 11(%16.2) ve kadın hastalarımızda 18 (%4.6) idi. Tümör boyutundan bağımsız olarak; tiroid kapsülü dışına yayılım, çevre yumuşak doku ve organlara invazyon gösteren hastalarımızın sayısı erkeklerde gözlenmez iken kadın hasta sayısı 10 (%2.6) idi. Tümör prevertebral fasya veya karotid arter ya da mediastinal damarlara invaze olan sadece 1(%0.2) kadın hastamız vardı. Çalışmamızda tümör boyutuna göre erkek ve kadın hastalarımız karşılaştırıldığında erkek hastalarda tümör boyutunun daha yüksek oranlarda saptandığı gözlemlendi. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı idi.

5.4.Multifokalite: Çalışmalarda papiller mikrokarsinomlardaki multifokalite oranı %15 ile %44 arasında değişmektedir [116]. Hay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 900 papiller tiroid mikrokarsinomlu hastada ortalama 20 yıllık takip süresince multifokal tümürlü hastalardaki nüks oranı unifokal tümöre göre daha yüksek olarak saptanmıştır (%11–4) [117]. Yine aynı çalışmada multisentrik ve/veya lenf nodu metastazı olan hastalarda nüks oranının olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların 114 (%24.9) 'ünde multifokalite saptandı. Erkek hastaların 16 (%23.5)' sında kadın hastalarımızın 98 (25.1)' inde multifokalite vardı. 65 (%14.2) hastada

tümör odağı her iki lobta saptandı. Erkek hastaların 9 (% 13.2) 'unda, kadın hastaların 56 (%14.4) 'sında tümör odağı her iki lobtada saptandı. Çalışmamızda erkek ve kadınlar arasında multifokalite ve bilateral tümör odağı oranları açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.

5.5.Tiroid Kapsül İnvazyonu: Tümörde ekstratiroidal invazyon varlığı prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Ekstratiroidal invazyon lokal nüks ve uzak metastaz risklerini arttırdığı gibi mortalite ile de ilişkili bulunmuştur [118]. Ekstratiroidal yayılımı olanlarda lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir [76]. Tiroid kapsülü dışına yayılım da kuvvetli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [69]. Sadece tiroid kapsül invazyonu çevre yumuşak dokuya invazyon olmasa bile benzer prognoza sahiptir [59]. Mercante ve ark [119] papiller mikrokarsinom tanılı 445 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ekstra tiroidal yayılım ve lenf nodu metastazının hastalığın rekürrensinde önemli risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Fakat Pelizzo ve ark [120] ise tiroid kapsül invazyonunu prognostik bir faktör olarak tanımlamamışlardır. Bunun aksine kapsül invazyonunu prognostik faktör olarak tanımlayan başka çalışmalar da vardır [121, 122]. Tümörde sadece tiroid kapsül invazyonu saptanması, çevre yumuşak dokuya invazyonu olmasa dahi, ekstra tiroidal yayılımla benzer prognoza sahip olarak değerlendirilmiştir [123]. Çalışmamızda 133 (%29) hastada tiroid kapsül invazyonu saptandı. Erkek hastaların 22 (%32.4) 'sinde kadın hastaların 111 (%28.5)' inde tiroid kapsül invazyonu saptandı. Erkek ve kadın hastalar tiroid kapsül invazyonu oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

5.6.Operasyon Şekli: Diferansiye tiroid kanseri hastalarında tedavi tiroidektomi ile başlar. Total veya totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda preoperatif dönemde lenf nodu metastazı şüphesi varsa boyun diseksiyonu da yapılmaktadır. Cerrahiden sonra elde edilen patoloji raporunun hastanın prognozunun değerlendirilmesi açısından önemi büyüktür. Mayo klinik serilerine göre cerrahinin boyutu lokal rekürrensi belirgin olarak etkilemektedir. Massin ve ark [124], 1984'de yaptıkları 58 hastadan oluşan bir çalışmada diferansiye tiroid kanserinde parsiyel tiroidektomi sonrası %11, subtotal tiroidektomi sonrası %5, total tiroidektomi sonrası %3, total tiroidektomi ve I¹³¹ tedavi sonrası ise %1,3 akciğer metastazı saptamışlardır. Chicago Üniversitesinin verilerine göre çapı >1 cm olan tümörlerde total ya da totale yakın tiroidektomi uygulananlarda, lobektomi veya subtotal tiroidektomi uygulananlara göre kansere özgü mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir [123]. Bazı araştırmacılar düşük riskli hastalarda dahi, lokal rekürrens ve lenf nodu metastazının az da olsa olabileceğini saptayarak totale yakın tiroidektomi önermektedirler. Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association-ATA) kılavuzu, total ya da totale yakın tiroidektomiye aşağıdakilerden biri pozitif olduğu zaman önermektedir: Tümör boyutu >1–1.5 cm olması, karşı lopta tutulum olması,

bölgesel ya da uzak metastaz olması, baş ve boyun bölgesine radyasyon anamnezi olması, birinci derece akrabasında diferansiye tiroid kanseri anamnezi olması ve yaşı >45 yıl olması gibi durumlarda, rekürrens fazla olması sebebiyle total ya da totale yakın tiroidektomi önerilmektedir [84]. Özellikle çocuk ve genç erişkinlerde de total tiroidektomi önerilen çalışmalar mevcuttur [125].

Çalışmamıza alınan hastalarımızın 357 si (%77.9) total tiroidektomi operasyonu geçirirken 101 (%22.1) hastaya parsiyel tiroidektomi operasyonu uygulanmıştı. Erkek hastalarımızın 16 (%23.5)' sine parsiyel tiroidektomi 52 (%76.5)' sine total tiroidektomi uygulanmıştı. Kadın hastalarımızın 85 (%21.7) 'ine parsiyel tiroidektomi, 305 (78.3)'ine total tiroidektomi uygulanmıştı. Çalışmamıza göre yapılan cerrahinin boyutu oranları açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Total tiroidektomi yapılan hastalarımızın 216 (%47.1) sine lenf nodu diseksiyonu yapılmış idi. Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarımızda lenf nodu tutulumu olan hastalarımızın 11(%31.4)'i erkek ve 29 (%16.1)'u kadın idi. Lenf nodu tutulum oranları açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tüm hasta grubumuz göz önüne alındığında 40 hastada (%8.7) lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Bu durum erkek hastalarda %16.1 kadın hastalarda %7.4 olarak saptanmıştır. Özellikle her hastaya total tiroidektomi yanında lenf nodu diseksiyonu yapılma gerekliliği konusunda hastalar bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve cerrahi boyutun belirlenmesi açısından prognostik faktörlerinin göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan hastalarımızdan total tiroidektomi sonrası rezidü kalan veya parsiyel tiroidektomi sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı konan 106 (%23.1) hastaya tamamlama tiroid cerrahisi önerildi. Cerrahi önerilen hastalarda ilk operasyon sonrası patolojik tümör boyutu ölçümü göz önüne alınmadı. Hastalardan 56 'sı (%52.8) ikinci kez operasyonu kabul etti. Opere olan hastaların 15 inde (%26.8) tümör odağı veya metastaz saptandı. Çalışmamıza göre tamamlama cerrahisi geçiren her 4 hastadan birinde tümör odağı veya metastaz saptadık. Sonuçlarımız literatür ile benzer idi. Kliniğimizde cerrahi sonrası rezidü dokusu saptanan I^{131} tedavisine uygun olmayan hastalara 2.kez operasyonun getirebileceği komplikasyonlar ve cerrahi olmadığı durumda oluşabilecek sonlanım durumu hakkında bilgilendirme yapılmasını ve tamamlama cerrahisi önerilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5.7.Histopatolojik Tip

Aynı yaş ve evre grubundaki papiller ve folliküler kanserli hastalardaki sağkalım oranları birbirine benzerdir. Folliküler kanser tipik olarak soliter kapsüllü bir tümördür ve klinik olarak papiller kanserden daha agresif seyredebileceği konusunda bazı literatür bilgileri de mevcuttur. Sağkalım oranlarının papiller kanserlilerde oldukça iyi olmasının yanı sıra kanser ilişkili mortalite oranları histolojik alt tipler arasında farklılık gösterebilmektedir. Papiller karsinomda bazı histolojik tipler (tall cell, columnar cell, diffüz sklerozan, solid-trabeküler ve insular tip) klasik tipe göre daha agresif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [126]. Tall cell papiller varyant (on yıllık mortalite oranı %25) ve kolumnar varyantlı papiller kanser (mortalite oranı %90) daha kötü prognoza sahip olduğunu gösteren literatür bilgileri mevcuttur [127]. Machens ve ark [128] ise 332 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tall cell papiller tiroid karsinomu sıklığını %5 olarak saptamışlardır. Michels ve ark. [129] 503 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tall cell papiller tiroid karsinomu sıklığını %11 bulmuşlardır.

Foliküler karsinomda ise hurtle cell tip ve geniş invazyon gösteren tipler klasik ve minimal invaziv tipe göre daha progressif seyir gösterebileceğine dair literatür bilgileri mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hürthle hücreli tümörlerin 30 yıllık süre içerisinde %25 mortalite oranına sahip olduğu belirtilmiştir [130].

Foliküler karsinomun insular histolojik tipi ilk kez 1996 da tanımlanmıştır. Prognoz yönünden diferansiye ve undiferansiye arasındadır. Uzak organ metastazı daha sık saptanmaktadır [37]. Çalışmamızda 1 kadın hastamızda insular tip saptadık. Hastamızda tek odakta tümör boyutu 32 mm olup, uzak metastaz izlemedik.

Çalışmamızda tall cell tip izlenmez iken çalışmamızda klasik tip papiller karsinoma göre daha kötü prognoza sahip olan histopatolojik olarak onkositik tip 16 (%3.8) hasta ve trabekuler tip 6 (%1.4) hasta saptadık.

Çalışmamızda erkek ve kadın hastalarımız tümör alt tiplerine göre kıyasladığımızda istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Papiller tiroid karsinomunda en sık görülen varyant her iki cinsiyette de foliküler tip idi. Foliküler tiroid kanserinde erkeklerde minimal invaziv varyant en sık görülürken, kadınlarda en sık minimal invaziv ve hurtle hücreli varyant gözlendi.

5.8. Tümör kapsülü ve Lenfovasküler İnvazyon

Tümör kapsül invazyonunun varlığı morbidite ve mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar vardır. Tümör kapsül invazyonu olan hastalarda multifokalite, tiroid kapsül invazyonu daha sık görülmektedir. Özellikle beraberinde lenfovasküler invazyonunun da bulunması kötü prognoz göstergesidir. Tümör kapsül invazyonu mikroskopik ya da makroskopik şekilde olabilir [112].

Araştırmamızda tümör kapsülü olan 250 (%54.5) hastanın 125 (%50)' inde tümör kapsülü invazyonu vardı. Erkek hastalarımızın 20 (%29.4)' sinde kadın hastaların 105 (%26.9)' inda tümör kapsülü invazyonu saptandı.

Hastalarımızın 87 (%19)'sinde lenfovasküler invazyon saptandı. Erkek hastaların 16 (%23.5)'sında kadın hastaların 71 (%18.2)'inde lenfovasküler invazyon saptandı. Erkek ve kadın hastalar arasında tümör kapsülü invazyonu ve lenfovasküler invazyon oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

5.9.Uzak Metastaz: Lee ve ark [131], papiller mikrokarsinom tanılı 300 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hiçbir hastada uzak metastaz saptanmazken, Chow ve ark[132], ise papiller mikrokarsinom tanılı 203 hastanın 2'sinde (%1) uzak metastaz saptamışlardır. Bir metaanalizde ise uzak metastazı olan diferansiye tiroid kanserli 1231 hasta değerlendirilmiş metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte, %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır [133].

Çalışmamızda uzak metastaz sadece 6 hastada (%1.3) saptandı. Hastaların 2 si (%2,9) erkek, 4(%1) 'ü kadın idi. Uzak metastaz olan 2 erkek hastada birinde kemik ve diğerinde akciğer metastazı saptandı. 2 kadın hastada akciğer metastazı, bir kadın hastada kemik diğerinde ise böbrek metastazı saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Papiller tiroid kanseri sıklığı tanı yöntemlerin gelişmesi ile her iki cinsiyette de tüm dünyada artış göstermektedir. Çalışmamızda kadın/erkek oranı ortalama olarak 5/1 bulunmuştur.
- 2) Çalışmamızda ortalama tanı yaşı erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).
- 3) Çalışmamızda tanı anında tümör boyutu erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p<0,05$).
- 4) Çalışmamızda tanı anında lenf nodu tutulumu oranları erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p<0,05$).
- 5) Prognostik faktör olarak bilinen; kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, tiroid kapsül invazyonu, uzak organ metastazı, bilateralite ve multisentrisite görülme oranları açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı.
- 6) Cinsiyet bağımsız olarak her hastaya total tiroidektomi yanında lenf nodu diseksiyonu yapılma gerekliliği konusunda hastalar bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve cerrahi

boyutun belirlenmesinde prognostik faktörlerinin göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz.



7.KAYNAKLAR

1. Wells SA. *Cancer of the Endocrine System*. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer:Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed., Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2008. ch 44 pp 1655-82.
2. Zeng, Q., et al., *The contributions of oestrogen receptor isoforms to the development of papillary and anaplastic thyroid carcinomas*. J Pathol, 2008. **214**(4): p. 425-33.
3. Clark OH, Lal G. *Thyroid, parathyroid and adrenal*. Brunicardi FC, et al, ed. *Principles of Surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;1445-1525.
4. Clark T, Savi N. *History, ontogeny and anatomy*. Wener I (ed). *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000;1-5.
5. George R, Murray BA, Camb MB. *Notes on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep*. *British Medical Journal* 1891; 796-797.
6. Ureles AL. *Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history*.Falk S (ed). *Thyroid Disease*.
7. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. 3'th Edition. Williams&Wilkins. 1992:817-820.
8. Missero, C., et al., *Molecular events involved in differentiation of thyroid follicular cells*. Mol Cell Endocrinol, 1998. **140**(1-2): p. 37-43.
9. Moore K. L. *Clinically Oriented Anatomy*. 3th ed. W. B. Saunders Company,Philadelphia, Pennsylvania, 1999; 567-570.
10. Pearce, E.N. and L.E. Braverman, *Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3710-2.
11. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed. Vol I, Mosby, 2004; 532-542.
12. Kaynaroğlu ZV. *Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri*. Temel Cerrahi, 2. baskı. Editör: Sayek 8. Ankara: Güneş Kitabevi. bölüm: 164, s: 1571 -81, 2004.
13. Hagen-Ansert SL. *Thyroid gland anatomy*. *Diagnostic ultrasonography*. Mosby Inc. 2006:395-405
14. Guyton AC: *Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar*. İn: Arthur C (ed). *Tıbbi Fizyoloji*.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders. İstanbul. 2001; 2: 1293-1309.
15. Kaynaroğlu ZV. *Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri*. In: Sayek İ.(ed). *Temel Cerrahi*. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523-1524.
16. Starnes, H.F., et al., *Surgery for thyroid carcinoma*. Cancer, 1985. **55**(6): p. 1376-81.
17. *American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta: American Cancer Society 2007.
18. Kelly, T.G., et al., *Surveillance for early detection of aggressive parathyroid disease: carcinoma and atypical adenoma in familial isolated hyperparathyroidism associated with a germline HRPT2 mutation*. J Bone Miner Res, 2006. **21**(10): p. 1666-71.
19. Sandelin, K., N.W. Thompson, and L. Bondeson, *Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management*. Surgery, 1991. **110**(6): p. 978-86; discussion 986-8.
20. Dotzenrath, C., et al., *Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease*. Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(4): p. 383-9.
21. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin. **60**(5): p. 277-300.
22. Polednak, A.P., *Trends in cancer incidence in Connecticut, 1935-1991*. Cancer, 1994. **74**(10): p. 2863-72.
23. Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2008.

24. *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2005 Sub (1973-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006.*
25. Davies, L. and H.G. Welch, *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002*. JAMA, 2006. **295**(18): p. 2164-7.
26. Fagin, J.A., et al., *High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas*. J Clin Invest, 1993. **91**(1): p. 179-84.
27. Mackenzie, E.J. and R.H. Mortimer, *6: Thyroid nodules and thyroid cancer*. Med J Aust, 2004. **180**(5): p. 242-7.
28. Jameson J.L, Weetman A.P: *Thyroid Cancer* . 'Harrison's Principles of internal Medicine, Ed.: E Braunwald, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, JL Jameson. 15.baskı 2001;2079-2083.
29. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp HR. *Tiroid ve paratiroid cerrahisi atlası*. Ekspres Basımevi, İstanbul: 2010;101-116.
30. Noguchi, M., et al., *Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma*. Int Surg, 1987. **72**(2): p. 100-3.
31. Becker KL, ed. *Thyroid Cancer: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferri EL pp: 382-402.
32. Sampson, R.J., et al., *Metastases from occult thyroid carcinoma. An autopsy study from Hiroshima and Nagasaki, Japan*. Cancer, 1970. **25**(4): p. 803-11.
33. Pellegriti, G., et al., *Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3713-20.
34. Tielens, E.T., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study*. Cancer, 1994. **73**(2): p. 424-31.
35. Nardone, H.C., et al., *c-Met expression in tall cell variant papillary carcinoma of the thyroid*. Cancer, 2003. **98**(7): p. 1386-93.
36. Mazzaferri EL: *Thyroid cancer*. In: Becker KL eds.: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;40:382-396.
37. Evans, H.L., *Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma*. Am J Clin Pathol, 1986. **85**(1): p. 77-80.
38. Biersack HJ, Grünwald F(ed). *Thyroid Cancer. Second edition*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2005:1-21.
39. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. *Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans'"wuchernde Struma"*. Am J Surg Pathol. 1984;8(9):655-668.
40. Collini, P., et al., *Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma*. Virchows Arch, 2003. **442**(1): p. 71-6.
41. McDougall IR. *Thyroid Nodules, in Thyroid Disease In Clinical Practice*. Oxford Press; 1992.
42. D'Avanzo, A., et al., *Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis*. Cancer, 2004. **100**(6): p. 1123-9.
43. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1159-65.
44. Ito, Y., et al., *Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination*. World J Surg, 2007. **31**(7): p. 1417-24.

45. Sasaki, A., et al., *Insular component as a risk factor of thyroid carcinoma*. *Pathol Int*, 1996. **46**(12): p. 939-46.
46. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *Am J Med*, 1994. **97**(5): p. 418-28.
47. Feldman, P.S., E. Horvath, and K. Kovacs, *Ultrastructure of three Hurthle cell tumors of the thyroid*. *Cancer*, 1972. **30**(5): p. 1279-85.
48. Watson, R.G., et al., *Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management*. *Mayo Clin Proc*, 1984. **59**(12): p. 851-5.
49. Rosai J, Caracangui M, DeLellis R. *Tumors of the thyroid gland*. In *Atlas of Tumor Pathology (series 3) Fascicle*. Rosai J, Sobin L, eds. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
50. Özmen V. *Hürthle Hücreli Tümörler İn: Ünal G. ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*. 2000;354-358.
51. Enewold, L., et al., *Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(3): p. 784-91.
52. Ron, E., et al., *Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies*. *Radiat Res*, 1995. **141**(3): p. 259-77.
53. Nikiforov, Y.E., M. Nikiforova, and J.A. Fagin, *Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas*. *Oncogene*, 1998. **17**(15): p. 1983-8.
54. Harach, H.R., et al., *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985. **108**(1): p. 55-60.
55. Hirabayashi, R.N. and S. Lindsay, *The Relation of Thyroid Carcinoma and Chronic Thyroiditis*. *Surg Gynecol Obstet*, 1965. **121**: p. 243-52.
56. Schneider AB, Ron E. *Carcinoma of Follicular epithelium*. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid* (8th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000:878-886.
57. Bosetti, C., et al., *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption*. *Cancer Causes Control*, 2001. **12**(4): p. 375-82.
58. Galanti, M.R., et al., *Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma*. *Br J Cancer*, 1997. **75**(3): p. 451-6.
59. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. *Eur J Endocrinol*, 2006. **154**(6): p. 787-803.
60. Hegedus, L., *Thyroid ultrasound*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. **30**(2): p. 339-60, viii-ix.
61. Cooper DS et al. *Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. "The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer" *Thyroid*, 2009.
62. Nikiforova, M.N. and Y.E. Nikiforov, *Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer*. *Thyroid*, 2009. **19**(12): p. 1351-61.
63. Salvatore, G., et al., *Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(10): p. 5175-80.
64. Kukora JS. *Tiroid Kanseri*. Cameron JL (ed). *Güncel Cerrahi Tedavi-1. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul* 2001;11:583-589.

65. Blake Cady MD. *Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness*. Clark OH, Duh OY (ed) *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders. Philadelphia.1997;26:197-216.
66. Edge, S.B. and C.C. Compton, *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM*. *Ann Surg Oncol*. 17(6): p. 1471-4.
67. Shaha, A.R., *Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer*. *Laryngoscope*, 2004. 114(3): p. 393-402.
68. Morganti, S., et al., *Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression*. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28(11 Suppl Proceedings): p. 101-4.
69. Passler, C., et al., *Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region*. *Endocr Relat Cancer*, 2004. 11(1): p. 131-9.
70. Baudin, E., et al., *Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience*. *Cancer*, 1998. 83(3): p. 553-9.
71. Sugino, K., et al., *Papillary microcarcinoma of the thyroid*. *J Endocrinol Invest*, 1998. 21(7): p. 445-8.
72. Katoh, R., et al., *Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients*. *Cancer*, 1992. 70(6): p. 1585-90.
73. Kitamura, Y., et al., *Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(11): p. 4043-9.
74. DeLellis RA, Williams ED. *Tumours of the thyroid and parathyroid*. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, IARC Press, Lyon, 2004:49-133.
75. Mazzaferri EL. *Radioiodine and other treatment and outcomes*. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid (8th ed)*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000:904-929.
76. Collins, B.J., et al., *RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3941-6.
77. Thomas, G.A., et al., *High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(11): p. 4232-8.
78. Mills S.E. (2004). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 564-572*.
79. Solorzano, C.C., et al., *Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy*. *Am Surg*, 2004. 70(7): p. 576-80; discussion 580-2.
80. Stulak, J.M., et al., *Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer*. *Arch Surg*, 2006. 141(5): p. 489-94; discussion 494-6.
81. Leboulleux, S., et al., *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(9): p. 3590-4.
82. Cobin, R.H., et al., *AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma*. *American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocr Pract*, 2001. 7(3): p. 202-20.

83. Fogelfeld, L., et al., *Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions*. *N Engl J Med*, 1989. 320(13): p. 835-40.
84. *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. *Thyroid* 2009; 19:1167.
85. Soh, E.Y. and O.H. Clark, *Surgical considerations and approach to thyroid cancer*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1996. 25(1): p. 115-39.
86. Stojadinovic, A., et al., *Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(10): p. 2616-25.
87. Zetoune, T., et al., *Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis*. *Ann Surg Oncol*. 17(12): p. 3287-93.
88. Flynn, M.B., et al., *Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma*. *Am J Surg*, 1994. 168(5): p. 404-7.
89. Richmond, B.K., et al., *Complications of thyroidectomy and parathyroidectomy in the rural community hospital setting*. *Am Surg*, 2007. 73(4): p. 332-6.
90. Lo, C.Y., K.F. Kwok, and P.W. Yuen, *A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy*. *Arch Surg*, 2000. 135(2): p. 204-7.
91. *Alagöl F. Tiroid Nodülü ve Tümörleri*. Editör: Ergin S. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi, 2001:146-153.
92. Sherman SI. *Thyroid Carcinoma*. *Lancet*. 2003;361:501-511.
93. Saito, T., et al., *Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas*. *J Clin Invest*, 1998. 101(7): p. 1296-300.
94. Sawka, A.M., et al., *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. 89(8): p. 3668-76.
95. Rubino, C., et al., *Second primary malignancies in thyroid cancer patients*. *Br J Cancer*, 2003. 89(9): p. 1638-44.
96. Haugen, B.R., *Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease*. *Semin Surg Oncol*, 1999. 16(1): p. 34-41.
97. Shimaoka, K., et al., *A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma*. *Cancer*, 1985. 56(9): p. 2155-60.
98. Zhang, J., P.L. Yang, and N.S. Gray, *Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors*. *Nat Rev Cancer*, 2009. 9(1): p. 28-39.
99. Wilhelm, S.M., et al., *BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis*. *Cancer Res*, 2004. 64(19): p. 7099-109.
100. Kloos, R.T., et al., *Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(10): p. 1675-84.
101. Kapiteijn, E., et al., *New treatment modalities in advanced thyroid cancer*. *Ann Oncol*. 23(1): p. 10-8.
102. Jameson JL, Weetman AP. *Disorders of the thyroid gland*. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed)*. New York, The McGraw Hill, 2005:2014-2126.
103. Dulgeroff, A.J. and J.M. Hershman, *Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma*. *Endocr Rev*, 1994. 15(4): p. 500-15.

104. Dillmann, W.H., *Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations*. *Ann Thorac Surg*, 1993. 56(1 Suppl): p. S9-14; discussion S14-5.
105. Mazzaferri, E.L., et al., *A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(4): p. 1433-41.
106. Brauckhoff, M., et al., *Long-term results and functional outcome after cervical evisceration in patients with thyroid cancer*. *Surgery*, 2006. 140(6): p. 953-9.
107. Durante, C., et al., *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 2892-9.
108. Nagataki, S. and E. Nystrom, *Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer*. *Thyroid*, 2002. 12(10): p. 889-96.
109. Jukkola, A., et al., *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications*. *Endocr Relat Cancer*, 2004. 11(3): p. 571-9.
110. Shah, J.P., et al., *Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland*. *Am J Surg*, 1992. 164(6): p. 658-61.
111. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commets]*. *Cancer*, 1998. 83(12): p. 2638-48.
112. Dean, D.S. and I.D. Hay, *Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma*. *Cancer Control*, 2000. 7(3): p. 229-39.
113. Haymart, M.R., *Understanding the relationship between age and thyroid cancer*. *Oncologist*, 2009. 14(3): p. 216-21.
114. Kasai, N. and A. Sakamoto, *New subgrouping of small thyroid carcinomas*. *Cancer*, 1987. 60(8): p. 1767-70.
115. Chow, S.M., et al., *Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(3): p. 784-95.
116. Wada, N., et al., *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection*. *Ann Surg*, 2003. 237(3): p. 399-407.
117. Hay, I.D., et al., *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period*. *Surgery*, 2008. 144(6): p. 980-7; discussion 987-8.
118. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *Am J Med*, 1994. 97(5): p. 418-28.
119. Mercante, G., et al., *Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients*. *Thyroid*, 2009. 19(7): p. 707-16.
120. Pelizzo, M.R., et al., *Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience*. *Nucl Med Commun*, 2004. 25(6): p. 547-52.
121. Gulben, K., et al., *Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--factors affecting lymph node metastasis*. *Langenbecks Arch Surg*, 2008. 393(1): p. 25-9.
122. Corapcioglu, D., et al., *Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas*. *J Transl Med*, 2006. 4: p. 28.
123. Pacini F, DeGroot LJ. *Thyroid Neoplasia*. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology (5th ed)*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:2147-2180.

124. Massin, J.P., et al., *Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment.* *Cancer*, 1984. 53(4): p. 982-92.
125. Mazzaferri, E.L. and N. Massoll, *Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin.* *Endocr Relat Cancer*, 2002. 9(4): p. 227-47.
126. Silver, C.E., et al., *Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma.* *Head Neck*, 2011. 33(7): p. 1052-9.
127. LiVolsi VA: *Unusual variants of papillary thyroid carcinoma, in Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS, (eds): Adv Endocrinol Metab. 1995;39-54. St. Louis, Mosby-Year Book.*
128. Machens, A., et al., *The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors.* *Langenbecks Arch Surg*, 2004. 389(4): p. 278-82.
129. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. *Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma.* *Hum Pathol.* 2007;38(2):212-219.
130. Chen, H., et al., *Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy?* *Ann Surg*, 1998. 227(4): p. 542-6.
131. Lee, J., et al., *Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients.* *Endocr J*, 2006. 53(5): p. 627-32.
132. Chow, S.M., et al., *Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality.* *Cancer*, 2003. 98(1): p. 31-40.
133. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. *Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis.* *Am J Surg* 1997;174:474-476.