

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDEMİK İYOT EKSİKLİĞİ BÖLGESİNDE BULUNAN
TRABZON İLİNDE GÖRÜLEN TİROİD KANSERİ
OLGULARININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK
DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülşah ERBÖLÜKBAŞ

TRABZON 2019

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDEMİK İYOT EKSİKLİĞİ BÖLGESİNDE BULUNAN
TRABZON İLİNDE GÖRÜLEN TİROİD KANSERİ
OLGULARININ EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK
DEĞERLENDİRMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülşah ERBÖLÜKBAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

TRABZON 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanları sağlayan, planlanması ve yazımında değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tüm yardım ve emekleri için tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa KOÇAK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan diğer hocalarıma,

Rotasyon eğitimim boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini aktararak bilimsel gelişimime katkısı olan değerli hocalarıma,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm kıdemlilerime ve birlikte çalıştığım tüm diğer saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimime birlikte başladığım çok sevdiğim eş kıdemlilerim Dr. Eda TOSUN, Dr. Handan ALEMDAĞ, Dr. Esra AŞIK ve Dr. Şule YILMAZ'a,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan arkadaşım Araş. Gör. Dr. Büşra PARLAK SOMUNCU'ya,

Beni özveri ve sabırla yetiştiren, her türlü fedakârlığı ve desteği veren yaşamın bana sunduğu en güzel armağanlar olan canım annem, babam ve kardeşim Müge'ye,

Eşimle tanıştığım andan itibaren her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim, sevgili kayınvalidem, kayınpederim ve kardeşim Ezgi'ye,

Zorlu asistanlık günlerimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili eşim Opr. Dr. Rıza ERBÖLÜKBAŞ'a ve son olarak en değerli varlığım, annesi ders çalışırken sabırla bekleyen canım oğlum Ömer'e, teşekkür ederim.

ÖZET

Endemik İyot Eksikliği Bölgesinde Bulunan Trabzon İlinde Görülen Tiroid Kanseri Olgularının Epidemiyolojik ve Klinik Değerlendirmesi

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık malignitesidir. Papiller tiroid kanseri tüm dünyada en sık görülen tiroid malignitesidir ve prognozu iyidir. Endemik iyot eksikliği bölgelerinde folliküler tiroid kanser prevalansı, iyot yetersizliği olmayan bölgelere göre daha yüksektir. Ancak iyot profilaksisi sonrası folliküler tiroid kanser insidansının azaldığı, papiller tiroid kanser insidansının ise arttığı görülmüştür.

Bu çalışmadaki amacımız endemik iyot eksikliği bölgesi olan Trabzon ilinde K.T.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı tarafından takipli, tiroid kanser tanılı hastaları kanser tiplerine göre sınıflandırmayı, epidemiyolojik ve klinik değerlendirmesinin yapılmasıdır.

Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'na Ocak 1993- Haziran 2018 tarihleri arasında patolojik olarak tiroid kanser tanısı alarak, başvurmuş 2748 hasta (2201 kadın, 547 erkek) retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada endemik iyot eksikliği olan Trabzon ilinde insidansı en fazla olan tiroid kanser tipinin papiller tiroid kanser olduğu gözlemlendi. Tiroid kanser tanılı olguların %80,1'i kadın cinsiyette saptandı. Olguların ortalama yaşı, 48,1±12,5 bulundu. Tanı yıllarına göre tiroid kanser insidansı 2012 yılında pik yaptığı sonrasında düşme eğiliminde olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, İnsidans, Trabzon

SUMMARY

Epidemiological and Clinical Evaluation of Thyroid Cancer Cases in Trabzon Province, the Endemic Iodine Deficiency Region.

Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system. Papillary thyroid cancer is the most common thyroid malignancy world wide and has a good prognosis. The prevalence of follicular thyroid cancer in endemic iodine deficiency regions is higher than in regions without iodine deficiency. However, it has been observed that the incidence of follicular thyroid cancer decreases and the incidence of papillary thyroid cancer increases after iodine prophylaxis.

The aim of this study is to classify thyroid cancer patients followed by the department of Endocrinology and Metabolism Diseases of the Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University according to the types of cancer and evaluate them epidemiologically and clinically.

In our study, 2748 patients (2201 females, 547 males) admitted to the Endocrinology Department of Internal Medicine Department of Karadeniz Technical University between January 1993 and June 2018 were diagnosed as thyroid cancer pathologically.

In this study, papillary thyroid cancer was the most common type of thyroid cancer in Trabzon, endemic iodine deficiency region. 80.1% of the patients with thyroid cancer were female. The mean age of the patients was $48,1 \pm 12,5$. It was observed that the incidence of thyroid cancer tended to decline after peaking in 2012 according to the years of diagnosis.

Keywords: Thyroid cancer, Incidence Trabzon

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Kanseri	2
2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri	3
2.1.1.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Etyopatogenez	5
2.1.1.1.1. İyonizan Işınlr.....	5
2.1.1.1.2. İyot	5
2.1.1.1.3. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları	6
2.1.1.1.4. Genetik Faktörler	6
2.1.1.1.5. Ailesel Faktörler.....	7
2.1.1.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı.....	8
2.1.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....	8
2.1.1.2.2. Ultrasonografi	8
2.1.1.2.3. Sintigrafi.....	9
2.1.1.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	9
2.1.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri.....	10
2.1.1.3.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	10
2.1.1.3.1.1. Papiller Karsinom Varyantları	11
2.1.1.3.2. Folliküler Tiroid Kanseri.....	13
2.1.2. Hürthle Hücreli Karsinom	14
2.1.3. Medüller Tiroid Kanseri	15
2.1.4. Anaplastik Tiroid Kanseri.....	16

2.2. Tiroid Karsinomlarında Evreleme.....	17
2.2.1. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Evreleme.....	17
2.2.2. Anaplastik Tiroid Karsinomu Evreleme.....	19
2.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu Evreleme.....	20
2.3. Tiroid Karsinomlarında Tedavi.....	21
2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi.....	21
2.3.2. Hürthle Hücreli Karsinom Tedavisi.....	23
2.3.3. Medüller Tiroid Karsinom Tedavisi.....	23
2.3.4. Anaplastik Tiroid Karsinom Tedavisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Olguların Seçimi Ve Gruplandırılması.....	25
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	75
7. KAYNAKLAR.....	82

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
Anti-Tg	: Anti tiroglobulin
ATA	: American Thyroid Association
ATK	: Anaplastik tiroid kanseri
B-RAF	: Serin/ treonin kinaz
CEA	: Karsino embriyonik antijen
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
E	: Evre
EBRT	: Eksternal beam radyoterapi
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
FVPTK	: Folliküler varyant papiller tiroid kanseri
Gy	: Gray
HHK	: Hürthle hücreli kanseri
KPTK	: Klasik varyant papiller tiroid kanser
KT	: Kalsitonin
LN	: Lenf nodu
MAPK	: Mitogen aktive protein kinazlar
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MİFTK	: Minimal invaziv folliküler tiroid kanseri
mRNA	: Mitokondrial ribonükleik asit
MTK	: Medüller tiroid kanseri
NCCN	: National comprehensive cancer network
NIH	: Uluslararası kanser enstitüsü
OD	: Otozomal dominant
OVPTK	: Onkositik varyant papiller tiroid kanser
ÖRN	: Örnek
PAX8	: Paired box gene 8
PEE	: Perkütan etanol enjeksiyonu

PI3K	: Phosphoinoside 3 kinaz
PMK	: Papiller mikrokarsinom
PPAR	: Peroxisome proliferator activated receptor
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
PTK	: Papiller tiroid kanseri
RAİ	: Radyoaktif iyot
RAİU	: Radyoaktif iyot uptake
RAS	: Rat sarcoma oncogen
RET	: Re arranged during transfection
RT	: Radyoterapi
SEER	: Sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar
SLND	: Santral lenf nodu disseksiyonu
SS	: Standart sapma
TCPTK	: Tall-cell papiller tiroid kanseri
Tg	: Tiroglobulin
TI-RADS	: Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi
TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TK	: Tiroid kanseri
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
TKR	: Tirozin kinaz reseptörü
TNM	: Tümör boyutu, Lenf nodu tutulumu, Metastaz
TP53	: Tümör protein 53
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTx	: Total tiroidektomi
TVT	: Total vücut tarama
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
YİFTK	: Yaygın invaziv folliküler tiroid kanseri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Kanserleri, 2017 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması	3
Tablo 2. Tiroid Kanserlerinin Sınıflandırılması, Genetiği ve Görülme Sıklığı	4
Tablo 3. MEN Sendromu Bulguları	16
Tablo 4. DTK’de TNM Sınıflaması- 7.AJCC/TNM Sınıflaması-2010.....	18
Tablo 5. DTK’de TNM Sınıflaması- 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010.....	19
Tablo 6. ATK TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları	20
Tablo 7. Medüller Tiroid Karsinomu TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları	20
Tablo 8. Kalıcı/Tekrarlayan Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin ATA Risk Sınıflandırma Sistemi.....	22
Tablo 9. Örneklemin Karakteristik Özellikleri	27
Tablo 10. Olguların Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması.....	29
Tablo 11. Olguların Yaş Gruplarında, Cinsiyet Dağılımına Göre Karşılaştırması ...	30
Tablo 12. Olgu Cinsiyetine Göre Yaş Grubu Karşılaştırması.....	31
Tablo 13. PTK ve FTK Tanılı Olguların <45 Yaş, ≥45 Yaş ve Cinsiyet Gruplarında Dağılımının Karşılaştırılması	32
Tablo 14. Olguların Tanı Gruplarına Göre Yaş Gruplarının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 15. Olguların Tanı Gruplarına Göre Tümör Boyutu, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz ve Evre Karşılaştırması.....	35
Tablo 16. Olguların Evre Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Grupları Karşılaştırması.....	37
Tablo 17. Olguların Tanı Yıllarına Göre Değerlendirilmesi ve Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırılması	38
Tablo 18. Olguların Tanı Yıllarına Göre Tanı Gruplarının Karşılaştırılması	40
Tablo 19. Olguların tanı Yıllarına Göre ≤1 cm ve >1cm Tümör Boyut Karşılaştırması.....	40
Tablo 20. DTK Alt Gruplarının Yıllık Olgu Sayılarının Karşılaştırması.....	41
Tablo 21. PTK Olgularının Tümör Boyutuna Göre Olgu Sayısı, Cinsiyet, Yaş Grupları, LN Tutulumu Ve Metastaz Durumunun Değerlendirmesi	43

Tablo 22. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı	45
Tablo 23. PTK Alt Varyant Gruplarının Evrelere Göre Dağılım Karşılaştırması ..	46
Tablo 24. PTK Alt Varyant Gruplarının LN Tutulumu ve Metastaz Varlığının Değerlendirmesi	48
Tablo 25. PTK Alt Varyant Tanı Gruplarının Tümör Boyutuna Göre Dağılım Karşılaştırması	49
Tablo 26. FTK Alt Tiplerinin Cinsiyet Dağılımı, Yaş Grup Dağılımı, Tümör Boyutu, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz Varlığı ve Evre Dağılımına Göre Karşılaştırması	51
Tablo 27. RAİ Tedavisi Alan Olguların; Tanı Gruplarına, Yaş Gruplarına ve Cinsiyetlerine Göre Değerlendirmesi	53
Tablo 28. RAİ Tedavisi Alan DTK Tanılı Olguların TSH, Tg Dağılımları	55
Tablo 29. DTK Tanılı Olguların Tg Değerleri İle RAİ Tedavi Oranlarının Değerlendirmesi	56
Tablo 30. DTK Tanılı Olguların Postoperatif Anti-Tg Antikor Seviyelerinin ve Cinsiyete Göre Dağılımının Karşılaştırması	56
Tablo 31. MTK Tanılı Olguların Preoperatif KT Değerleri ile LN Tutulumu, Metastaz Varlığı ve Evre Derecesi Karşılaştırması	57
Tablo 32. MTK Tanılı Olguların Postoperatif KT Değerleri ile LN Tutulumu, Metastaz Varlığı ve Evre Derecesi Karşılaştırması	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Servikal Lenf Nodu Seviyelerinin I ile VI Arasındaki Sınırlarını Göstermektedir.....	18
Şekil 2.	Olguların Cinsiyete Göre Dağılımlarının Karşılaştırması.....	28
Şekil 3.	Olguların Tanı Gruplarına Göre Yüzdelerle Dağılımlarının Karşılaştırması.....	28
Şekil 4.	Olguların Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet Karşılaştırması	29
Şekil 5.	Olguların Tanı Yaş Gruplarına Göre Yüzdelerle Dağılımlarının Karşılaştırması.....	30
Şekil 6.	Olguların Tanı Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Karşılaştırması.....	31
Şekil 7.	Olguların Cinsiyete Göre <45 Yaş ve ≥45 Yaş Gruplarında Dağılımı	32
Şekil 8.	DTK Tanılı Olguların <45 Yaş ve ≥45 Yaş Gruplarında Dağılımı	33
Şekil 9.	DTK Tanı Gruplarında Cinsiyet Oranları Karşılaştırması.....	33
Şekil 10.	Olguların Yaş Gruplarına Göre Kanser Türlerinin Dağılımının Karşılaştırması.....	34
Şekil 11.	Olguların Tanı Gruplarına Göre LN Tutulum Yüzdelerlerinin Karşılaştırması.....	36
Şekil 12.	Olguların Tanı Gruplarına Göre Metastaz Durumlarının Karşılaştırması.....	36
Şekil 13.	Olguların Tanı Gruplarına Göre Evrelerinin Karşılaştırması.....	37
Şekil 14.	Olguların Tanı Yıllarına Göre Olgu Dağılımı	39
Şekil 15.	Tanı Yıllarına Göre Olguların Cinsiyet Sayısı Dağılımı	39
Şekil 16.	Olguların Tanı Yıllarına Göre ≤1 Cm ve >1cm Tümör Boyut Karşılaştırması.....	41
Şekil 17.	DTK Tanılı Olguların Alt Gruplarına Göre Yıllık İnsidans Dağılımı.....	42
Şekil 18.	DTK Tanılı Olgu Gruplarının Yıllık İnsidanslarının Yüzdelerle Dağılımı.....	42
Şekil 19.	PTK Olguların Kanser Boyutlarına Göre Yaş Ortalaması Karşılaştırması.....	44

Şekil 20. PTK ≤ 1 cm ve > 1 cm Tümör Boyutuna Göre Cinsiyet Dağılım Karşılaştırması.....	44
Şekil 21. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Yüzdelerik Dağılımı.....	45
Şekil 22. PTK Alt Varyant Gruplarının Evrelere Göre Dağılım Yüzdeleri	47
Şekil 23. PTK Alt Varyant Tanı Gruplarının LN Tutulum Oranlarının Karşılaştırması.....	48
Şekil 24. PTK Alt Varyantlarında Uzak Metastazı Olan Tanı Gruplarında Olgu Oranı Karşılaştırması	49
Şekil 25. PTK Alt Varyant Gruplarının Tümör Boyutu Karşılaştırması.....	50
Şekil 26. FTK Tanılı Olguların İnvazyon Dereceleri Karşılaştırması.....	52
Şekil 27. FTK Alt Tiplerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Karşılaştırması.....	52
Şekil 28. FTK Alt Tiplerinin Metastaz Varlığına Göre Karşılaştırması	52
Şekil 29. PTK Ve FTK Tanılı Olguların RAİ Tedavisi Alımlarına Göre Karşılaştırması.....	54
Şekil 30. DTK Tanılı Olguların RAİ Tedavisi Alıp, Almamalarına Göre Cinsiyet Gruplarının Karşılaştırması	54
Şekil 31. DTK Tanılı Olguların RAİ Tedavisi Alıp, Almamalarına Göre Yaş Gruplarının Karşılaştırması	55
Şekil 32. DTK Tanılı Olguların Postoperatif Anti-Tg Antikor Seviyeleri Karşılaştırması.....	57

1. GİRİŞ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrinolojik malignite olup, dünyada tüm kanser tanılarının %2,1'ini oluşturmaktadır (1).

Her iki cinsiyette papiller tiroid kanseri insidansında artış vardır. Folliküler ve medüller tiroid kanser insidansında ise daha küçük artışlar bildirilmiştir (1–5).

Diyetteki iyot alımı tiroid kanser etyopatogenezinde etkilidir. Kronik iyot eksikliği folliküler tiroid kanseri için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. İyot eksikliği olan alanlarda, iyot profilaksisinden önce ve sonra yapılan yapılan çalışmalar, iyot takviyesinin papiller tiroid kanseri insidansını artırabileceğini göstermiştir (6–8).

Epidemiyolojik çalışmalar, endemik iyot eksikliği bölgelerinde papiller tiroid kanser insidansının anlamlı derecede arttığı, folliküler tiroid kanser insidansının azaldığını göstermektedir. 1990 yılı ve öncesinde folliküler tiroid kanser insidansının daha fazla oranda olduğu belirtilmektedir (9, 10).

Ülkemizde papiller tiroid kanseri görülme sıklığı ve prevalans oranında bir artış varken, iyot profleksisi öncesi çalışmalar ile karşılaştırıldığında anaplastik tiroid kanser ve folliküler tiroid kanser tanısında bir azalma tespit edilmiştir (11, 12).

Trabzon ili endemik iyot eksikliği bölgesi olup, iyot profleksisi uygulanmaya başlanmış bir bölgedir (13). Trabzon ili ve çevresinde literatürde tiroid kanser insidans ve epidemiyolojik özellikleri ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız ile endemik iyot eksikliği bölgesinde iyot profleksisi sonrası tiroid kanser epidemiyolojik verilerini inceleyerek; tiroid kanser tanı gruplarının cinsiyet oranı, yaş dağılımı, evreleri, radyoaktif iyot tedavi alımları, tiroglobulin değerlerinin diferansiye tiroid kanserlerinde yeri, kalsitonin değerlerinin medüller tiroid kanserinde yeri ve ilişkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Kanseri

Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca, ABD dahil birçok ülkede tiroid kanseri (TK) insidansı önemli ölçüde artmıştır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, insidanstaki artışı, tanısal görüntüleme ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsinin (TİİAB) artan kullanımı ile subklinik tiroid kanserlerinin daha iyi tespit ve teşhis edilmesine ve obezite, sigara içme gibi çevresel faktörlere bağlı olabileceğini göstermektedir. Ancak >4cm üstü, ileri evre, lokalize tiroid tümörlerinde de artış olup, çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir (1,3). Tiroid kanseri en sık görülen endokrinolojik malignite olup, dünyada tüm kanser tanılarının %2,1'ini oluşturmaktadır (14).

Amerikan verilerine göre yıllık insidans, 1975'te 4,9/100.000, 2009'unda 14,3/100.000, yaklaşık 3 kat artış olmuştur. Ölüm oranı 0,5/100.000 olarak saptanmış, ancak yıllık ölüm oranı sabit kalmıştır (2, 15).

Neredeyse tüm değişiklik, papiller tiroid kanseri (PTK) insidansındaki bir artışa bağlanmaktadır. Folliküler ve medüller tiroid kanser insidansında ise daha küçük artışlar bildirilmiştir (1, 2).

Kadınlar, erkeklere göre yaklaşık 3-4 kat daha fazla tiroid kanseri insidansına sahiptir. Tiroid kanseri kadınlarda saptanan 5. en sık malignitedir. Amerika verilerinde tanıda ortalama yaş kadınlar için 49, erkekler için 54 saptanmıştır. Erkeklerde ve yaşlılarda prognoz daha kötüdür. Tiroid kanserleri klinik rastlantısal saptanan asemptomatik hastalıktan, 6 ay surveyi olan anaplastik kansere kadar değişik seyir gösterebilmektedir (1, 3, 14, 16).

Tablo 1. Tiroid Kanseri, 2017 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması (17)

<p>1. Primer kanserler</p> <p>A) Epitelyal</p> <ul style="list-style-type: none">-Papiller kanser-Foliküler kanser-Az diferansiye kanser-İndiferansiye (anaplastik) kanser-Medüller kanser-Hurthle (onkositik) hücreli kanser-Medüller-foliküler mikst kanser-Squamöz hücreli kanser-Mukoepidermoid kanser-Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid kanser-Müsinöz kanser-Tiroid adenomu ve benzer tümörler-Foliküler adenom-Mikro/makro/normo foliküler-Taşlı yüzük hücreli-Berrak hücreli-Lipoadenom-Atipik adenom-Hyalinize Trabeküler adenom <p>B)Non-epitelyal</p> <ul style="list-style-type: none">-Teratom-Primer lenfoma ve plasmositom-Ektopik timoma-Angiosarkom-Düz kas kanserleri-Periferik sınır kılıfı kanserleri-Paraganglioma-Soliter fibröz kanser-Foliküler dentritik hücreli kanser-Langerhans hücreli histiyositozis <p>2. Sekonder kanserler</p>

2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanseri

Tiroid bezi, tümörlerin ortaya çıktığı iki farklı hormon üreten hücre tipine sahiptir; foliküler hücreler ve nöroendokrin parafoliküler C hücreleri. Foliküler hücreler, tiroid hormonu salgırlar ve beş tip tiroid kanserinin kökenidir: PTK, foliküler tiroid kanseri (FTK), Hurthle hücreli tiroid kanseri (HHK), az diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri. Medüller tiroid karsinomu ise kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır.

Tablo 2. Tiroid kanserlerinin sınıflandırılması, genetiği ve görülme sıklığı (7, 16, 18–22)

Tiroid Kanser Türü	Hücre Tipi	Farklılaştırılmış?	Yaygın Genetik Mutasyonlar
Papiller	Foliküler	Evet	TKR, BRAF
Foliküler	Foliküler	Evet	RAS, PAX8-PPARG
Hurthle Hücre	Foliküler	Evet	-
Az Diferansiye	Foliküler	Hayır	RAS, TP53
Anaplastik	Foliküler	Hayır	TP53, BRAF, RAS
Medüller	Parafoliküler (C hücre)	Hayır	RET

TKR (tirozin kinaz reseptörü), BRAF (V600E), RAS (G proteinin mutasyona uğramış α alt birim), PAX8 (Paired box gene 8), PPARG (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma), TP53 (tumor protein 53), RET (REarranged during Transfection)

Papiller ve foliküler kanserler, toplu olarak normal tiroid dokusuna daha benzer mikroskopik bir görünüm sağlayan hücreleri belirten iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK) olarak adlandırılır. İyi diferansiye tiroid kanseri toplu olarak tiroid kanserinin % 95'ini oluşturur. PTK en yaygın tiroid kanseri alt tipidir ve % 70'inde mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonuna neden olan genetik değişiklikler vardır (16, 22).

PTK'nın; enkapsüle foliküler varyant, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, “hobnail” hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskopik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK'nın transkapsüler ve/veya vasküler invazyon gösteren ve papiller karsinomun tanısal nükleer özelliklerinden yoksun olan, iyi farklılaşmış bir malign tiroid foliküler hücrelerinin tümörüdür. FTK minimal invaziv (kapsüllenmiş) ve yaygın invaziv olarak bölünmüştür. Kötü prognoz göstergesi olan varyantlar, papiller kanser için yüksek silindirik hücreli, kolumnar hücreli, insüler, solid, diffüz sklerozan tip; foliküler kanser için yaygın invaziv varyantlar olarak tanımlanmıştır.

Onkositik (Hurthle hücre) foliküler karsinom, foliküler büyüme paternini gösterir, ancak bol miktarda granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur, sayısız mitokondrinin birikmesi nedeniyle bu görünüme sahiptir. Bu tümör şu anda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından foliküler karsinomun histopatolojik bir varyantı olarak tanımlanmaktadır (16, 22). Bununla birlikte onkositik foliküler karsinom tümörleri, lenf bezlerine metastaz yapma kabiliyeti ve muhtemelen daha

yüksek nüks ve tümörle ilişkili ölüm oranı gibi, geleneksel tip folliküler karsinomlara kıyasla biyolojik davranışta bazı farklılıklara sahiptir (20–22).

2.1.1.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Etyopatogenez

2.1.1.1.1. İyonizan Işınlarda

Özellikle çocukluk ve ergenlik çağında baş ve boyuna uygulanan iyonize radyasyonun tiroid kanseri etyolojisinde kesin rol aldığı bilinmektedir ve PTK radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir.

Radyasyona maruz kalma ve tiroid karsinomu arasındaki ilk ilişki 1950'de, doğumdan kısa bir süre sonra timusun ışınlanmasıyla bildirilmiştir. Tiroid karsinomu, Japon atom bombası sonrası artmış görülme sıklığı bulunan ilk solid malign tümördür. Daha sonra Marshall Adaları'ndaki termonükleer patlamadan ve Çernobil'deki nükleer santral kazasından sonra tiroid kanseri insidansında artış gözlemlendi. Risk artışında ek predispozan faktör popülasyonun iyot eksikliğidir (7, 23, 24).

Risk, 0,05-0,1 Gy'den (50-100mGy) daha yüksek bir doza maruz kaldıktan sonra artar, doz arttıkça risk artar. Önemli bir risk faktörüde radyasyona maruziyetin çocukluk ve ergenlik çağında olmasıdır. Yaş ilerledikçe risk azalır.

Radyasyona maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan tiroid tümörlerinin üçte biri maligndir ve radyasyona bağlı tiroid kanserlerinin çoğu papiller tiroid karsinomudur. PTK radyasyona maruz kaldıktan en az 5 ila 10 yıl sonra ortaya çıkar. Risk ilk 20 yıl yüksektir, sonra yavaş yavaş azalır (7, 9, 23).

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoaktif iyot-131'in ise tiroid kanser riskini artırdığını gösteren kanıt yoktur (9, 23, 25).

2.1.1.1.2. İyot

Diyetteki iyot alımı tiroid kanser etyopatogenezinde etkilidir. Kronik iyot eksikliği folliküler tiroid kanseri için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. İyot eksikliği olan alanlarda, iyot profilaksisinden önce ve sonra yapılan yapılan

çalışmalar, iyot takviyesinin papiller tiroid kanseri insidansını artırabileceğini göstermiştir (6, 7).

İyot eksikliğinin anormal folliküler hücre proliferasyonuna neden olduğu ve iyonize edici radyasyona duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir. Hurthle hücreli karsinom, FTK ve anaplastik tiroid kanserleri (ATK) diyet iyot eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (10). Ek olarak, iyot güçlü bir antioksidan olup, iyot eksikliği hücrelerin oksidatif yükünü artırabilir ve böylece DNA hasarı ve mutasyonların oluşma fırsatını artırabilir. İyot eksikliği, TSH artışını indükleyerek etki eder, doğrudan kanserojenik ajan değildir. İyot alımı ile tiroid kanseri arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamış olup, iyot takviyesi programları öncesinde de PTK'nın insidansının artışta olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (6, 7, 9, 10).

2.1.1.1.3. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları

Önceden var olan benign tiroid hastalığı da tiroid kanser gelişimi için risk faktörlerinden biridir. Yapılan olgu-kontrol ve prospektif çalışmalara göre, hem benign tiroid nodüller/multinodüler guatr, hem de otoimmün hastalıklar (Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı), tiroid kanseri için artmış risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (7).

Hashimoto tiroiditi ile diferansiye tiroid kanseri arasında, özellikle de PTK arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (26). Bu ilişkinin her iki hastalığın da benzer immünohistokimyasal, morfolojik özellikleri ve RET/PTK gen yeniden düzenlemesi ile benzer moleküler profile sahip olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (27).

2.1.1.1.4. Genetik Faktörler

Son 20 yılda tiroid kanserinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Tiroid kanserli hastalarda RET geni tirozin kinaz değişiklikleri %15-33, RAS mutasyonları % 10 ve B-RAF mutasyonları %40-60 oranında saptanmıştır. Ayrıca MAPK gibi sinyal yollarında genetik ve epigenetik değişiklikler de gösterilmiştir (7).

Tiroid kanser patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmalar genetik ve epigenetik olarak sınıflandırılır. Genetik değişiklikler nükleer genetik mutasyonlar, genetik yeniden düzenlemeler ve heterojenite kaybı olarak sınıflandırılabilirken, epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mRNA aracılığıyla genetik susturma olarak sayılabilir. Nükleer genetik mutasyonlar MAPK yolağının aktivasyonunu içerir. Bu yolağın tiroid kanserlerinde aktivasyonu, RET/PTK yeniden düzenlenmesi, RAS mutasyonları ve BRAF mutasyonları yoluyla yapılır (7).

BRAF gen mutasyonu PTK'de en sık görülen genetik değişikliktir. PTK olgularının yaklaşık %45'inde bulunmaktadır. BRAF gen mutasyonu; ektranodal invazyon, servikal lenf nodu, uzak metastaz ve sık nüks ile ilişkilidir. Ek olarak tümörün RAI tedavisine direnç geliştirmesine neden olur (19).

Sporadik RET/PTK translokasyonları, RET tirozin kinaz aktivasyonuna yol açar. 10'dan fazla translokasyon türü tanımlanmış olup; en yaygın translokasyonlar RET/PTK1 ve RET/PTK3 saptanmıştır. İyonize radyasyona bağlı PTK olgularının %80'inde saptandı. Radyasyonun DNA çift zincirinde kırılmalara neden olarak ve oksidatif stres yaratarak bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Sporadik RET/PTK translokasyonları, radyasyon maruziyeti olmayan PTK olgularının %15-45'inde saptandı (18, 19).

RAS, BRAF ve RET onkogen mutasyonlarının MAPK sinyal yolağının aktivasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. MAPK yolağının fazla aktive olması ise vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEBFA), matriks metalloproteinazlar (MMPs), prohibitin, vimentin, MET, NF- κ B, HIF1 α , EGVEGF, transforming büyüme faktörü- β (TGF β), and trombospondin 1 (TSP1) gibi onkogenlerin yapımını artırmakta ve kanser gelişimine neden olmaktadır (28).

PAX8/PPAR Gama translokasyonu; FTK olgularının %25 ile %60'ında, folliküler varyant PTK olgularının yaklaşık %30'unda saptandı (18, 19).

2.1.1.1.5. Ailesel Faktörler

Papiller tiroid kanserlerinin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. Ailesel adenomatoz polipozisli ve Cowden sendromlu hastalarda yüksek PTK insidansı

saptanmıştır. Ailesel papiller kanserler genellikle otozomal dominant (OD) geçiş gösterir ve sporadik papiller kanserlere göre daha agresif prognoz göstermektedir (29).

2.1.1.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı

2.1.1.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Diferansiye tiroid kanserlerinde, nadir olmakla birlikte akciğer veya kemik metastazı ilk belirti olabilir. Hastalığın ileri döneminde ses kısıklığı, disfaji ve dispne görülebilir. Fizik muayenede saptanan fikse ve sert nodül malignite düşündürür (30).

Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü olan, ailede tiroid kanseri yks, TSH supresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroid hastalığı varlığı, gardner sendromu, familyal polipozis koli, carney kompleksi, cowden hastalığı, son zamanlarda hızlı büyüme gösteren nodül bulunan, 20 yaştan genç ve 60 yaştan ileri kişilerde tespit edilen nodüler guatr varlığında tiroid kanseri daha ciddi olarak dşnlmelidir (31).

2.1.1.2.2. Ultrasonografi

Epidemiyolojik alışmalar, palpe edilebilen tiroid nodüllerinin iyotu yeterli bölgelerinde yaşayan kadınlarda yaklaşık olarak %5, erkeklerde %1 olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, yüksek znrlkl ultrasonografi (USG), rastgele seçilen bireylerin %19-68'inde tiroid nodllerini tespit edebilir (32).

Nodüllerin büyük çoğunluğu benign olmasına rağmen, USG ile amaç, saptanan nodülün malign veya benign olduğunu öngörmek, tiroid ince iğne aspirasyon ve biyopsi (TİİAB) ve cerrahi ihtiyacını değerlendirmektir.

Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi (TI-RADS), tiroid nodüllerinin standartlaştırılmış risk sınıflaması için asgari ortak veri sağlamak üzere geliştirilmiştir.

Yapılan USG'de nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyon(ların) varlığı,

halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması malignite riskinin yüksek olduğunu gösterir (22, 33).

2.1.1.2.3. Sintigrafi

Tiroid dokusunun radyoaktif iyot (RAİ) tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde iyot¹³¹, iyot¹²³ yada 99m Teknesyum kullanılır.

Sintigrafik olarak tiroid kanseri tanısı konamaz. Sadece tiroid nodülleri radyoaktif maddeyi uptake paternine göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise saptanabilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, folliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Yapılan pek çok çalışmada tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ile %8'inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1'in altında olduğu bildirilmektedir (34).

2.1.1.2.4. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Boyun ultrasonografisi eşliğinde yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmuştur, minimal invaziv, güvenli ve ayaktan hastalara uygulanabilen bir yöntemdir. Esas hedef tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB ile alınan doku; malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir. TİİAB, cerrahiye giden hasta sayısını %35-75 arasında azaltmış, cerrahi ile saptanan kanser sayısını 2-3 kat arttırmış, tiroid nodülü tanı, takip ve tedavi masraflarını azaltmıştır (35).

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. Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller,

anaplastik kanserler, metastatik tümörler ve lenfomalardır. İİAB'nin önemli bir ekşiği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt edememesidir (36).

2.1.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

Diferansiye kanserler papiller ve folliküler kanserlerden oluşur ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte tüm tiroid kanserlerinin %70-90'nını oluştururlar (37).

2.1.1.3.1. Papiller Tiroid Kanseri

Papiller karsinom tiroid maligniteleri içinde en sık görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Kadınlarda insidans 3-4 kat fazladır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre; "papiller ve folliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş, berrak, derin girintiler ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı) olduğu, folliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür". Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir (38).

Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir. Özellikle çocukluk çağında baş ve boyuna uygulanan radyasyon tedavisinden 5–20 yıl sonra PTK görülme riski artmaktadır (7, 23, 24).

PTK yavaş büyüme eğilimindedir. Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. PTK'ler en sık lenfojen yolla metastaz yapmaktadır. Önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına metastaz görülür. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir, %10-15 sıklıkla görülür ve küçük metastazlarda iyot¹³¹ tedavisine yanıt %70'tir. Uzak metastaz sık değildir (%9-14). Diğer tiroid kanserlerine göre daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte 45 yaşından sonra tanı alanlarda agresif seyir gösterebilmektedir (39).

Klasik tip; makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdır. Beyaz kahverengi renkli olup kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyon nedeniyle kumlu görünümde olabilir. Hastalığın multifokal bulunması sıktır (%65).

Daha az sıklıkta kapsüllü olabilirler. Hastalığın birden fazla odakta (multifokal) olması sıktır. Nadiren tümörler düzgün şekilde çevrenmiş, hatta kapsüllü olabilirler (31).

Mikroskopik olarak, tümör papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden meydana gelir. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir (40, 41).

2.1.1.3.1.1. Papiller Karsinom Varyantları

Tüm PTK'lerin yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. PTK'nin varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılık gösterir. PTK'nin birçok (yaklaşık 15 tip) varyantı tanımlanmasına rağmen sadece bazı tiplerin prognostik açıdan önemli olduğu gösterilmiştir.

Papiller Tiroid Karsinom Alt Tipleri

1. Papiller Mikrokarsinom (Okkült Papiller Karsinom)
2. Folliküler Varyant - Diffüz Folliküler Varyant
 - Enkapsüle Folliküler Varyant
3. Enkapsüle (Kapsüllü) Varyant
4. Diffüz Sklerozan Varyant
5. Tall Cell Varyant
6. Kolumnar Hücreli Varyant
7. Solid Varyant
8. Warthin Benzeri Varyant
9. Diğerleri - Berrak Hücreli Varyant
 - İğsi Hücreli Varyant
 - Lipomatöz Stromalı Varyant
 - Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren Varyant
 - Kribriiform Varyant
 - Miksoid Varyant

Kapsüllü ve papiller mikrokarsinom varyantlarının prognozu klasik PTK'dan daha iyidir. American Thyroid Association (ATA) 2015 kılavuzunda kolumnar hücreli, yüksek hücreli (tall cell) ve diffüz sklerozan tiplerin prognozunun daha kötü olduğu vurgulanmaktadır. Bu tümörler klasik papiller karsinomdan daha büyük ve ileri evrede ortaya çıkar ve daha yüksek nüks oranı ve azalmış hastalığa özgü sağkalım gösterir (42–47).

- a. Papiller mikrokarsinom:** WHO tarafından tümör çapı ≤ 1 cm olarak kabul edilmektedir (17). %20'si çok odaklıdır. Çok odaklı mikrokarsinomlar sıklıkla lenf nodu metastazı yaparlar. Bu iki durum dışında rekürrens ve kansere özel mortalitesi çok düşüktür (48).
- b. Folliküler varyant:** Bu varyant tamamen papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahip folliküler hücrelerden oluşur. Prognoz klasik tip ile aynıdır (47,49).
- c. Enkapsüle (kapsüllü) varyant:** Tüm papiller karsinomların %8-13'ünü oluşturur. Mikroskopik olarak çevre tiroid parankiminden iyi sınırlı fibröz bir kapsülle ayrılmıştır. Bu tümörlerde prognoz çok iyidir, uzak metastaz veya tümöre bağlı ölüm insidansı sıfıra yakındır (50).
- d. Diffüz sklerozan varyant:** Tüm papiller karsinomların %1'ini oluşturur. Daha çok çocuklarda ve genç yaş grubunda görülür. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Serumda ATG ve Anti M antikorları pozitifdir. Tiroidit ile karışabilir. Servikal lenf nodu ve akciğer metastazı sık görülür (51).
- e. Tall cell (uzun hücreli) varyant:** Tüm papiller karsinomların %4-10'unu oluşturur. Tümör hücrelerinin %30-70'inden fazlasının, boyunun eninden 2 kat fazla olduğu varyanttır. Tümör hücreleri bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya ve geleneksel PTK'ye benzer nükleer özelliklere sahiptir. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır ve genellikle normal PTK'den daha agresif seyrederler (46, 52).
- f. Kolumnar hücreli varyant:** PTK'nin nadir bir formudur. Tümör hücreleri berrak, stoplazmalı silendirik elemanlardır. Çekirdekleri çok düzensizdir ve yalancı tabakalaşma gösterirler. Agresif varyanttır ve prognozları kötüdür (46).
- g. Solid varyant:** Bu tümörler, tipik PTK'nin sitolojik özelliklerine sahip tümör hücre tabakalarından oluşur. Vasküler invazyon ve ekstratiroidal

ekstansiyon olguların yaklaşık üçte birinde mevcuttur. Radyasyona maruz kalma öyküsü olan çocuklarda daha sık görülür (46).

h. Warthin benzeri varyant: Nadir görülür. Mikroskopik olarak tükrük bezlerindeki warthin tümörüne benzer. Prognoz klasik tiplerle aynıdır (31).

2.1.1.3.2. Folliküler tiroid kanseri

Folliküler tiroid kanserleri tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık %5-10 oranında görülür. İyot eksikliği gözlenen bölgelerde ve endemik guatr bölgelerinde daha sık görülür (19).

FTK tanısı; transkapsüler ve/veya vasküler invazyon olması, ek olarak PTK atipik nükleer özellikleri göstermeyen folliküler hücrelerin patolojik olarak saptanması ile konur. Bu nedenle folliküler kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Operasyon sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelemesi ile belirlenir (53).

Değişen tanı kriterleri ve diyet iyot takviyesi ile ilişkili PTK insidansındaki bir artış nedeniyle FTK tanısı sıklığı azalmıştır; Kuzey Amerika'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, minimal invaziv nonoksisilik FTK, tiroid malignitelerinin% 2'sinden daha azını oluşturdu (54). Folliküler karsinom önceki sınıflamasının aksine WHO tarafından, üç ana alt tip oluşturulmuştur: 1- minimal invaziv FTK (kapsüllenmiş ve sadece kapsülün invazyonu ile), 2- kapsüllenmiş anjiyoinvazif FTK ve 3- yaygın invaziv FTK (56). Bu tümörler kan yoluyla uzak metastaz yapabilirler. Papiller karsinomların tersine lenf yoluyla metastazları sık değildir. Tanıda olguların %5-20'sinde uzak metastaz saptanır, en yaygın metastaz bölgeleri; akciğer ve kemiktir (55, 56).

FTK, yaşlılarda ortaya çıkma eğilimindedir, ortalama tanı yaşı 50'nin üzerindedir, prognoz, genç hastalarda 45 yaşından büyük hastalara göre daha iyidir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat fazladır (53, 55).

Minimal invaziv kanserlerde mortalite %5'in altındadır. Yaygın invaziv kanserler ise ekstratiroidal ve damar invazyonu olan tümörlerdir ve mortalite %5 ile %30 arasındadır (22, 57).

RAS gen mutasyonu FTK olgularının yaklaşık %50'sinde tespit edilir, PTK olgularının %20'sinden azında bulunur. Tiroid kanserlerinde 3 RAS izoformu vardır;

HRAS, KRAS ve NRAS. Bu mutasyonların premalign dönemde ortaya çıktığı ve ek genetik değişikliklerle beraber folliküler adenomlarda malign değişimlere sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Ayrıca RAS gen mutasyonu az diferansiye tiroid kanserinde de sık görülen onkojenik defektir.

Tümör baskılayıcı PTEN gen mutasyonları ve silinmeleri, PI3K-AKT yolağını aktive eden genetik değişikliklerle ilişkilidir, FTK olgularının %40'ında saptanabilir ve Cowden sendromunda FTK için bir risk faktörüdür (7, 19).

PAX8/ PPAR Gama translokasyonu; FTK olgularının %25 ile %60'ında, folliküler varyant PTK olgularının yaklaşık %30'da saptanmıştır (18, 19).

2.1.2. Hürthle Hücreli Karsinom

Onkositik (Hürthle hücresi) folliküler karsinom, folliküler epitelden türetilen hücrelerden oluşur ve folliküler büyüme paternini gösterir. Bol miktarda granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur, büyük çekirdekler ve belirgin nükleoli ile karakterize edilir. Tüm tiroid kanseri olgularının %2'sini oluşturur (53). Özel klinik-patolojik ve moleküler özelliklerinden dolayı, Hürthle hücreli (onkositik) tümörler, WHO'nun yeni sınıflamasında ayrı bir grup olarak kabul edilir. İnvaziv olmayan onkositik tümörler, Hürthle hücresi adenomları olarak sınıflandırılırken, kapsüller ve/veya vasküler invazyon sergileyen tümörler, Hürthle hücresi karsinomları olarak sınıflandırılır. Hürthle hücresi karsinomları, FTK'ya uygulanan aynı kriterleri ile, minimal invaziv, kapsüllenmiş anjiyoinvaziv ve yaygın olarak invaziv alt tiplere ayrılır. Ayrıca, zayıf farklılaşmış bir Hürthle hücresi alt grubu genellikle radyoaktif iyotlara dirençli olan kötü prognozlu karsinomlar olarak tanımlanmıştır (17, 58, 59).

HHK iyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresif seyreder ve daha yüksek uzak metastaz oranlarına sahiptir (58–60). Tümör daha sık bilateral ve multifokal olma eğilimindedir (61). Beş ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91-%76 arasındadır (53).

NDUFA13 mutasyonları Hürthle hücreli karsinom olgularının %15'de bulunur (19).

2.1.3. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden kaynaklanır. Yaklaşık tiroid kanserlerinin %2-4'ünü oluşturur. Kalsitonin üretimi bu tümörün karakteristik bir özelliğidir (2). Kalsitonine ek olarak; kortikotropin salgılatıcı hormon, B melanosit uyarıcı hormon, karsinoembriyonik antijen, kromogranin, histaminaz ve serotoninin aralarında olduğu birçok hormon ve peptid MTK'den salgılanır. Bunlardan kalsitonin (KT) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) tümör belirteci olarak kullanılabilir ve serum konsantrasyonları direk tümör yükü ile ilişkilidir.

Medüller tiroid karsinomlarının çoğu sporadiktir. Bununla birlikte, yaklaşık %25'i multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir parçası olarak aileseldir. Ailesel MTK'ler OD geçişli olan MEN2 sendromunun bir parçası olarak görülebildiği gibi izole olarak da görülebilir. Bu durum ailesel MTK olarak adlandırılır ve yine OD geçişlidir (tablo-3). Bu sendromlar, RET proto-onkojenindeki farklı mutasyonlardan kaynaklanır. Ailesel MTK'ler ise bilateral ve çok odaklı olma eğilimindedir. Ailesel MTK'ler arasında ise MEN-2B MEN-2A ya göre daha agresif seyretmektedir (62).

Sporadik medüller tiroid kanseri tüm olguların yaklaşık %75'ini oluşturur (62). Sporadik MTK 4. ve 6. dekatlar arasında ortaya çıkar. En sık klinik ortaya çıkış olguların %75-95'inde soliter tiroid nodül şeklindedir. Parafoliküler C hücrelerinin prezentasyonuna uygun olarak tiroid bezinin üst 2/3 ünde saptanır. Olguların çoğunda tanı anında metastaz saptanır. Tanı anında palpable nodülü olan olguların %70'inde servikal lenf nodu tutulumu, %5-10'unda uzak metastaz vardır (63-65). En sık uzak metastazı mediastinum, karaciğer, akciğer ve kemiğe olmaktadır, daha az sıklıkla beyin ve cilde uzak metastaz olabilir. Ailesel MTK'ye göre prognozu daha iyidir (66). Tiroid nodülü olan hastalarda kalsitonin taraması yapılması ile micro MTK tanısı konulabildiği için tanı anında metastazlı hasta sayısı azalmıştır. MTK için kalsitonin taraması tartışmalıdır (67-69).

Ailesel medüller karsinom olgularının neredeyse %90'ı germline RET gen mutasyonlarının otozomal dominant kalıtımından kaynaklanmaktadır (en sık ekson 10, 11 ve 13 ve daha nadir ekson 14, 15 ve 16'da saptanır). Yüksek riskli

mutasyonlar kodon 609, 611, 618, 620, 630 ve 634'te bulunur; en sık kodon 634 mutasyonları saptanır. Düşük riskli, mortalitesi düşük mutasyonlar kodon 768, 790, 791, 804 ve 891'inde bulunur. Ekson 11, 13 ve 16'daki somatik RET gen mutasyonları (özellikle kodon 918'de) sporadik medüller karsinom olgularının %25'inden fazlası ile ilişkilidir. Germline RET mutasyonları sporadik medüller karsinom olgularının yaklaşık %6'sında tespit edilir (19, 53).

Ulusal Kanser Veri Tabanı ve SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar) veri seti kullanılarak yapılan MTK olgularının analizi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sisteminin yedinci ve sekizinci sürümleri %95'lik beş yıllık sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Evre I, evre II'de %91, evre III'de %89 ve evre IV'te %68'dir (70).

Tablo 3. MEN Sendromu Bulguları

MEN 2A
MEN 2A KLASİK → MTK, Feokromositoma, Hiperparatiroidizm
MEN 2A, Kütanöz liken amiloidozun eşlik ettiği tip
MEN 2A, Hirschprung hastalığının eşlik ettiği
İzole ailesel MTK
MEN 2B
Medüller tiroid kanseri
Feokromositoma
Mukozal nöromlar, İntestinal gangliyonöromlar, Marfanoid görünüm

2.1.4. Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) , tiroid karsinomlarının en hızlı büyüyen ve agresif türüdür. ATK çok nadir görülür ve tiroid kanserli olguların %2'sinden azında bulunur. En sık 60 yaşın üzerindeki kişilerde görülür, olguların %10'undan azı 50 yaşından küçüktür. ATK tiroid folliküler epitelinin farklılaşmamış tümörleridir. ATK'un nedeni bilinmemektedir, ancak bazı durumlarda PTK veya FTK gibi farklılaşmış tiroid kanserlerinin oluşumunda ortaya çıkmaktadır. ATK ölüm oranı %100'e yakındır. Ortalama yaşam süreleri 6 aydır, yaklaşık 5 hastadan 1'i 12 ay sonunda hayatta kalır. Uzun süreli hayatta kalanlarda vardır (71, 72).

Akciğere yaygın metastaz %86, hava yolu obstruksiyonu %16, hemoraji %14, kalp yetmezliği %11 oranında görülür. Histolojik olarak nekroz, hemoraji ve yüksek mitoz oranı sıklıkla bulunur (73).

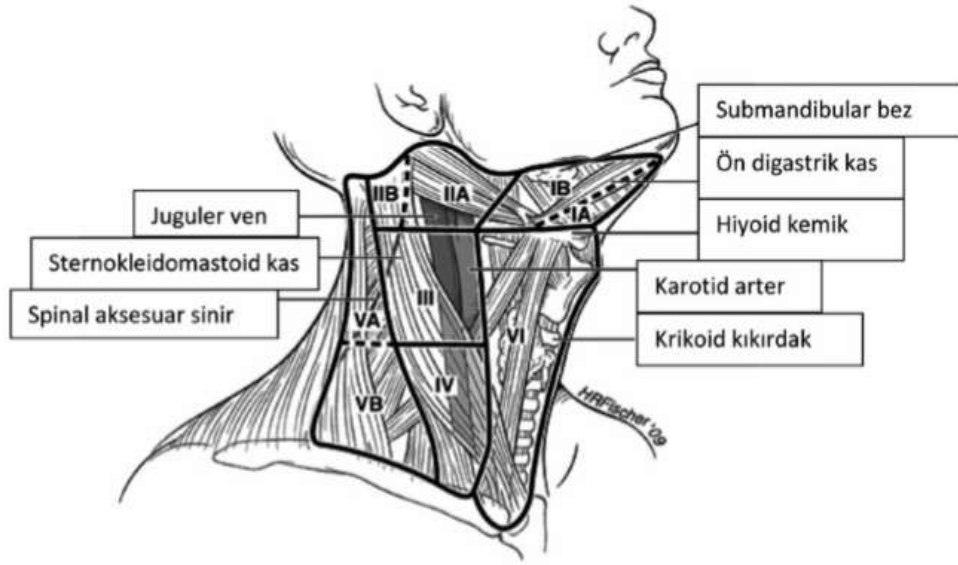
Anaplastik tiroid karsinomlarının %70-80'de TP53 gen mutasyonları saptanmıştır. PIK3CA ekzon 9 ve 20'de mutasyonları aktive ederek ve CTNNB1 gen mutasyonları anaplastik karsinoma sebep olur (18, 19).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) . Tüm anaplastik karsinomlar Evre 4 kabul edilir. ATK, Evre IVA, B, C olarak sınıflandırmıştır. Evre IVA, intratoroid tümörleridir, Evre IVB'de primer tümörde büyük ekstrathyroidal genişleme kanıtı vardır ve Evre IVC olgularında uzak metastazlar vardır (73).

2.2. Tiroid Karsinomlarında Evreleme

2.2.1. Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Evreleme

Yıllar boyunca DTK'lı hastalarda mortalite riskini tahmin etmek için birçok evreleme sistemi geliştirilmiştir. Sistemlerin her biri tanıda yaş, primer tümörün büyüklüğü, spesifik tümör histolojisi ve tümörün ekstratoroid yayılımını (tümörün tiroid bezinin dışına doğrudan yayılması, lokal-bölgesel metastazları ve/veya uzak metastazları) kullanır, hastaları tiroid kanserinden ölüm risklerine göre birkaç kategoride sınıflandırır. Hastalığa özgü mortalitenin tahmininde TNM sınıflandırma şeması ve tekrarlama riskinin değerlendirilmesi için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) risk sınıflaması yaygın olarak tercih edilmektedir (22).



Şekil 1. Servikal Lenf Nodu Seviyelerinin I ile VI Arasındaki Sınırlarını Göstermektedir (22)

Tablo 4. DTK'de TNM sınıflaması- 7.AJCC/TNM sınıflaması-2010

T-PRİMER TÜMÖR

Tx: Primer tümör değerlendirmesi yapılamamaktadır

T0: Primer tümör ile ilgili bulgu yoktur

T1a: Tümör ≤ 1cm, ekstratiroidal ekstansiyon yok

T1b: Tümör >1 cm, ≤2 cm, ekstratiroidal ekstansiyon yok

T2: Tümör >2 cm, ≤4 cm, ekstratiroidal ekstansiyon yok

T3: Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı veya,

Herhangi bir boyutta, minimal ekstratiroidal yayılım (Sternotiroid kas, peritiroidal yumuşak dokulara yayılma gibi)

T4a: Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tümör

T4b: Herhangi boyutta, prevertebral fasya, karotid arter veya mediastinal damar invazyonu yapan tümör

N-BÖLGESEL LENF NODLARI

Bölgesel lenf nodları olarak santral ve lateral boyun kompartmanlarıyla üst mediastinal lenf nodları kastedilmektedir.

Nx: Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememektedir

N0: Metastatik lenf nodu tutulumu yok

N1a: 6. Seviye (Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian LN) lenf nodları

N1b: Unilateral, bilateral veya kontralateral boyun (metastaz 1,2,3,4 ve 5. Seviye) veya üst mediastinal lenf nodları metastaz

M- UZAK METASTAZ

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememektedir

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Bu sınıflamaya dahil edilen histopatolojik tipler;

- Papiller karsinom
- Papiller mikrokarsinom
- Folliküler varyant
- Solid varyant
- Hürthle hücreli varyant
- Folliküler karsinom
- Enkapsüle non-invazive
- Minimal invaziv
- Yaygın invaziv
- Hürthle hücreli karsinom
- Az diferansiye karsinom
- Anaplastik karsinom

Tablo 5. DTK’de TNM Sınıflaması- 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010

HASTA YAŞI <45 YAŞ ALTINDA			
EVRE	T	N	M
1	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
2	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
HASTA YAŞI ≥45 YAŞ			
EVRE	T	N	M
1	T1a/T1b	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T1a/T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0/N1a	M0
4A	T1-T3	N1b	M0
	T4a	Herhangi bir N	M0
4B	T4B	Herhangi bir N	M0
4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.2. Anaplastik Tiroid Karsinomu Evreleme

Anaplastik Tiroid Kanseri tüm hastalar bu tümörün agresif yapısından dolayı Evre IV olarak değerlendirilir (71, 73, 74).

Tablo 6. ATK TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları (74)

EVRE	T	N	M
4A	T4a	N0/Nx	M0
4B	T1-T3	N1	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Olguların yaklaşık % 10'unda sadece tiroide bulunan ATK bulunurken, teşhis edilenlerin yaklaşık %40'ında boyun ve/veya lenf düğümlerinde lokalize kanser vardır. Kalan hastalarda tanı anında vücudun diğer bölgelerine metastaz olmuş ATK vardır (71, 74, 75).

2.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu Evreleme

TNM evrelemesi; Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından kabul edilen klinikopatolojik tümör evrelemesi (2017) için patolojik tümör, lenf nodu tutulumu, metastaz (pTNM) kriterleri tümör boyutuna ve ekstratiroidal invazyon, lokal ve bölgesel nodal metastaz ve uzak metastaz varlığı veya yokluğuna göre yapılmıştır (76).

Tablo 7. Medüller Tiroid Karsinomu TNM Evrelemesi AJCC UICC 2017, Tüm Yaş Grupları (76)

EVRE	T	N	M
1	T1	N0	M0
2	T2,T3	N0	M0
3	T1-T3	N1a	M0
4A	T4a	Herhangi bir N	M0
	T1-T3	N1b	M0
4B	T4b	Herhangi bir N	M0
4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.3. Tiroid Karsinomlarında Tedavi

2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Epitelyal tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahidir, ardından kalan tiroid dokusunun radyoyot tedavisi ve tiroid hormon supresyon tedavisi vardır (74). Tüm hastalarda cerrahi prosedürü planlamak için preoperatif santral ve lateral boyun lenf bezlerinin USG değerlendirmesi yapılmalıdır. Lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda rutin preoperatif boyun ultrasonografi dışında ek görüntüleme yapılmalıdır. Cerrahinin, hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir yaralanması riskini en aza indirmek için deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından gerçekleştirilmelidir. Ameliyat yaklaşımı hastalığın derecesine (örnek; Primer tümör büyüklüğü ve ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazlarının varlığı), hastanın yaşı ve komorbid koşulların varlığına bağlıdır. Uygulanan cerrahi prosedür total veya totale yakın tiroidektomi ile birlikte seçici santral lenf nodu disseksiyonudur (SLND) (77).

Tiroid hormon replasmanı; cerrahi sonrası hipotiroidinin önlenmesi ve tiroid stimulan hormonun (TSH) baskı altına alınarak olası tümör büyümesinin uyarılmasını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Evre 1 ve 2'de uzak metastaz yoksa TSH seviyesi 0,1-2,0 mU/L, evre 2'de uzak metastaz var ve evre 3-4 tiroid kanserlerinde TSH seviyesi < 0,1 mU/L olmalıdır (22, 78).

RAİ tedavisi, rezidüel normal tiroid dokusunun ablasyonu, subklinik mikrometastatik hastalığın adjuvan tedavisini sağlamak ve/veya klinik olarak görünen rezidüel veya metastatik tiroid kanserinin tedavisini sağlamak için farklı tiroid kanserli hastalarda tiroidektomi sonrası uygulanır. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda tiroidektomi sonrası RAİ verilme kararı, her olgunun klinikopatolojik özelliklerine dayanmaktadır. Bazı çalışmalarda kullanılan dikkatli risk sınıflandırması nedeniyle, radyoyodinin yararlı olabileceğini düşündüren spesifik hasta ve tümör özelliklerini tanımlamak mümkündür (22).

DTK düşük riskli hastalara lobektomi veya total tiroidektomi sonrası rutin olarak RAİ tedavisi uygulanmaz. RAİ tedavisi sadece orta ve yüksek riskli hastalara, gerektiği kadar dozlarda verilmelidir (22).

Tablo 8. Kalıcı/Tekrarlayan Hastalık Riskini Tahmin Etmek İçin ATA Risk Sınıflandırma Sistemi (22)

DÜŞÜK RİSKLİ
Aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK olguları
<ul style="list-style-type: none">• Lokal veya uzak metastaz yok• Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş• Lokorejyonel dokulara veya yapılaraya tümör invazyonu yok• Agresif histopatolojik alt tipte olmaması• Eğer I¹³¹ tedavisi verildi ise, tedavi sonrası ilk I¹³¹ tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAİ tutan metastatik odak yok• Vasküler invazyon yok• Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı <0,2 cm)• İntratiroidal folliküler varyant PTK• Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiye FTK• İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF V600E mutasyonlu olanlar dahil
ORTA RİSKLİ
Aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları
<ul style="list-style-type: none">• Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması• RAİ tedavi sonrası ilk TVT’de boyunda tiroid yatağı dışında RAİ tutan metastatik odak olması• Agresif histopatolojik alt tiplerde olması• Vasküler invazyonu olan PTK• Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm• Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAF V600E mutasyonu varlığı
YÜKSEK RİSKLİ
Aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları
<ul style="list-style-type: none">• Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu• İnkomplet tümör rezeksiyonu• Uzak metastaz (M1)• Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği• En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)• Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet)

Tekrarlayan/metastatik hastalık tedavisi için diğer seçenekler şunlardır;

- TVT’de RAİ tutulumu var ise RAİ tedavisi,
- Sistemik KT,
- Eksternal radyoterapi (RT),
- Servikal LN metastazlarına perkütan etanol enjeksiyonu (PEE).

Tek kemik metastazı, beyin metastazı veya sınırlı pulmoner metastazı dahil olmak üzere uzak metastazı olan hastalar için cerrahi düşünülebilir (22, 79–83).

2.3.2. Hürthle Hücreli Karsinom Tedavisi

Hürthle hücreli karsinoma yaklaşım folliküler karsinoma yaklaşımına benzer. Hürthle hücre adenomu ile etkilenen lobun ve isthmusun rezeksiyonu yeterlidir. Patolojik değerlendirmesinde HHK için invaziv bulgular var ise total tiroidektomi gerekir. HHK'ler diğer folliküler karsinomlardan daha agresif olma eğilimindedir ve iyot tutulumu daha az olması sebebi ile RAİ tedavisinin başarısı düşüktür (90). Preoperatif değerlendirmede paratrakeal bölge iyi değerlendirilmeli LN tutulumu saptanır ise lenf nodu disseksiyonu yapılmalı (22, 60, 84).

Yaygın invaziv karsinomlarda veya lokal ileri hastalıkta adjuvan RAİ tedavisi veya eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulanabilmektedir (85).

Tekrarlayan veya metastatik hastalığı olan HHK olgularına sistemik tedavi, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) verilebilir (53, 85).

2.3.3. Medüller Tiroid Karsinom Tedavisi

MTK, iyodu konsantre edemeyen tiroid parafoliküler C hücrelerinin nöroendokrin tümörüdür. Preoperatif sonografik değerlendirmede, boyun LN metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan sporadik olgularda primer tedavisi total tiroidektomidir (TTx).

Lateral kompartman disseksiyonu bazal kalsitonin (KT) değerlerine göre düşünülebilir. Servikal LN metastazı olan hastalara TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına disseksiyon uygulanmalıdır.

Bazal KT değeri >200 pg/mL ise ipsilateral LN disseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun disseksiyonu da uygulanabilir (62).

Tiroksin (levotiroksin,T4) tedavisi ameliyattan hemen sonra başlatılmalıdır. T4 tedavisinin amacı, hastayı ötiroid duruma getirmek ve takip etmektir. Serum TSH konsantrasyonlarının baskılanması, MTK tanılı hastalarda endike değildir, çünkü C hücreleri TSH duyarlı değildir. Benzer şekilde, RAİ ile adjuvan tedavi kontrendikedir çünkü tümör hücreleri iyot tutmaz (86).

Tekrarlayan/rezidüel hastalığı olan hastalar için tedavi seçenekleri; gözlem, cerrahi rezeksiyon, EBRT (eksternal beam radyoterapi) ve diğer yönlendirilmiş

tedavileri (radyofrekans ablasyonu, kriyoablasyon, embolizasyon gibi) veya sistemik tedavileri içerir (62, 87).

Uzak metastaz varlığında sesi, nefes yolunu, yutkunma fonksiyonunu ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır (22). Cerrahi veya radyoterapiye aday değilse, klinik bir çalışmanın parçası olarak sistemik tedavi en iyi seçenek olabilir. Diğer seçenekler arasında cabozantinib veya vandetanib veya sorafenib veya sunitinib gibi TKI tedavisi yer alır (62, 88).

Karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon tedavisi yapılmaktadır (89).

2.3.4. Anaplastik Tiroid Karsinom Tedavisi

Olguların çoğunda cerrahi tedavi havayolu tıkanıklığına bağlı ölümü önlemek, havayolu sağlamak amaçlı yapılır. Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan nadir seçilmiş olgularda agresif cerrahi düşünülebilir.

ATK, RT'ye duyarlı değildir, ancak kemoterapi ve hiperfraksiyone RT kombine rejimleri, hastalık palyasyonu açısından bazı yararlar göstermektedir. Doxorubicin, en etkili kemoterapötik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir (74, 90–92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na Ocak 1993- Haziran 2018 tarihleri arasında patolojik olarak tiroid kanser tanısı alarak, başvurmuş 2748 hastada (2201 kadın, 547 erkek), endemik iyot eksikliğinin tiroid kanseri patogenezindeki etkisini göstermek amacıyla retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (29/06/2018, no:404).

Çalışmaya dahil edilirken olguların patolojik tiroid kanser tanısı almış olması ve yaşının 18'den büyük olması şartı arandı.

Olguların tanıları Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalından elde edilen histopatolojik veriler ve hasta dosyaları incelenerek tanımlandı.

Çalışmaya alınan bireyler patolojik tanılarına göre gruplandırıldı, 2571 PTK, 97 FTK, 45 MTK, 16 ATK, 7 HHK, 1 az diferansiye tiroid karsinom ve 11 mikstip tiroid karsinom tanısı saptandı.

Hastanemiz elektronik arşivinden, olguların yaşı, cinsiyeti, tiroidektomi materyal patolojisi bilgileri, tanı tarihleri, RAİ ablasyon tedavisi alıp/almadıkları ve post operatif TSH, Tg, Anti-Tg, pre operatif ve post operatif kalsitonin, CEA biyokimyasal parametreleri kayıt altına alındı. TSH, Tg ve Anti-Tg için diferansiye tiroid karsinom tanısı almış olgularda tiroidektomi sonrası en erken 2 hafta içerisinde çalışılan test sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Kalsitonin ve CEA biyokimyasal parametreler MTK tanısı almış olgularda değerlendirmeye alındı.

Tiroid kanserleri papiller karsinom, folliküler karsinom, medüller karsinom, hürthle hücreli karsinom, anaplastik karsinom, az diferansiye karsinom ve mikstip karsinom olmak üzere 7 alt grupta incelendi. Tümör boyutu 10 mm ve altında (mikrokarsinom), 10 mm'nin üstünde olarak değerlendirildi. Tiroid kanserlerinin tümör boyutları, multisentrisite özelliği, kapsül invazyonu, damar invazyonu, lenf bezi metastazı ve uzak organ metastazları değerlendirildi, ATA klavuzu kullanılarak

evreleme yapıldı. Gruplar karşılaştırılarak, parametreler ve tanılar arasında istatistiksel anlamlılığın varlığı incelendi.

DTK tanılı olgular, post operatif RAİ tedavisi öncesi serum uyarılmış Tg, TSH ve Anti-Tg antikor seviyelerine göre değerlendirildi. Anti-Tg antikor yüksekliği, serum Tg değerini etkileyebileceğinden, yüksek olan olgular karşılaştırma grubuna dahil edilmedi.

Tiroglobulin normal aralık 0,2-1,15 ng/ml idi ve 4 alt gruba ayrıldı. 1- Tg $\leq 0,2$ ng/ml, 2- Tg 0,2-1,15 ng/ml arası, 3- Tg 1,15 ng/ml ve üstü, 50 ng/ml altı, 4- Tg ≥ 50 ng/ml.

Anti-Tg normal aralık 0-4 IU/ml, 4 IU/ml üstü değerler yüksek kabul edildi.

Kalsitonin normal aralık $\leq 11,5$ pg/ml idi ve 4 alt gruba ayrıldı. 1- KT $< 11,5$ pg/ml, 2- KT 11,5-100 pg/ml, 3- KT ≥ 100 pg/ml ve < 500 pg/ml, 4- KT ≥ 500 pg/ml.

CEA 0-3 microgram/L normal, 3 μ g/L ve üstü değerler yüksek kabul edildi.

TSH normal aralık 0,41-6,8 mIU/L idi ve 3 alt gruba ayrıldı. 1- TSH $\leq 6,8$ mIU/L, 2- TSH $> 6,8$, ≤ 30 mIU/L, 3- TSH > 30 mIU/L.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

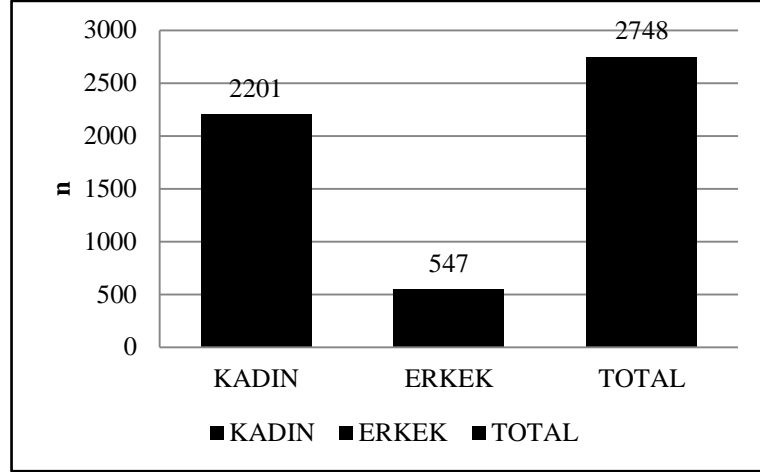
Çalışmada 1993-2018 yılları arasında tiroid operasyonu geçirmiş ve histopatolojik olarak tiroid kanser tanısı almış 2748 olgu saptandı. Bu olguların 2201'i (% 80,1) kadın, 547'si (%19,9) erkek idi, kadın olgular 4 kat fazla gözlendi. Olguların yaş aralığı 18-89 ve ortalama tanı yaşı $48,14 \pm 12,5$ idi. Kadın olguların yaş ortalaması $47,5 \pm 12,8$, erkek olguların yaş ortalaması $51,3 \pm 11,9$ saptandı. Kadın olguların erkeklerden daha genç yaşta tanı aldığı gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 9, Şekil 2).

Histopatolojik olarak tiroid kanser tanısı almış olgular 7 tanı grubuna ayrıldı.

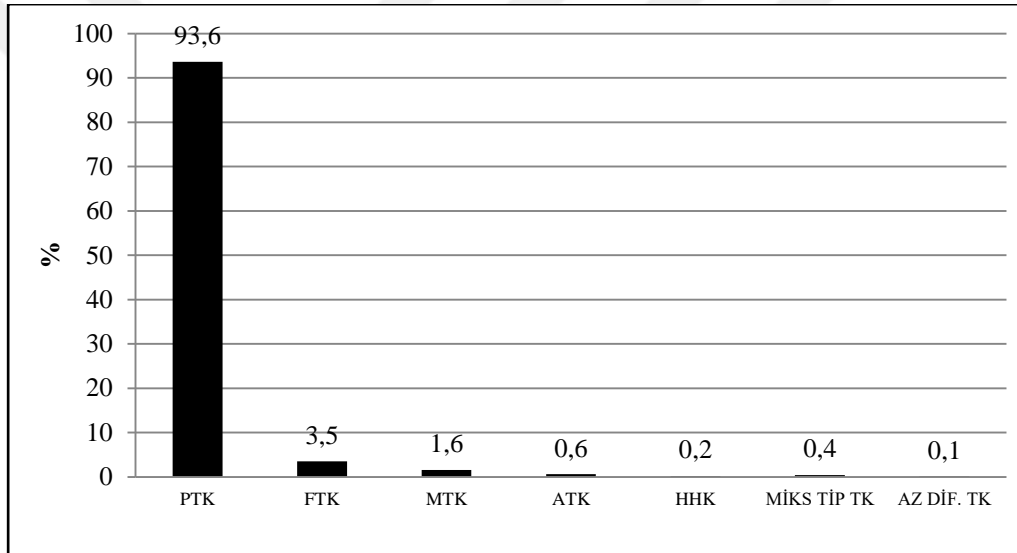
1) 2571 PTK, 2) 97 FTK, 3) 45 MTK, 4) 16 ATK, 5) 7 HHK, 6) 11 Miks tip ve 7) 1 Az diferansiye karsinom grubundan oluşmaktaydı (Tablo 9, Şekil 3).

Tablo 9. Örneklem Karakteristik Özellikleri

OLGU		n: 2748
		<i>p</i>
YAŞ		
Ortalama±SD	48,1±12,5	
Kadın	47,5±12,8	<0,001
Erkek	51,3±11,9	
CİNSİYET		
Kadın	%80,1	2201
Erkek	%19,9	547
HİSTOPATOLOJİ		
PTK	%93,5	2571
FTK	%3,5	97
MTK	%1,6	45
ATK	%0,5	16
HHK	%0,2	7
MİKS TİP TK	%0,4	11
AZDİFFERANSİYE TK	%0,03	1



Şekil 2. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımlarının Karşılaştırması



Şekil 3. Olguların Tanı Gruplarına Göre Yüzdeleri Dağılımlarının Karşılaştırması

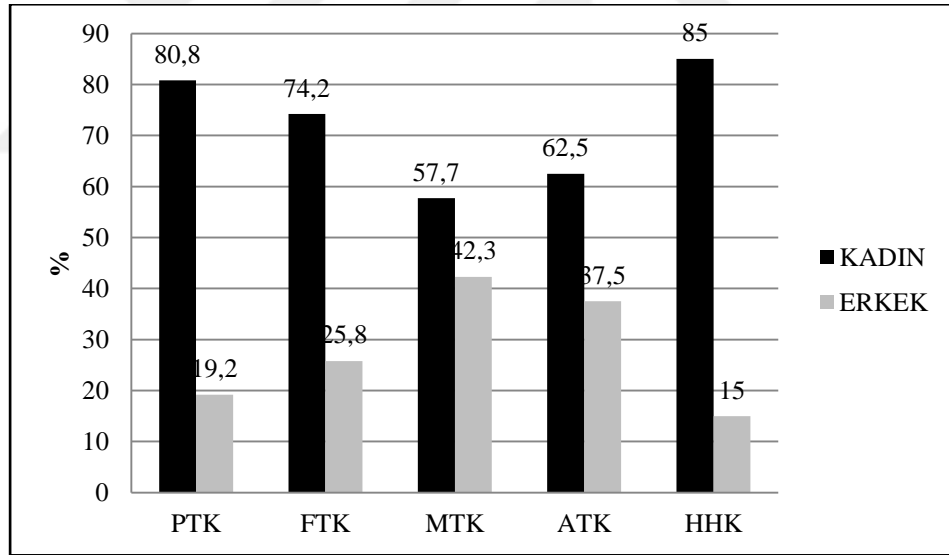
Olguların %93,55 PTK, %3,52 FTK, %1,63 MTK, %0,58 ATK, %0,25 HHK, %0,4 MİKS TK ve %0,03 Az diferansiye tiroid kanser grubunda idi.

Çalışmaya alınan tüm olguların %80,1'i (2201) kadındı ve kadınların ortalama yaşı $47,5 \pm 12,8$ 'dir. Kadın olguların yaş ortalaması erkek olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak küçük bulundu ($p < 0,001$). PTK olgularının %80,8'i, FTK olgularının %74,2'si, MTK olgularının %57,8'i, ATK olgularının %62,5'i, HHK olgularının %85,7'si, Miks tip tiroid kanseri olgularının %72,8'i, Az diferansiye tiroid karsinomlu tek olgu kadın olarak saptandı (Tablo 10, Şekil 4).

Olgu sayıları yeterli olan PTK, FTK, MTK ve ATK olguları cinsiyet gruplarına göre karşılaştırıldığında erkek olgu oranının MTK ve ATK gruplarında PTK ve FTK gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$), (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Ortalamalarının Karşılaştırması

Tanı Grubu							
	PTK	FTK	MTK	ATK	HHK	MİKS TİP TK	AZ DİF. TK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cinsiyet							
Kadın	2078 (80,8)	72 (74,2)	26 (57,8)	10 (62,5)	6 (85,7)	8 (72,8)	1 (100)
Erkek	493 (19,2)	25 (25,8)	19 (42,2)	6 (37,5)	1 (14,3)	3 (27,2)	0 (0)
Yaş±SS							
	48,1±12,5	48,2±14,3	50,0±15,2	70,9±11,3	51,4±13,4	40,9±8,8	34



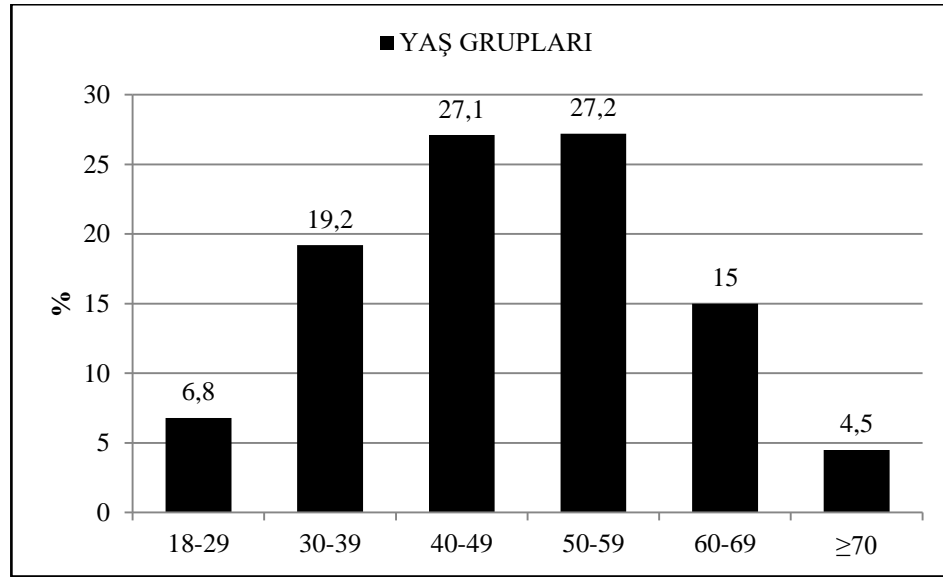
Şekil 4. Olguların Tanı Gruplarına Göre Cinsiyet Karşılaştırması

Olgular tanı aldıkları yaş gruplarına göre ve tümör tiplerine göre incelendi. Olguların %6,8'i 18-29 yaş, %19,2'si 30-39 yaş, %27,1'i 40-49 yaş, %27,2'si 50-59 yaş, %15'i 60-69 yaş, %4,5'i 70 yaş ve üzeri olarak saptandı. Olgular cinsiyetlerine göre yaş dağılımı karşılaştırıldığında kadın olgular 18-49 yaş grubunda, erkek olgular 50 ve üzeri yaş grubunda fazla saptanmıştır. Bu karşılaştırmada istatistiksel olarak

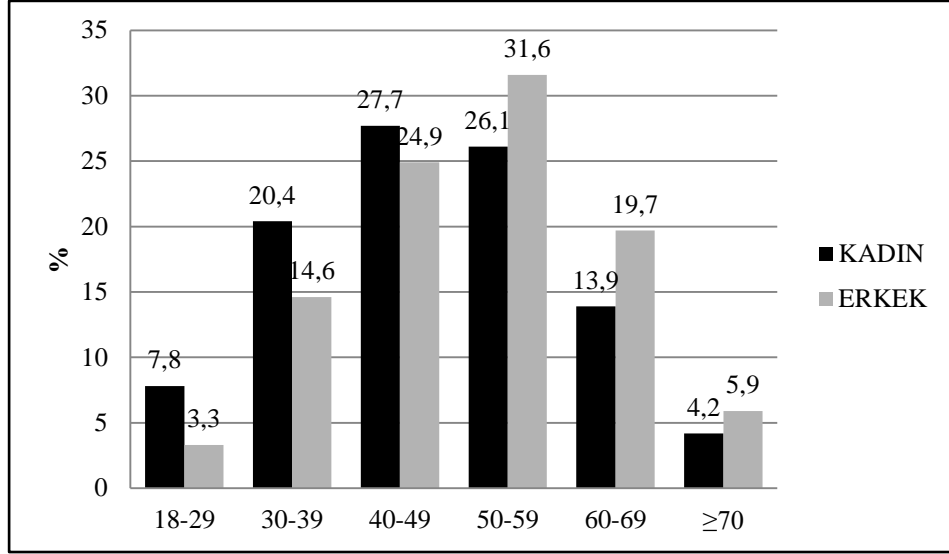
anlamli farkli saptanmifstir ($p<0,001$). Olgularin %54,3'ü 40-49 ve 50-59 yaş grubunda saptandı (Tablo 11, Şekil 5-6).

Tablo 11. Olguların Yaş Gruplarında, Cinsiyet Dağılımına Göre Karşılaştırması

	Cinsiyet Grupları		Toplam
	Kadın	Erkek	
	n (%)	n (%)	n (%)
Yaş (yıl)			
18-29	171 (7,8)	18 (3,3)	189 (6,8)
30-39	448 (20,4)	80 (14,6)	528 (19,2)
40-49	609 (27,7)	136 (24,9)	745 (27,1)
50-59	575 (26,1)	173 (31,6)	748 (27,2)
60-69	306 (13,9)	108 (19,7)	414 (15,0)
70 ve üstü	92 (4,2)	32 (5,9)	124 (4,5)
Ortalama±SS	47,5±12,8	51,3±11,9	48,1±12,5



Şekil 5. Olguların Tanı Yaşı Gruplarına Göre Yüzdeleri Dağılımlarının Karşılaştırması



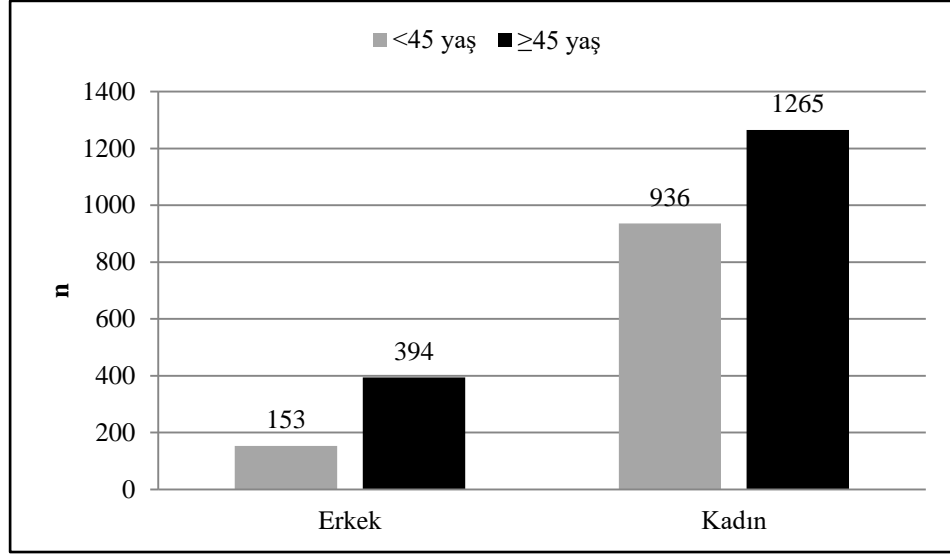
Şekil 6. Olguların Tanı Yaş Gruplarına Göre Cinsiyet Karşılaştırması

Olgular yaş gruplarına göre incelendiğinde <45 ve ≥45 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların %39,6'sı (1089) 45 yaş altı, %60,4'ü (1659) 45 yaş ve üzeri saptandı.

Olgular cinsiyetleri ve yaş grubuna göre değerlendirildiğinde kadınların %57,5'i ,erkeklerin %72'si 45 yaş ve üzeri saptandı. 45 yaş ve üzerinde erkek olgu oranı artmış olarak saptanmıştır, 45 yaş altı ile kıyaslandığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$), (Tablo 12, Şekil 7).

Tablo 12. Olgu Cinsiyetine Göre Yaş Grubu Karşılaştırması

	Cinsiyet		Toplam	<i>p</i>
	Kadın	Erkek		
	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)				
45 yaş altı	936 (42,5)	153 (28,0)	1089 (39,6)	<0,001
45 yaş ve üzeri	1265 (57,5)	394 (72,0)	1659 (60,4)	
Toplam (n)	2201	547	2748	



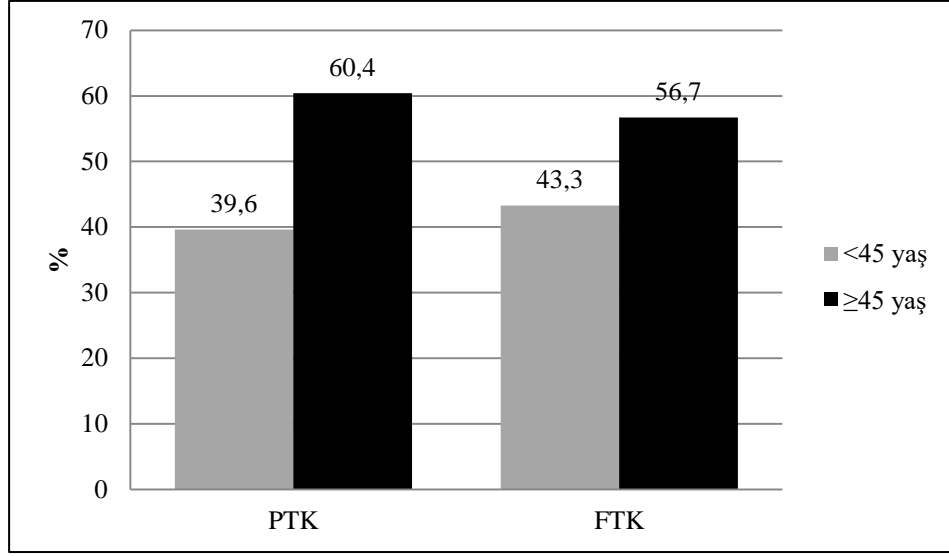
Şekil 7. Olguların Cinsiyete Göre <45 Yaş ve ≥45 Yaş Gruplarında Dağılımı

DTK alt grubu olan PTK ve FTK yaş dağılımı olarak kendi içinde değerlendirildiğinde; PTK 2571 olgusunun %60,4'ü, FTK 97 olgusunun %56,7'si 45 yaş ve üzeri saptandı. İki grup karşılaştırıldığında, yaş gruplarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,460$), (Tablo 13, Şekil 8).

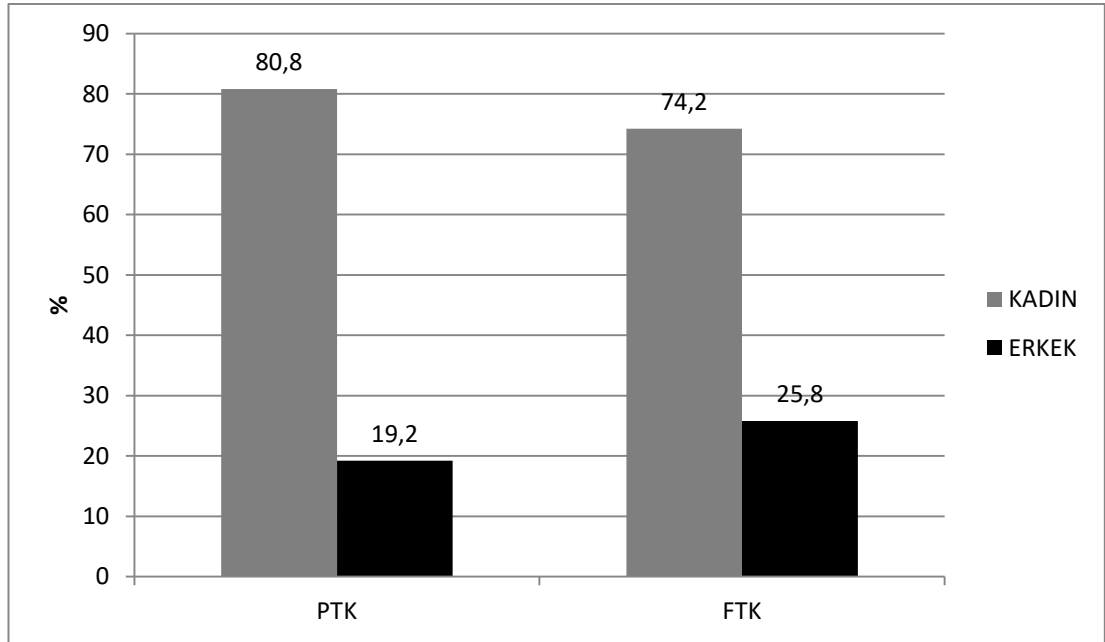
PTK ve FTK tanıli olguların her iki grubunda da kadın cinsiyet oranı fazla bulundu. Kadın olgular PTK'un %80,8'ini, FTK'un %74,2'sini oluşturuyor. Cinsiyetlerin PTK ve FTK'da dağılımlarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,107$), (Tablo 13, Şekil 9).

Tablo 13. PTK ve FTK Tanılı Olguların <45 Yaş, ≥45 Yaş ve Cinsiyet Gruplarında Dağılımının Karşılaştırılması

	Tanı Grubu		<i>p</i>
	PTK n (%)	FTK n (%)	
Yaş (yıl)			
45 yaş altı	1017 (39,6)	42 (43,3)	0,460
45 yaş ve üzeri	1554 (60,4)	55 (56,7)	
Cinsiyet			
Kadın	2078 (80,8)	72 (74,2)	0,107
Erkek	493 (19,2)	25 (25,8)	



Şekil 8. DTK Tanılı Olguların <45 Yaş ve ≥45 Yaş Gruplarında Dağılımı

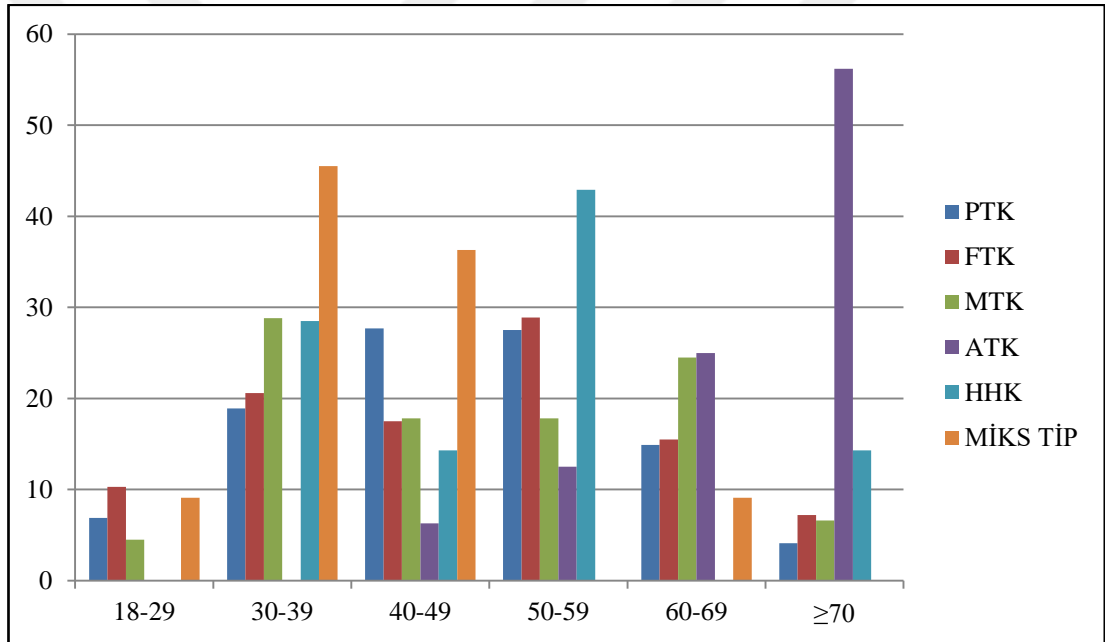


Şekil 9. DTK tanı gruplarında cinsiyet oranları karşılaştırması

Olgular tanı anındaki yaş ortalamalarına göre sınıflandırıldığında; PTK 48,1±12,5, FTK 48,2±14, MTK 50±15,2, ATK 70,9±13,6, HHK 51,4±13,4, Miks tip TK 40,9±8,8, Az diferansiye TK grubundaki olgu 34 yaş olarak, yaş ortalamaları saptanmıştır. En yüksek yaş ortalamasına sahip ATK olgularının %56,3'ü (9 kişi) 70 yaş ve üstü grubunda saptanmıştır (Tablo 14, Şekil 10).

Tablo 14. Olguların Tanı Gruplarına Göre Yaş Gruplarının Karşılaştırması

Tanı Grubu							
	PTK	FTK	MTK	ATK	HHK	MİKS TİP TK	AZ DİF. TK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yaş (yıl)							
18-29	176 (6,9)	10 (10,3)	2 (4,4)	0	0	1 (9,1)	0
30-39	487 (18,9)	20 (20,6)	13 (28,9)	0	2 (28,6)	5 (45,4)	1 (100)
40-49	714 (27,8)	17 (17,5)	8 (17,8)	1 (6,2)	1 (14,3)	4 (36,4)	0
50-59	707 (27,5)	28 (28,9)	8 (17,8)	2 (12,5)	3 (42,8)	0	0
60-69	383 (14,9)	15 (15,5)	11 (24,4)	4 (25)	0	1 (9,1)	0
70 ve üstü	104 (4)	7 (7,2)	3 (6,7)	9 (56,3)	1 (14,3)	0	0
Ortalama±S.S.	48,1±12,5	48,2±14,3	50±15,2	70,9±13,6	51,4±13,4	40,9±8,8	34



Şekil 10. Olguların yaş gruplarına göre kanser türlerinin dağılımının karşılaştırması

Olgular tümör tiplerine göre; tanı anında ki tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı ve evrelerine göre gruplandırıldı. Olguların %8,6'sında (229/2664) lenf nodu tutulumu ve %2,1'inde (56/2670) uzak organ metastazı saptanmıştır. PTK olgularının %7,4'ünde (184), FTK olgularının %9,3'ünde (8 kişi), MTK olgularının %56,1'inde (23 kişi), ATK olgularının %100'de (10 kişi), HHK olgularının %28,6'sında (2 kişi), miks tip TK olgularının %18,2'sinde (2 kişi) lenf nodu metastazı saptanmıştır (Tablo 15, Şekil 11).

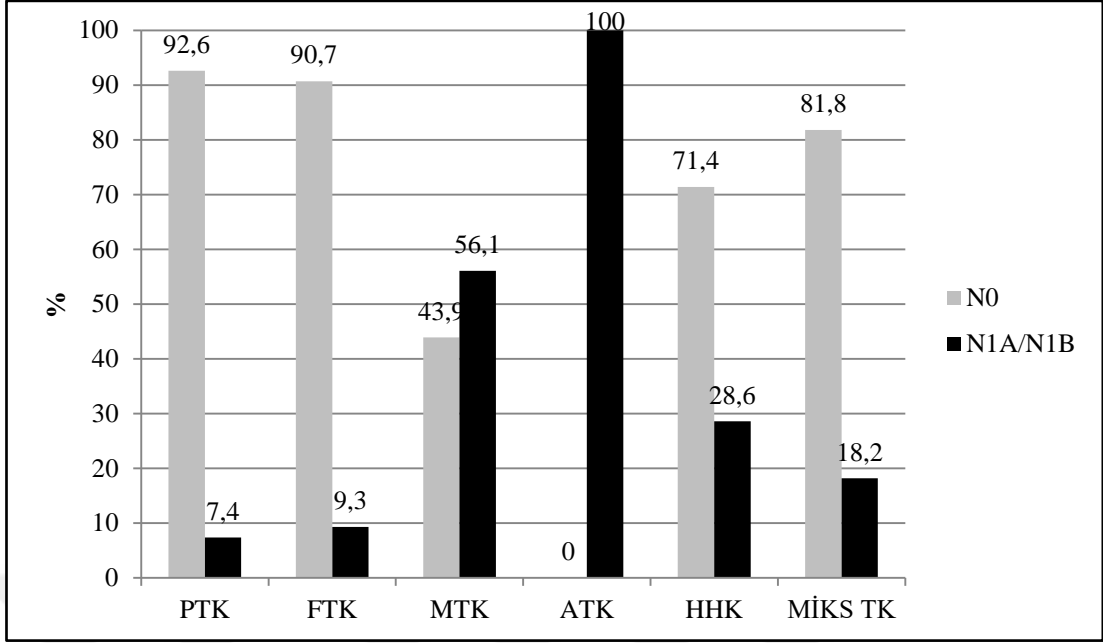
Olgular tümör boyutuna göre değerlendirildi. PTK olguları en fazla T1A (%48,7), en az T4B (%0,1) boyutta saptanmıştır. FTK olguları en fazla T2 (%41,0), en az T4B (%2,4) boyutta saptanmıştır. MTK olguları en fazla T4A (%33,3), en az T4B (%8,3) boyutta saptanmıştır. ATK olguları en fazla T4A (%60) saptanmıştır, T1A, T1B, T3 boyutlarında olgu saptanmamıştır (Tablo 15).

PTK olgularının %1,1'inde, FTK olgularının %7,9'unda, MTK olgularının %22'sinde, ATK olgularının %80'ninde uzak organ metastazı saptanmıştır. Uzak organ metastazı en fazla ATK olgularında saptanmıştır (Tablo 15, Şekil 12).

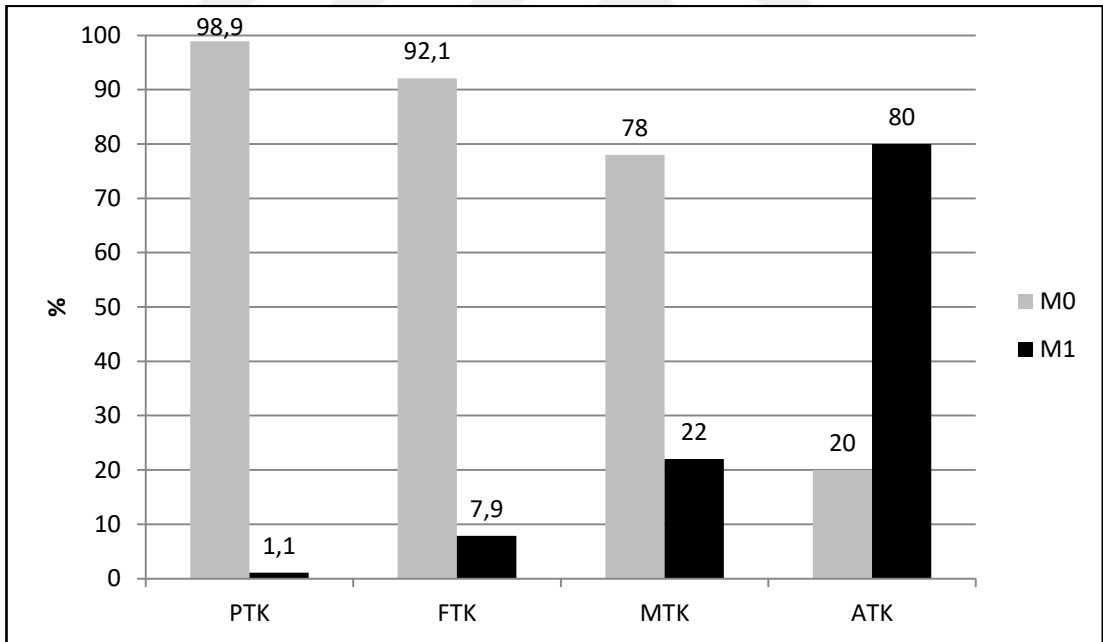
TNM evrelemesinde olgular değerlendirildiğinde, PTK tanıli olgular en fazla Evre 1 (%82,6) ve en az Evre 4B (%0,03), FTK tanıli olgular en fazla Evre 1 (%50) ve en az evre 4B (%2,3), MTK tanıli olgulara en fazla Evre 4A (%34,2) ve en az Evre 4B (%2,6), ATK en fazla Evre 4C (%73,3), HHK en fazla Evre 1 ve 2 (%33,3- %33,3), Miks tip TK en fazla Evre 1 (%81,8) evrelerinde olduğu saptanmıştır. Evreye göre gruplarda tüm olguların %80,1'i evre 1, %9,8'i evre 2, %4'ü evre 3, %4'ü evre 4A, %0,3'ü evre 4B ve %1,9'u evre 4C saptandı (Tablo 15, Şekil 13).

Tablo 15. Olguların Tanı Gruplarına Göre Tümör Boyutu, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz ve Evre Karşılaştırması

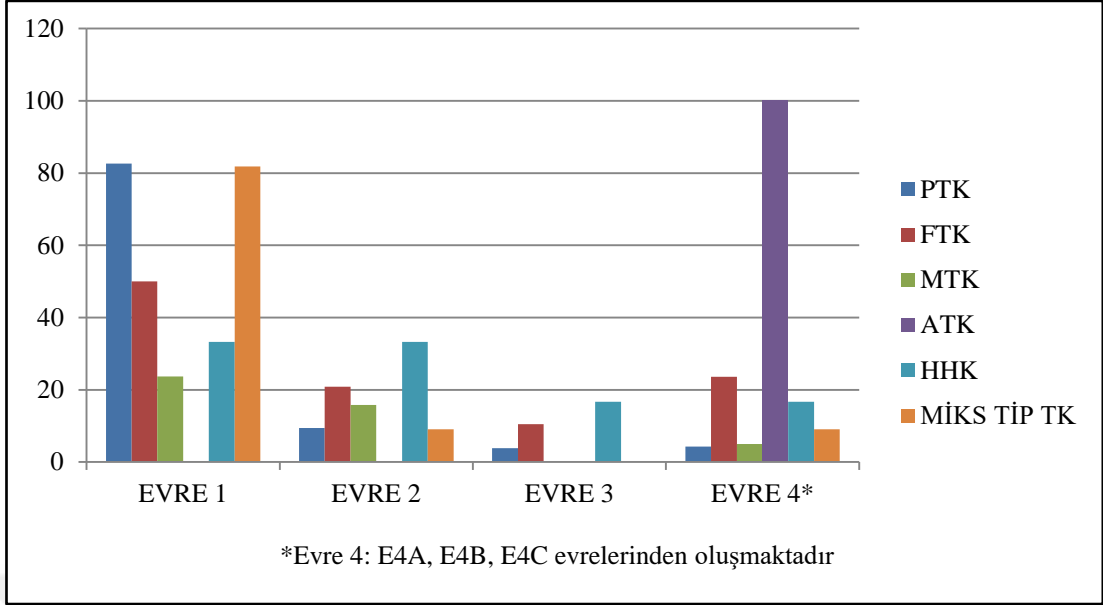
	PTK	FTK	MTK	ATK	HHK	MİKS TİP TK	TOPLAM
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TÜMÖR BOYUTU							
T1A	1238 (48,7)	5 (6,0)	7 (19,5)	0	1 (16,7)	2 (18,2)	1253 (46,6)
T1B	710 (27,9)	17 (20,5)	5 (13,9)	0	0	4 (36,4)	736 (27,4)
T2	408 (16,1)	34 (41,0)	5 (13,9)	1 (10,0)	2 (33,3)	3 (27,2)	453 (16,8)
T3	130 (5,1)	15 (18,1)	4 (11,1)	0	2 (33,3)	1 (9,1)	152 (5,7)
T4A	53 (2,1)	10 (12,0)	12 (33,3)	6 (60,0)	0	1 (9,1)	82 (3,0)
T4B	3 (0,1)	2 (2,4)	3 (8,3)	3 (30,0)	1 (16,7)	0	13 (0,5)
LENF NODU TUTULUMU							
N0	2324 (92,6)	78 (90,7)	18 (43,9)	0	5 (71,4)	9 (81,8)	2435 (91,4)
N1A	64 (2,6)	2 (2,3)	0	0	1 (14,3)	1 (9,1)	68 (2,6)
N1B	120 (4,8)	6 (7,0)	23 (56,1)	10 (100,0)	1 (14,3)	1 (9,1)	161 (6)
METASTAZ VARLIĞI							
M0	2478 (98,9)	82 (92,1)	32 (78)	3 (20)	7 (100)	11 (100)	2614 (97,9)
M1	28 (1,1)	7 (7,9)	9 (22)	12 (80)	0	0	56 (2,1)
EVRE							
E1	2064 (82,6)	43 (50,0)	9 (23,7)	-	2 (33,3)	9 (81,8)	2127 (80,1)
E2	234 (9,4)	18 (20,9)	6 (15,8)	-	2 (33,3)	1 (9,1)	261 (9,8)
E3	95 (3,8)	9 (10,5)	-	-	1 (16,7)	-	105 (4,0)
E4A	82 (3,3)	8 (9,3)	13 (34,2)	2 (13,3)	-	1 (9,1)	106 (4,0)
E4B	1 (0,0)	2 (2,3)	1 (2,6)	2 (13,3)	1 (16,7)	-	8 (0,3)
E4C	24 (1,0)	6 (7,0)	9 (23,7)	11 (73,4)	-	-	50 (1,9)



Şekil 11. Olguların Tanı Gruplarına Göre LN Tutulum Yüzdelerinin Karşılaştırması



Şekil 12. Olguların Tanı Gruplarına Göre Metastaz Durumlarının Karşılaştırması



Şekil 13. Olguların tanı gruplarına göre evrelerinin karşılaştırması

Evre gruplarına göre ayrılan olgular cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkek grubunda kadınlara göre Evre 4C istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 16).

Yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 45 yaş altı olgularda evre 1 ve evre 2 diğer evreler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı ($p < 0,001$), (Tablo 16).

Tablo 16. Olguların evre gruplarına göre cinsiyet ve yaş grupları karşılaştırması

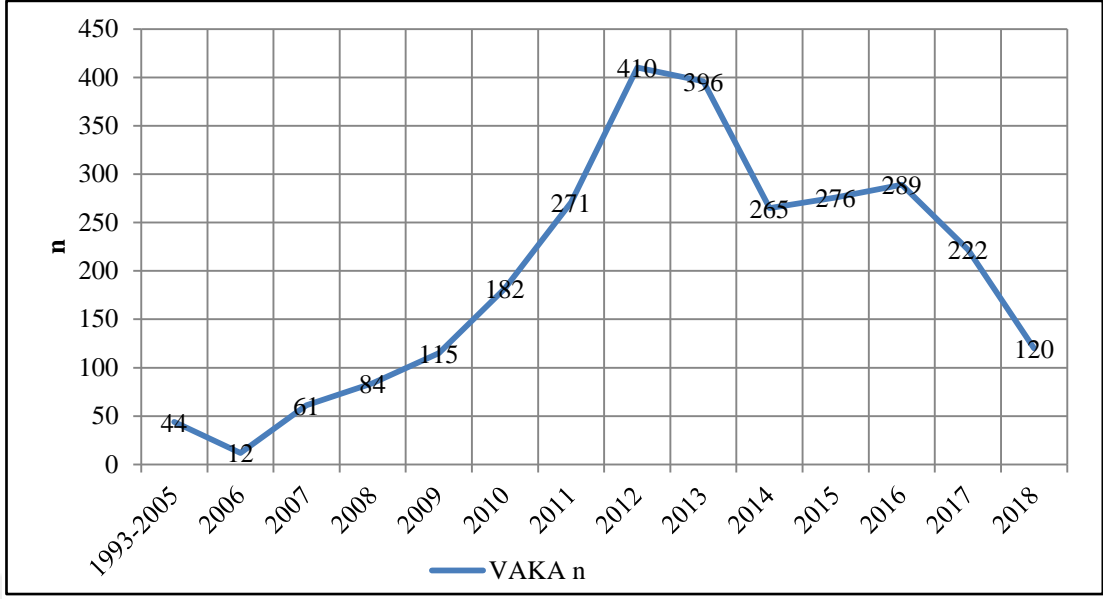
	EVRE					
	E1	E2	E3	E4A	E4B	E4C
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CİNSİYET						
Kadın	1745 (82,3)	201 (9,5)	72 (3,4)	70 (3,3)	6 (0,3)	27 (1,3)
Erkek	382 (71,3)	60 (11,2)	33 (6,2)	36 (6,7)	2 (0,4)	23 (4,3)
YAŞ						
18-29	167 (91,3)	4 (2,2)	0 (0,0)	12 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
30-39	488 (94,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	14 (2,7)	1 (0,2)	3 (0,6)
40-49	594 (81,9)	74 (10,2)	23 (3,2)	25 (3,4)	1 (0,1)	8 (1,1)
50-59	531 (74,1)	103 (14,4)	49 (6,8)	25 (3,5)	0 (0,0)	9 (1,3)
60-69	292 (73,2)	57 (14,3)	16 (4,0)	16 (4,0)	0 (0,0)	18 (4,5)
≥70	55 (46,2)	16 (13,4)	16 (13,4)	14 (11,8)	6 (5,0)	12 (10,1)
YAŞ						
<45	993 (93,8)	20 (1,9)	2 (0,2)	36 (3,4)	2 (0,2)	6 (0,6)
≥45	1134 (71,0)	241 (15,1)	103 (6,4)	70 (4,4)	6 (0,4)	44 (2,8)

Çalışmamızda olgular tanı aldıkları yıllara göre gruplandırıldı, 1993-2005 yılları arasında olgu sayısı az olduğundan, bu tarih aralığı tek grup olarak değerlendirildi. Çalışmamızda 2012 yılında 410 tiroid kanser tanılı olgu ile (%15,6) insidans en fazla olarak saptandı. Olguların tanı yılları gruplandırıldığında bölgemizde 1993-2018 yılları arasında en fazla tanı 2012 yılında (410 kişi, %14,9) kayılmıştır (Tablo 17, Şekil 14).

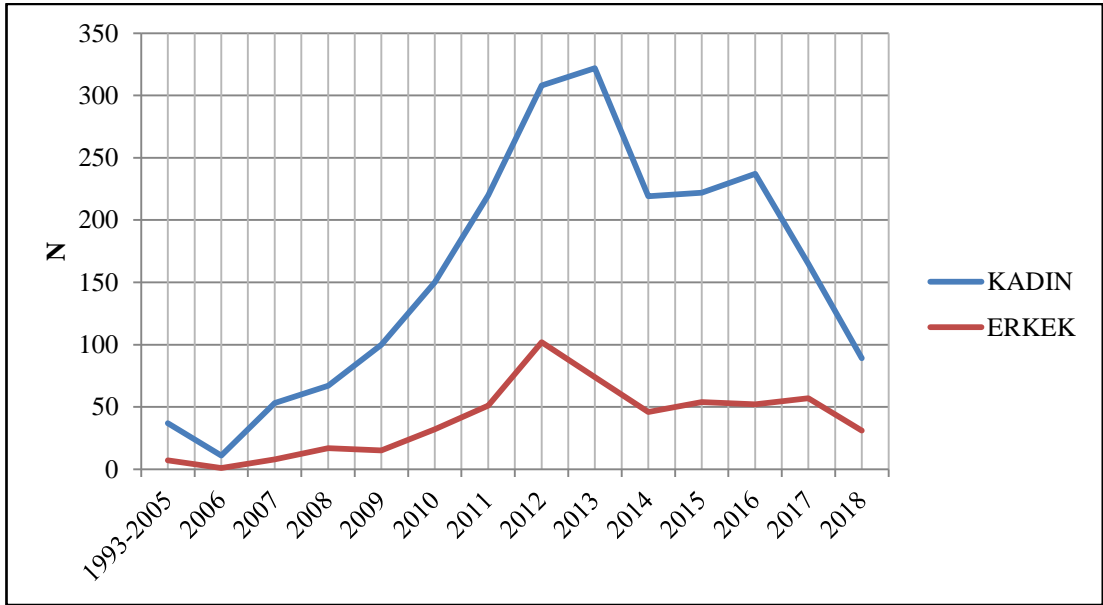
Çalışmamızda olguların tanı yıllarına göre cinsiyetlerin insidansları karşılaştırıldı. Kadın olguların insidansının 2013 yılına kadar artışta olduğu gözlemlendi. Erkek olguların ise insidanslarının 2012 yılına kadar artışta olduğu gözlemlendi (Tablo 17, Şekil 15).

Tablo 17. Olguların Tanı Yıllarına Göre Değerlendirilmesi ve Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırılması

Yıl	Olgu		Cinsiyet	
	n	%	Kadın	Erkek
1993-2005	44	1,7	37 (1,8)	7 (1,3)
2006	12	0,4	11 (0,5)	1 (0,2)
2007	61	2,2	53 (2,4)	8 (1,5)
2008	84	3,1	67 (3,0)	17 (3,1)
2009	115	4,2	100 (4,5)	15 (2,7)
2010	182	6,6	150 (6,8)	32 (5,9)
2011	271	9,9	220 (10,0)	51 (9,3)
2012	410	14,9	308 (14,0)	102 (18,6)
2013	396	14,4	322 (14,6)	74 (13,5)
2014	265	9,6	219 (10,0)	46 (8,4)
2015	276	10,0	222 (10,1)	54 (9,9)
2016	289	10,5	237 (10,8)	52 (9,5)
2017	222	8,1	165 (7,5)	57 (10,4)
2018 (Ocak-Haziran)	120	4,4	89 (4,0)	31 (5,7)
Toplam	2748		2201	547



Şekil 14. Olguların Tanı Yıllarına Göre Olgu Dağılımı



Şekil 15. Tanı Yıllarına Göre Olguların Cinsiyet Sayısı Dağılımı

Olgular tanı gruplarına göre yıllık insidans oranları karşılaştırıldı. PTK en fazla 2012 yılında (394 kişi, %15,3), en az 2006 yılında (11 kişi, %0,4) saptandı. FTK en fazla 2010 yılında (22 kişi, %22,7), en az 2006 ve 2016 yıllarında (1'er kişi) saptandı. MTK en fazla 2012 yılında (7 kişi, %15,6), en az 2005 ve öncesinde saptandı. ATK en fazla 2010 ve 2011 yıllarında (4'er olgu, %25) saptandı, 2007 öncesi olgu saptanmadı (Tablo 18).

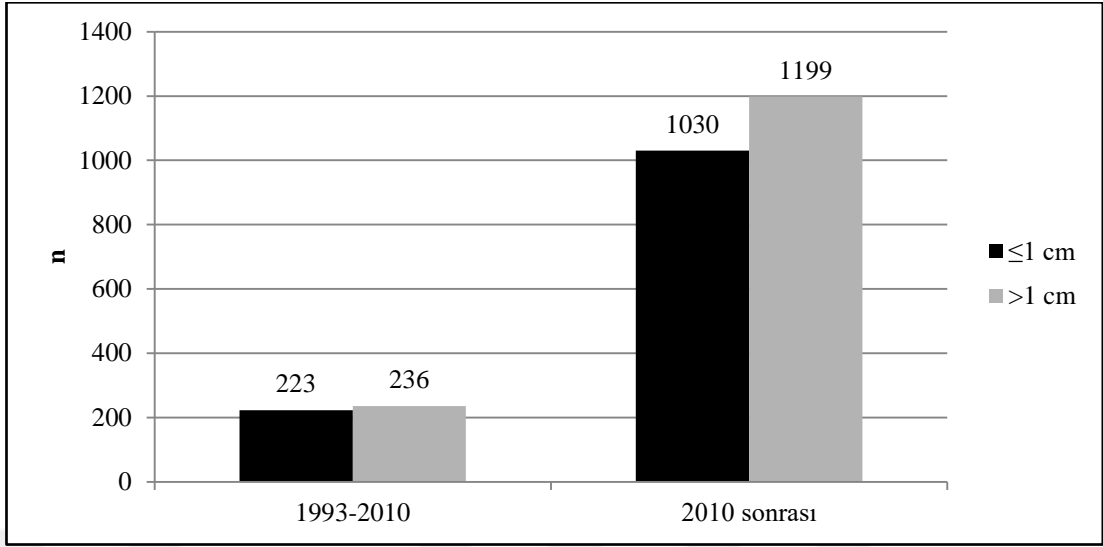
Tablo 18. Olguların Tanı Yıllarına Göre Tanı Gruplarının Karşılaştırılması

TANI GRUPLARI							
	PTK	FTK	MTK	ATK	HHK	MİKS TİP TK	AZ DİF. TK
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TANI YILLARI							
1993-2005	33 (1,3)	6 (7,2)	3 (6,7)	0	0	0	1 (100)
2006	11 (0,4)	1 (1,0)	0	0	0	0	0
2007	57 (2,2)	3 (3,1)	0	1 (6,3)	0	0	0
2008	71 (2,8)	10 (10,3)	3 (6,7)	0	0	0	0
2009	95 (3,7)	13 (13,4)	3 (6,7)	1 (6,3)	2 (28,6)	1 (9,1)	0
2010	150 (5,8)	22 (22,7)	3 (6,7)	4 (25,0)	0	3 (27,3)	0
2011	245 (9,5)	17 (17,5)	4 (8,9)	4 (25,0)	1 (14,3)	0	0
2012	394 (15,3)	8 (8,2)	7 (15,6)	0	0	1 (9,1)	0
2013	383 (14,9)	4 (4,1)	5 (11,1)	1 (6,3)	1 (14,3)	2 (18,2)	0
2014	254 (9,9)	5 (5,2)	3 (6,7)	2 (12,5)	0	1 (9,1)	0
2015	267 (10,4)	4 (4,1)	3 (6,7)	1 (6,3)	0	1 (9,1)	0
2016	282 (11,0)	1 (1,0)	5 (11,1)	1 (6,3)	0	0	0
2017	211 (8,2)	2 (2,1)	6 (13,3)	0	2 (28,6)	1 (9,1)	0
2018 (1. ve 6. ay arası)	117 (4,6)	0	0	1 (6,3)	1 (14,3)	1 (9,1)	0
Toplam	2579	97	45	16	7	11	1

Çalışmamızdaki olguların tümör boyutu 2010 öncesi ve sonrası, ≤ 1 cm ve >1 cm olarak 2 grupta karşılaştırıldı. 1993-2010 yılları arası olguların %48,6'sı (223/459), 2010 sonrası olguların %46,2'si (1030/2229) tümör boyutu ≤ 1 cm saptandı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,353$) (Tablo 19, Şekil 16).

Tablo 19. Olguların Tanı Yıllarına Göre ≤ 1 Cm ve >1 cm Tümör Boyut Karşılaştırması

TANI GRUPLARI			
	≤ 1 cm	>1 cm	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
TANI YILLARI			
1993-2010	223 (48,6)	236 (51,4)	0,353
2011- 2018 (ilk 6 ay)	1030 (46,2)	1199 (53,8)	
			Toplam
			n
			459
			2229

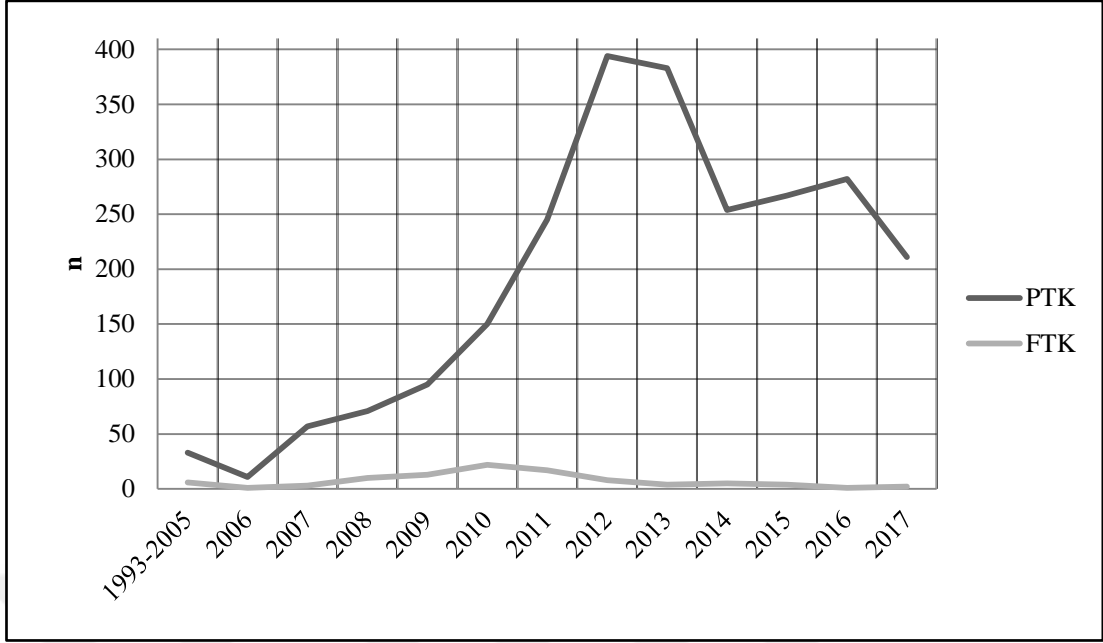


Şekil 16. Olguların Tanı Yıllarına Göre ≤1 Cm ve >1cm Tümör Boyut Karşılaştırması

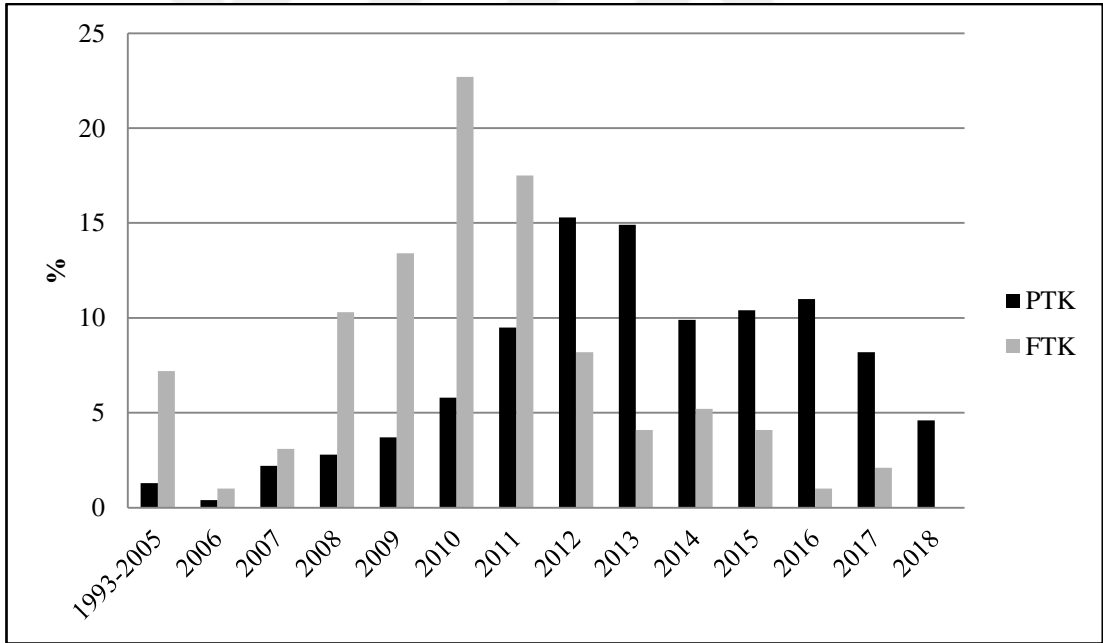
PTK ve FTK yıllık olgu sayılarına göre karşılaştırıldığında, PTK, FTK oranlarında farklılık saptanmadı (Tablo 20, Şekil 17-18).

Tablo 20. DTK Alt Gruplarının Yıllık Olgu Sayılarının Karşılaştırması

TANI GRUPLARI			
TANI YILLARI	PTK	FTK	Toplam (n)
	n (%)	n (%)	
1993-2005	33 (84,6)	6 (15,4)	39
2006	11 (91,7)	1 (8,3)	12
2007	57 (95,0)	3 (5,0)	60
2008	71 (87,7)	10 (12,3)	81
2009	95 (88,0)	13 (12,0)	108
2010	150 (87,2)	22 (12,8)	172
2011	245 (93,5)	17 (6,5)	262
2012	394 (98,0)	8 (2,0)	402
2013	383 (99,0)	4 (1,0)	387
2014	254 (98,0)	5 (2,0)	259
2015	267 (98,5)	4 (1,5)	271
2016	282 (99,6)	1 (0,4)	283
2017	211 (99,0)	2 (1,0)	213
2018 (ilk 6 ay)	117 (100,0)	0	117



Şekil 17. DTK Tanılı Olguların Alt Gruplarına Göre Yıllık İnsidans Dağılımı



Şekil 18. DTK Tanılı Olgu Gruplarının Yıllık İnsidanslarının Yüzdelerik Dağılımı

Papiller karsinom iki ana grup olarak değerlendirildi; tümör boyutu ≤ 10 mm altı olanlar papiller mikrokarsinom olarak adlandırıldı. Çalışmamızda tümör boyutu saptanabilen 2542 PTK olgularının dağılımı; 1238 (%48,7) papiller mikrokarsinom, 1304 (%51,3) > 1 cm PTK şeklindedir. Papiller mikrokarsinom olan olguların

%83,4'ü (1032/1238) kadın, %16,6'sı (206/1238) erkek, > 1 cm PTK olan olguların %78,3'ü (1021/1304) kadın, %21,7'si (283/1304) erkek. Papiller mikrokarsinom yaş ortalaması kadınlarda 47,35±11,97, erkeklerde 51,87±9,82 olarak saptandı. >1 cm PTK yaş ortalaması kadınlarda 47,45±13,24, erkeklerde 50,72±12,59 saptandı. PTK tanıli olgularda tüm tümör boyutlarında erkeklerin yaş ortalaması kadın cinsiyete göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0,001), (Tablo 21, Şekil 19).

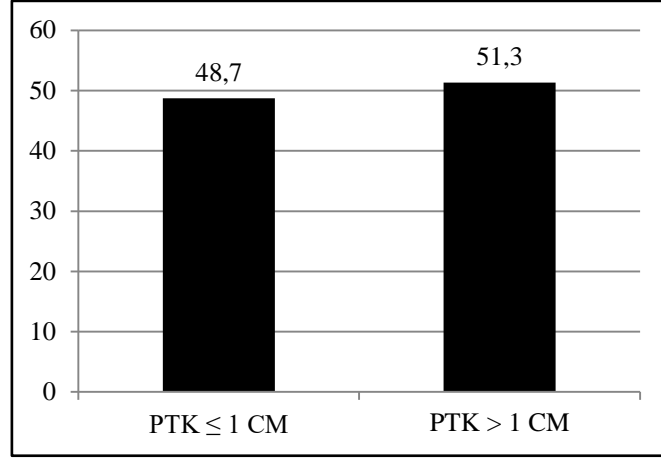
PTK olgularının tümör boyutunun cinsiyete göre dağılımları karşılaştırıldığında, kadın cinsiyet daha çok T1A'da saptandı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001), (Tablo 21, Şekil 20).

PTK'nin >1 cm üstü tümörlerinde LN tutulum oranı ≤1 cm altı tümörlerine göre anlamlı fazla bulundu (p<0,001), (Tablo 21).

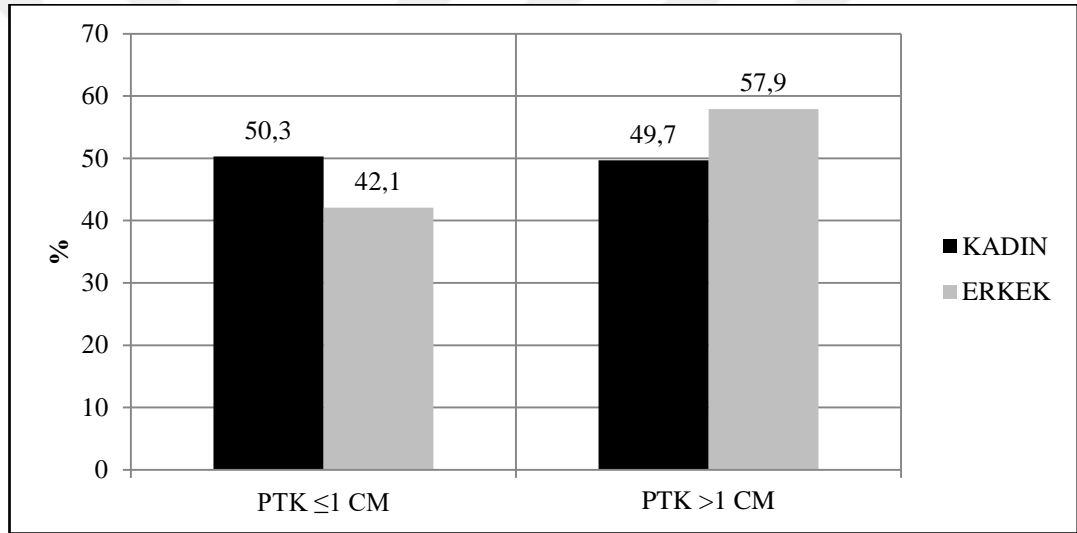
PTK'nin >1 cm üstü tümörlerinde uzak metastaz oranı ≤1 cm altı tümörlerine göre anlamlı fazla bulundu (p<0,001), (Tablo 21).

Tablo 21. PTK Olgularının Tümör Boyutuna Göre Olgu Sayısı, Cinsiyet, Yaş Grupları, LN Tutulumu ve Metastaz Durumunun Değerlendirmesi

Tanı Grubu		
PTK		
	Tümör boyut ≤1 cm	Tümör boyut >1 cm
	n (%)	n (%)
Olgu	1238 (48,7)	1304 (51,3)
Cinsiyet		P<0,001
Kadın	1032 (50,3)	1021 (49,7)
Erkek	206 (42,1)	283 (57,9)
Yaş		P<0,001
Kadın	47,35±11,97	47,45±13,24
Erkek	51,87±9,82	50,72±12,59
Lenf Nodu tutulumu		P<0,001
N0	1174 (48,4)	1251 (51,6)
N1a/ N1b	54 (23,9)	172 (76,1)
Metastaz		P<0,001
M0	1221 (46,9)	1380 (53,1)
M1	7 (14,9)	40 (85,1)



Şekil 19. PTK Olguların Kansere Boyutlarına Göre Yaş Ortalaması Karşılaştırması



Şekil 20. PTK ≤ 1 cm ve > 1 cm Tümör Boyutuna Göre Cinsiyet Dağılımı Karşılaştırması

Olgular PTK alt varyantlarına göre incelendiğinde 12 gruba ayrıldı. Totalde alt varyant grubu belirlenen 1925 olgu mevcut. Bu olguların 1009'u Folliküler varyant, 564'ü klasik varyant, 279'u onkositik varyant, 17'si sklerozan varyant, 12'si tall-cell varyant, 11'i solid hücreli varyant, 13'ü berrak hücreli varyant, 13'ü hürthle hücreli varyant, 4'ü warthin benzeri varyant ve 1'er adet trabeküler, silindirik ve kolumnar varyant saptandı (Tablo 22, Şekil 21).

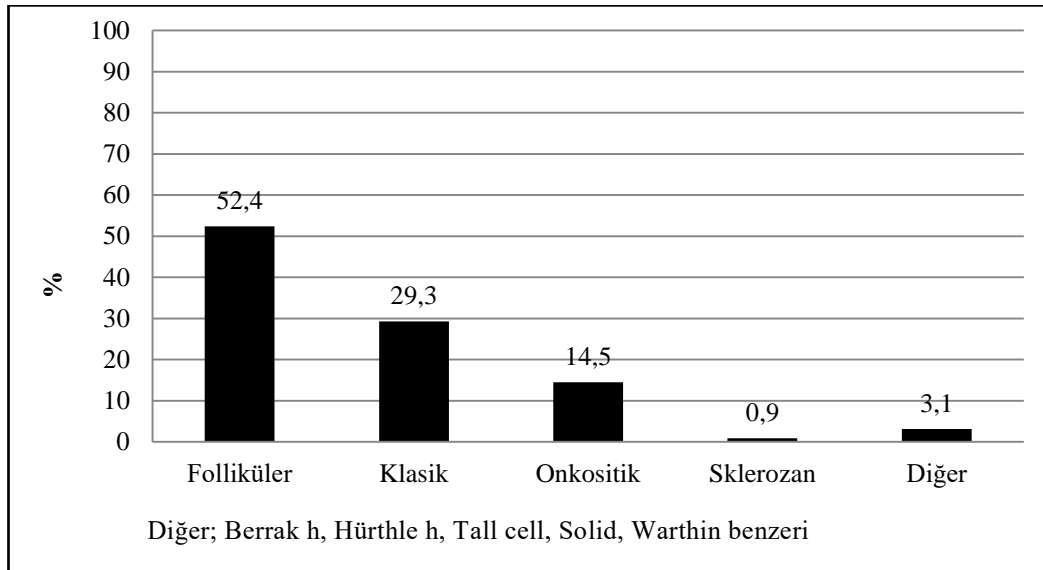
PTK tanısı alan olgular alt varyant gruplarına göre değerlendirildiğinde; folliküler varyant, klasik varyant ve onkositik varyant grup olgu sayıları diğer alt gruplara göre yüksek düzeyde bulunmuştur. Folliküler varyant olguların

%52,4'ünü, klasik varyant %29,3'ünü, onkositik varyant %14,5'ini oluşturduğu saptandı (Tablo 22).

Olgular cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde her iki cinsiyette en fazla FVPTK saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Dağılımı

Papiller Kanser Alt Varyantları	Tanı Grubu		Toplam	
	Cinsiyet			
	Kadın	Erkek	n	%
	n (%)	n (%)		
Foliküler varyant (FVPTK)	796 (78,9)	213 (21,1)	1009	52,4
Klasik varyant (KPTK)	457 (81)	107 (19)	564	29,3
Onkositik varyant (OVPTK)	225 (80,6)	54 (19,4)	279	14,5
Sklerozan varyant	14 (82,4)	3 (17,6)	17	0,9
Berrak hücreli varyant	6 (46,2)	7 (53,8)	13	0,7
Hürthle hücreli varyant	12 (92,3)	1 (7,7)	13	0,7
Tall cell varyant (TCPTK)	9 (75)	3 (25)	12	0,6
Solid varyant	10 (90,9)	1 (9,1)	11	0,6
Warthin benzeri varyant	4 (100,0)	0	4	0,2
Trabeküler varyant	1 (100,0)	0	1	0,1
Silendirik varyant	1 (100,0)	0	1	0,1
Kolumnar varyant	1 (100,0)	0	1	0,1
Toplam	1536	389	1925	100

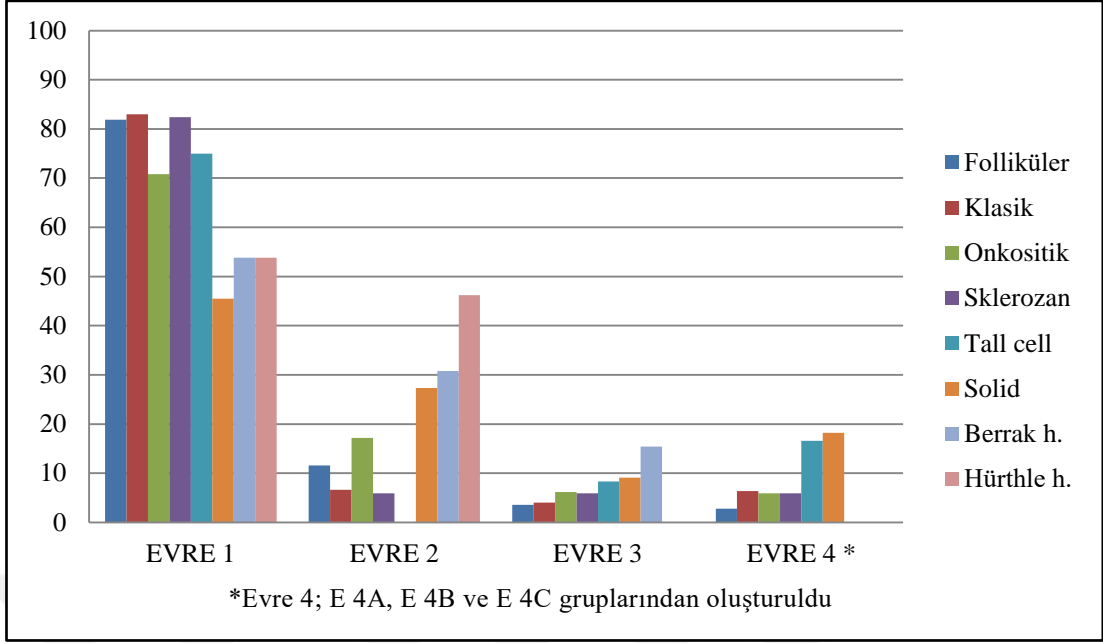


Şekil 21. Papiller Kanser Alt Varyantlarının Yüzdeleri Dağılımı

PTK tüm alt varyant gruplarında olguların yüzdelerle dağılımı evre 1’de fazla saptandı. Follüküler varyant en fazla evre 1’de (%81,8), en az evre 4’te (%2,8) saptandı. Klasik varyant en fazla evre 1’de (%83,0), en az evre 3’te (%4) saptandı. Onkositik varyant en fazla evre 1’de (%70,8), en az evre 4’te (%5,8) saptandı. Tallcell varyant (%16,7) ve solid varyant (%18,2) olgu dağılım yüzdeleri evre 4’te en fazla bulunan 2 grup olarak saptandı (Tablo 23, Şekil 22).

Tablo 23. PTK Alt Varyant Gruplarının Evrelere Göre Dağılım Karşılaştırması

Tamı Grubu									
PTK Alt Varyant Grupları									
EVRE	Follüküler	Klasik	Onkositik	Sklerozan	Tall cell	Solid	Berrak h.	Hürthle h.	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	809 (81,9)	455 (83)	194 (70,8)	14 (82,4)	9 (75)	5 (45,5)	7 (53,8)	7 (53,8)	6
2	115 (11,6)	36 (6,6)	47 (17,2)	1 (5,9)	0	3 (27,3)	4 (30,8)	6 (46,2)	1
3	36 (3,6)	22 (4)	17 (6,2)	1 (5,9)	1 (8,3)	1 (9,1)	2 (15,4)	0	0
4A	18 (1,8)	33 (6)	12 (4,4)	1 (5,9)	1 (8,3)	2 (18,2)	0	0	0
4B	1 (0,1)	0	0	0	0	0	0	0	0
4C	9 (0,9)	2 (0,4)	4 (1,5)	0	1 (8,3)	0	0	0	0
Toplam	988	548	274	17	12	11	13	13	7



Şekil 22. PTK alt varyant gruplarının evrelere göre dağılım yüzdeleri

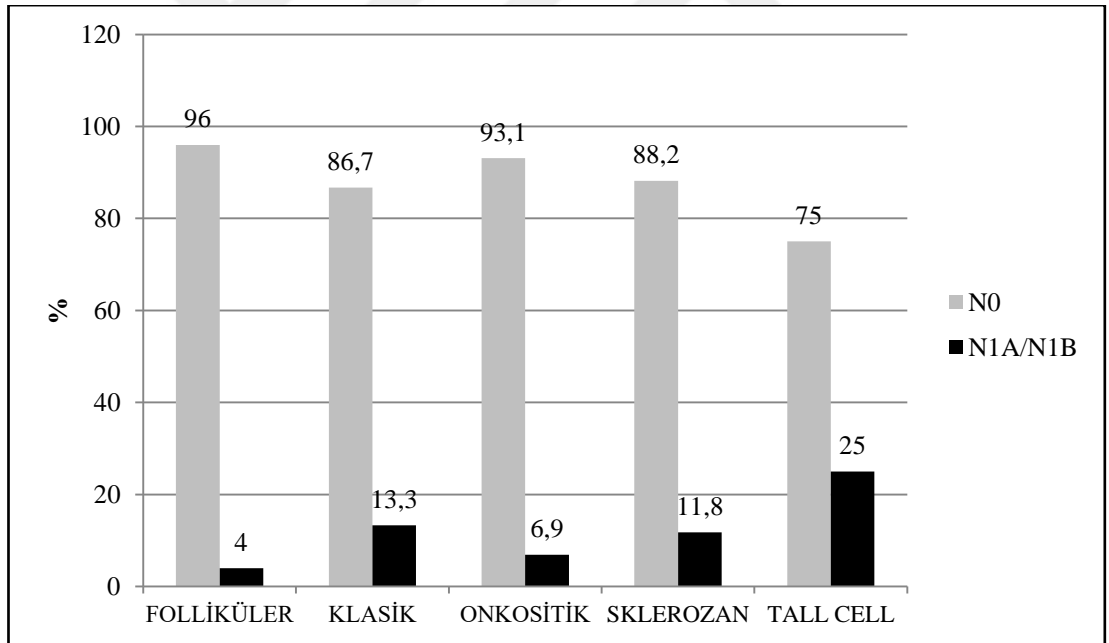
Folliküler, klasik, onkositik, sklerozan ve tall cell varyantlarında lenf nodu tutulumu saptandı. Lenf nodu tutulumu olan gruplar olgu sayılarına göre değerlendirildi, lenf nodu tutulumu olgu oranı en fazla tall cell varyantta (%25), en az folliküler varyantta (%4) saptandı (Tablo 24, Şekil 23).

Olgu sayısı yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPTK ve diğer gruplar LN tutulumu açısından karşılaştırıldı, KPTK lenf nodu tutulum oranı anlamlı derecede fazla bulundu ($p < 0,001$).

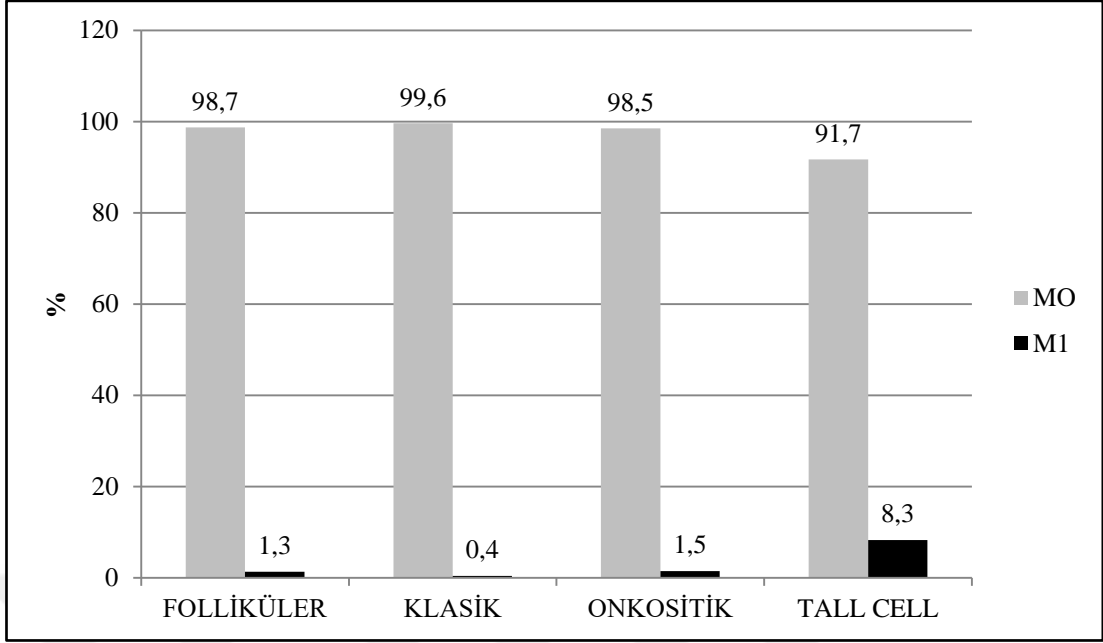
Folliküler, klasik, onkositik ve tall cell varyant gruplarında uzak organ metastazı saptandı. Metastaz saptanan gruplar olgu sayılarına göre değerlendirildi, olgu oranı en fazla tall cell varyantta (%8,3), en az klasik varyantta (%0,4) saptandı (Tablo 24, Şekil 24).

Tablo 24. PTK alt varyant gruplarının LN tutulumu ve metastaz varlığının değerlendirilmesi

Tanı Grubu									
PTK Alt Varyant Grupları									
	Foliküler	Klasik	Onkositik	Sklerozan	Tall cell	Solid	Berrak h.	Hürthle h.	Diğer
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LENF NODU									
N0	949 (96,0)	481 (86,7)	255 (93,1)	15 (88,2)	9 (75,0)	11	13	13	7
N1A+N1B	40 (4,0)	74 (13,3)	19 (6,9)	2 (11,8)	3 (25,0)	0	0	0	0
METASTAZ									
M0	977 (98,7)	549 (99,6)	270 (98,5)	17	11 (91,7)	11	13	13	7
M1	13 (1,3)	2 (0,4)	4 (1,5)	0	1 (8,3)	0	0	0	0



Şekil 23. PTK alt varyant tanı gruplarının LN tutulum oranlarının karşılaştırması

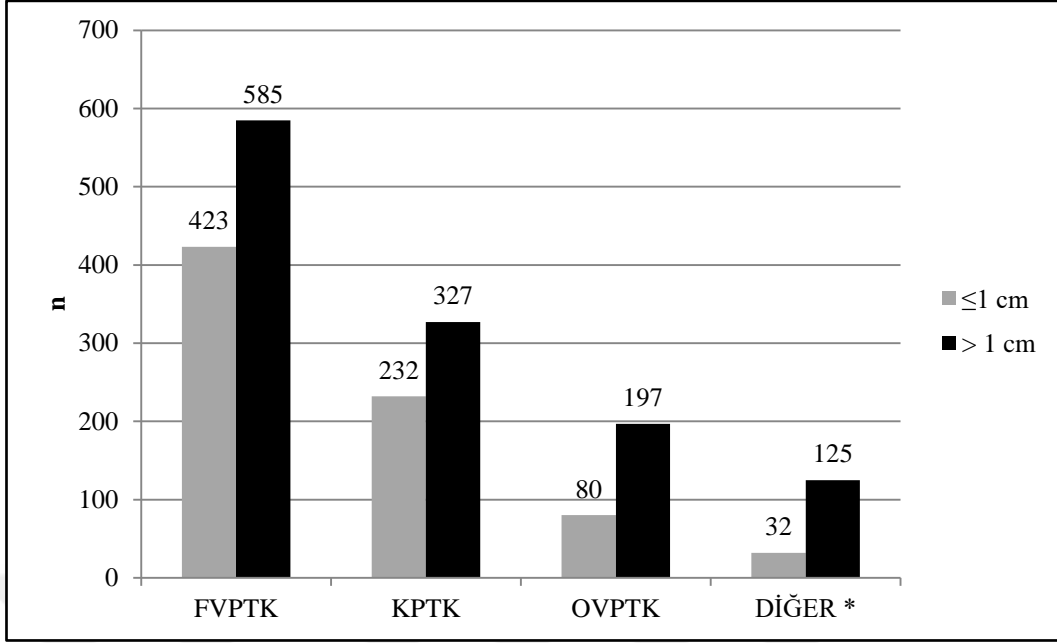


Şekil 24. PTK Alt Varyantlarında Uzak Metastazı Olan Tanı Gruplarında Olgu Oranı Karşılaştırması

Olgu sayıları yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPTK ve diğer PTK alt varyant grupları tümör boyutuna göre karşılaştırıldı, FVPTK ve KPTK diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla ≤ 1 cm altında gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 25, Şekil 25).

Tablo 25. PTK Alt Varyant Tanı Gruplarının Tümör Boyutuna Göre Dağılım Karşılaştırması

Tanı Grubu					
PTK Alt Varyant Grupları					
	Foliküler	Klasik	Onkositik	Diğer	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n
TÜMÖR BOYUTU					
≤ 1 cm	423 (55,1)	232 (30,2)	80 (10,4)	32 (4,2)	767
> 1 cm	585 (47,4)	327 (26,5)	197 (16,0)	125 (10,1)	1234



Şekil 25. PTK Alt Varyant Gruplarının Tümör Boyutu Karşılaştırması

FTK tanısı almış olgular tümör invazyon derecesine göre 2 alt gruba ayrıldı. FTK tanısı almış 97 olgudan 82'sinin invazyon derecesi patoloji raporunda saptandı. Olguların %21,7'si (20 kişi) yaygın invaziv, %78,3'ü (72 kişi) minimal invaziv saptandı (Tablo 26, Şekil 26).

FTK tanılı olguların alt gruplara göre cinsiyet dağılımı karşılaştırıldı, yaygın invaziv FTK'de erkek olgu oranı kadın olgu oranına göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,041$), (Tablo 26).

Minimal invaziv ve yaygın invaziv FTK dağılımı tümör boyutuna göre karşılaştırıldı. ≤ 1 cm ve >1 cm tümör boyutu dağılımında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,613$), (Tablo 26).

FTK alt tipleri 45 yaş altı ve üstü dağılım oranına göre karşılaştırıldı, anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=1,000$), (Tablo 26).

FTK alt tanı grup olguları lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırıldı; yaygın invaziv FTK'nın %17,6'sında (3 kişi), minimal invaziv FTK'nın %4,3'ünde LN tutulumu saptandı. İstatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,089$) (Şekil 27). Metastaz oranlarına göre karşılaştırıldı; yaygın invaziv FTK'nın %11,8'inde metastaz saptandı. Minimal invaziv FTK grubunda metastaz saptanmadı.

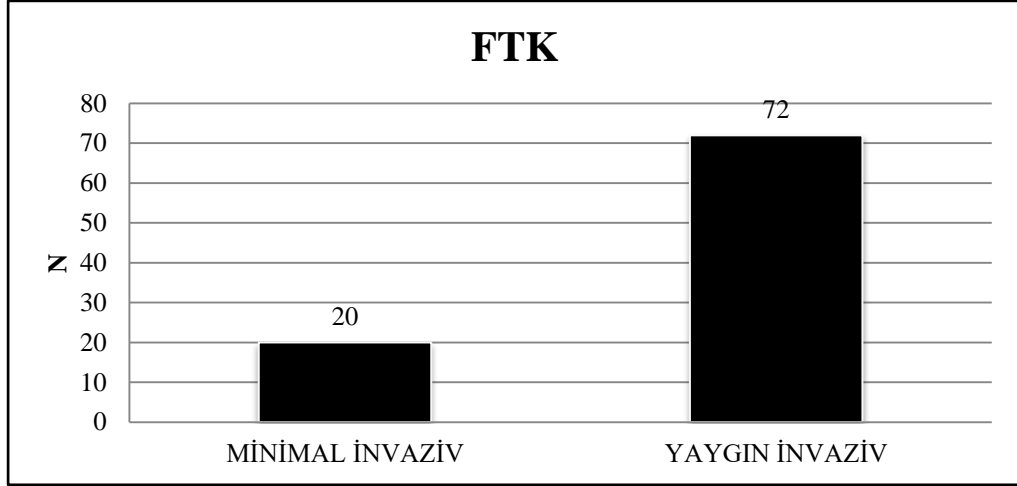
YİFTK'de metastaz oranı MİFTK'ye göre anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,037$), (Tablo 26, Şekil 27-28).

Minimal invaziv ve yaygın invaziv FTK evrelerine göre değerlendirildi. Yaygın invaziv FTK en fazla evre 1'de (%50), en az evre 2'de (%6,3) saptandı. Minimal invaziv FTK en fazla evre 1 (%58,8), en az evre 4'te (%7,4) saptandı. İki tanı grubu karşılaştırdığında evre 4 olgu oranının yaygın invaziv FTK'de fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 26).

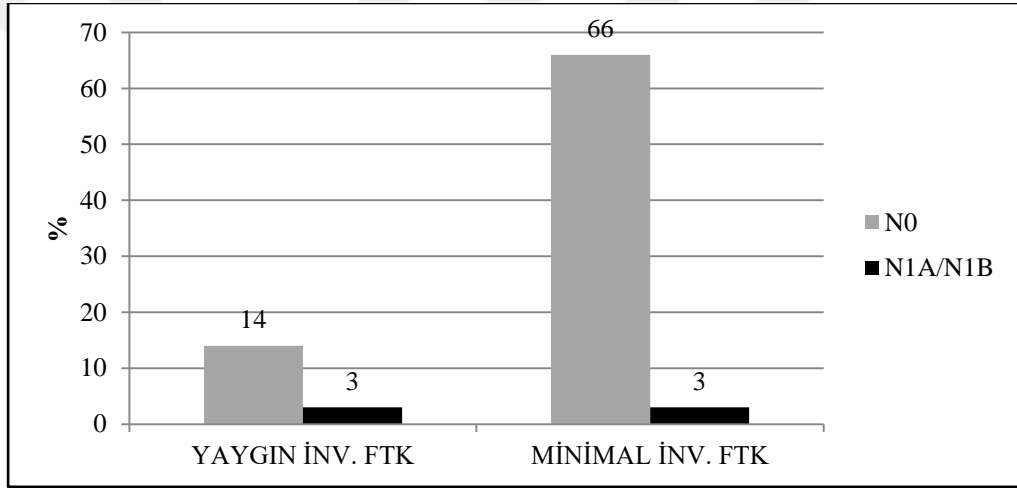
Tablo 26. FTK Alt Tiplerinin Cinsiyet Dağılımı, Yaş Grup Dağılımı, Tümör Boyutu, Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz Varlığı Ve Evre Dağılımına Göre Karşılaştırması

Tanı Grubu		
FTK		
ALT GRUP	Yaygın İnvaziv	Minimal İnvaziv
	n (%)	n (%)
CİNSİYET		$P=0,041$
ERKEK	9 (39,1)	14 (60,9)
KADIN	11 (15,9)	58 (84,1)
TOPLAM	20 (21,7)	72 (78,3)
TÜMÖR BOYUTU		$P=0,613$
≤1 cm	2 (28,6)	5 (71,4)
>1 cm	14 (18,2)	63 (81,8)
LENF NODU TUTULUMU		$P=0,089$
N0	14 (82,4)	66 (95,7)
N1A/N1B	3 (17,6)	3 (4,3)
METASTAZ		$P=0,037$
M0	15 (88,2)	69 (100)
M1	2 (11,8)	0 (0,0)
EVRE		
EVRE 1	8 (50)	40 (58,8)
EVRE 2	1 (6,3)	16 (23,5)
EVRE 3	2 (12,5)	7 (10,3)
EVRE 4*	5 (31,3)	5 (7,4)
YAŞ		$P=1,000$
<45 YAŞ	10 (22,7)	34 (77,3)
≥45 YAŞ	10 (20,8)	38 (79,2)

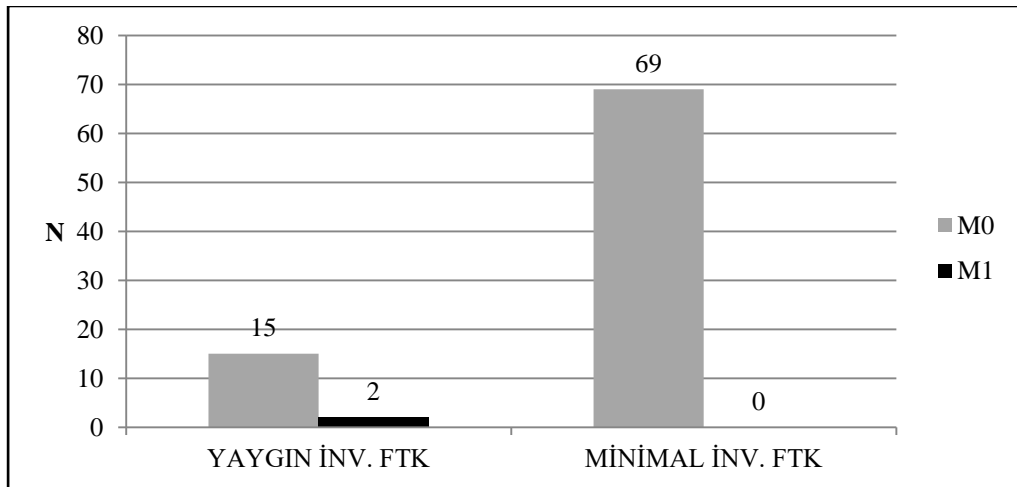
*EVRE 4A, 4B, 4C



Şekil 26. FTK Tanılı Olguların İnvazyon Dereceleri Karşılaştırması



Şekil 27. FTK Alt Tiplerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Karşılaştırması



Şekil 28. FTK alt tiplerinin metastaz varlığına göre karşılaştırması

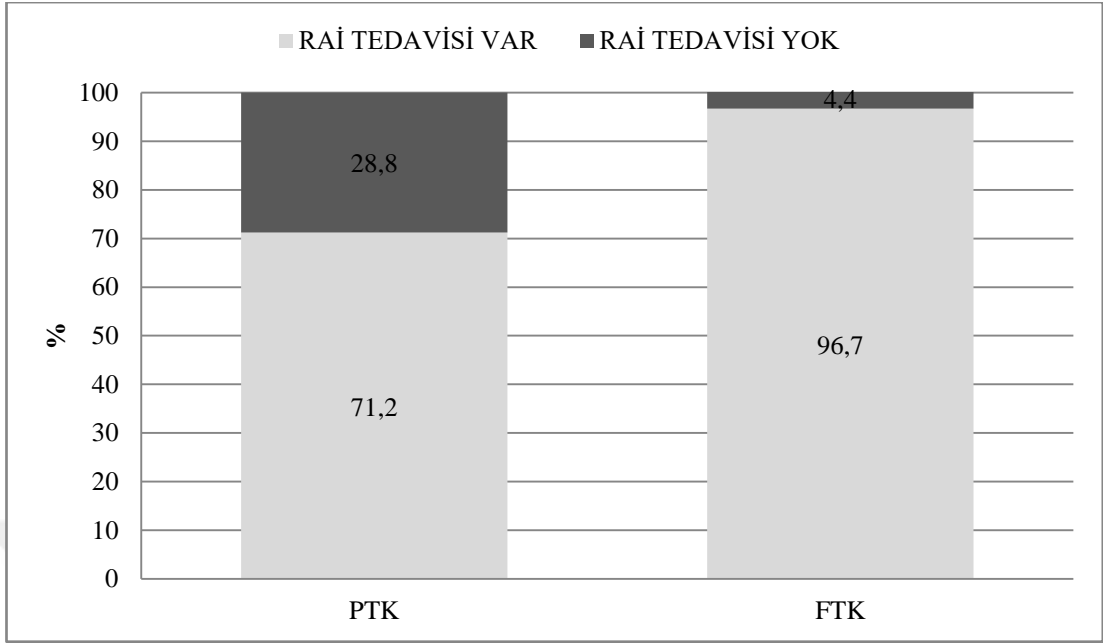
Tiroid kanser tanısı alan olgulardan PTK ve FTK tanısı alanlar cerrahi sonrası RAİ tedavisi alıp, almamalarına göre 2575 kişi 2 gruba ayrıldı. PTK tanılı olguların %71,2'sinin, FTK tanılı katılımcıların %96,7'sinin RAİ tedavisi aldığı saptandı. FTK tanılı olgularda RAİ alım oranının PTK tanılı olgularla ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p<0,001$), (Tablo 27, Şekil 29).

RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanılı 2642 olgu cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında, kadın olguların %70,9'unda, erkek olguların %71'sinde RAİ öyküsü saptandı. Cinsiyet gruplarına göre kadın ve erkeklerde RAİ öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,898$), (Tablo 27, Şekil 30).

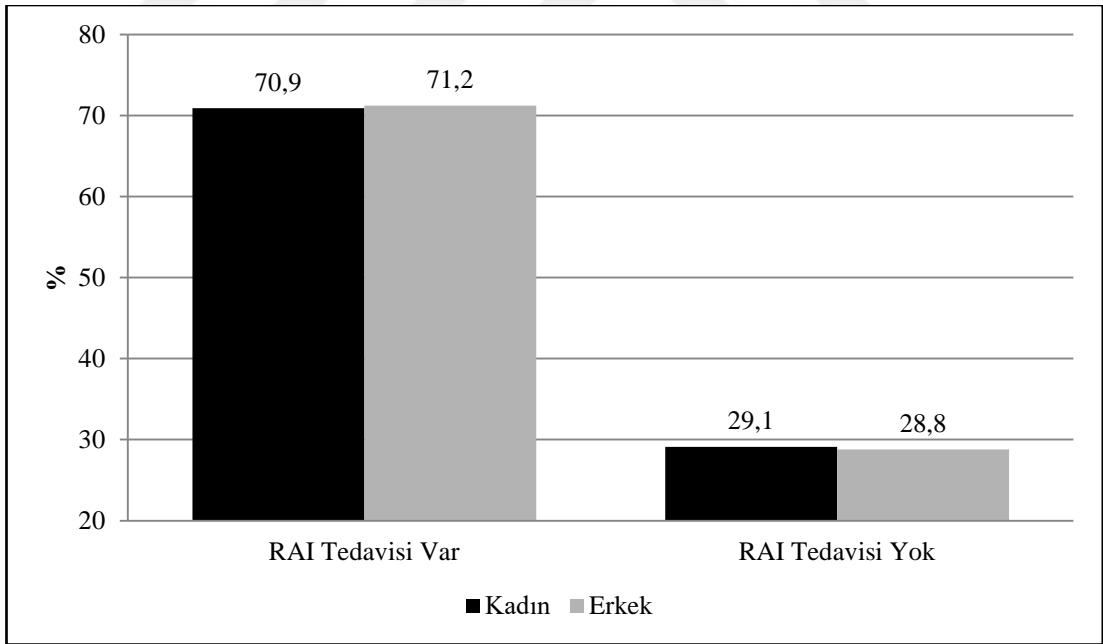
RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanılı 2642 olgu 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. 45 yaş altı RAİ alımı %73,8 (778/1054), 45 yaş ve üzeri RAİ alımı %69,0 (1096/1588) saptandı. İki grup karşılaştırıldığında 45 yaş altı TK tanısı alan olgularda post operatif RAİ alımı istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ($p=0,008$), (Tablo 27, Şekil 31).

Tablo 27. RAİ Tedavisi Alan Olguların; Tanı Gruplarına, Yaş Gruplarına ve Cinsiyetlerine Göre Değerlendirmesi

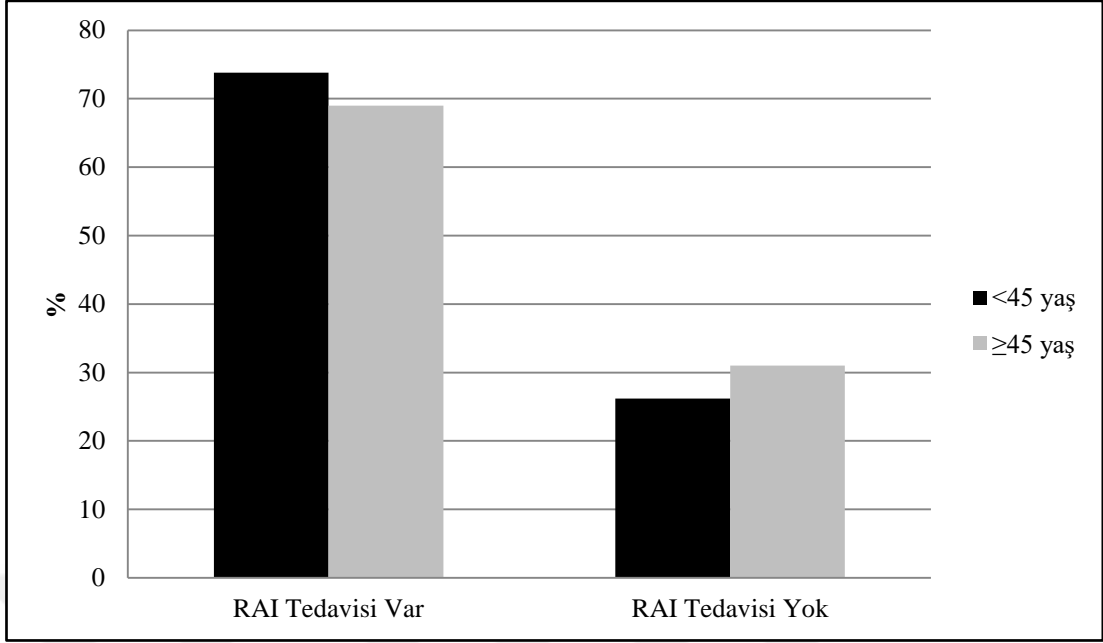
RAİ Tedavisi			
	Var	Yok	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Tanı Grubu			
PTK	1768 (71,2)	716 (28,8)	<0,001
FTK	88 (96,7)	3 (3,3)	
Yaş (yıl)			
45 yaş altı	778 (73,8)	276 (26,2)	0,008
45 Yaş ve üzeri	1096 (69,0)	492 (31,0)	
Cinsiyet			
Kadın	1499 (70,9)	616 (29,1)	0,898
Erkek	375 (71,2)	152 (28,8)	



Şekil 29. PTK ve FTK Tanılı Olguların RAİ Tedavisi Alımlarına Göre Karşılaştırması



Şekil 30. DTK Tanılı Olguların RAİ Tedavisi Alıp, Almamalarına Göre Cinsiyet Gruplarının Karşılaştırması



Şekil 31. DTK Tanılı Olguların RAI Tedavisi Alıp, Almamalarına Göre Yaş Gruplarının Karşılaştırması

RAI ablasyon tedavisi alan DTK tanılı olguların post operatif ilk 2 ay içindeki suprese TSH veya stimule TSH değerlerinde, Tg değerleri karşılaştırıldığında TSH değeri, Tg değeri ve RAI tedavisi arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 28).

Tablo 28. RAI Tedavisi Alan DTK Tanılı Olguların TSH, Tg Dağılımları

RAI Tedavisi Alan DTK* Tanılı Olgular			
TSH	<6,8	6,8-30	>30
	n (%)	n (%)	n (%)
Tg (ng/mL)			
≤0,2 altı	7 (3,3)	11 (5,2)	195 (91,5)
0,2, ve 1,15 arası	4 (1,5)	14 (5,0)	261 (93,5)
1,15 ve 50 arası	10 (1,0)	91 (8,9)	918 (90,1)
50 ve üzeri	5 (7,6)	9 (13,6)	52 (78,8)

*DTK= PTK+FTK ** Anti- Tg normal aralıkta

DTK tanılı olguların post operatif Tg değeri ile RAI tedavi almalarını karşılaştırıldı. Tg değeri 1,15-50 ng/ml ve ≥50 ng/ml değerinde olan olguların Tg değerleri normal aralıkta olan hastalara göre anlamlı oranda fazla RAI tedavisi aldığı saptandı ($p<0,001$), (Tablo 29).

Tablo 29. DTK Tanılı Olguların Tg Değerleri İle RAİ Tedavi Oranlarının Değerlendirmesi

Tanı Grubu				
DTK*				
RAİ	Tg (ng/mL)			
	≤0,2 altı	0,2 ve 1,15 arası	1,15 ve 50 arası	≥50
				P<0,001
VAR	212 (13,6)	277 (17,7)	1008 (64,5)	65 (4,2)
YOK	150 (25,4)	126 (21,3)	313 (53,0)	2 (0,3)

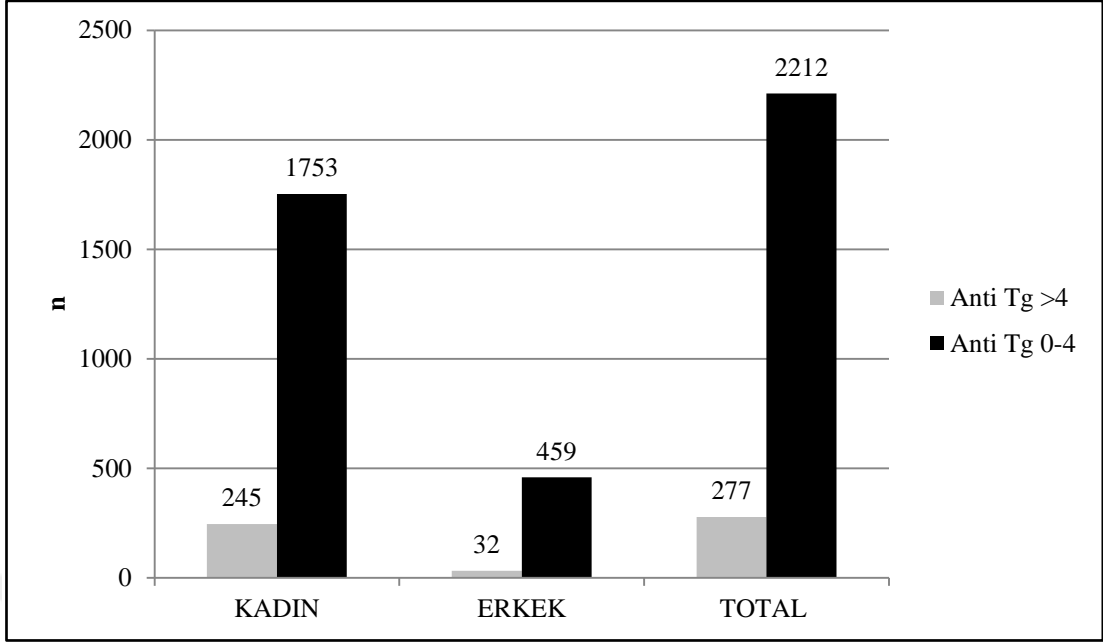
* Anti-tg değeri normal aralıkta olan hastalar

DTK tanılı olgular post operatif Anti-Tg değerlerine göre gruplandırıldı. Post operatif Anti-Tg değeri tespit edilen 2489 kişi değerlendirildi. Anti-Tg değeri normal aralıkta olan 2212 kişi (%88,9), yüksek olan 277 kişi (%11) saptandı. Anti-Tg değeri yüksek olan olguların %88,4'ü kadın, %11,6'sı erkek saptandı. Anti-Tg antikor seviyesi kadın hasta sayısı, erkek hasta sayısından anlamlı fazla bulundu ($p<0,001$), (Tablo 30, Şekil 32).

Cinsiyet grupları kendi içinde karşılaştırıldığında kadın grubun %12,3'ünde, erkek grubunda %6,5'inde Anti-Tg antikor değeri yüksek saptandı.

Tablo 30. DTK Tanılı Olguların Postoperatif Anti-Tg Antikor Seviyelerinin Ve Cinsiyete Göre Dağılımının Karşılaştırması

DTK			
Anti-Tg			<i>p</i>
IU/ml	Normal (0-4)	Yüksek (>4)	
CİNSİYET			
Kadın n (%)	1753 (87,7)	245 (12,3)	<0,001
Erkek n (%)	459 (93,5)	32 (6,5)	
Total			
n	2212	277	
(%)	(88,9)	(11,1)	



Şekil 32. DTK Tanılı Olguların Postoperatif Anti-Tg Antikor Seviyeleri Karşılaştırması

MTK tanılı olgular operasyon öncesi kalsitonin değerlerine göre karşılaştırıldı. Kalsitonin değeri 5 hastanın ≥ 500 pg/ml, 3 hastanın $\leq 11,5$ pg/ml saptandı.

LN tutulumu pre-KT değeri ≥ 500 pg/ml üstü olan hastalarda %80 (4/5) bulundu. Metastaz durumu açısından iki grup karşılaştırıldığında ≥ 500 pg/ml değeri olan grubun %60'ında (3/5) saptandı. Olgu sayısı az olduğundan anlamlı bir değerlendirme yapılamadı (Tablo 31).

Tablo 31. MTK Tanılı Olguların Preoperatif KT Değerleri İle LN Tutulumu, Metastaz Varlığı ve Evre Derecesi Karşılaştırması

MTK			
PRE-OP KALSİTONİN			<i>p</i>
(pg/ml)	$\leq 11,5$	≥ 500	
OLGU	3 (37,5)	5 (62,5)	
EVRE			
E1	2 (100,0)	0 (0,0)	
E4	0 (0,0)	5 (100,0)	
LN			
N0	2 (66,7)	1 (33,3)	0,143
N1a/N1b	0 (0,0)	4 (100,0)	
METASTAZ			
M0	2 (50,0)	2 (50,0)	0,429
M1	0 (0,0)	3 (100,0)	

MTK olguları operasyon sonrası kalsitonin değerlerine göre karşılaştırıldı. Evre 1 olan olguların %57,1'i (8/14) $KT \leq 11,5$ pg/ml, Evre 2 olan olguların %80'i (4/5) $KT \geq 500$ pg/ml, Evre 3 olan olguların tamamı (3/3) $KT \geq 500$ pg/ml, Evre 4 olan olguların tamamı (8/8) $KT \geq 500$ pg/ml bulundu.

LN tutuluna göre olgular karşılaştırıldı. LN tutulumu olmayan olgular en fazla $KT \leq 11,5$ pg/ml (%81,3) değerinde gözlemlendi. LN tutulumu olan olgular en fazla $KT \geq 500$ pg/ml (%56,2) değerine sahip olduğu gözlemlendi.

Metastaz varlığına göre olgular karşılaştırıldı. Metastaz saptanmayan olguların %62,5'i (15/24) $KT \leq 11,5$ pg/ml değerinde gözlemlendi. Metastaz saptanan olguların %62,5'i (5/8) $KT \geq 500$ pg/ml değerine sahip olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak olgu sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamadı (Tablo 32).

Tablo 32. MTK Tanılı Olguların Postoperatif KT Değerleri ile LN Tutulumu, Metastaz Varlığı ve Evre Derecesi Karşılaştırması

MTK				
POST-OP KALSİTONİN				
(pg/ml)	$\leq 11,5$	11,5-100	$\geq 100 < 500$	≥ 500
OLGU	14	5	3	8
EVRE				
E1	8 (57,1)	4 (28,6)	0 (0,0)	2 (14,3)
E2	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (80,0)
E3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
E4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
LN				
N0	13 (81,3)	3 (18,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
N1a/N1b	2 (12,5)	2 (12,5)	3 (18,8)	9 (56,2)
METASTAZ				
M0	15 (62,5)	3 (12,5)	3 (12,5)	3 (12,5)
M1	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	5 (62,5)

5. TARTIŞMA

Çalışmamız endemik iyot eksikliği kabul edilen Trabzon ilinde yapıldı. Ocak 1993 ve Haziran 2018 tarihleri arasında patolojik olarak tiroid kanseri tanısı almış 2748 olgu histopatolojik tanı grubuna göre incelendi. Olguların %93,6'sı (2571 kişi) PTK, %3,5'i (97 kişi) FTK, %1,6'sı (45 kişi) MTK, %0,6'sı (16 kişi) ATK ve %0,7'si (19 kişi) diğer kanser türlerinde saptandı. Susana ve arkadaşları tarafından endemik iyot eksikliği bölgesinde 1990-2009 yılları arasında yapılan retrospektif araştırmada olguların %60,1'i (1652/ 2749) PTK, %23'ü (633/2749) FTK, %5,4'ü (148/2748) MTK veya ATK ve %11,5'i (316/2749) diğer TK türlerinde saptandı (9). Kim ve arkadaşlarının iyot eksikliği olan ve olmayan olguların 2010-2013 yılları arasında retrospektif analizinde 206 hastanın %97,6'sında PTK (201 kişi), %2,4'ü (5 kişi) FTK saptanmıştır (6). Kore'de Kweon ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde PTK en yaygın tip tespit edilmiştir. 19881 kişinin dahil edildiği çalışmada olguların %95'i PTK saptanmıştır (93). Sakafu ve arkadaşlarının endemik iyot eksikliği olan Tanzaya'da yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada 139 olgu değerlendirilmiş. Olguların %46'sı PTK, %45'i FTK ve %9'u ATK, HHK veya MTK saptanmıştır (10). Literatür ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda PTK olgu oranı en yüksek seviyede olması ile uyumlu ancak bizim çalışmamızda PTK tanılı olgu oranı literatür çalışmalarının birçoğundan daha yüksek saptandı. Çalışmamızda gözlenen ATK olgu oranı literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşı $48,1 \pm 12,5$ saptandı. Kadın olguların yaş ortalaması $47,5 \pm 12,8$, erkek olguların ortalama yaşı $51,3 \pm 11,9$ saptandı. Kadın olguların yaş ortalaması erkek olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı küçük bulundu ($p < 0,001$). Lim, Devesa ve arkadaşlarının derlemesinde olguların yaş ortalaması 48 saptanmıştır (2). Türkiye'de endemik iyot eksikliği bölgesinde Gürleyik ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada olguların %82,3'ü (163 kişi) kadın cinsiyette ve ortalama yaş 45,6 saptanmıştır (11). Uluslararası kanser enstitüsü (NIH) tarafından yapılan çalışmada tiroid kanser ortalama yaşı 51 olarak verilmiştir (94). Susana ve arkadaşları tarafından endemik iyot eksikliği bölgesindeki araştırmada olguların ortalama yaşı 51 saptandı (9). Literatür taramamızda tiroid kanser ortalama

yaşı 45-51 arasında saptanmış olup, olgularımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu saptanmıştır (6,10).

Çalışmamızda yaş dağılımına göre olgular gruplandırıldı. Olguların %6,8'i 18-29 yaş, %19,2'si 30-39 yaş, %27,1'i 40-49 yaş, %27,2'si 50-59 yaş, %15'i 60-69 yaş, %4,5'i 70 yaş ve üzeri olarak saptandı. SEER 1975-2015 verileri incelendiğinde; olguların %1,9'u <20 yaş, %15,4'ü 20-34 yaş, %18,6'sı 35-44 yaş, %22,8'i 45-54 yaş, %21'i 55-64 yaş, %13,7'si 65-74 yaş, %6,7'si 75 yaş ve üstü olarak saptandığı gözlemlendi. SEER 1975-2015 verileri değerlendirildiğinde olguların yaş grupları ile çalışmamız uyumlu saptandı (95).

Olgular cinsiyetlerine göre yaş dağılımı karşılaştırıldığında kadın olgular 18-49 yaş aralık gruplarında, erkek olgular 50 ve üzeri yaş gruplarında fazla saptanmıştır. Bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır ($p<0,001$). Makazlieva ve arkadaşları tarafından Makedonya'da endemik iyot eksiliği bölgesinde yapılan araştırmada kadın cinsiyet 20-40 ve 41-60 yaş grubunda sık, erkek cinsiyet 41-60 yaş ve 60 yaş üstü grupta sık gözlemlendi (96). Bizim çalışmamızda olduğu gibi literatürde de kadın hastalar tanı anında daha genç yaş grubunda idi (9).

Olgular 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri olarak iki grupta cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde kadınların %57,5'i, erkeklerin %72'si 45 yaş ve üzeri saptandı. Erkek ve kadın olgular yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında kadınların daha fazla 45 yaş altında olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). SEER 1988-2007 verilerinin incelendiği çalışmada ≥ 45 yaş hasta oranı kadın olgularda %49,7, erkekler olgularda %61,2 olarak belirtilmiştir (97). Çalışmamızda cinsiyetlerin yaş grup dağılımı literatür ile uyumlu bulundu.

Olguların % 80,1'i (2201/2748) kadın, %19,9'u (547/2748) erkek cinsiyetindeydi. Kadın olgu oranı erkek cinsiyetten 5 kattan fazla saptandı. Kitahara ve Sosa'nın derlemesinde tiroid kanserli olguların %77'si kadın cinsiyetinde, %23'ü erkek cinsiyetinde olarak saptanmıştır (1). Ferlay ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verileri ile tüm dünyadaki kanser insidansları ile ilgili derlemelerinde tiroid kanserli 298000 yeni olguda kadın cinsiyette erkeklerden 3 kat fazla saptanmıştır (14). Lim, Devesa ve arkadaşlarının 1974-2013 yılları arasında ABD'de 77276 olgunun olduğu araştırmada olguların %75'i (58213 kişi) kadın cinsiyette saptandı (2). 2018 yılında Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS)

verilerine göre Siegel ve arkadaşlarının derlemesinde 53990 olguda %25'i (13090 kişi) erkek cinsiyet, %75'i (40900) kadın cinsiyetti (16). Türkiye'de Adile ve arkadaşları tarafından Elazığ ilinde Ocak 2011 ile Temmuz 2015 yılları arasında tiroid kanseri tanısı alan 668 olgunun %76,3'ü (510 kişi) kadın cinsiyet, %23,7'si (158 kişi) erkek cinsiyette saptandı (12). Endemik iyot eksikliği bölgesi olan Thailand'da Susanna ve arkadaşları tarafından 1990-2009 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada olguların %79,6'sı (2189/2749) kadın cinsiyette saptanmıştır (9). Tiroid kanser tanılı olgularımızın cinsiyet dağılımında kadın olgu sayısı fazla olması literatür ile uyumluluk gösterdi (15).

Çalışmamızda tiroid kanseri tanı grupları cinsiyet oranlarına göre karşılaştırıldı. Tüm alt gruplarda kadın olgu sayısı fazla saptandı. Olgu sayıları yeterli olan PTK, FTK, MTK ve ATK olguları cinsiyet gruplarına göre karşılaştırıldığında erkek olgu oranının MTK ve ATK gruplarında PTK ve FTK gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). PTK tanı olgularının %80,8'i (2078/2571) kadın, %19,2'si (493/2571) erkek cinsiyetindeydi. FTK'de %74,2'si (72/97) kadın, %25,8'i (25/97) erkek cinsiyetindeydi. MTK'de %57,7'si (26/45) kadın, %42,3'ü (19/45) erkek cinsiyetindeydi. ATK'de %62,5'i (10/16) kadın, %37,5'i (6/16) erkek cinsiyetinde saptandı. Guo ve Wang'ın 13 makaleyi incelediği literatür taramasına göre PTK tanılı olguların %80'i (5402/6761) kadın, %20'si (1359/6761) erkek cinsiyetindeydi (98). Susana ve arkadaşları tarafından endemik iyot eksikliği bölgesinde 1990-2009 yılları arasında yapılan retrospektif araştırmada PTK tanılı olguların %81,4'ü (1344/1652) kadın, %18,6'sı (308/1652) erkek cinsiyetinde, FTK'de kadın cinsiyet %81 (513/633), erkek cinsiyet %19 (120/633) ,MTK veya ATK tanılı olgularda kadın cinsiyet %62,8 (93/148), erkek cinsiyet %37,2 (55/148) olduğu görüldü (9). Makazlieva ve arkadaşları tarafından Makedonya'da endemik iyot eksikliği bölgesinde iyot proflaksisi sonrası 1999-2010 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada 204 olgu değerlendirildi. Tanı grupları cinsiyet oranlarına göre değerlendirildiğinde; kadın erkek oranı PTK ve MTK'de 3/1, ATK'de 4/1 ve FTK 'de 3,3/1 olarak gözlemlendi (96). Literatür ile karşılaştırdığımızda, çalışmamızda tanı gruplarında kadın cinsiyetin fazla olması literatür ile uyumluydu. Ayrıca MTK ve ATK'de erkek cinsiyet oranının artması da literatür ile uyumlu idi (99).

Olgular tanı gruplarına göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; PTK 48,1±12,5, FTK 48,2±14, MTK 50±15,2, ATK 70,9±13,6, HHK 51,4±13,4, Miks tip TK 40,9±8,8, Az diferansiye TK grubunda 34 yaş olarak saptanmıştır. Çalışmamızda en yüksek yaş ortalamasına sahip ATK olgularının %56,3'ü (9 kişi) 70 yaş ve üstü grubunda saptanmıştır. Kweon ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde PTK olgularının ortalama yaşı 47,9, PTK tanısı dışındaki olguların yaş ortalaması 54,2 olarak gözlemlendi (93). Makazlieva ve arkadaşları tarafından endemik iyot eksikliği bölgesinde tanı gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; PTK 43±14,7, FTK 51,8±16,6, MTK 47,5±18,9 ve ATK 67±8,3 saptandı (96). Çalışmamızda olgu sayıları yeterli olan PTK, FTK, MTK ve ATK yaş ortalamaları karşılaştırıldığında PTK olgularının daha genç yaşta, ATK olgularının ileri yaşta saptanması literatür ile uyumlu izlendi.

DTK tanı gruplarından olgu sayısı yeterli olan PTK ve FTK; 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri tanı grubu olgu sayıları karşılaştırıldı. PTK 2571 olgusunun %60,4'ü, FTK 97 olgusunun %56,7'si 45 yaş ve üzeri saptandı. İki grup karşılaştırıldığında yaş dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,460). Sakafu ve arkadaşlarının endemik iyot eksikliği olan Tanzaya'da yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada PTK, 45 yaş altı hastalarda en sık tip olarak gözlemlendi (10). Victor ve arkadaşlarının 5 yıllık retrospektif çalışmasında 33088 DTK tanılı olgu karşılaştırıldı. 30504 PTK tanılı olgunun %49'u, 2584 FTK tanılı olgunun %55'i ≥45 yaş üstü gözlemlendi (100). Çalışmamızda PTK 45 yaş ve üzeri olgu %60,4 olup literatüre göre daha yüksektir, FTK tanılı olguların yaş dağılımı literatür ile uyumlu bulundu.

DTK alt grubu olan PTK ve FTK cinsiyet oranları karşılaştırıldığında; her iki tanı grubunda kadın cinsiyet baskın saptandı. PTK'de %80,8 (2078 kişi), FTK'de %74,2 (72 kişi) kadın cinsiyette gözlemlendi. Cinsiyetlerin PTK ve FTK'de dağılımlarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,107). DTK olgularında kadın cinsiyet fazla olması literatür ile uyumlu bulundu (5,8–10,96,98,101). PTK'nin her iki cinsiyette en yaygın tip olduğu gözlemlendi. Kadın olguların %94,4'ü (2078/2201), erkek olguların %90,1'i (493/547) PTK tanılı tespit edildi, literatür ile uyumlu gözlemlendi (5, 98, 99).

Çalışmamızda tanı anındaki tümör boyutu değerlendirilebilen 2689 olgu mevcut; tümör boyutu ≤ 1 cm olan olgu %46,6, 1-2 cm olanlar %27,4, >2 cm üstü olanlar %26 olarak gözlemlendi. Olguların tanı anında tümör boyutu en yüksek oranda ≤ 1 cm altında bulundu. ≤ 1 cm ve 1-2 cm boyutlarında tanı oranı en fazla PTK'de (%48,7, %27,9) bulundu. Davies ve arkadaşlarının 1975-2009 yılları arasında SEER verilerinden faydalanarak yaptıkları analizde tiroid kanser artışının büyük kısmı (%87), 2 cm veya daha küçük boyutta tümörlerin artışı ile açıklandı (15). Makazlieva ve arkadaşlarının yazdığı derlemede TK artışı PTK artışına atfedildi ve 2008-2009 yılları arasında olguların %39'u 1 cm altı saptandı (7). Çalışmamızda ekstratiroidal yayılımı olan (T4a ve T4b) tümör %80 (9/10) ile ATK 1. sırada, %41,6 (15/36) ile MTK 2. sırada tespit edildi. Ekstratiroidal yayılımı olan tümör oranı en az olan %2,2 (56 kişi) ile PTK olarak gözlemlendi. Literatür çalışmaları ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki T1a ve T1b olgu sayılarının fazlalığı ve PTK olgularının en fazla ≤ 2 cm boyutunda tanı alması literatür ile uyumlu bulundu (12, 15, 103–105).

PTK tümör boyutu cinsiyetlere göre karşılaştırıldı. Kadın olguların %50,3'ü (1032/2053), erkek olguların %42,1'i (206/489) papiller mikrokarsinom grubunda gözlemlendi. Kadın olguların T1a'da daha fazla tanı alması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). PTK tanılı olgular cinsiyet gruplarına göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kadın olguların PTK'nin her boyutunda erkek olgulardan yaş ortalamaları küçük saptandı, bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Mitro ve arkadaşlarının 1990-2009 yılları arasında endemik iyot eksikliği bölgesinde yaptığı çalışmada PTK tanılı olgularda kadınlar erkeklerden genç gözlemlendi (9). Enewold ve arkadaşlarının 1980-2005 yılları arasında yaptığı retrospektif araştırmada PMK tanısı genç kadınlarda daha fazla gözlemlendi (5). Makazlieva ve arkadaşlarının 1999-2010 yılları arasında yaptığı çalışmada PTK >2 cm üstü daha fazla erkek olgularda gözlemlendi (96). Guo ve Wang'ın metaanalizinde erkek cinsiyette tanı anında PTK daha fazla 2 cm'den büyük olarak gözlemlendi (98). PMK'in genç kadınlarda fazla gözlenmesi literatür çalışmaları ile uyumlu saptandı (2, 4, 7, 12, 103).

PMK grubu, 1 cm üstü PTK grubu ile karşılaştırıldı. LN tutulumu ($p < 0,001$) ve uzak metastaz ($p < 0,001$) PMK grubunda anlamlı düşük bulundu.

Çalışmamızda olguların lenf nodu tutulumu karşılaştırıldı. Lenf nodu tutulumu değerlendirilen 2664 olgunun %2,6'sı (68 kişi) N1a, %6'sı (161 kişi) N1b olarak değerlendirildi. Olguların %8,6'sında lenf nodu tutulumu gözlemlendi. Noone ve arkadaşlarının SEER 1975-2015 verilerini incelediği çalışmada tüm tiroid kanserlerinde lenf nodu tutulumu %27 saptandı (95). Çalışmamızda lenf nodu tutulum oranı literatüre göre daha düşüktü (2).

Tanı grupları lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildi. PTK'de %7,4 (184/2508), FTK'de %9,3 (8/86), MTK'de %56,1 (23/41), ATK'de %100 (10/10), HHK'de %28,6 (2/7), Miks tip TK'de %18,2 (2/11) lenf nodu tutulumu saptandı. Literatür incelendiğinde PTK LN tutulumu %31, %20-50, %70 olguda gözlenen çalışmalar tespit edildi, lenf nodu tutulum oranı literatüre göre daha düşüktü (2, 101, 104, 105).

Jin ve arkadaşlarının derlemesinde MTK'de LN tutulumu %70'den fazla olarak gözlemlendi (106). SEER 1998-2013 yılları veri tabanı kullanılan çalışmada 1466 metastazı olmayan MTK olgusunda %64 LN tutulumu saptandı (107). 45 MTK tanılı hastanın retrospektif incelendiği çalışmada %75,6 (34 kişi) LN tutulumu saptandı. Literatür ile karşılaştırdığımızda çalışmamızda MTK LN tutulum oranı düşüktü.

D'Avanzo ve arkadaşlarının 132 FTK tanılı olguyu retrospektif incelediği çalışmada %6 (8 kişi) LN tutulumu saptandı (8). SEER verilerininin 1980-2009 yılları arasında incelendiği çalışmada LN tutulumu değerlendirilebilen 6212 FTK tanılı olgunun %39,2'sinde bölgesel LN tutulumu olduğu bulundu (108). FTK nodal metastaz oranı literatür değerlendirildiğinde değişken gözlemlendi %3,6 ile %30 arasında çalışmalar mevcut. Çalışmamızda FTK nodal tutulum %9,3 gözlemlendi, literatür çalışmaları ile uyumlu olarak değerlendirildi (109).

Çalışmamızda 2670 olgu metastaz açısından değerlendirildi. 56 olguda (%2,1) metastaz saptandı. En fazla tanı anında metastazı oranı olan ATK grubuydu, %80 (12/15) metastaz vardı. MTK'de %22 (9/41), FTK'de %7,9 (7/89), PTK'de %1,1 (28/2506) metastaz gözlemlendi. TK metastaz oranı SEER 1975-2015 verileri ile yapılan çalışmada %4 gözlemlendi (95). Çalışmamızda TK metastaz oranı literatürden daha düşük oranda bulundu (2).

PTK tanılı 64602 olgu içeren çalışmada PTK metastaz oranı %3,2 bulundu (2). Marcos ve arkadaşlarının 1333 PTK olgulu retrospektif çalışmasında metastaz

%5,5 saptandı (101). Çalışmamızda PTK uzak organ metastaz oranı %1,1 ile literatür çalışmalarından daha düşük bulundu (108).

Aschebrook ve arkadaşlarının çalışmasında 6410 FTK olgusunun %7'sinde uzak organ metastazı gözlemlendi (108). D'Avanzo ve arkadaşlarının çalışmasında FTK metastaz oranı %9 belirtilmiştir (8) Çalışmamızda FTK metastaz oranı %7,9 olarak gözlemlendi, literatür ile uyumlu.

Literatür incelendiğinde MTK tanıli olgularda uzak metastaz %10-15 görüldü, çalışmamız literatür ile uyumlu gözlemlendi (110, 111).

ATK olgularının yapılan çalışmalarda olgu gruplarında %36-%75 metastaz olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda %80 metastazı mevcut ATK olgu grubu literatürden fazla bulundu (74, 103, 112, 113).

Çalışmamızda TK tanıli olguların büyük çoğunluğu, %80,1'i evre 1'de gözlemlendi. Olguların %9,8'i evre 2, %4'ü evre 3 ve %6,2'si evre 4'te saptandı. ABD'de SEER veri kaynakları kullanılarak yapılan çalışmada 77276 kişilik olgu grubunun %67,4'ü evre 1, %7,6'sı evre 2, %12'si evre 3, %8'i evre 4'te tanımlandı (2). Literatür çalışmalarında erken tanı ile evre 1 ve evre 2'de saptanan TK olgu sayısının artışından söz edilmekte, çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (15,102).

PTK tanıli olguların (2500 kişi) %82,6'sı evre 1, %9,4'ü evre 2'de tanı aldı. Lim ve arkadaşlarının 1974-2013 yılları arasında SEER-2009 verileri ile yaptığı retrospektif araştırmada evre 1 olguların %93,7'sini PTK oluşturduğu gözleniyor (2). Literatür çalışmalarında erken evrede başlıca tümör PTK olarak bildiriliyor. Çalışmamızda evre 1 olgularının %97'sini (2064/2127) PTK oluşturdu, bu yönü ile literatür ile uyumlu saptandı (5, 15, 19, 103, 104).

FTK tanıli olguların %50'si (43/86) evre 1, %20,9'u (18/86) evre 2, %10,5'i (9/86) evre 3 ve %18,6'sı evre 4'te saptandı. D'Avanzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FTK ve PTK karşılaştırıldığında, FTK'nin daha ileri evrede tanı aldığı bildiriliyor (8). Literatür tarandığında DTK'den FTK'nin PTK karsinomdan daha agresif olduğu bildiriliyor, iki grup karşılaştırıldığında FTK ileri evrelerde tanı oranı PTK'den fazla olması, literatür ile uyumlu bulundu (15).

MTK olgularının %60,5'i (23/38) evre 4, %39,5'i (15/38) evre 1 ve 2'de gözlemlendi. ATA 2015 MTK klavuzunda, MTK olgularının tanı anında ileri evrede

olduğu bildirilmektedir (62). Literatür çalışmalarında MTK tanı anında ileri evrede olup, çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (67, 69).

Çalışmamızda olguların tanı evrelerine göre cinsiyet grupları karşılaştırıldı. Kadın olguların (2121 kişi) %82,3'ü evre 1, %9,5'i evre 2, %3,4'ü evre 3 ve %4,9'u evre 4 saptandı. Erkek olguların (536 kişi) %71,3'ü evre 1, %11,2'si evre 2, %6,2'si evre 3 ve %11,4'ü evre 4 saptandı. Evre gruplarına göre olguların cinsiyetleri karşılaştırıldığında erkek grubunda kadınlara göre Evre 4 istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Literatür incelendiğinde Rahbari ve arkadaşlarının derlemesinde kadınların daha erken evrelerde, erkeklerin daha ileri evrede tanı aldığı belirtiliyor (99). 2001-2015 yılları arasında DTK olguların taramasında erkek cinsiyet; büyük tümör boyutu, multifokalite, LN metastazı, uzak metastaz, ileri evre ile ilişkili olduğu belirtildi (101). Erken evrelerde kadın cinsiyet oranı erkek cinsiyetten anlamlı derece yüksek iken, ileri evrelerde kadın, erkek oranı birbirine yaklaşmakta olup, çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (97, 108).

Olguların tanı evrelerini yaş gruplarına göre karşılaştırdık. Genç yaş grupları erken evrelerde (evre 1, evre 2) saptandı. 45 yaş altı grubunda olguların %93,8'ini (993 kişi) evre 1, %4,2'sini (44 kişi) evre 4 oluşturdu. 45 yaş ve üzeri grupta olguların %71'ini (1134 kişi) evre 1, %7,6'sını (140 kişi) evre 4 oluşturdu. 45 yaş altı olgularda evre 1 ve evre 2 diğer evreler ile karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0,001$). Meng ve arkadaşlarının SEER 1998 ve 2013 verileri kullanılarak yapılan çalışmada ≥ 45 yaş olgu grubunun daha ileri evrede olduğu belirtilmektedir (107). Çalışmamızda yaş gruplarının evrelerdeki oranları literatür ile uyumlu bulundu (114, 115).

Çalışmamızda olguların tanı yıllarına göre olgu sayıları karşılaştırıldı. 1993-2005 yılları arası olgu sayısı az olup, 8 yıllık süredeki TK tanı alanların oranı olguların %1,7'si (44 kişi) saptandı. 2006 yılında olgu oranı %0,4 (12 kişi) gözlemlendi. En yüksek olgu oranı 2012 ve 2013 yıllarında (%14,9-410 kişi ve %14,4-396 kişi) gözlemlendi. 2017 yılında olgu oranı olguların %8,1'i (222 kişi) gözlemlendi. Olguların dağılımı 2012 yılına kadar artışta olup, devamında olgu sayısının düşme eğiliminde olduğu görüldü. Çalışmamızda 2006 ile 2017 yılları olgu oranları karşılaştırıldığında 20 kat kadar bir artış görüldü. Olgu grubunda olgu sayısının pik yaptığı 2012 yılı ile 2006 yılı olgu sayısı karşılaştırıldığında 37 kat kadar bir artış gözlemlendi. Yıllık

insidans oranları karşılaştırıldığında 2012 yılına kadar artış trendi, 2013 ve 2014 yıllarında düşme ve devamında artış var. 2018 yılı 6 aylık yeni olgu tanımımız olduğundan değerlendirilemedi. Sakafu ve arkadaşlarının Tanzanya’da endemik bölgede yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada TK insidansı 2006-2016 yılları arasında artışta olduğu gözlemlendi (10). Makedonya’da 1999-2010 yılları arasında 204 TK tanılı olgu ile yapılan çalışmada yıllık insidans oranı en yüksek 2000 yılında bulundu (96). NCCN 1975-2015 verileri değerlendirildiğinde dünyada TK insidansı 2010 yılında pik yapmıştır (95). Zhang ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan SEER veri tabanına göre çalışmasında TK insidansının son 30 yılda %211 arttığı gözlemlendi (114). Yapılan çalışmalarda TK insidansının artışta olduğu gözlemlendi, bu yönü ile çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (1–3, 5, 9, 14–16, 93–95, 102, 104).

Yıllara göre olgu sayıları cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın olguların sayısı 2013 yılına kadar artışta olup, 2013 yılında pik yapmıştır, 322 kişi (%14,6). 2014-2016 yılları arasında olgu sayısı 219-237 arasında olup, 2017 yılında olgu sayısının düştüğü gözlemlendi. 2006 ile 2017 olgu sayıları karşılaştırıldığında kadın cinsiyette 15 kat artış gözlemlendi.

Erkek olgular da yıllara göre değerlendirildi. Erkeklerde yeni tanı 2012 yılına kadar artış trendinde olup, 2013-2017 yılları arasında 74 ile 57 arasında dalgalı seyir gösterdi. 2012 yılında tanı oranı pik yaptı, %18,6 (102 kişi). 2006 ile 2017 olgu sayıları karşılaştırıldığında erkek cinsiyette 50 kat artış gözlemlendi. Kweon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TK insidansı artışta olup; her 100 000 kişi için yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranları erkek cinsiyette 1996 yılında % 1,9’undan 2010 yılında %27’e arttığı, yaklaşık 15 kat artış olduğu tespit edilmiş. Kadın cinsiyette 1996 yılında %10,6’dan 2010 yılında %111,3’e arttığı, yaklaşık 10 kat artış tespit edilmiştir (93). 1975-2009 SEER verileri analizinde insidansın kadınlarda 3 kat, erkeklerde 2 kat artışta olduğu belirtilmiştir (15). Çalışmamızda erkek insidans oranı kadın insidans oranından fazla artış göstermiştir.

Çalışmamızda tanı grupları yıllara göre değerlendirildi. 1993-2018 yılları arasında PTK’nin diğer tiplerden fazla olduğu gözlemlendi. TK insidansının artışında PTK artışının etkisi en fazla gözlemlendi. PTK olgu sayısı en fazla 2012 yılında (394 kişi, %15,3) gözlemlendi. 2012 yılına kadar insidans artış, 2013-2018 yılları arasında

ise düşme gözlemlendi. Literatür incelediğinde TK insidansında artış PTK artışına atfedilmiştir, bu yönü ile çalışmamız literatür ile uyumludur (1–5, 9, 14, 15, 98, 101, 102, 104, 115).

Çalışmamızda FTK tanımlı olguların 2010 yılında (22 kişi, %22,7) pik yaptığı sonrasında azaldığı gözlemlendi. MTK olguları incelendiğinde 2012 yılında 7 kişi (%15,6) ile pik yaptığını gözledik, yıllara göre olgu sayıları dalgalı bir seyir gösterdi. ATK 2010 ve 2011 yıllarında 4'er kişi ile (%25) pik yaptı sonrasında yıllık olgu sayısı 1 veya 2 kişi saptandı. PTK ve FTK yıllara göre olgu sayıları karşılaştırıldığında PTK'nin FTK'ye oranının her yılda fazla olduğu görüldü ve literatür ile uyumlu bulundu (1–6, 8–10, 12, 96, 100, 114).

Çalışmamızdaki olguların tümör boyutu 2010 öncesi ve sonrası, ≤ 1 cm ve >1 cm olarak 2 grupta karşılaştırıldı. 1993-2010 yılları arası olguların %48,6'sı (223/459), 2010 sonrası olguların %46,2'si (1030/2229) tümör boyutu ≤ 1 cm saptandı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,353$). Literatür incelendiğinde ≤ 1 cm küçük tümör boyutlarının tanısında anlamlı bir artış olduğu bildiriliyor, çalışmamız bu yönü ile literatür ile uyumlu bulunmadı (5, 7, 15, 101, 102, 108, 115).

PTK alt varyantlarına göre değerlendirildi, 12 alt grup saptandı. Totalde alt varyant grubu belirlenen 1925 PTK olgusu mevcut. Olguların %52,4'ü (1009 kişi) folliküler varyant (FVPTK), %29,3'ü (564 kişi) klasik varyant (KPTK), %14,5'i (279 kişi) onkositik varyant, %3,8'i de (73 kişi) diğer 9 çeşit varyant saptandı. Berrak hücreli varyant hariç tüm tiplerde kadın cinsiyet olgu sayısı fazla saptandı. Berrak hücreli varyantta erkek olgu %53,8 (7 kişi) ile yüksek bulundu. Sastre Marcos ve arkadaşlarının 2001-2015 yılları arasında 7 hastanenin olguları ile yaptığı çalışmada, 1333 PTK olgusu alt gruplarına göre değerlendirildi. KPTK %41,3, PMK %34,4, FVPTK %10,1 gözlemlendi (101). Shi ve arkadaşlarının 6282 PTK tanımlı olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada, KPTK %74,8, FVPTK %17,9, TCPTK %3,8, diğer varyant tipler %3,4 bulundu (116). Zhang ve arkadaşlarının Ulusal Kanser Enstitüsü SEER verileri kullanarak 68337 olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada 68337 olgu incelendi. DTK 3 alt gruba bölündü KPTK, FVPTK ve FTK. Olguların %63,5'i KPTK, %31,4'ü FVPTK ve %5,1'i FTK bulundu (114). Literatürde KPTK baskın tip

iken çalışmamızda FVPTK baskın bulundu, literatürden farklı bulundu (49, 117, 118).

Olgu sayıları yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPTK ve diğer PTK alt varyant grupları tümör boyutuna göre karşılaştırıldı, FVPTK ve KPTK diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla ≤ 1 cm altında gözlendi ($p<0,001$). Shi ve arkadaşlarının çalışmasında KPTK, FVPTK ve TCPTK, ≥ 1 cm olgu oranları karşılaştırıldı ve TCPTK’de %92,9 ile KPTK (%75,5) ve FVPTK’den (%89,6) fazla gözlendi (116). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında KPTK ve FVPTK tümör boyutları karşılaştırıldı, ≤ 1 cm tümör boyutu KPTK’de %39,7, FVPTK’de %38,0 gözlendi (114). Çalışmamız FVPTK ve KPTK’un diğer gruplara göre daha fazla ≤ 1 cm altında olması ile literatür ile uyumlu, ancak FVPTK’un daha fazla ≤ 1 cm altında olması ile uyumlu bulunmadı.

PTK varyant gruplarını lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırdık. En fazla lenf tutulum oranı %25 ile (3/12) TCPTK’de gözlendi. Olgu sayıları yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPK, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında %13,3 ile (74/555) KPTK en fazla, %4,0 ile (40/989) FVPTK en az oranda gözlendi. KPTK lenf nodu tutulum oranı anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,001$).

Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KPTK, FVPTK, TCPTK ve diğer varyant grupları LN tutulumuna göre karşılaştırıldı. LN tutulumu KPTK olgularının %40,6’sında (1347/3315), FVPTK olgularının %21,1’inde (209/992), TCPTK olgularının %51,6’sında (116/225) görüldü (116). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında KPTK ve FVPTK değerlendirilmiş. KPTK’de %27,6, FVPTK’de %12,1 LN tutulumu gözlendi (114). Çalışmamızda TCPTK ve KPTK LN tutulum oranları en fazla saptandı ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü (49, 117).

PTK alt varyant gruplarının metastaz oranlarını karşılaştırdık. FVPTK, KPTK, OVPTK ve TCPTK alt tiplerinde metastaz olduğu gözlendi. En yüksek metastaz oranı TCPTK’de saptandı, %8,3 (1/12). İkinci sırada %1,5 (4/274) ile OVPTK, üçüncü sırada %1,3 (13/990) ile FVPTK ve en son sırada %0,4 ile KPTK gözlendi. Shi ve arkadaşlarının araştırmasında TCPTK %12,2 oran ile birinci sırada, FVPTK %6,5 oran ile ikinci sırada ve %5,1 oran ile KPTK üçüncü sırada gözlendi (116). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında KPTK, FVPTK karşılaştırıldığında FVPTK oranı yüksek gözlenmiştir (114) Çalışmamız ile karşılaştırıldığında metastaz

oranları daha az olmak ile beraber TCPTK'nın en sık tip ve KPTK'nın FVPTK ve TCPTK ile kıyasla en az metastaz oranı olması uyumlu görüldü. Literatürde en sık gözlenen FVPTK ve KPTK metastaz açısından karşılaştıran çalışmalarda FVPTK'de metastaz daha fazla gözlemlendi, bu yönümüz ile çalışmamız literatür ile uyumlu bulundu (49, 114, 117).

PTK alt varyant gruplarını evrelerine göre karşılaştırdık. Tüm varyant tipleri en sık evre 1'de gözlemlendi. Evre 1'de olgu oranı en fazla olan grup %83,0 ile KPTK bulundu. Evre 4'te olgu oranı en fazla solid varyant PTK (%18,2- 2/11) ve TCPTK (%16,6- 2/12) bulundu. Shi ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında evre 1'de en sık KPTK, evre 4'te en sık TCPTK bulunması ile çalışmamız uyumlu bulundu (116).

PTK alt varyant grupları cinsiyet dağılımına göre incelendi. TCPTK (%25) ve berrak hücreli (%53,8) varyantlarda erkek olgu oranı diğer alt gruplara göre fazla gözlemlendi.

FTK minimal invaziv tip ve yaygın invaziv tip olarak 2 grupta değerlendirildi. FTK tanısı almış 97 olgudan 82'sinin invazyon derecesi belli olup; %76,8'i (63 kişi) minimal invaziv FTK (MİFTK), %23,2'si (19 kişi) yaygın invaziv FTK (YİFTK) saptandı. D'Avanzo ve arkadaşlarının çalışmasında MİFTK oranı YİFTK'den yüksek belirtilmiştir (8). Hirokawa ve arkadaşlarının 1983-2004 yılları arasında FTK tanısı alan 249 hastanın incelemesinde, olguların %20,5'i (51 kişi) YİFTK, %79,5'i (198 kişi) MİFTK gözlemlendi (119). Asari'nin 1963-2006 yıllarını içeren analizde, MİFTK %61,4, YİFTK %38,6 saptanmıştır (120). Çalışmamız literatür ile benzer gözlenmiştir.

FTK tipleri LN tutulumuna göre karşılaştırıldı. LN tutulumu MİFTK'de %4,3 (3/69), YİFTK'de %17,6 (3/17) görüldü. LN tutulumu açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,089$). Hirokawa ve arkadaşlarının 1983-2004 yılları arasındaki çalışmasında LN tutulumu YİFTK'de %9,8, MİFTK'de %2,0 olarak gözlenmiştir (119). Asari ve arkadaşlarının araştırmasında YİFTK olgularında LN tutulumu anlamlı fazla gözlemlendi ($p=0,0001$) (120). Çalışmamız YİFTK'de daha fazla LN tutulumu olması ile literatür ile uyumlu gözlemlendi.

FTK tipleri metastaz oranlarına göre karşılaştırıldı. Metastaz oranı YİFTK'de %11,8 (2/17) gözlemlendi, MİFTK'de metastaz görülmedi. YİFTK'de metastaz oranı MİFTK'den anlamlı fazla saptandı ($p=0,037$). Hirokawa ve arkadaşlarının 1983-2004 yılları arasındaki çalışmasında YİFTK'de metastaz oranı yüksek belirtilmiştir (119). Asari ve arkadaşlarının araştırmasında FTK metastaz oranları MİFTK'de %31,6, YİFTK'de %68,4 olarak saptanmıştır (120). Çalışmamız YİFTK'de uzak metastazın fazla olması ile literatür ile uyumlu gözlemlendi, ancak metastaz oranımız literatürden düşük saptandı.

FTK tiplerinin evrelerine göre oranları karşılaştırıldı. Her iki tipin olgu sayıları en fazla evre 1'de gözlemlendi. YİFTK olgularının %31,3'ü, MİFTK olgularının %7,4'ü evre 4'te gözlemlendi.

FTK tipleri cinsiyetlerin dağılımına göre karşılaştırıldı. YİFTK'de erkek olguların %39,1'i (9/23), kadın olguların %15,9'u (11/58) gözlemlendi. İki grup karşılaştırıldığında erkek olguların oranı YİFTK'de anlamlı fazla bulundu ($p=0,041$). Hirokawa ve arkadaşlarının çalışmasında her iki alt grupta kadın olgu oranı fazla bulundu ancak anlamlı kabul edilmedi (119). 1963-2006 yılları arasında Asari ve arkadaşlarının 207 FTK hastası ile yaptığı çalışmada cinsiyetlerin FTK alt tiplerine göre dağılımında farklılık gözlemlenmedi ($p=0,75$) (120). Çalışmamızda cinsiyetlerin alt tiplere göre dağılımı literatür ile uyumlu gözlemlenmedi.

FTK tipleri < 45 yaş ve ≥ 45 yaş olarak iki grupta karşılaştırıldı. Her iki grupta MİFTK olgu sayısı daha fazla gözlemlendi. < 45 yaş grubunda olguların %77,3'ü (34/44), ≥ 45 yaş grubunda olguların %79,2'si (38/48) MİFTK'de gözlemlendi. İki grup arasında yaş gruplarının tümör tiplerine göre dağılımında fark bulunmadı ($p=1,000$). Hirokawa ve arkadaşlarının araştırmasında her iki cinsiyetin karşılaştırılmasında yaş farkı gözlemlenmedi (119). Asari ve arkadaşlarının 207 FTK hastası ile yaptığı çalışmada 45 yaş üstü olgular anlamlı derecede YİFTK'de fazla gözlemlendi ($p<0,0001$) (120). Çalışmamızın yaş gruplarına göre literatür ile uyumlu olduğu ve olmadığı çalışmalar mevcuttur.

DTK tanılı 2575 olgunun %72,1'ine RAİ ablasyon tedavisi uygulandı. DTK alt grupları olan PTK ve FTK tanılı olgular ameliyat sonrası RAİ ablasyon tedavisi açısından karşılaştırıldı. PTK olgularının %71,2'si (1768/2484), FTK olgularının %96,7'si (88/91) RAİ ablasyon tedavisi aldığı gözlemlendi. FTK olgularının RAİ

ablasyon alım oranı istatistiksel olarak PTK olgularından fazla tespit edildi ($p<0,001$). Sastre Marcos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1434 DTK tanı hastanın %84'üne RAİ tedavisi verildi (101). Shi ve arkadaşları PTK tanı 2407 hastanın %79,6'sına RAİ tedavisi verildiği görüldü (116). Hirsch ve arkadaşlarının çalışmasında DTK olgularının %96,4'üne (133/138) RAİ tedavisi verildi (109). Zhang ve arkadaşlarının 68337 DTK tanı olgunun incelemesinde, PTK olgularının %54,8'ine, FTK olgularının %64,9'una RAİ tedavisi verildi (114). Literatür ile karşılaştığımızda RAİ tedavi oranımız FTK'de PTK'ye oranla fazla olması ile uyumlu bulundu.

RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanı 2642 olgu cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında, kadın olguların %70,9'unda, erkek olguların %71'sinde RAİ öyküsü saptandı. Cinsiyet gruplarına göre kadın ve erkeklerde RAİ öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,898$). Zhang ve arkadaşlarının 68337 DTK tanı olgunun incelemesinde kadın olguların %53,7'sine, erkek olguların %61,1'ine RAİ tedavisi verildi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (114). Çalışmamızda cinsiyet karşılaştırması açısından literatüre göre daha yüksek oranda RAİ tedavisi alan olgu mevcut olduğu gözlemlendi. Her iki cinsiyette de oranlar yüksek bulundu (121, 122).

RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanı 2642 olgu 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. 45 yaş altı RAİ alımı %73,8 (778/1054), 45 yaş ve üzeri RAİ alımı %69 (1096/1588) saptandı. İki grup karşılaştırıldığında 45 yaş altı TK tanısı alan olgularda post operatif RAİ alımı istatistiksel olarak anlamlı fazla saptanmıştır ($p=0,008$). Tang ve arkadaşlarının Ulusal Kanser Enstitüsü SEER veri tabanının kullanarak yaptığı çalışmada PTK tanı olgularda, <45 yaş RAİ alımı %45,7 (10534/ 17612), ≥ 45 yaş RAİ alımı %54,3 (12531/23675) gözlemlendi (121). Sun ve arkadaşlarının çalışmasında RAİ tedavisi genç yaş grubunda daha fazla gözlemlendi (122).

DTK tanı olguların post operatif uyarılmış Tg değeri ile RAİ tedavi alımlarını karşılaştırıldı. Tg değeri 1,15-50 ng/ml ve ≥ 50 ng/ml değerinde olan olguların Tg değerleri normal aralıkta olan hastalara göre anlamlı oranda fazla RAİ tedavisi aldığı saptandı ($p<0,001$). Orlov ve arkadaşlarının çalışmasında post operatif uyarılmış Tg değerleri 1 ng/ml olan olgulara RAİ tedavisi verilmediği,

uyarılmış Tg değeri >5 ng/ml olan olguların %100 ve uyarılmış Tg değeri 1-5 ng/ml olan olguların %20'sinin RAİ tedavisi aldığı belirtilmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumlu gözlendi (123).

DTK tanılı olgular alt tiplerine göre post operatif Tg değeri karşılaştırıldı. PTK olgularının %2,6'sında, FTK olguların %10,9'unda Tg değeri > 50 ng/ml bulundu. FTK olguların post operatif Tg değeri PTK olgularından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

DTK tanılı olgular post operatif Anti-Tg değerlerine göre gruplandırıldı. Post operatif Anti-Tg değeri tespit edilen 2489 kişi değerlendirildi. Olguların %11,1'inde Anti-Tg değeri yüksek gözlendi. Anti-Tg değeri yüksek olan olguların %88,4'ü kadın, %11,6'sı erkek saptandı. Anti-Tg antikor seviyesi yüksek kadın olgu sayısı erkek olgu sayısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Kadın olguların %12,3'ünde (245/1998), erkek olguların %6,5'inde (32/491) Anti-Tg yüksek gözlendi.

MTK tanılı olgular operasyon öncesi kalsitonin değerlerine göre karşılaştırıldı. Kalsitonin değeri 5 hastanın (%62,5) ≥ 500 pg/ml, 3 hastanın (%37,5) $\leq 11,5$ pg/ml saptandı. Serum KT değeri MTK şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak için kullanılmaktadır (110). Hahm ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında MTK tanılı 10 hastanın 5'inde serum KT düzeyi 100 pg/ml üzerinde saptandı. Geriye kalan 5 hastada orta derecede bazal KT seviyesinde yükselme (12-86 pg/ml) vardı (124).

KT seviyesi ≥ 500 pg/ml olan olguların %80'inde (4/5) LN tutulumu gözlendi, KT seviyesi $\leq 11,5$ pg/ml olan 2 hastada LN tutulumu gözlenmedi. İki grup arasında LN tutulumu açısından olgu sayısı az olduğundan anlamlı bir değerlendirme yapılamadı. Ball'ın derlemesinde KT değerinin LN tutulumu olan olgularda 10-40 pg/ml aralığında saptandığından bahsedilmektedir (125).

Metastaz durumu açısından iki grup karşılaştırıldığında ≥ 500 pg/ml değeri olan grubun %60'ında (3/5) saptandı. Olgu sayısı az olduğundan anlamlı bir değerlendirme yapılamadı. Literatürde 150 pg/ml KT seviyelerinde LN tutulumu yok ise metastaz düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (126). Literatür incelendiğinde nodal metastaz 10 ila 40 pg/mL (normal aralık; <10 pg/mL) bazal KT düzeylerinde gözlendi. KT düzeyleri 150 ila 400 pg/mL olan hastalarda uzak

metastaz ve ekstratiroidal büyüme ortaya çıkmaya başladığı gözlemlendi (125). Çalışmamızda ≥ 500 pg/ml bazal KT değerlerinde LN ve uzak metastaz saptanması literatür ile uyumlu bulundu (127).

MTK olguları operasyon sonrası kalsitonin değerlerine göre karşılaştırıldı. Evre 1 olan olguların %57,1'i (8/14) $KT \leq 11,5$ pg/ml, Evre 2 olan olguların %80'i (4/5) $KT \geq 500$ pg/ml, Evre 3 olan olguların tamamı (3/3) $KT \geq 500$ pg/ml, Evre 4 olan olguların tamamı (8/8) $KT \geq 500$ pg/ml bulundu.

LN tutuluna göre olgular karşılaştırıldı. LN tutulumu olmayan olgular en fazla $KT \leq 11,5$ pg/ml (%81,3) değerinde gözlemlendi. LN tutulumu olan olguların en fazla $KT \geq 500$ pg/ml (%56,2) değerine sahip olduğu gözlemlendi. Metastaz varlığına göre olgular karşılaştırıldı. Metastaz saptanmayan olguların %62,5'i (15/24) $KT \leq 11,5$ pg/ml değerinde gözlemlendi. Metastaz saptanan olguların %62,5'i (5/8) $KT \geq 500$ pg/ml değerine sahip olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak olgu sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. İleri evre, LN tutulumu ve metastaz saptanan MTK'de KT seviyesi tümör yükü ile doğru orantılı postoperatif yüksek düzeyde gözlemlendi, literatür ile uyumlu bulundu (124–128).

Sonuç olarak endemik iyot eksikliği olan Trabzon ilimizde 2748 tiroid kanser tanısı almış olgu değerlendirildi. %93,6'sı (2571 kişi) PTK, %3,5'i (97 kişi) FTK, %1,6'sı (45 kişi) MTK, %0,6'sı (16 kişi) ATK ve %0,7'si (19 kişi) diğer kanser türlerinde gözlemlendi. PTK %93,6 (2571 kişi) ile en yüksek orana sahipti.

6. SONUÇLAR

1. Tiroid kanseri tanısı almış 2748 olgu histopatolojik tanı grubuna göre incelendi. Olguların %93,6'sı (2571 kişi) PTK, %3,5'i (97 kişi) FTK, %1,6'sı (45 kişi) MTK, %0,6'sı (16 kişi) ATK ve %0,7'si (19 kişi) diğer kanser türlerinde gözlemlendi.
2. TK tanılı olguların % 80,1'i (2201/2748) kadın, %19,9'u (547/2748) erkek cinsiyetindeydi. Kadın olgu oranı erkek cinsiyetten 5 kattan fazla saptandı.
3. Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşı $48,1 \pm 12,5$ saptandı. Kadın olguların yaş ortalaması $47,5 \pm 12,8$, erkek olguların ortalama yaşı $51,3 \pm 11,9$ bulundu. TK tanılı olgularda kadın olgular erkeklere göre anlamlı oranda genç yaşta gözlemlendi.
4. Çalışmamızda yaş dağılımına göre olgular gruplandırıldı. Olguların %6,8'i 18-29 yaş, %19,2'si 30-39 yaş, %27,1'i 40-49 yaş, %27,2'si 50-59 yaş, %15'i 60-69 yaş, %4,5'i 70 yaş ve üzeri gruplarında gözlemlendi.
5. TK tanılı olguların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı karşılaştırıldığında kadın olgular 18-49 yaş aralık gruplarında, erkek olgular 50 ve üzeri yaş gruplarında fazla gözlemlendi. Erkek olguların kadınlara göre anlamlı derecede daha ileri yaş gruplarında tanı aldığı gözlemlendi.
6. Olgular 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri olarak iki grupta cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde kadınların %57,5'i, erkeklerin %72'si 45 yaş ve üzeri saptandı. Kadın olguların anlamlı derecede erkeklere göre 45 yaş altı daha fazla tanı aldığı gözlemlendi.
7. Çalışmamızda tiroid kanseri tanı grupları cinsiyet oranlarına göre karşılaştırıldı. Tüm alt gruplarda kadın olgu sayısı fazla saptandı. Olgu sayıları yeterli olan PTK, FTK, MTK ve ATK olguları cinsiyet gruplarına göre karşılaştırıldığında erkek olgu oranının MTK (%42,2) ve ATK (%37,5) gruplarında PTK (%19,2) ve FTK (%25,8) gruplarından anlamlı yüksek olduğu saptandı.
8. Çalışmamızda tiroid kanseri tanı grupları yaş oranlarına göre karşılaştırıldı. Olgu sayıları yeterli olan PTK, FTK, MTK ve ATK

olguları yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında PTK (48,1±12,5) ve FTK (48,2±14,3) daha genç yaş gruplarında, MTK (50,0±15,2) ve ATK (70,9±11,3) daha ileri yaş gruplarında olduğu belirlendi.

9. PTK genç yaş ve kadınlarda daha sık gözlemlendi.
10. ATK ileri yaş ve erkeklerde daha sık olduğu saptandı.
11. DTK alt tanı gruplarından PTK ve FTK; 45 yaş altı ve üstü grup dağılımlarına göre karşılaştırıldığında her iki grup 45 yaş ve üzerinde daha fazla gözlemlendi (PTK %60,4'ü, FTK %56,7'si). İki tanı grubunun yaş dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı.
12. DTK alt tanı gruplarından PTK ve FTK cinsiyet oranları karşılaştırıldığında; her iki tanı grubunda kadın cinsiyet baskın saptandı. PTK'de %80,8 (2078 kişi), FTK'de %74,2 (72 kişi) kadın cinsiyette gözlemlendi. Her iki grubun cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
13. TK tanıli olgular tanı anındaki tümör boyutu değerlendirildiğinde; tümör boyutu ≤ 1 cm olan olgu %46,6, 1-2 cm olanlar %27,4, > 2 cm üstü olanlar %26 olarak gözlemlendi. Olguların tanı anında tümör boyutu en yüksek oranda ≤ 1 cm altında bulundu.
14. ≤ 1 cm ve 1-2 cm boyutlarında tanı oranı en fazla PTK'de (%48,7, %27,9) bulundu.
15. PTK tümör boyutu cinsiyetlere göre karşılaştırıldı. Kadın olguların %50,3'ü (1032/2053), erkek olguların %42,1'i (206/489) papiller mikrokarsinom grubunda gözlemlendi. PTK tanıli kadın olguların T1a'da tanı alması anlamlı derecede fazla bulundu.
16. PTK tanıli olgular cinsiyet gruplarına göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında kadın olgular PTK her boyutunda erkek olgulardan yaş ortalamaları küçük saptandı, bu karşılaştırma anlamlı farklı bulundu.
17. PMK grubu, 1 cm üstü PTK grubu ile karşılaştırıldı. LN tutulumu ve uzak metastaz PMK grubunda anlamlı düşük bulundu.
18. TK tanıli olguların %8,6'sında (229/2664) LN tutulumu gözlemlendi.
19. Tanı grupları lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildi. PTK'de %7,4 (184/2508), FTK'de %9,3 (8/86), MTK'de %56,1 (23/41), ATK'de %100

(10/10), HHK'de %28,6 (2/7), Miks tip TK'de %18,2 (2/11) lenf nodu tutulumu gözlemlendi.

20. Çalışmamızda 2670 olgu metastaz açısından değerlendirildi. 56 olguda (%2,1) metastaz saptandı. En fazla tanı anında metastazı oranı olan ATK grubuydu, %80 (12/15) metastaz vardı. MTK'de %22 (9/41), FTK'de %7,9 (7/89), PTK'de %1,1 (28/2506) metastaz gözlemlendi.
21. Çalışmamızda TK tanılı olgular en fazla %80,1 ile evre 1'de gözlemlendi. Olguların %9,8'i evre 2, %4'ü evre 3 ve %6,2'si evre 4'te saptandı.
22. PTK tanılı olguların (2500 kişi) %82,6'sı evre 1, %9,4'ü evre 2'de tanı aldı.
23. FTK tanılı olguların %50'si (43/86) evre 1, %20,9'u (18/86) evre 2, %10,5'i (9/86) evre 3 ve %18,6'sı evre 4'te saptandı.
24. MTK olgularının %60,5'i (23/38) evre 4, %39,5'i (15/38) evre 1 ve 2'de gözlemlendi.
25. Çalışmamızda olguların tanı evrelerine göre cinsiyet grupları karşılaştırıldı. Kadın olguların (2121 kişi) %82,3'ü evre 1, %9,5'i evre 2, %3,4'ü evre 3 ve %4,9'u evre 4 saptandı. Erkek olguların (536 kişi) %71,3'ü evre 1, %11,2'si evre 2, %6,2'si evre 3 ve %11,4'ü evre 4 saptandı. Evre gruplarına göre olguların cinsiyetleri karşılaştırıldığında erkek grubunda kadınlara göre Evre 4 anlamlı derecede fazla gözlemlendi.
26. 45 yaş altı grup erken evrelerde (evre 1, evre 2) anlamlı derecede fazla saptandı. 45 yaş altı grubunda olguların %93,8'ini (993 kişi) evre 1, %4,2'sini (44 kişi) evre 4 oluşturdu. 45 yaş ve üzeri grupta olguların %71'ini (1134 kişi) evre 1, %7,6'sını (140 kişi) evre 4 oluşturdu.
27. Çalışmamızda olguların tanı yıllarına göre olgu sayıları karşılaştırıldı. 1993-2005 yılları arası olgu sayısı az olup, 8 yıllık süredeki TK tanı alanların oranı olguların %1,7'si (44 kişi) saptandı. 2006 yılında olgu oranı %0,4 (12 kişi) gözlemlendi. En yüksek olgu oranı 2012 ve 2013 yıllarında (%14,9-410 kişi ve %14,4-396 kişi) gözlemlendi. 2017 yılında olgu oranı olguların %8,1'i (222 kişi) olarak gözlemlendi.
28. Olguların dağılımı 2012 yılına kadar artışta olup, devamında olgu sayısı düşme eğiliminde olduğu görüldü. Çalışmamızda 2006 ile 2017 yılları

olgu oranları karşılaştırıldığında 20 kat kadar bir artış görüldü. Olgu grubunda olgu sayısının pik yaptığı 2012 yılı ile 2006 yılı olgu sayısı karşılaştırıldığında 37 kat kadar bir artış gözlemlendi. Yıllık insidans oranları karşılaştırıldığında 2012 yılına kadar artış trendi, 2013 ve 2014 yıllarında düşme ve devamında artış var.

29. Yıllara göre olgu sayıları cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın olguların sayısı 2013 yılına kadar artışta olup, 2013 yılında pik yapmıştır, 322 kişi (%14,6). 2006 ile 2017 olgu sayıları karşılaştırıldığında kadın cinsiyette 15 kat artış gözlemlendi.
30. Erkek olgular da yıllara göre değerlendirildi. Erkek olgu yeni tanı olgu yıllık 2012 yılına kadar artış trendinde olup, 2012 yılında tanı oranı pik yaptı, %18,6 (102 kişi). 2006 ile 2017 olgu sayıları karşılaştırıldığında erkek cinsiyette 50 kat artış gözlemlendi.
31. Çalışmamızda tanı grupları yıllara göre değerlendirildi. 1993-2018 yılları arasında PTK'nin diğer tiplerden fazla olduğu gözlemlendi. TK insidansının artışında PTK artışının etkisi en fazla gözlemlendi. PTK olgu sayısı en fazla 2012 yılında (394 kişi, %15,3) gözlemlendi.
32. FTK tanılı olguların 2010 yılında (22 kişi, %22,7) pik yaptığı sonrasında azaldığı gözlemlendi.
33. MTK olguları incelendiğinde 2012 yılında 7 kişi (%15,6) ile pik yaptığını gözledik, yıllara göre olgu sayıları dalgalı bir seyir gösterdi.
34. ATK 2010 ve 2011 yıllarında 4'er kişi ile (%25) pik yaptı sonrasında yıllık olgu sayısı 1 veya 2 kişi saptandı.
35. Çalışmamızdaki olguların tümör boyutu 2010 öncesi ve sonrası, ≤ 1 cm ve > 1 cm olarak 2 grupta karşılaştırıldı. 1993-2010 yılları arası olguların %48,6'sı (223/459), 2010 sonrası olguların %46,2'si (1030/2229) tümör boyutu ≤ 1 cm saptandı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
36. PTK alt varyantlarına göre değerlendirildi, 12 alt grup saptandı. Totalde alt varyant grubu belirlenen 1925 PTK olgusu mevcuttu. Olguların %52,4'ü (1009 kişi) FVPTK, %29,3'ü (564 kişi) KPTK, %14,5'i (279

kişi) OVPTK, %3,8'i de (73 kişi) diğer 9 çeşit varyant grubunda gözlendi..

37. Olgu sayıları yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPTK ve diğer PTK alt varyant grupları tümör boyutuna göre karşılaştırıldı, FVPTK ve KPTK diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla ≤ 1 cm altında gözlendi.
38. PTK varyant gruplarını lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırıldı. En fazla lenf tutulum oranı %25 ile (3/12) TCPTK'de gözlendi. Olgu sayıları yeterli olan FVPTK, KPTK, OVPTK, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında %13,3 ile (74/555) KPTK'de en fazla, %4,0 ile (40/989) FVPTK'de en az oranda gözlendi. KPTK lenf nodu tutulum oranı anlamlı derecede fazla bulundu.
39. PTK alt varyant gruplarının metastaz oranlarını karşılaştırdık. FVPTK, KPTK, OVPTK ve TCPTK alt tiplerinde metastaz olduğu gözlendi. En yüksek metastaz oranı TCPTK'de saptandı, %8,3 (1/12). İkinci sırada %1,5 (4/274) ile OVPTK, üçüncü sırada %1,3 (13/990) ile FVPTK ve en son sırada %0,4 ile KPTK gözlendi.
40. PTK alt varyant gruplarını evrelerine göre karşılaştırdık. Tüm varyant tipleri en sık evre 1'inde gözlendi. Evre 1'de olgu oranı en fazla olan grup %83,0 ile KPTK bulundu. Evre 4'te olgu oranı en fazla solid varyant PTK (%18,2- 2/11) ve TCPTK'de (%16,6- 2/12) bulundu.
41. FTK minimal invaziv tip ve yaygın invaziv tip olarak 2 grupta değerlendirildi. FTK tanısı almış 97 olgudan 82'sinin invazyon derecesi belli olup; %76,8'i (63 kişi) minimal invaziv FTK (MİFTK), %23,2'si (19 kişi) yaygın invaziv FTK (YİFTK) saptandı.
42. FTK tipleri LN tutulumuna göre karşılaştırıldı. LN tutulumu MİFTK'de %4,3 (3/69), YİFTK'de %17,6 (3/17) görüldü. LN tutulumu açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi.
43. FTK tipleri metastaz oranlarına göre karşılaştırıldı. Metastaz oranı YİFTK'de %11,8 (2/17) gözlendi, MİFTK'de metastaz görülmedi. YİFTK'de metastaz oranı MİFTK'den anlamlı fazla saptandı.

44. FTK tiplerinin evrelerine göre oranları karşılaştırıldı. Her iki tipin olgu sayıları en fazla evre 1'de gözlemlendi. YİFTK olgularının %31,3'ü, MİFTK olgularının %7,4'ü evre 4'te gözlemlendi.
45. FTK tipleri cinsiyetlerin dağılımına göre karşılaştırıldı. YİFTK'de erkek olguların %39,1'i (9/23), kadın olguların %15,9'u (11/58) gözlemlendi. İki grup karşılaştırıldığında erkek olguların oranı YİFTK'de anlamlı fazla bulundu.
46. FTK tipleri < 45 yaş ve ≥45 yaş olarak iki grupta karşılaştırıldı. Her iki grupta MİFTK olgu sayısı daha fazla gözlemlendi. <45 yaş grubunda olguların %77,3'ü (34/44), ≥45 yaş grubunda olguların %79,2'si (38/48) MİFTK'de gözlemlendi. İki grup arasında yaş gruplarının tümör tiplerine göre dağılımında fark bulunmadı.
47. DTK tanılı 2575 olgunun %72,1'ine RAİ ablasyon tedavisi uygulandı. DTK alt grupları olan PTK ve FTK tanılı olgular ameliyat sonrası RAİ ablasyon tedavisi açısından karşılaştırıldı. PTK olgularının %71,2'sinin (1768/2484), FTK olgularının %96,7'sinin (88/91) RAİ ablasyon tedavisi aldığı gözlemlendi. FTK olgularının RAİ ablasyon alım oranının anlamlı derecede PTK olgularından fazla olduğu görüldü.
48. RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanılı 2642 olgu cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında, kadın olguların %70,9'unun, erkek olguların %71'inin RAİ tedavisi aldığı gözlemlendi. Cinsiyet gruplarına göre kadın ve erkeklerde RAİ öyküsü karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.
49. RAİ tedavisi alan veya almayan DTK tanılı 2642 olgu 45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldı. 45 yaş altı RAİ alımı %73,8 (778/1054), 45 yaş ve üzeri RAİ alımı %69 (1096/1588) saptandı. İki grup karşılaştırıldığında 45 yaş altı TK tanısı alan olgularda post operatif RAİ alımı anlamlı fazla gözlemlendi.
50. DTK tanılı olguların post operatif Tg değeri ile RAİ tedavi alımlarını karşılaştırıldı. Tg değeri 1,15-50 ng/ml ve ≥50 ng/ml değerinde olan olguların Tg değerleri normal aralıkta olan hastalara göre anlamlı oranda fazla RAİ tedavisi aldığı gözlemlendi.

51. DTK tanımlı olgular alt tiplerine göre post operatif Tg değerleri karşılaştırıldı. PTK olgularının %2,6'sında, FTK olguların %10,9'unda Tg değeri > 50 ng/ml bulundu. FTK olgularının post operatif Tg değeri PTK olgularından anlamlı derecede yüksek bulundu.
52. DTK tanımlı post operatif Anti-Tg değeri tespit edilen 2489 kişi değerlendirildi. Olguların %11,1'inde Anti-Tg değeri yüksek gözlemlendi. Anti-Tg değeri yüksek olan olguların %88,4'ü kadın, %11,6'sı erkek saptandı. Anti-Tg antikor seviyesi yüksek kadın olgu sayısı erkek olgu sayısından anlamlı fazla görüldü.
53. MTK tanımlı olgular operasyon öncesi kalsitonin değerlerine göre karşılaştırıldı. Kalsitonin değeri 5 hastanın (%62,5) ≥ 500 pg/ml, 3 hastanın (%37,5) $\leq 11,5$ pg/ml saptandı.
54. KT seviyesi ≥ 500 pg/ml olan olguların %80'inde (4/5) LN tutulumu gözlemlendi, KT seviyesi $\leq 11,5$ pg/ml olan 2 hastada LN tutulumu gözlemlenmedi.
55. Metastaz durumu açısından iki grup karşılaştırıldığında KT değeri ≥ 500 pg/ml olan grubun %60'ında (3/5) metastaz olduğu görüldü.
56. MTK olguları operasyon sonrası kalsitonin değerlerine göre evreleri karşılaştırıldı. Evre 1 olan olguların %57,1'i (8/14) KT $\leq 11,5$ pg/ml, Evre 2 olan olguların %80'i (4/5) KT ≥ 500 pg/ml, Evre 3 olan olguların tamamı (3/3) KT ≥ 500 pg/ml, Evre 4 olan olguların tamamı (8/8) KT ≥ 500 pg/ml bulundu.
57. Post operatif KT değerlerine göre MTK olguları değerlendirildi. LN tutulumu olmayan olgular en fazla KT $\leq 11,5$ pg/ml (581,3) değerinde gözlemlendi. LN tutulumu olan olguların en fazla KT ≥ 500 pg/ml (%56,2) değerine sahip olduğu gözlemlendi.
58. Metastaz varlığına göre olgular karşılaştırıldı. Metastaz saptanmayan olguların %62,5'i (15/24) KT $\leq 11,5$ pg/ml değerinde gözlemlendi. Metastaz saptanan olguların %62,5'i (5/8) KT ≥ 500 pg/ml değerine sahip olduğu gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016 Nov 15 [cited 2019 Apr 21];12(11):646–53. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.110>
2. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2019 Apr 22];317(13):1338–48. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.2719>
3. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Apr 22];24(5):332–6. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=01266029-201710000-00007>
4. Knobel M, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Apr 22];51(5):701–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891233>
5. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];18(3):784–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240234>
6. Kim HJ, Kim NK, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr* [Internet]. 2017 Apr 8 [cited 2019 Apr 22];56(3):965–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-015-1144-2>
7. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V. Etiopathogenesis of Differentiated Thyroid Carcinomas. Open access Maced J Med Sci [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2019 Apr 22];4(3):517–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27703585>
8. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2019 Apr 22];100(6):1123–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20081>
9. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Chitapanarux I, Srisukho S, et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990-2009. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Apr 22];43:92–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782116300881>

10. Sakafu LL, Mselle TF, Mwaiselage JD, Maunda KK, Eddin BS, Zafereo ME. Thyroid Cancer and Iodine Deficiency Status: A 10-Year Review at a Single Cancer Center in Tanzania. *OTO Open* [Internet]. 2018 Apr 22 [cited 2019 Apr 22];2(2):2473974X1877723. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480218>
11. Gürleyik E, Pehlivan M, Özaydın İ, Gökpınar İ, Kıvrak M. Historische Lautlehre des lateinischen, [Internet]. Vol. 8, *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi*. *Turkiye Klinikleri*; 2003 [cited 2019 Apr 22]. 124 p. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-iyot-eksikligine-bagli-endemik-guatr-bolgesinde-a-meliyat-edilen-noduler-guatr-olgularinda-dusuk-tiroid-kanseri-insidansi-30350.html>
12. Ferda Dağlı A, Artaş G, Üniversitesi F, Fakültesi T, Patoloji T, Dalı A. Elazığ İlindeki Tiroid Kanseri Sıklığı Ve Alt Tipleri: Beş Yıllık Deneyim [Internet]. Vol. 4, *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi Cilt*. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/448517>
13. Kocak M, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine* [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2019 Apr 22];47(1):290–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-013-0153-2>
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];136(5):E359-86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
15. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Apr 22];140(4):317–22. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoto.2014.1>
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Apr 22];68(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21442>
17. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms. *Endocrinol diabetes y Nutr* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Apr 22];65(3):133–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417302963>
18. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];13(3):184–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429735>

19. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and General Considerations of Thyroid Cancer [Internet]. Vol. 2, *Annals of Clinical Pathology*. 2015. *Ann Clin Pathol* 3(1): 1045. Available from: https://www.researchgate.net/publication/274836721_Classification_and_General_Considerations_of_Thyroid_Cancer
20. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 22];44(3):338–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28554832>
21. Zavitsanos P, Amdur RJ, Drew PA, Cusi K, Werning JW, Morris CG. Favorable Outcome of Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Treated With Total Thyroidectomy, Radioiodine, and Selective Use of External-Beam Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Apr 22];40(4):433–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730603>
22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Apr 22];26(1):1–133. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>
23. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* [Internet]. 1995 Mar [cited 2019 Apr 22];141(3):259–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7871153>
24. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2009 Feb 3 [cited 2019 Apr 22];20(1):75–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766448>
25. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan A Al, Lacroix L, Vathaire F de, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Apr 22];61(2):180–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225863>
26. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto’s Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Apr 22];23(2):142–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151083>

27. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 Apr 22];41(4):357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383219>
28. Jin S, Borkhuu O, Bao W, Yang Y-T. Signaling Pathways in Thyroid Cancer and Their Therapeutic Implications. *J Clin Med Res* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Apr 22];8(4):284–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985248>
29. Martin P, Schlumberger J. Papillary thyroid carcinoma [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PTC.pdf>
30. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Apr 22];22(6):395–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627675>
31. DÜREN Mete. Differansiye Tiroid Kanserlerinde Preoperatif Tanı Yöntemleri [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://www.meteduren.com/tiroid-kanseri-tani-yontemleri.html>
32. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1968 Sep [cited 2019 Apr 22];69(3):537–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5673172>
33. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2019 Apr 22];260(3):892–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.11110206>
34. Stanley Feld MD. Aace Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules [Internet]. 1996 [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/fde5/7b26cf623750a5c7f48aac7b16d2ea48defd.pdf>
35. Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *CMAJ* [Internet]. 2002 Sep 3 [cited 2019 Apr 23];167(5):491–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12240817>
36. Eedes CR, Wang HH. Cost-Effectiveness of Immediate Specimen Adequacy Assessment of Thyroid Fine-Needle Aspirations. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Apr 22];121(1):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750242>
37. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Jan 29 [cited 2019 Apr 22];338(5):297–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445411>

38. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* [Internet]. 1989 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];63(5):908–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2914297>
39. Papadakis MA, McPhee SJ RM. *Current medical diagnosis & treatment 2019: McGraw-Hill Medical New York: 2019. Thyroid Cancer. FIFTY-EIGH.* Maxine A. Papadakis, MD, Stephen J. McPhee, MD, Michael W. Rabow M, editor. Vol. FIFTY-EIGH, McGraw-Hill Education. Newyork: McGraw-Hill Education.; 2019. 1152 p.
40. Gnepp DR, Ogorzalek JM, Heffess CS. Fat-containing lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1989 Jul [cited 2019 Apr 22];13(7):605–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2660611>
41. Isarangkul W. Dense fibrosis. Another diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1993 Jun [cited 2019 Apr 22];117(6):645–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8503738>
42. Oh WJ, Lee YS, Cho U, Bae JS, Lee S, Kim MH, et al. Classic Papillary Thyroid Carcinoma with Tall Cell Features and Tall Cell Variant Have Similar Clinicopathologic Features. *Korean J Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 23];48(3):201. Available from: <http://www.jpatholm.org/journal/view.php?doi=10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.201>
43. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* [Internet]. [cited 2019 Apr 22];43(4):207–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1000814>
44. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Jun 28 [cited 2019 Apr 23];7(26):40792–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008708>
45. Leung AK-C, Chow S-M, Law SCK. Clinical Features and Outcome of the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Apr 22];118(1):32–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025951>
46. Lloyd R V, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Apr 23];5(1):51–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221869>
47. Sak SD. Variants of papillary thyroid carcinoma: multiple faces of a familiar tumor. *Turkish J Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 22];31 Suppl 1:34–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177316>

48. Rovira A, Nixon IJ, Simo R. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Apr 22];27(2):110–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844924>
49. Yu X-M, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Apr 22];23(10):1263–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0453>
50. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Apr 22];41(2):172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913280>
51. Chow S-M, Chan JKC, Law SCK, Tang DLC, Ho C-M, Cheung W-Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Apr 22];29(5):446–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798749>
52. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2019 Apr 22];38(2):212–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097131>
53. Lamki Busaidy N, Callender G, Dickson P, Jude S, Duh Q-Y, Helen Diller Family U, et al. NCCN Guidelines Version 1.2019 Thyroid Carcinoma NCCN Evidence Blocks TM Continue [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 22]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid_blocks.pdf
54. LIVOLSI VA, ASA SL. The Demise of Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid* [Internet]. 1994 Jan [cited 2019 Apr 22];4(2):233–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920009>
55. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 1995 Dec [cited 2019 Apr 22];24(4):761–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608779>
56. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Apr 22];19(3):545–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2261906>

57. Podda M, Saba A, Porru F, Reccia I, Pisanu A. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2019 Apr 22];13:193. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041024>
58. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1984 Dec [cited 2019 Apr 22];59(12):851–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6503367>
59. Chindris A-M, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Apr 22];100(1):55–62. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-1634>
60. Guerrero MA, Suh I, Vriens MR, Shen WT, Gosnell J, Kebebew E, et al. Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma. *J Cancer* [Internet]. 2010 Jun 2 [cited 2019 Apr 22];1:23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842220>
61. Aytug S, Editor C, Radhakrishnan N. Hurthle Cell Carcinoma Clinical Presentation. *Medscape*. 2019;3–5.
62. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Apr 22];25(6):567–610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810047>
63. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1984 Nov [cited 2019 Apr 22];63(6):319–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6503683>
64. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];88(5):1139–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699905>
65. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* [Internet]. 1996 Apr 15 [cited 2019 Apr 22];77(8):1556–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819960415%2977%3A8%3C1556%3A%3AAID-CNCR20%3E3.0.CO%3B2-Y>

66. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* [Internet]. 2007 Oct 13 [cited 2019 Apr 22];31(10):1960–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-007-9185-1>
67. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R, et al. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery* [Internet]. 2007 Dec [cited 2019 Apr 22];142(6):1003-10; discussion 1010.e1-3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003960600700534X>
68. Kwon H, Kim WG, Sung T-Y, Jeon MJ, Song DE, Lee Y-M, et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 22];113(2):152–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24126>
69. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Apr 22];175(3):219–28. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/175/3/219.xml>
70. Adam MA, Thomas S, Roman SA, Hyslop T, Sosa JA. Rethinking the Current American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Medullary Thyroid Cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Apr 22];152(9):869–76. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2017.1665>
71. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Pathogenesis and Emerging Therapies. *Clin Oncol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Apr 22];22(6):486–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418080>
72. O’Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Apr 22];49(7):702–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837513005162>
73. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 22];27(6):751–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463585>
74. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 2012 Nov 6 [cited 2019 Apr 22];22(11):1104–39. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2012.0302>

75. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Apr 22];37(2):525–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502341>
76. Rosen JE, Lloyd RV, Brierly JD et al. Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging - UpToDate [Internet]. 8th, Amid AB (Ed), Springer, New York 2017. 2017 [cited 2019 Apr 23]. p. p.891. Corrected at 4th printing, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>
77. Grogan RH, Mitmaker EJ, Hwang J, Gosnell JE, Duh Q-Y, Clark OH, et al. A Population-Based Prospective Cohort Study of Complications after Thyroidectomy in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Apr 22];97(5):1645–53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2011-1162>
78. R Michael Tuttle M. Differentiated thyroid cancer: Overview of management - UpToDate [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management>
79. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jan 10 [cited 2019 Apr 23];29(2):134–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>
80. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2019 Apr 22];40(12):1817–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042540>
81. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 8 [cited 2019 Apr 22];7(1):44–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997074>
82. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, Safety, and Economic Evidence in Radioactive Iodine–Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Literature Review. *Thyroid* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Apr 22];23(4):392–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294230>

83. Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Apr 23];13(4):971–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158749>
84. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: A population level study of 22,738 patients. *Surgery* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Apr 22];154(6):1246–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993409>
85. Ahmadi S, Stang M, Jiang XS, Sosa JA. Hürthle cell carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016 Nov [cited 2019 Apr 22];9:6873–84. Available from: <https://www.dovepress.com/huumlrthle-cell-carcinoma-current-perspectives-peer-reviewed-article-OTT>
86. Saad MF, Guido JJ, Samaan NA. Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1983 Jul [cited 2019 Apr 22];57(1):124–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-57-1-124>
87. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1990 Oct [cited 2019 Apr 22];212(4):395-400; discussion 400-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222011>
88. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Feb 2 [cited 2019 Apr 22];92(3):205–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>
89. Wertenbroek MWJLAE, Links TP, Prins TR, Plukker JTM, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases from Thyroid Carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Apr 24];18(10):1105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816179>
90. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, Richardson MS, Hoda RS, van Heerden JA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Apr 22];9(2):152–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288883>
91. Gómez Sáez JM, Jiménez-Fonseca P, Santamaría Sandi J, Capdevila Castellón J, Navarro González E, Zafón Llopis C, et al. Spanish consensus for the management of patients with anaplastic cell thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Apr 22];62(3):e15-22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S157509221400299X>

92. Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Apr 22];22(5):387–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313900>
93. Kweon S-S, Shin M-H, Chung I-J, Kim Y-J, Choi J-S. Thyroid Cancer is the Most Common Cancer in Women, Based on the Data from Population-based Cancer Registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2019 Apr 22];43(10):1039–46. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article-lookup/doi/10.1093/jjco/hyt102>
94. Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
95. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). *Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics* [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/
96. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V, Stojanoski S, Manevska N, Jovanovic R. Demographic and Clinical Features of Thyroid Carcinomas in Republic of Macedonia (1999-2010). *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2019 Apr 22];5(7). Available from: <https://www.idpress.eu/mjms/article/view/oamjms.2017.183>
97. Nilubol N, Zhang L, Kebebew E. Multivariate analysis of the relationship between male sex, disease-specific survival, and features of tumor aggressiveness in thyroid cancer of follicular cell origin. *Thyroid* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Apr 22];23(6):695–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194434>
98. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 22];7(9):5393–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337182>
99. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Futur Oncol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Apr 22];6(11):1771–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142662>
100. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Apr 22];144(6):1070–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041020>

101. Sastre Marcos J, Aznar S, Álvarez V, Torres B, Delgado M, González J, et al. Resultados del seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en Castilla-La Mancha (2001-2015). Estudio CADIT-CAM. *Endocrinol Diabetes y Nutr* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Apr 22];66(3):164–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016418302477>
102. Farahati J, Mäder U, Gilman E, Görges R, Maric I, Binse I, et al. Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2019 Apr 22];58(2):86–92. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0859-7454>
103. Lo TE, Jimeno CA, Paz-Pacheco E. Anaplastic Thyroid Cancer: Experience of the Philippine General Hospital. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Apr 22];30(2):195–200. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3803/EnM.2015.30.2.195>
104. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2019 Apr 22];132(1):8–13. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0022215117002250/type/journal_article
105. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Apr 22];168(2):219–25. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/168/2/219.xml>
106. Jin LX, Moley JF. Surgery for lymph node metastases of medullary thyroid carcinoma: A review. *Cancer* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2019 Apr 22];122(3):358–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29761>
107. Meng K, Luo H, Chen H, Guo H, Xia W. Prognostic value of numbers of metastatic lymph node in medullary thyroid carcinoma: A population-based study using the SEER 18 database. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Apr 22];98(1):e13884. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201901040-00032>
108. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States, 1980–2009. *Thyroid* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Apr 22];23(8):1015–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360496>
109. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Gorshtein A, Slutzky-Shraga I, Akirov A, et al. Long-Term Outcomes And Prognostic Factors In Patients With Differentiated Thyroid Cancer And Distant Metastases. *Endocr Pract* [Internet]. 2017 Oct 13 [cited 2019 Apr 22];23(10):1193–200. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171924.OR>

110. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Apr 22];13(5):539–47. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2007-0239>
111. Geller G, Laskin J, Cheung WY, Ho C. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid Res* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2019 Apr 22];10(1):6. Available from: <http://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-017-0041-6>
112. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Apr 22];103(7):1330–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20936>
113. Limaïem F, Giwa AO. Cancer, Anaplastic Thyroid [Internet]. *StatPearls*. 2019 [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844206>
114. Zhang D, Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Gong Y, et al. Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma: a Retrospective Analysis Based on SEER. *Horm Cancer* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2019 Apr 22];9(5):361–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30014218>
115. Oh C-M, Kong H-J, Kim E, Kim H, Jung K-W, Park S, et al. National Epidemiologic Survey of Thyroid cancer (NEST) in Korea. *Epidemiol Health* [Internet]. 2018 Oct 26 [cited 2019 Apr 22];40:e2018052. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376709>
116. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Apr 22];101(1):264–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529630>
117. Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam AK-Y, Wan K-Y. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg* [Internet]. 2006 May 17 [cited 2019 Apr 22];30(5):752–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-005-0356-7>
118. Lam AK-Y, Lo C-Y, Lam KS-L. Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Apr 22];16(4):323–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627919>

119. Hirokawa M, Ito Y, Kuma S, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Nodal metastasis in well-differentiated follicular carcinoma of the thyroid: Its incidence and clinical significance. *Oncol Lett* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Apr 22];1(5):873–6. Available from: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol_00000154
120. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, et al. Follicular Thyroid Carcinoma in an Iodine-Replete Endemic Goiter Region. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Apr 22];249(6):1023–31. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200906000-00024>
121. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, Liao X, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Apr 22];11:3551–60. Available from: <https://www.dovepress.com/the-role-of-radioactive-iodine-therapy-in-papillary-thyroid-cancer-an-peer-reviewed-article-OTT>
122. Sun Y, Gong J, Guo B, Shang J, Cheng Y, Xu H. Association of adjuvant radioactive iodine therapy with survival in node-positive papillary thyroid cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Apr 22];87:152–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518304093>
123. Orlov S, Salari F, Kashat L, Freeman JL, Vescan A, Witterick IJ, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine* [Internet]. 2015 Sep 20 [cited 2019 Apr 22];50(1):130–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-015-0575-0>
124. Hahm JR, Lee M-S, Min Y-K, Lee M-K, Kim K-W, Nam SJ, et al. Routine Measurement of Serum Calcitonin is Useful for Early Detection of Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Nodular Thyroid Diseases. *Thyroid* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Apr 22];11(1):73–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11272100>
125. Ball DW. Medullary thyroid cancer: therapeutic targets and molecular markers. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Apr 22];19(1):18–23. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001622-200701000-00005>
126. Tiedje V, Ting S, Dralle H, Schmid KW, Führer D. [Medullary thyroid carcinoma]. *Internist (Berl)* [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2019 Apr 22];56(9):1019–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00108-014-3638-z>

127. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA V., Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ, et al. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Apr 22];58(7):667–700. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000700667&lng=pt&tlng=pt
128. Ganeshan D, Paulson E, Duran C, Cabanillas ME, Busaidy NL, Charnsangavej C. Current update on medullary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Apr 22];201(6):W867-76. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.10370>

