

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONRASI
REKÜRRENS RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahman KÖSEOĞLU

TRABZON-2014

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONRASI
REKÜRRENS RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rahman KÖSEOĞLU

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

TRABZON-2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
TABLolar LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Epidemiyoloji	3
2.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Etiyopatogenez	4
2.2.1. Genetik Faktörler	4
2.2.2. Radyasyon	4
2.2.3. Genetik Geçişli Ailevi Hastalıklar	5
2.2.4. Tiroid Stimulan Hormonun Etkisi	5
2.2.5. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları	6
2.3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı	6
2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları	6
2.3.2. Laboratuvar Testleri	6
2.3.3. Ultrasonografik Bulgular	7
2.3.4. Sintigrafik Bulgular	7
2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	7
2.4. Tiroid Kanserlerinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri	8
2.4.1. Papiller Tiroid Kanseri	9
2.4.2. Folliküler Tiroid Kanseri	11
2.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognoz	12
2.5.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler	13
2.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet	13
2.5.1.2. Tümör Boyutu ve Multifokalite	14
2.5.1.3. Tümör Patolojisi	14
2.5.1.4. Lokal Tümör İnvazyonu	14

2.5.1.5. Lenf Nodu Metastazı	14
2.5.1.6. Uzak Metastaz	15
2.5.1.7. Otoimmün Hastalık Öyküsü	15
2.5.1.8. Damar İnvazyonu	15
2.5.1.9. Onkogenlerin Varlığı	15
2.5.1.10. Primer Cerrahi	16
2.5.1.11. Rezidü Tiroid Dokusunun Ablasyonu	16
2.5.1.12. Serum Tg Düzeyleri	16
2.6. Diferansiye Tiroid Kanserde Evreleme	17
2.7. Diferansiye Tiroid Kanserde Tedavi	19
2.7.1. Cerrahi Tedavi	19
2.7.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	20
2.7.3. Levotroksin Tedavisi	21
2.8. Diferansiye Tiroid Kanserde Klinik Takip	22
2.8.1. İzlemede Klinik, Ultrasonografik ve Radyolojik Muayene	23
2.8.2. Diferansiye Tiroid Kanserin Takibinde Serum Tg Ölçümünün Yeri	23
2.8.3. Diferansiye Tiroid Kanserin Takibinde I ¹³¹ ile Tüm Vücut Sintigrafisi	24
2.8.4. Diferansiye Tiroid Kanseri Tanı ve Takibinde Rekombinant İnsan TSH'sı Kullanımı	24
2.8.5. Diferansiye Tiroid Kanserin Takibinde Boyun USG'si	25
2.9. Lokal ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi	26
2.10. Uzak Metastazda Tedavi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması	28
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	65
7. ÖZET	69
8. SUMMARY	71
9. KAYNAKLAR	73

TABLOLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 1. Tiroid tümörlerinin tanımlanması ve sınıflanması	9
Tablo 2. Diferansiye tiroid kansinomunda prognostik faktörler	13
Tablo 3. Olumsuz prognoz ile ilişkili faktörler	17
Tablo 4. AJCC'nin diferansiye tiroid kansinomu TNM tanımları	18
Tablo 5. AJCC'nin diferansiye tiroid kansinomu TNM tanımlamalarına göre evreler	19
Tablo 6. Radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi endikasyonları	21
Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisinde rh-TSH (THYROGEN) endikasyonları	25
Tablo 8. Nüks ve persistans açısından hastaların gruplandırılması	26
Tablo 9. Uzak Metastazda Tedavi	27
Tablo 10. Amerikan Tiroid Derneğinin (ATA) başlangıç rekürrens risk sınıflaması	30
Tablo 11. Başlangıç tedavisine yanıt tanımlamaları	30
Tablo 12. Hastaların Karakteristik Özellikleri	31
Tablo 13. Cinsiyete göre dağılım	32
Tablo 14. Yaşa göre dağılım	32
Tablo 15. AJCC evreleme sistemi ve ATA rekürrens riskine göre dağılım	32
Tablo 16. Patoloji ve histotipe göre dağılım	33
Tablo 17. Tedaviye yanıt/ Tedavi sonrası son durum/ Takip sonrası son durum sınıflandırılması	34
Tablo 18. Hasta cinsiyetine göre tedavi yanıtı	34
Tablo 19. Hasta cinsiyetine göre tedavi sonrası son durum	35
Tablo 20. Hasta cinsiyetine göre takip sonrası son durum	36
Tablo 21. Hasta yaşına göre tedaviye yanıt, tedavi sonrası son durum, takip sonrası son durum	37
Tablo 22. Diferansiye tiroid kanserinde tedavi değişkenleri-1	37
Tablo 23. Diferansiye tiroid kanserinde tedavi değişkenleri-2	38
Tablo 24. AJCC evresine göre tedaviye yanıt	38

Tablo 25. AJCC evresine göre tedavi sonrası son durum	39
Tablo 26. AJCC evresine göre takip sonrası son durum	40
Tablo 27. AJCC evresine göre ATA risk sınıflaması	40
Tablo 28. ATA riske göre tedavi yanıtı	41
Tablo 29. ATA riske göre tedavi sonrası durum	42
Tablo 30. ATA riske göre takip sonrası durum	43
Tablo 31. Tedaviye yanıt durumuna göre takip sonunda yapılan değerlendirmeler	43
Tablo 32. Tümör çapıyla ilk tedaviye yanıt , tedavi sonrası ve takip sonrası dönem ilişkisi	44
Tablo 33. Post-operatif tiroglobulin tedavi yanıt ve takip ilişkisi	45
Tablo 34. Stimüle tiroglobulin ve tedavi yanıt ve takip ilişkisi	46
Tablo 35. Suprese tiroglobulin ve tedavi yanıt ve takip ilişkisi	47
Tablo 36. Tiroidit değişkenine göre tedavi yanıtı	47
Tablo 37. Tiroidit değişkenine göre tedavi sonrası son durum	48
Tablo 38. Tiroidit değişkenine göre takip sonrası son durum	48
Tablo 39. Multifokalite değişkenine göre tedavi yanıtı	48
Tablo 40. Multifokalite değişkenine göre tedavi sonrası durum	49
Tablo 41. Multifokalite değişkenine göre takip sonrası son durum	49
Tablo 42. Kapsül İnvazyonu değişkenine göre tedavi yanıtı	49
Tablo 43. Kapsül İnvazyonu değişkenine göre tedavi sonrası durum	50
Tablo 44. Kapsül İnvazyonu değişkenine göre takip sonrası son durum	50
Tablo 45. Damar invazyonu değişkenine göre tedavi yanıtı	51
Tablo 46. Damar invazyonu değişkenine göre takip sonrası son durum	51
Tablo 47. Lenf metastazı değişkenine göre tedavi yanıtı	52
Tablo 48. Lenf metastazı değişkenine göre takip sonrası son durum	52
Tablo 49. Tiroglobulin değeri ve tedaviye yanıt kullanılarak takip sonu hastalık yok durumunun saptanabilmesi	53
Tablo 50. Başlangıç tedavisine yanıtı değerlendirmenin ilk risk tahminine etkisi	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Commitee on Cancer
Anti-Tg	: Antitiroglobulin
ATA	: Amerika Tiroid Derneği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cGy	: Santigrey
FAP	: Ailevi adenomatöz polipozis
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
I-131	: İyot-131
BRAF	: V-Raf murine sarkoma viral onkogen
PTK	: Papiller tiroid kanser
RAI	: Radyoaktif iyot
RET	: Rearranged during transfection
RhTSH	: Rekombinan human Tiroid Stimulan Hormon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Tg	: Tiroglobulin
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TVT	: Tüm Vücut Taraması
USG	: Ultrasonografi
FTK	: Folliküler tiroid kanser
MAPK	: Mitogen activated protein kinaz
VEGFR	: Vasküler endotelial growht faktör reseptör
PPAR γ	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RAS	: Rat sarkoma virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

En sık görülen endokrin sistem malignitesi olan tiroid kanserinin sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Kanser Birliği verilerine göre 2013 yılında Amerika Birleşik Devlet'inde 60.220 yeni tiroid kanseri olgusuna tanı koyulmuştur (45.310 kadın ve 14.910 erkek). Aynı yıl içinde, yaklaşık olarak 1040 kadın ve 810 erkek tiroid kanserinden hayatını kaybetmiştir (1,2). Tiroid kanserinin yüzde 8-20 arasında değişen bir mortalitesi vardır (2). Son çeyrek dekada tiroid kanseri insidansında hızlı bir artış mevcut olup, bu artışta özellikle tiroid nodüllerinin daha ayrıntılı incelenebilmesi olmak üzere gelişen tanı yöntemlerinin de katkısı olmuştur (3).

Tiroid follikül epitel hücresinden köken alan kanserler 3 gruba ayrılır, bunlar papiller kanser, folliküler kanser ve anaplastik kanserdir. Papiller kanser ve folliküler kanser diferansiye tiroid kanseri olarak bilinir ve tüm tiroid kanserlerinin % 85'lik bir bölümünü oluşturur (4).

Diferansiye tiroid kanseri, rekürrens riski için Amerikan Tiroid Derneği rehberinde tümör histolojisine, tümör boyutuna, lenf nodu metastazına, ekstratiroidal yayılıma, uzak metastaza, B raf protoonkogen gibi onkogenlere, yaş ve cinsiyete göre düşük-orta-yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (3,5). Yapılan araştırmalarda yüksek serum tiroglobulin düzeyleri, primer tümörün başlangıç boyutu, anormal ultrasonografi bulguları, kontralateral lenf nodunda metastaz rekürrenste etkili bulunmuştur (3,5).

Bu çalışmada Ocak 2006 ve Nisan 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi sonrası Radyoaktif İyot Ablasyon tedavisi uygulanmış hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların incelenmesinde, yeni önerilen ATA risk belirleme sisteminin hastalığın erken dönemdeki tekrarlama olasılığının değerlendirilmesindeki etkinliği ve hastaların ilk risk tahminlerinin olguların tedaviye yanıt değişkenlerinin de gözden geçirilerek nasıl birleştirilebilecekleri tartışılmıştır.

Çalışmamızda ayrıca diferansiye tiroid kanseri olan bireylerde total tiroidektomi sonrası dönemde ölçülen postoperatif-preablatif stimüle tiroglobulin düzeyleri, post-ablatif stimüle Tg düzeyleri, suprese tiroglobülin düzeyleri, tümörün başlangıç boyutu, tümör kapsül invazyonları, tümörün multifokal yayılımı, tiroid kapsül invazyonu, tümörün histolojik tipi, tiroidit varlığı ve izlemdeki ultrasonografi bulguları ile tiroid kanser rekürrensi ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Epidemiyoloji

Endokrin sistem kanserleri sık olmamakla birlikte tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanserleridir. Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık % 90'ını tiroid kanserleri oluşturur (1,2). Son çeyrek dekatta tiroid kanseri insidansında hızlı bir artış görülmüştür. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruziyetteki artış, kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler, ultrasonografideki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir (2). Bu artan insidansın tümör boyutuna göre 1 cm ve daha küçük olanlar % 49'unu, 2 cm ve daha küçük olanlar ise % 87'sini oluşturmaktadır.

2013 yılında ABD'de 60.220 yeni tiroid kanseri olgusuna tanı koyulmuştur (45.310 kadın ve 14.910 erkek). Bu 2013 yılında yeni tanı koyulan 1.584.736 hastanın % 3.6'sına tekabül etmektedir. Yine aynı yıl içinde, yaklaşık olarak 1040 kadın ve 810 erkek tiroid kanserinden hayatını kaybetmiştir. Bu da kanser ölümlerinin % 0.3'ünü temsil etmektedir. 2010 yılı itibariyle ABD'de, tahminen 534.973 insan tiroid kanseriyle yaşamaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yıllık insidansı 2010 ABD verilerine göre % 0.12 'dir (2,3).

Diferansiye tiroid kanserine kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte medyan tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (4). Diferansiye tiroid kanserlerinin % 85'ini papiller tiroid kanseri, % 10'unu folliküler tiroid kanseri ve % 3'ünü oxifilik kanserler oluşturur (5). Papiller tiroid kanseri ve folliküler tiroid kanserinin evre ve prognozları benzerdir (6,7). Papiller tiroid kanserinin tall cell, kolumnar cell, diffüz sklerozan varyantı ve folliküler kanserin yüksek invaziv varyantının prognozları ise kötüdür (6,7).

2.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Etiyopatogenez

2.2.1. Genetik Faktörler

Tiroid kanseri ve genetik faktörler konusunda yapılan araştırmalar diferansiye tiroid kanserleri ile onkogenler arasındaki sıkı ilişkiyi ortaya koymuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET (Rearranged during transfection) protoonkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur. Bu hastalarda görülebilen diğer mutasyonlar RAS (Rat sarkoma virüsü) ve BRAF (V-Raf murine sarkoma viral onkogen) genlerindedir. Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (8).

RAS mutasyonu sonucunda benign bir durum olan folliküler adenom da gelişebilir. Folliküler kanserlerde ise RAS onkogeninde nokta mutasyonu olguların % 40'ında görülür. Fonksiyonu, tirozin kinaz membran reseptöründen gelen sinyalleri MAPK (Mitogen activated protein kinase) yolağına taşımaktır. RAS mutasyonunun olması Garcia-Rostan ve ark. tarafından kötü prediktif değer olarak belirtilmiştir (9). PAX8 (Paired box-8) geni tiroid folliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak rol oynar, bu faktörle birlikte PPAR γ 'da (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) değişiklik görülmektedir. Yine PAX8/PPAR γ ve RAS mutasyonları sonucunda folliküler kanser gelişebildiği görülmüştür. Hem folliküler hem de papiller kanserli hastalarda gelişebilecek p53 (tümör protein 53) genindeki mutasyonlar sonucunda da anaplastik kanser gelişebilir (10).

2.2.2. Radyasyon

Çocukluk döneminde boyun bölgesine alınan eksternal ışınlama papiller tiroid kanseri riskini artırır (11). Maruziyet ve teşhis arasındaki latent süre genellikle 5 yıldır. Risk ilk 20 yıl yüksektir, sonra yavaş yavaş azalır. On cGy (centigray) gibi düşük radyasyon dozları ile başlayıp, 1500 cGy kadar çıkan eksternal radyasyon ve tiroid kanseri arasında doğrusal bir doz yanıt ilişkisi bulunur. Önemli bir risk faktörü radyasyona

maruziyetin genç yaşta olmasıdır. 15-20'li yaşlardan sonra risk çok azalır. Tiroidine bir doz 1Gy (gray) (100 rad) radyasyon maruziyeti olan çocuklarda tiroid kanser riski yaklaşık 7.7 kat artar (11). Yetişkinler için I^{131} 'in tanı ya da tedavi sürecinde kullanımı, tiroid kanseri için risk artışı ile ilişkili bulunmamıştır (12). Tiroidin maruz kaldığı farklı radyasyon dozlarının etki farklılıkları ve bu etkinin radyasyona çok duyarlı olunan büyüme evresindeki gençlerde, diğer çevresel etkenlerle beraber kombine etkileri ise hala tartışmalıdır.

2.2.3. Genetik Geçişli Ailevi Hastalıklar

Tiroid kanserinin bazı genetik geçişli ailevi hastalıklarla birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bunlar hamartom, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanserlerinin bir arada görülmesi ile karakterize Cowden Hastalığı, Familial adenomatöz polipozis, Gardner Sendromu, Papiller renal neoplazi ve Familial non-meduller tiroid kanseridir (13).

2.2.4. Tiroid Stimulan Hormonun Etkisi

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde, diferansiye tiroid kanserlerinin papiller histotipi daha sık görülür. Papiller histotip bütün tiroid kanserlerinin % 85'ini oluşturmaktadır (5). Besinsel iyot eksikliği olan bölgelerde, papiller tümöre nazaran anaplastik ve folliküler kanserlerde relatif bir artış görülür (14). Bu ülkelerde yapılan çalışmalarda tiroid kanseri prevalansında artış hakkında ise kesin bir gösterge yoktur. Hafif yükselmiş TSH (Tiroid stimulan hormon) düzeyinin neden olduğu kronik stimülasyon tiroid hiperplazisine neden olur ve muhtemelen; iyot eksikliği olan ülkelerde karsinomatöz değişiklikler olabilir. İnsanlarda tiroid hiperplazisi, hipotiroidi tanınmazsa ve tedavi edilmemiş kalırsa, doğuştan metabolik bozukluklar veya diğer nedenler ile uyarılar olmazsa, TSH düzeylerinde ortaya çıkan yükselme karsinomatöz değişikliğe yol açabilir (14).

2.2.5. Benign Tiroid Bezi Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda mevcut tiroid uyarıcı immünglobulinler tümör büyümesine veya tümörlerin daha agresif davranmasına sebep olabilir. Ancak graves hastalığı ile birlikteliğinde genellikle kötü prognozlu değildir (15). Tiroid uyarıcı immünglobulinlerin, malignite nedeni olduğuna dair hiçbir kanıt gösterilmemiştir. Graves hastalığı bulunan kanserlerde tiroid bezlerinde % 6'ya kadar çıkan oranda immünglobulinlerle ilişki tespit edilmiştir. Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (16).

2.3. Diferansiye Tiroid Kanseri Tanı

2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları

Son zamanlarda tiroid kanserlerinde en sık tanı, tiroid dışı hastalıklar için veya iyi huylu tiroid hastalıkları için yapılan boyun ultrasonografisinde keşfedilen nodüle yapılan pozitif biyopsi sonucu ile olmuştur (17). Bazen, özellikle çocuklarda, bir veya birden fazla metastatik lenf nodu hastalığın ilk belirtisi olabilir. Folliküler kanserde nadir olmakla birlikte akciğer veya kemiğe uzak metastaz ilk belirti olabilir. Hastalığın ileri aşamalarında ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve dispne olabilir. Fizik muayenede, genellikle fikse, sert nodül ise malignite düşündürür ancak iyi huylu bir lezyondan ayırt edilemez. Eksternal radyasyona maruziyet varlığında, özellikle erkeklerde, çocuklarda ve ergenlerde ipsilateral lenf düğümleri ile birlikte normal tiroid dokusunda tek nodül bulunduğu, kanserden şüphelenmek gerekmektedir. Malignitenin tanısı ise şüpheli nodül için yapılacak olan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konulur (17,18).

2.3.2. Laboratuvar Testleri

Medüller tiroid kanseri tanısında serum kalsitonin artışı yararlıdır. Birçok prospektif çalışma, tiroid nodülü saptandığında, dolaşan kalsitoninin rutin ölçümünün medüller tiroid kanserinde preoperatif tanıda İİAB'sinden daha doğru sonuç verdiğini göstermiştir (18). Tiroid hormon ve TSH ölçümü, sintigrafide "hiperaktif" olan, hemen

hemen her zaman iyi huylu nodüllerin küçük bir oranını açıklamada yardımcı olabilir. Diferansiye tiroid kanserinin takibinde kullanılan serum Tg ölçümü tanıda nonspesifiktir. Pozitif tiroid otoantikörlerin varlığı ise altta yatan bir otoimmün hastalığı düşündürür (18).

2.3.3. Ultrasonografik Bulgular

USG artmış tiroid kanseri riski olanlara, palpe edilen nodülü olanlara, multinodüler guatr öyküsü olanlara ve malignensi düşündürülen lenfadenopatisi olanlara yapılmalıdır. Değerlendirmede sınır düzensizliği, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı, halonun olmaması, artmış intranodüler vaskülarite, transvers ölçümde nodülün ön-arka çapının transvers çaptan daha büyük olması maligniteyi düşündürmelidir. USG özellikle bu konuda yeterli klinik deneyimi olan biri tarafından yapılırsa yararlıdır (19).

2.3.4. Sintigrafik Bulgular

Sintigrafi ile nodüllerin aktiviteleri ile ilgili fonksiyonel bilgi sağlanmaktadır. Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken, fonksiyone nodül normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyone nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyone olan nodüllerde malignite olasılığı fonksiyonsuz nodüllere göre çok daha düşüktür (20).

2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Yeterli bir örnek alınmak koşuluyla, mümkün olan üç sitolojik sonuç vardır: benign, malign ya da belirsiz (şüpheli). Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar nadirdir. Uzman ellerde, yeterli örnekleme ile % 95'e yakın veya daha üstün bir tanı duyarlılığı ve özgüllüğü ile hastaların % 90'ından fazlasına tanı konabilir. Boyun USG'si eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmaya başlamıştır. İİAB yapılacak nodülün seçiminde boyut önemli bir kriterdir.

On milimetreden küçük nodüllerde beklenen yaşam süresinin toplumdan farklı olmaması nedeniyle takip tercih edilmektedir (21). Eğer 1 cm'den büyük birkaç nodül varsa şüpheli nodüllerden veya en büyük nodülden İİAB yapılmalıdır. İİAB'nin önemli bir eksiği, benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt etmedeki güçüktür. Bir diğer sorun bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile değişebilmesidir. İİAB için en az iki aspirat alınmalıdır, yeterli sitolojik inceleme için en az 6 folliküler hücre grubu olmalı ve bunların her birinde 10-15 hücre olmalıdır. Günümüzde, İİAB sonuçları tanı için "altın standart" olarak görülmektedir ve cerrahi için hasta seçiminde çok önemli rol oynamaktadır (21).

2.4. Tiroid Kanserlerinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

Tiroid kanserinin patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Tiroid bezinde primer malign hastalığa neden olabilecek dört hücre tipi bulunur. Bunlar folliküler hücreler, parafolliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleridir. Folliküler hücreler papiller tiroid kanserini, folliküler tiroid kanserini ve anaplastik tiroid kanserini, parafolliküler hücreler medüller tiroid kanserini, bağ dokusu hücreleri sarkomları, bağışıklık sistemi hücreleri ise lenfomaları oluşturabilir (5). Papiller ve folliküler tiroid kanseri birlikte diferansiye tiroid kanseri adıyla anılır. Tiroid bezinin metastatik hastalığı da söz konusudur. Tiroid bezine klinik olarak önem taşıyan metastazlar primeri renal hücreli kanser, meme kanseri, akciğer kanseri, malign melanom, larenks kanseri ve kolon kanserleridir (5) (Tablo 1).

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin tanımlanması ve sınıflanması (4).

Primer Epitelyal Tümörler	Primer Non-Epitelyal Tümörler	Sekonder Tümörler
A. Folliküler hücrelerin tümörleri	Primer lenfoma	Metastaz
A.1. Benign	Plazmasitom	
- Folliküler adenom	Anjiosarkom	
a. Klasik tip	Teratom	
b. Onkositik tip	Düz Kas Tümörleri	
A.2. Belirsiz malign potansiyal	Paraganglioma	
- Hyalinize trabeküler tümör	Granüler hücreli tümör	
A.3. Malign	Soliter fibröz tümör	
- Papiller kanser	Langerhans cell histiyositoz	
a. Enkapsüle tip	Folliküler dendritik hücreli tümör	
b. Mikrokarsinom tip		
c. Folliküler tip		
d. Diffüz sklerozan tip		
e. Tall-cell tip		
f. Kolumnar tip		
- Folliküler kanser		
a. Klasik tip		
b. Onkositik tip		
- Kötü diferansiye kanser		
- Anaplastik kanser		
B. C Hücrelerinin Tümörleri		
- Medüller kanser		
C. Mikst folliküler ve C Hücre orjinli		
- Mikst medüller ve folliküler kanser		
- Mikst medüller ve papiller kanser		

2.4.1. Papiller Tiroid Kanseri

Papiller kanserler boyutu ve uzantısına göre, mikrokanser (<1 cm), tiroid bezi ile sınırlı kanser ve tiroid dışında yayılım gösteren kanser olarak sınıflandırılabilir. En sık görülen tiroid kanseri tipidir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 70'i klinik olarak saptanabilir daha büyük tümörlerdir. Genellikle kapsülsüzdürler (22).

Mikroskobik olarak papiller tiroid kanseri çekirdekteki ayırdedici oluşumlar ile karakterizedir. Belirgin çekirdek özellikleri, normal yuvarlak follikül hücre çekirdeğinin daha büyük, elonge veya oval şekle girmesi, içi boşalmış görünüm alması (şeffaf, buzlu cam, Orphan Annie çekirdek) şeklindedir. Çekirdekçik kenara itilmiştir. Çekirdek içi

inklüzyonlar karakteristiktir. Papilla merkezinde veya stroma içerisinde yer alan psammom cisimcikleri tipik olmakla birlikte sadece kanserle sınırlı değildir (22).

Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20'sinde görülür. Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Diğer neoplazmların tersine boyun bölgesine lenfatik yayılımın sağkalımı etkilemediği gözükmemektedir (23).

Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir. En sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur. Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tipte ilgilidir. Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir. Bazı hastalarda papiller kanser, kötü diferansiye tip veya anaplastik kansere dönüşüm gösterebilir. İİAB tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranlarındadır (21,23).

Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır. Yaşın 45'in üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yumuşak ve çevre dokuya invazyonda mortalite 5 misli fazla görülmektedir. Uzak metastazlarda sağkalım farklılık göstermektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık sağkalım % 30-50 arasında iken, beyin metastazında 1 yıllık sağkalım % 30-50 arasındadır (24).

1. Enkapsüle Tip: Papiller tiroid kanserlerinin büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip papiller tiroid kanserinin klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi gidişlidir.

2. Papiller Mikrokanser: Çapı 10mm 'den küçük olan papiller tiroid kanseri mikrokanser olarak adlandırılmaktadır. Prognozu iyidir.

3. Folliküler Tip: Papiller tiroid kanserinin klasik mimarisine sahip olmamakla birlikte çekirdek özelliklerine sahip bu tümör klinik ve biyolojik davranış olarak papiller kanser özelliklerini taşır. En sık görülen papiller kanser varyantıdır.

4. Diffüz Sklerozan Tip: Papiller tiroid kanserinin bu nadir görülen alt tipinde, yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanları, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar daha sık olduğundan agresif bir alt tiptir. Çocuk ve genç yaş grubunda daha sık görülür (25).

5. Tall-Cell Tip: Klasik papiller mimariye ilaveten hücreler sahip oldukları aşırı miktardaki sitoplazmalarından dolayı uzundurlar. Tanı için tümör hücrelerinin en az %70'inin uzun yapıda hücrelerden oluşması gereklidir. Sıklıkla 55 yaş civarında tanı alır. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar daha siktir. Bu alt tipte ölüm hızı yaklaşık üç kat daha fazladır (26).

6. Kolumnar Tip: Oldukça nadir görülen bu alt tipte belirgin köşeli hücreler görülür. Erkeklerde daha sık olup, yaklaşık %90 hastada uzak metastaza rastlanır (26).

2.4.2. Folliküler Tiroid Kanseri

Folliküler tiroid kanserleri, tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık %15-20 oranında ve daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülürler. ABD'de görülme sıklığı azalmakta olup, bu durum günlük iyot alımının artırılması ile ilgilidir. Kadın erkek oranı 3/1 olup, 50 ve daha ileri yaşlarda sıklığı artar. Genel olarak guatr zemininde, solit hızlı büyüyen bir nodül ile kendini belli eder. Morfolojisi, kolloid dolu iyi biçimli folliküllerden oluşan iyi diferansiye yapıdan, solid hücresele büyüme paterni ile kötü diferansiye olan yapıya doğru değişen aralıktadır (27).

Folliküler kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Ameliyat sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelenmesi ile belirlenir. Malignitenin tanısı kesin vasküler invazyonun ve/veya kapsülün tam kat işgalinin tamamen gösterilmesine dayanmaktadır.

İnvazyon derecesine göre minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv folliküler kanser, damar tutulumu olmaksızın tümörün tiroid kapsülüne mikroskopik invazyonu olarak tanımlanmaktadır. Metastazları akciğer, kemik ve daha az sıklıkla beyin ve karaciğere hematogen yolla olur, lenfatik invazyon nadirdir. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli etken vasküler invazyonun genişliğidir. Folliküler kanserde prognostik bulgular, ileri evre, yaş, tümör karakteristiği olarak belirlenebilir. Kırk yaş altında 10 yıllık sağkalım % 95, 40 yaş üstünde ise % 80'dir. Papiller kanserin tersine folliküler kanserlerde okült veya mikrokanser terimi yoktur. Bununla birlikte tümör çapının artmasıyla mortalite ve nüks arasında lineer ilişki vardır (28).

1. “Clear cell” Tümör: Şeffaf hücreli tümör nadir görülür, patolojisi ve klinik özellikleri olağan folliküler kansere benzerdir. Hücreleri intrasitoplazmik veziküller, glikojen ve yağ birikimi, ya da hücre içi Tg birikimi nedeniyle şeffaftır. Bu tümörler, paratiroid adenom veya kanser ve özellikle metastatik clear cell böbrek kanserinden ayırt edilmelidir.

2. Hürthle Hücreli Tip: Hürthle hücreleri mitokondri birikimine bağlı olarak büyük eozinofilik sitoplazmalı folliküler epitel hücreleridir. Tümöral olmayan durumlarda da görülebilirler. Bir tümörün hürthle hücreli olarak tanımlanabilmesi için hücrelerinin en az %75’inin hürthle hücrelerinden oluşması gerekir. Malign hürthle hücreli tümörler, klasik folliküler kanser gibi minimal ve yaygın invaziv olarak ayrılırlar.

3. İnsüler Tip: Folliküler epitelden kaynaklanan bu tümörler gerek histolojik açıdan gerekse prognoz yönünden iyi diferansiye ve andiferansiye (anaplastik) tümörler arasında bir yere sahiptir. Mikroskobik olarak yaygın mitoz ve nekroz içeren fibröz septalarla ayrılan hücre adacıklarından oluşur. Çoğu kötü diferansiye tiroid kanseri, tiroid bezi çevresinde geniş invazyon yapar. Uzak organ metastazı da sık olup prognoz kötüdür. Nadir görülürler (29).

2.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognoz

Hastaların çoğunda ilk tedavi sonrası yüksek kür oranları vardır. Nüks veya ölüm riskinin tek değişkenli analizinde, tümörün epidemiyolojik, biyolojik, klinik, patolojik ve daha yakın zamanda tümörün moleküler özellikleri gibi birçok potansiyel prognostik faktör incelenmiştir ve değişik prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Diferansiye tiroid karsinomunda prognostik faktörler (30,31,32).

Hasta ilişkili faktörler
Yaş
Cinsiyet
Otoimmün tiroid hastalığı
Histopatolojik faktörler
Tümör histotipi ve çeşitleri
Tümör grade ve DNA ploidi
Tümör özellikleri
Primer tümör
Multisentrik tümör
Ekstratiroidal invazyon
Lenf nodu metastazı
Uzak metastaz
Moleküler faktörler
Onkogenler, antionkogenler ve onkogen tarafından kodlanan proteinler
Tedavi ilişkili faktörler
Primer cerrahinin genişliği
Tiroid dokusunun iyot 131 ile ablasyonu
Tümör belirteçleri
Serum tiroglobulin düzeyi
Prognostik skorlama sistemleri
EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
Institute Gustave-Roussy
TNM (tumor-node-metastasis)
AMES (age-metastasis-extent of tumor invasion, tumor size)
Clinical class
AGES-MACIS (metastasis-age- completeness of surgical resection- extrathyroidal invasion, and tumor size)

2.5.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler

2.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Papiller ve folliküler histotipte, tanı sırasındaki yaş ile nüks ve kansere bağlı ölüm riski doğrusal olarak artar. Yaşlı hastalarda, klinik relaps ilk tedaviden sonra daha kısa sürede oluşur, nüks ve ölüm arasındaki zaman aralığı daha kısadır. Çocuklar ve ergenler, metastatik hastalık tarafından etkilenmiş olsa bile uzun vadede mükemmel bir prognoz ve

çok düşük bir ölüm oranı vardır. Erkek cinsiyet bazı serilerde bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (30).

2.5.1.2. Tümör Boyutu ve Multifokalite

Çok sayıda seride, primer tümörün artan boyutu ile tümöre spesifik mortalite ve nüks riski arasında progresif bir artış olduğu bildirilmiştir. Papiller tümörlerde folliküler tümörlerden daha önemlidir. Multifokalite multiple primer tümör odakları ya da tümörün intratiroidal metastazı olarak ifade edilebilir. 30 yıllık mortalite ile multifokalite, lenf nodu metastazı, lokal persistant hastalık ve uzak metastaz ile önemli ölçüde ilişki gösterilmiştir (31).

2.5.1.3. Tümör Patolojisi

Kötü prognoz, papiller tiroid kanserinin tall cell varyantı, kolumnar hücreli varyantı, ve oksifilik varyantı ile ilişkilidir. İyi prognoz, papiller tiroid kanserinin kapsüllü ve folliküler varyantları ile ilgili bulunmuştur. Yaygın invaziv folliküler kanserler minimal invaziv tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Diğer folliküler varyantlar (örneğin, hürthle hücreli, tall ve trabeküler varyantları) genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (32).

2.5.1.4. Lokal Tümör İnvazyonu

Ekstratiroidal invazyon papiller tümörlerde % 5-10 ve folliküler tümörlerde % 3-5 arasında görülür. Lokal tümör invazyonu olan olgularda lokal nüks, uzak metastaz ve tümöre bağlı ölüm oranları daha yüksek oranda görülür (33).

2.5.1.5. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı diferansiye papiller tiroid kanserinin farklı alt tiplerinde % 37'den % 65'e kadar değişen oranda, folliküler tiroid kanserinde % 17 oranında görülür. Tüm veriler birlikte ele alındığında, lenf nodu metastazı potansiyel bir ölüm nedenidir ve erken ve kapsamlı tedavinin önemini vurgulamak gerekir (33).

2.5.1.6. Uzak Metastaz

Tanı anında uzak metastaz kötü prognoz belirtisidir. Uzak metastazlı olgularda tümör kaynaklı ölüm oranları 5 yıllık izlemde % 36 ile % 47 arasında değişir. Onbeş yıllık izlemde % 70'lere çıkar. Ancak çok değişkenli analizlerde metastatik tutulum bölgesinden (akciğer veya kemik) daha ziyade tutulumun boyutunun prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (34).

2.5.1.7. Otoimmün Hastalık Öyküsü

Diferansiye tiroid kanseri olan hasta serilerinde tedaviye yanıtın klinik izleminde veya tümörle ilişkili ölümlerde graves hastalığı olan ya da olmayanlarda anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Aksine, hashimoto tiroiditi veya lenfositik infiltrasyonu olan papiller tiroid kanserli vakalar daha iyi prognozludur. Sonuç olarak antikor-pozitif ve antikor-negatif hastalar arasında fark yoktur. Dolaşımdaki otoantikörlerin yok olması stabil ya da progresif hastalığın sebatı ile ilişkili iken tedavinin etkinliği ile de koreledir (15,16).

2.5.1.8. Damar İnvazyonu

Gerek papiller gerekse folliküler tiroid kanserinde damar invazyonu görülmesi kötü prognostik kriterdir.

2.5.1.9. Onkogenlerin Varlığı

Gen değişiklikleri veya onkogen kodlayan proteinlerin varlığı prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Tiroid spesifik diferansiyasyon genlerinin ekspresyonunun kaybı (örneğin, TSH reseptör, Tg ve Tiroid Peroksidaz genleri) kötü prognozla ilişkilidir.

2.5.1.10. Primer Cerrahi

Total (veya near-total) tiroidektomi, daha az kanser nüksü ve tümöre bağlı ölüm ile ilişkilidir. Bir çalışmada, tümörler 1.5 cm veya daha büyük, multifokal tümörlü, lokal invazyonu veya servikal metastazı olan hastalarda subtotal tiroidektomiden sonra % 22, total tiroidektomiden sonra % 11.3 gibi belirgin olarak daha az nüks saptanmıştır (35).

2.5.1.11. Rezidü Tiroid Dokusunun Ablasyonu

Rezidü tiroid dokusunun radyoaktif iyot ablasyonu, cerrahi sonrası neoplastik mikroskopik odakları yok edebilir ve nüks riskini azaltabilir. Bazı çalışmalar I^{131} ablasyonunun nüks ya da tümör ile ilişkili ölüm oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşsa da bazı çalışmalarda 1.5 cm'den büyük tümörü olan hastalarda nüks ve uzun süreli sağkalım açısından yararlı etkileri gösterilmiştir. Ablasyon, I^{131} taraması sonrası duyarlılığı ve serum Tg tayininin özgüllüğünü artırır ve bu testlerin sonraki incelenmesinde negatif sonucu olan hastalar için güvence sağlar (36).

2.5.1.12. Serum Tg Düzeyleri

Cerrahi tedaviden sonraki I^{131} görüntüleme negatif olduğunda, tiroid hormonu yokluğunda saptanamayan serum Tg düzeyleri kür elde edildiğinin bir göstergesidir. Aksine, Tg konsantrasyonlarının yüksekliği kapsamlı klinik değerlendirme gerektirir, Tg üreten bölgeyi tespit etmek ve en uygun tedaviyi planlamak için, görüntüleme çalışmaları ile iyot-ablasyondan sonra tüm vücut iyot tarama da dahil olmak üzere tetkik etmek gerekir (32,37), (Tablo 3).

Tablo 3. Olumsuz prognoz ile ilişkili faktörler (30)

İleri yaş
Uzak metastaz
Daha az diferansiye histolojik varyant Foliküler, agresiv invaziv, tall hücreli, kolumnar hücreli Hürthle hücreli, insüler
Büyük tümör boyutu
Ekstratiroidal invazyon
Multisentrik tümör
Lenf nodu metastazı
Tümör grade ve DNA plöidisi
Erkek cinsiyet
BRAF(V600E) mutasyonu

2.6. Diferansiye Tiroid Kanserinde Evreleme

Diferansiye tiroid kanserinin evrenmesinde kullanılan birbirinden farklı kriterleri olan pek çok evreleme sistemi vardır. Bunların içinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2002 yılında son versiyonu yayınlanan TNM evreleme sistemi en çok kabul görmüş olandır.

Mevcut evreleme sistemleri tiroid kanserinin yıllar içindeki nüks oranlarını doğru yansıtamamakta ve tedavi seçiminde pek yol gösterici olamamaktadır. Ayrıca hastaları sadece 45 yaş altı ve üstü şeklinde gruplandırdığından 10 yaşın altı çocuklarda göreceli daha fazla görülen nüks ve kanserden ölüm oranlarını hesaba katmamaktadır. Bu nedenlerle evreleme sistemleri günümüzde tiroid kanseri kliniğinde çok faydalı olmamaktadır (Tablo 4,5).

Tablo 4. AJCC'nin diferansiye tiroid karsinomu TNM tanımları (3)

Primer Tümör (T)	Bölgesel lenf nodları (N)	Uzak Metastaz (M)
TX Primer tümörün boyutu değerlendirilemiyor	NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör bulunamıyor	N0 Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok	M0 Uzak metastaz yok
T1 Tümör ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı	N1 Bölgesel lenf nodu metastazı	M1 Uzak metastaz var
T2 Tümör >2 <4 cm ve tiroide sınırlı	N1a VI. grup servikal lenf nodlarına metastaz (pretrakeal ya da paratrakeal ve prelarengeal)	
T3 Tümör ≥ 4 cm ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi boyutta ancak tiroid dışına uzanmış	N1b Unilateral, bilateral, ya da kontra lateral servikal ya da superior mediastinal lenf nodlarına metastaz	
T4a Tümör herhangi boyutta ancak tümör cilt altı yumuşak dokular, larenks trakea, özofagus ya da rekürren larenks sinirine invazyon yapmış veya tiroid içi anaplastik tiroid karsinomu		
T4b Tümör prevertebral fasya veya karotid arter ya da mediastinal damarları tümüyle tıkamış veya tiroid dışına uzanmış anaplastik tiroid karsinomu		

Tablo 5. AJCC ' nin diferansiye tiroid karsinomu TNM tanımlamalarına göre evreler (3)

45 yaşın altı için		45 yaş ve üstü için	
Evre I	Herhangi bir T Herhangi bir N M0	Evre I	T1 N0 M0
Evre II	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	Evre II	T2 N0 M0
		Evre III	T3 N0 M0
			T1 N1a M0
			T2 N1a M0
			T3 N1a M0
		Evre IVA	T4a N0 M0
			T4a N1a M0
			T1 N1b M0
			T2 N1b M0
			T3 N1b M0
			T4a N1b M0
			T4a N1b M0
		Evre IV B	T4b Herhangi bir N M0
		Evre IV C	Herhangi bir T Herhangi bir N M1

2.7. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tedavi

2.7.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi, diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi olarak uygulanmaktadır. Cerrahinin amacı tüm tümör dokusunu çıkarmak, hastaların çoğunda kür sağlamak, rekürrens ve mortaliteyi azaltarak konforlu bir yaşam sunmak şeklinde özetlenebilir. Burada genel tartışma hangi tip bir cerrahi girişimin yapılarak tiroid dokusunun hepsinin veya ne kadarlık bir kısmının çıkartılması gerektiğidir. Buna ilaveten papiller diferansiye kanserlerde lenf diseksiyonunun gerekip gerekmediği veya hangi şartlarda yapılmasıdır.

İki tür cerrahi girişim bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından önerilmektedir. Eger tümör çapı <1 cm'nin altında ise ve tümör bir lobda sınırlı ise önerilen tedavi lobektomi+istektomidir. Bu girişimde karşı taraftaki rekürren laringeal sinir ve

paratiroid bezlerinin hasar görme riski olmadığından komplikasyonlar da minimal olacaktır. Ayrıca bu hastalarda 30 yıllık sağkalım % 100'e yakındır. Tümör çapı 1-2 cm çapında olup, ekstratiroidal yayılım ve metastaz varsa önerilen tedavi total tiroidektomi olmalıdır (36,37).

Total tiroidektomi; papiller kanserin % 36-85 bilateral olması, kalan dokuda rekürrens görülmesi, radyoaktif tedavinin tiroid yatağı ve metastazlarda daha etkin olması, ameliyat sonrası serum Tg seviyesi ve USG ile daha etkin ve kolay takip nedeni ile önerilmektedir (37). Bazen total tiroidektomi yerine near total tiroidektomi yapılmakta olup, bu durumda tiroidin arka kapsülü bırakılarak tiroid dokusu çıkarılmaktadır.

Papiller tiroid kanserinde lenf diseksiyonu ATA tarafından eğer boyunda lenfadenopati, muayene veya USG ile saptanırsa önerilmektedir. Bundan başka tümör çapı >4 cm'nin üstündeysen, lokal invazyon varsa profilaktik lenf diseksiyonu yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda lenf tutulumunun rekürrenste etkili olduğu fakat sağkalım üzerinde minimal etkisi olduğu belirtilmiştir (37).

2.7.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif I^{131} tedavisi; en etkili adjuvan tedavi olarak papiller tiroid kanserinde kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılma amacı, rezidüel tiroid dokusunun, mikroskopik rezidüel kanserin ve metastatik hastalığın ablasyonunu sağlamaktır. Cerrahi sonrası ablasyon tedavisinin başarısı için TSH düzeyinin 30 uIU/ml üzerinde olması ve bu nedenle ortalama 4-6 haftalık ilaçsız dönem geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle, geleneksel olarak ameliyattan 4-6 hafta sonra, I^{131} tedavisi verilir. Bu tedaviyle verilen I^{131} hem bakiye doku ablasyonunda hem de nüks ve metastazların tedavisinde kullanılarak hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltır.

Yeni kılavuzlarda olumlu histolojisi olan ve hiçbir ekstratiroidal uzantısı olmayan unifokal mikropapiller kanserlerin (<1 cm), uzun dönem prognozu zaten çok iyi olduğu için tiroid ablasyonuna gerek görülmemektedir. Bu kategorideki hastalarda, tiroid ablasyonu yararlı olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. Relaps için orta ya da yüksek riskli hastalarda, tiroid ablasyonu nüks oranını azaltır ve sağkalım oranını artırır (36,37) (Tablo 6).

Tablo 6. Radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi endikasyonları (36, 37)

A. Uygulama Endikasyonu Yok
1. Komplet cerrahi
2. Uygun histolojik tip
3. Tümör tek odakta, <1cm, N0, M0 veya vaskuler invazyon olmaksızın 2cm'den küçük minimal invaziv FTC
4. Tiroid kapsül invazyonunun olmaması
B. Kesin Uygulama Endikasyonu Var
1. Uzak metastaz
2. İnkompakt tümör rezeksiyonu
3. Komplet tümör rezeksiyonu yapılmış ancak yüksek risk ve mortaliteye sahip olması (tiroid kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler yayılım. v.b)
C. Uygulanabilir
1. I-131 ablasyonu için A ve B kategorisine girmeyen aşağıdaki durumlarda endikedir: Subtotal tiroidektomi (operasyon notları veya patoloji raporlarına dayanılarak), USG veya sintigrafi ile belirgin postoperatif remnant doku tespit edilmesi durumunda
2. Cerrahi olarak değerlendirilemeyen lenf nodları varlığı
3. Tümör çapı 1 cm'den büyük ve <4 cm olması
4. Tümör çapı <1cm olan kötü histolojik tip (tall-cell, kolumnar hücreli veya diffüz sklerozan varyant, geniş invaziv veya kötü diferansiye foliküler kanser)
5. >1 cm multifokal tümör

2.7.3. Levotroksin Tedavisi

Bu tedaviyle TSH sekresyonu, TSH tarafından kontrol edilen tiroid tümör hücrelerinin büyümesini engellemek, nüksü azaltmak ve sağkalım oranlarını artırmak için inhibe edilmektedir. Bu nedenle, levotiroksin diferansiye tiroid kanserli tüm hastalara verilmektedir. Serum TSH konsantrasyonu 0.1 uIU/ml olan başlangıçtaki hedefe ulaşılmasından sonra tedavi yeterliliği serum TSH'ı 3 ay arayla ölçülerek izlenir (38).

Levotiroksin tedavisinin yüksek dozlarda veya yanlış uygulanması sonucunda, subklinik tirotoksikoz, iskemik kalp hastalığında angina ataklarında artış, atrial fibrilasyon riskinde artış, postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskinde artış oluşabilir (39).

Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek riskli veya tam remisyona sağlanamamış hastalarda nüksün engellenmesi için serum TSH seviyesinin 0.1mU/L 'nin altında, düşük riskli hastalarda ise 0.1-0.5 mU/L arasında tutulması tavsiye edilmektedir (40).

2.8. Diferansiye Tiroid Kanserinde Klinik Takip

PTK veya FTK olan hastalarda, ilk tedaviden sonra takip istenilen hedeflerde levotiroksin tedavisini devam ettirmek ve persistan veya nüks tiroid kanserini tespit etmektir. İlk 2-3 yıl lokal nükslerin ve uzak metastazların çok görülmesi sebebiyle ayrıca önemlidir. Fakat uzun yıllar sonra nüks gelişen diferansiye tiroid kanserli hastalarında olması sebebiyle takibe ömür boyu devam edilmelidir. Diferansiye tiroid kanserli hastaların % 5-20'sinde başlangıç tedavi eksikliğinin ya da agresif hastalığın ifadesi olarak tiroid kalıntıları veya rekürren hastalığın neden olduğu lokal veya rejyonel rekürrens meydana gelir (40).

Tanısal veya terapötik dozlarda yapılan I^{131} ile Tüm Vücut Tarama ve USG hastalığın ortaya çıkarılmasında önemli yöntemlerdir. Yapılan araştırmalara göre tiroid kanserinde uzak metastazların sıklığı vakaların % 10-18'i arasında değişmektedir. En sık kemik metastazları olmak üzere, akciğer, beyin, karaciğer ve deri metastazları da görülebilir. Kemik metastazları, özellikle folliküler histotip ile ilişkilidir ve yaşlı hastalarda meydana gelme eğilimindedir.

Temel olarak, total tiroidektomiden ve rezidü doku ablasyonundan sonra lokal ya da uzak metastaz şüphesini artıran önemli yöntemler vardır. Bunlar serum Tg ölçümü, boyun USG'si ve I^{131} ile TVT yöntemleridir. Ancak, hastaların önemli bir bölümü radyoaktif iyotu konsantre edemez, lokal veya metastatik bir hastalığı olabilir ve I^{131} ile TVT yapıldığında tanı konulamayabilir. Bu hastalarda görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi ve Pozitron Emisyon Tomografi taramasını içermelidir. Öte yandan Radyoaktif iyot tedavisi ve reoperasyon, iyi diferansiye kanserli metastatik hastaların tedavisinde çok etkili yöntemlerdir (41).

2.8.1. İzlemede Klinik, Ultrasonografik ve Radyolojik Muayene

Tiroid kanseri için izlenmekte olan bir hastada, tiroid loju ve boyun lenf nodu zincirleri doğrudan palpasyonla 6 ila 12 ayda bir yapılmalıdır. Boyun USG'si giderek artan bir önem kazanmıştır ve klinik muayeneyi tamamlayıcı olmalıdır. USG ile şüpheli lenf nodundan İİAB ve Tg ölçümü yapılabilir (41).

2.8.2. Diferansiye Tiroid Kanserin Takibinde Serum Tg Ölçümünün Yeri

Serum Tg ölçümü persistan tümörün belirlenmesinde kullanılan en hassas biyokimyasal yöntemdir. Diferansiye tiroid kanserinin izleminde klinikte rutin olarak kullanılan değerli bir tümör belirteçidir (42).

Total tiroid ablasyonundan sonra, ölçülemeyen serum Tg düzeyleri remisyonla ilişkilendirilir ve artmış serum Tg konsantrasyonları persistan ya da rekürren hastalığı olan hastalarda izlenir.

Serum Tg değeri yorumlanırken serum TSH düzeyi ve dolaşan anti-Tg otoantikörlerinin varlığı birlikte değerlendirilmelidir. Hastaların yaklaşık % 15'inde mevcut olan anti-Tg antikörleri, dolaşımdaki serum Tg sonuçlarının yanlış pozitif veya yanlış negatif çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle iki test beraber çalışılmalıdır (43).

Klinik uygulamalarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından kullanan standart duyarlılıkla ölçülen serum Tg düzeyinin uyarılmış TSH altında < 2 ng/ml olması, rezidüel hastalığın olmadığına dair bir kanıt olarak kabul edilmektedir (44). Aksine, uzak metastazı olan hastalarda, serum Tg konsantrasyonları TSH stimülasyonundan sonra ölçüldüğü zaman yükselir, levotiroksin tedavisi sırasında azalır ama hala saptanabilir (43).

Lenf nodu metastazı durumunda, levotiroksin tedavisi sırasında Tg saptanamaz, ancak TSH stimülasyonundan sonra yüksek olabilir.

Negatif bazal TVT'si olan hastalarda (yaklaşık % 13) artmış serum Tg ölçümleri önemli bir oranda metastaz varlığını tahmin etmede TVT'ye üstündür (43,44).

2.8.3. Diferansiye Tiroid Kanserinin Takibinde I¹³¹ ile Tüm Vücut Sintigrafisi

Diferansiye tiroid kanserinin takibinde düşük doz RAI ile tanısal amaçlı tüm vücut sintigrafisi çekilebileceği gibi, RAI tedavisi sonrası da TVT yapılabilir. RAI tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi, prognozu tahmin etmede ve gerekebilecek ek tedavilere karar vermede çok değerlidir. Rezidü tümörü ve nüksü göstermede duyarlılığı % 50-90, özgüllüğü % 80-100'dür (45).

Kanserli dokularda yeterli I¹³¹ tutulumu sağlayabilmek için gerekli serum TSH düzeyi, minimum olarak yaklaşık 30 µU/ml dir. Genellikle L-triiodotironin kesildikten 2 hafta sonra ve levotiroksin kesildikten 20 gün sonra ulaşılan bir seviyedir. Ne yazık ki hipotiroidizm bu dönemde birçok hasta için rahatsız edici olabilir. Alternatif olarak orta hipotiroidizm hastanın günlük dozu % 50 oranında azaltılarak sağlanabilir.

Klinik, biyokimyasal ve sintigrafik değerlendirme ve radyoaktif iyot tedavisi, gerektiğinde persistan hastalığı olanlarda 6-12 ay arayla gerçekleştirilebilir. Levotiroksin tedavisi sırasında serum Tg saptanabilir hale gelirse, I¹³¹ ile vücut tarama derhal planlanmalıdır (45).

2.8.4. Diferansiye Tiroid Kanseri Tanı ve Takibinde Rekombinant İnsan TSH'sı Kullanımı

Diferansiye tiroid kanserinin tedavisinde rekombinant teknikler kullanılarak yapılan insan TSH'sı kullanımı ile önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Total tiroidektomi ve tiroid ablasyonu ile tedavi edilen hastalar için rekombinant insan TSH'sı kullanımı tiroid hormon çekilmesine karşı etkili bir alternatiftir (46), (Tablo 7).

Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisinde rh-TSH (THYROGEN) endikasyonları (46)

A. Endojen TSH üretiminde yetersizlik
1. Büyük bakiye doku ve/ veya fonksiyon gösteren metastazlar
2. Glukokortikoid tedavisi
3. Radyasyona bağlı tiroidit
4. Hipotalamik ya da hipofizer hastalık veya hasar
5. Uzun dönem süpresyon tedavisi
B. TSH etkisi ile çevre dokularda bası bulgularına neden olabilecek tümöre sahip hastalar
1. Kemik metastazları
2. Akciğer metastazları
3. Lenf nodu metastazları
4. Beyin ya da spinal kord metastazları
C. Hayatı tehdit eden hastalıkların eşlik etmesi
1. İskemik kalp hastalığı
2. Böbrek yetmezliği
3. Hipoksi ya da dispne
4. Beyin damar hastalığı
5. Depresyon
6. Ciddi gastrit
7. Genel yorgunluk
8. Ciddi baş ağrısı
D. Retinoik asit ile rediferansiyasyon tedavisi sırasında süpresyon tedavisinin kesilmesiyle siddetlenen hiperlipidemi
E. Hastanın hipotiroidinin getirdiği sıkıntıları yaşamak istememesi, radyoaktif iyot tedavisi için beklemek istememesi veya süpresyon tedavisinin kesilmesini istememe

2.8.5. Diferansiye Tiroid Kanserinin Takibinde Boyun USG'si

Boyun USG'si diferansiye tiroid kanserinde gerek bölgesel nüksleri gerekse şüpheli servikal lenf nodlarını tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle takipte kullanılan ana yöntemlerdendir. Yapılan çalışmalarda Tg değeri düşük hastalarda da USG ile lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu da klinik pratikte USG'nin rutin olarak uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır (47,48).

BT ise esas olarak diferansiye tiroid kanserinin akciğer ve mediasten metastazlarını değerlendirmek için kullanılır. Hastanın RAI tedavisi ihtiyacı ihtimali nedeniyle kontrastsız çekim tercih edilir (49).

Diferansiye tiroid kanserinde FDG-PET'in (Fluorodeoxyglucose-Pozitron Emisyon Tomografi) ana kullanım alanı serum Tg değeri yüksek hastalarda RAI ile yapılan tüm

vücut sintigrafisi ve boyun USG'sinde bunu açıklayacak bir lezyon bulunamadığı durumlardır. FDG-PET'in doğruluğu TSH stimülasyonu ile artmaktadır (49).

Ayrıca kötü diferansiye olup RAI tutmayan tümörlerde de FDG-PET'in doğruluğu artmaktadır. I¹³¹ ile tüm vücut sintigrafisi negatif olan hastalarda duyarlılık % 70-85, özgüllük % 75-90'dır.

2.9. Lokal ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi

Primer cerrahiden sonra rekürrensler boyunda, tiroid yatağında, çevre yumuşak dokuda ya da rejyonel lenf nodlarında meydana gelir. Lokal ve rejyonel rekürrens diferansiye tiroid kanserinden ölen hastaların çoğunluğunu oluşturur ve olumsuz prognostik göstergedir (32). Tümörün iyot konsantrasyonunu koruduğunun göstergesi olan, TVT ile tespit edilen rekürrenslerde prognoz daha iyidir. Klinik olarak lokal bir rekürrens saptandığında radikal cerrahinin komplikasyonları ve riskleri göze alınarak radikal cerrahi yapılmalıdır. Lateral servikal lenf düğümlerinde rekürrens durumunda daha önce diseke edilmediği için radikal cerrahi uygulanır ve tercih edilen cerrahi prosedür modifiye radikal boyun diseksiyonudur (35), (Tablo 8).

Tablo 8. Nüks ve persistans açısından hastaların gruplandırılması (37).

Düşük riskli hastalar
1. Bilinen uzak metastaz yok
2. Tüm makroskopik tümör odakları cerrahi olarak çıkarılmış
3. Tiroid kapsülü invaze değil
4. Boyunda lokal invazyon yok
5. Damar invazyonu yok
6. Tümör agresiv histolojiye sahip değil
7. İlk tanısal amaçlı iyot-131 tüm vücut taramada tiroid loju dışında tutulum yok
Orta riskli hastalar
1. Cerrahi rezeksiyon sırasında saptanan peritiroidal mikroskopik invazyon
2. Agresiv tümör histolojisi (tall cell, kolumnar, hürthle hücreli, diffüz sklerozan)
3. Damar invazyonu
Yüksek riskli hastalar
1. Cerrahi rezeksiyon sırasında saptanan ekstratiroidal invazyon
2. Uzak metastaz

2.10. Uzak Metastazda Tedavi

Uzak metastazın tedavisinde metastazın boyutu, yeri, lezyonların sayısı ve RAI tutma yeteneği büyük ölçüde etkilidir. RAI tutulumunda kayıp olması da kötü bir prognostik göstergedir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular erken tanı ve erken tedavinin büyük önemi olduğunu vurgulamaktadır. Uzak metastazın cerrahi tedavisinin kararı metastazın yeri, yayılımı, iyot tutma yeteneğine ve radyolojik paternine bağlıdır (49).

Cerrahi için uygun hastalar; mediastinal lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın aynı lobda bir ya da daha fazla metastatik lezyonu olan veya tek bir makronodüler lezyonu olan ve radyoaktif iyot tedavisi almamış hastalardır (49,50).

Moleküler tedavi yöntemi olarak kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK (mitogen-activated protein kinaz) yolağını, angiyojenezi ve VEGFR (vasküler endotelial growth faktör reseptör) sistemini inhibe etmektir. Bu ajanlar lenvatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ve vandetanibdir (51,52) (Tablo 9).

Tablo 9. Uzak Metastazda Tedavi (51, 52)

Uzak Metastazda Radyoaktif İyot Tedavisi
Metastaz Tedavisinde Levotiroksin Süpresyon Tedavisi
Radyoterapi
– I^{131} ya da hormon supresyon tedavisine yanıt vermeyen evre 3 diferansiye tümörler, yaşlı hastada foliküler kanserler, evre 3 hürtle hücreli tümörler, herhangi bir boyuttaki evre 4 lezyonlar için ve ağrılı kemik metastazları için, lenfoma ve undiferansiye tümörler için kullanılır.
Kemoterapi
– Diferansiye tiroid karsinomunda (Diğer tedavilere cevap vermeyen Evre III ve Evre IV hastalarda) doksorubisin kullanılır.
İmmünoterapi
Hedefe yönelik tedavi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada Ocak 2006 ve Nisan 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde veya dış bir merkezde diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi sonrası RAI tedavisi uygulanmış 400 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan risk belirlemesi için uygun olan 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların en az takip süresi 24 ay idi.

Bu hastalar çalışmaya dahil edilirken hastaların total tiroidektomi operasyonu geçirmiş olması ve takibinde RAI tedavisi almış olması şart koyuldu. Yaşı 18'den küçük olan hastalar, tanısı medüller tiroid kanseri olanlar, anaplastik tiroid kanseri olanlar, başlangıçta anti-Tg pozitifliği saptananlar çalışma kapsamı içine alınmadı. Her hasta AJCC evreleme sistemi (Evre I, II, III, IV) ve 2009 yılında yayınlanan ATA rekürrens riski belirleme sistemine (düşük, orta, yüksek rekürrens riski) göre değerlendirildi (3). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara TSH supresyon tedavisi verilmişti. Hastalara ilk tedavilerinden sonraki 2 yıllık takipleri sırasında en az bir kez USG kontrolü yapılmıştı.

Hastalarda levotiroksin supresyon tedavisi altındayken 2 veya daha fazla serum Tg düzeyleri ölçülmüştü. Her hastanın takip sonunda TSH (DXI-800, Beckmann Couter, USA Kemilüminesans Immunoassay) supresyonu döneminde ölçülmüş suprese Tg ve anti-Tg değerleri mevcuttu. Komplet cerrahi rezeksiyon, ekstrakapsüler total tiroidektomiye ek olarak şüpheli veya biyopsi ile ispat edilmiş metastatik lenf nodlarının disseksiyonu olarak tanımlandı.

Tedavinin (total tiroidektomi ve RAI ablasyon) ilk 2 yılında elde edilen tüm klinik veriler, yeniden belirleme şeması aracılığıyla ilk tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanıldı. Yanıtlar çok iyi, kabul edilebilir ve eksik olarak sınıflandırıldı (3). Hastalar ilk

yıl 6 ayda bir ve daha sonra takip eden hekimin hastada gördüğü risk ve hastalığın seyrine göre verdiği kararlar 6-12 aylık aralarla kontrol edildi.

Hastalar tedavi sonrası en az 6 en çok 24 ay sonra değerlendirildi. Bu dönem tedavi sonrası dönem, hastaların en son durumları ise takip sonrası dönem olarak ifade edildi. Hastalığın klinik bulgusunu taşıyama, takip sonunda serum Tg (İmmulite 2000, Siemens, USA, Kemilüminesans Immunoassay) düzeyinin < 1 ng/ml ve Tg Ab (İmmulite 2000, Siemens, USA, Kemilüminesans Immunoassay) negatif olması ve hastalığa ait yapısal kanıtların olmaması olarak kabul edildi. Persistan hastalık, suprese serum Tg ≥ 1 ng/ml ve stimüle Tg ≥ 2 ng/ml olması veya kesitsel görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRI) ve fonksiyonel görüntüleme (RAI scan, 18FG-PET scan) ya da biyopsi ile kanıtlanmış hastalığın olması olarak kabul edildi. Hastalısız dönemde, hastalığa ait yeni biyokimyasal (suprese Tg ≥ 1 ng/ml ve/veya stimüle Tg ≥ 2 ng/ml), yapısal veya fonksiyonel bulgu tespit edilmesi rekürrens olarak ifade edildi (3).

Persistan hastalık, biyokimyasal ve yapısal olarak ikiye ayrıldı. Persistan yapısal hastalık aşağıdaki bulguların varlığı olarak ifade edildi.

- Sitoloji/histolojinin pozitif olması
- USG’de şüpheli lenf nodları veya tiroid yatağında nodül (hipervaskülerite, kistik bölgeler, heterojenite, yuvarlak şekil veya takipte büyüme)
- RAI/18-FDG-PET scan ve diğer görüntüleme metodlarında şüpheli metastaz bulguları

Hastaların dosyalarından ve hastanemiz elektronik arşivinden yaş, cinsiyet, tümör patolojileri, takip boyun USG’leri, TVT raporları, kapsül invazyonu, damar invazyonu, tümör multifokalite durumları, tiroid kapsül invazyonu, hashimoto tiroiditi, post-operatif dönemde RAI tedavisi almadan önce stimüle Tg değerleri belirlendi ve bu parametrelerin hastalığının rekürrensinde veya persistansında etkili olup olmadıklarına bakıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapılmıştır. Değerlendirmelerde kategorik veriler arasındaki ölçümle belirtilen verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, iki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Student ’s testi, uymuyorsa Mann-

Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Anova testi, uymuyorsa Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının analizi için One-Sample Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Rekürrens ve/veya persistans üzerinde etkili olan faktörlerin araştırılmasında Kaplan-Meier yaşam analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik verilerde frekans ve yüzdelik değerleri, sürekli veriler için ortalama± standart sapma değerleri verilmiştir. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 10. Amerikan Tiroid Derneğinin (ATA) başlangıç rekürrens risk sınıflaması (3)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Lokal veya uzak metastaz olmaması	Peritiroidal dokulara mikroskopik invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik olarak tümörün bütünüyle çıkarılmış olması	Servikal lenf nodu metastazı veya tiroid remnant ablasyon tedavisi sonrası yapılan taramada tiroid yatağı dışında I ¹³¹ tutulumu	Eksik rezeksiyona bağlı rezidüel hastalık
Bölgesel dokulara invazyon olmaması	Agresif histolojisi olan tümör veya vasküler invazyon (örneğin; büyük hücreli, insular, kolumnar hücreli kanser, Hurthle hücreli kanser, folliküler tiroid kanseri)	Uzak metastaz
Tümörün agresif histolojik yapıya sahip olmaması		
Vasküler invazyon olmaması		
Eğer yapıldıysa, tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında I-131 tutulumu olmaması		

Tablo 11. Başlangıç tedavisine yanıt tanımlamaları (3)

Çok iyi yanıt	Kabul edilebilir yanıt	Eksik yanıt
Suprese veya stimüle Tg < 1ng/mL	Suprese Tg < 1ng/mL ve stimüle Tg ≥ 1 ve < 10ng/mL olması	Suprese Tg ≥ 1 ng/mL veya stimüle Tg ≥ 10 ng/mL olması
Boyun USG'de hastalık kanıtı olmaması	Boyun USG de spesifik olmayan değişiklik olması veya 1cm den küçük stabil lenf nodu olması	Yükselen Tg değerleri
Negatif kesitsel ve/veya nükleer tıp görüntülemesi (eğer yapıldı ise)	Tamamen normal olmasa da kesitsel ve/veya nükleer tıp görüntülemelerde spesifik olmayan değişiklik varlığı	Kesitsel ve/veya nükleer tıp görüntülemelerde persistan veya yeni tanımlanmış hastalık varlığı

4. BULGULAR

Bu çalışmada klinik verileri değerlendirilen ve çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan diferansiye tiroid kanserli toplam olgu sayımız 300 idi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Yaş (yıl)		
Ortalama±SD	46.2±13.18	300
Aralık	18-81	
Cinsiyet		
Kadın	%79.7	239
Erkek	%20.3	61
Histoloji		
Papiller	%82.7	248
Foliküler	%13.3	40
Hurthle hücreli	%4	12
RAI aktivitesi(mCi)		
Ortalama±SD	123.1±62.8	300
AJCC evresi		
I	%69.3	208
II	%23	69
III	%6.3	19
IV	%1.3	4
ATA risk		
Düşük	%54.7	164
Orta	%39.7	119
Yüksek	%5.7	17
Tedaviye yanıtı göre sınıflama		
Çok iyi	%79.7	239
Kabul edilebilir	%11	33
Eksik	%9.3	28
Takip süresi(ay)		
Ortalama±SD	57.7±14.9	300
Aralık	38-97	
Tedavi sonrası son durum		
Hastalık bulgusu yok	%83.3	250
Persistan hastalığa ait biyokimyasal bulgu	%12	36
Persistan hastalığa ait yapısal bulgu	%4.7	14
Takip sonrası son durum		
Hastalık bulgusu yok	%79	237
Persistan hastalığa ait biyokimyasal bulgu	%7.3	22
Persistan hastalığa ait yapısal bulgu	%10	30
Rekürrens	%3.7	11

Çalışmamızda ortalama takip süresi 57 aydı. Hastalarımızın % 79.7'si kadın (239/300), % 20.3'ü (61/300) erkek olup kadın/erkek oranı 3.9 idi. Ortalama yaş 46.2 ± 13.18 (erkeklerde 49.5 ± 13.2 , kadınlarda 45.3 ± 13.0) idi. Erkek ve kadın hastaların yaşlarında görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). En genç hasta 18, en yaşlı hasta ise 81 yaşındaydı (Tablo 13, 14).

Tablo 13. Cinsiyete göre dağılım

Kadın		Erkek		Toplam	
N	%	n	%	n	%
239	79.7	61	20.3	300	100

Tablo 14. Yaşa göre dağılım

	Ortalama yaş
Erkek	49.5 ± 13.2
Kadın	45.3 ± 13.0
Toplam	46.2 ± 13.1

($p < 0.05$)

Hastaların AJCC evreleme sistemine göre değerlendirilmesinde, hastaların % 69.3'ü evre I grubunda (208/300), % 23'ü evre II (69/300), % 6.3'ü evre III (19/300), % 1.3'ü ise evre IV grubunda (4/300) idi. ATA rekürrens riski değerlendirme sistemine göre değerlendirdiğimizde ise hastaların % 54.7'si (164/300) düşük riskli grupta, % 39.7'si (119/300) orta riskli grupta, % 5.7'si (17/300) ise yüksek riskli grupta idi (Tablo 15).

Tablo 15. AJCC evreleme sistemi ve ATA rekürrens riskine göre dağılım

	AJCC			ATA	
	n	%		n	%
Evre I	208	69.3	Düşük	164	54.7
Evre II	69	23	Orta	119	39.7
Evre III	19	6.3	Yüksek	17	5.7
Evre IV	4	1.3			
Toplam	300	100	Toplam	300	100

Hastaların histopatolojik tanılarına göre % 82.7'si (248/300) papiller kanser, % 13.3'ü (40/300) folliküler kanser, % 4'ü (12/300) ise hurthle hücreli kanser idi. Histotipe göre sınıflandırıldığında ise papiller kanser tanısıyla takipli 248 hastanın % 36.6'sı (91/248) klasik varyant, % 35.8'i (89/248) folliküler varyant, % 21.7'si (54/248) papiller mikrokanser, % 5.25'i (12/248) onkositik varyant, % 0.65'i (1/248) kolumnar varyant idi. Folliküler kanser tanısıyla takipli 40 hastanın % 70'i (28/40) minimal invaziv folliküler varyant, % 30'u (12/40) yaygın invaziv folliküler varyant idi (Tablo 16).

Tablo 16. Patoloji ve histotipe göre dağılım

Histopatoloji	n	%
Papiller	248	82.7
Klasik	91	36.6
Folliküler	89	35.8
Onkositik	13	5.25
Kolumnar	1	0.65
Mikrokanser	54	21.7
Folliküler	40	13.3
Minimal invaziv	28	70
Yaygın invaziv	12	30
Hurthle	12	4
Toplam	300	100

Hastalar total tiroidektomi ve RAI tedavisi sonrası dönemde (6-24 ay) değerlendirildi. Hastalar bu dönemde ölçülen stimüle Tg, suprese Tg değerleri; yapılan USG ve TVT bulgularıyla tedaviye yanıt olarak çok iyi yanıt, kabul edilebilir yanıt, eksik yanıt olarak gruplandırıldı. 300 hastanın % 79.7'sinin (239/300) tedaviye çok iyi yanıt, % 11'inin (33/300) kabul edilebilir yanıt, % 9.3'ünün (28/300) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Takiplerinde hastalar aynı parametrelerle tedavi sonrası son durum ve takip sonrası son durum olarak gruplandırıldı. Tedavi sonrası son durumda olgular hastalık yok, persistan biyokimyasal ve persistan yapısal durum olarak; takip sonrası son durumda ise hastalık yok, persistan biyokimyasal, persistan yapısal ve rekürrens olarak gruplandırıldı.

Tedavi sonrası dönemde hastaların % 83.3'ünün (250/300) hastalık yok, % 12'sinin (36/300) persistan biyokimyasal, % 4.7'sinin (14/300) ise persistan yapısal grupta olduğu

görüldü. Takip sonrası dönemde ise hastaların % 79'unun (237/300) hastalık yok, % 7.3'ünün (22/300) persistan biyokimyasal, % 10'unun (30/300) persistan yapısal, % 3.7'sinin (11/300) ise rekürrens grubunda olduğu görüldü (Tablo 17).

Tablo 17. Tedaviye yanıt/ Tedavi sonrası son durum/ Takip sonrası son durum sınıflandırılması

	Tedaviye yanıt		Tedavi sonrası son durum		Takip sonrası son durum			
	n	%	n	%	n	%		
Çok iyi	239	79.7	Hastalık yok	250	83.3	Hastalık yok	237	79
Kabul edilebilir	33	11	Persistan biyokimyasal	36	12	Persistan biyokimyasal	22	7.3
Eksik	28	9.3	Persistan yapısal	14	4.7	Persistan yapısal	30	10
						Rekürrens	11	3.7
Toplam	300	100	Toplam	300	100	Toplam	300	100

Hastaların tedaviye yanıtları cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkek hastaların % 72.1'inin (44/61) tedaviye çok iyi yanıt, % 13.1'inin (8/61) kabul edilebilir yanıt, % 14.8'inin (9/61) ise eksik yanıt verdikleri görüldü. Kadın hastaların ise % 81.6'sının (195/239) tedaviye çok iyi yanıt, % 10.5'inin (25/239) kabul edilebilir yanıt, % 7.9'unun (19/239) tedaviye eksik yanıt verdiği görüldü. Erkek veya kadın cinsiyetinin tedaviye verilen yanıtta etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.195$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta cinsiyetine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın		n	%
	n	%	n	%		
Çok iyi	44	72.1	195	81.6	239	79.7
Kabul edilebilir	8	13.1	25	10.5	33	11
Eksik	9	14.8	19	7.9	28	9.3
Toplam	61	100	239	100	300	100

($p=0.195$)

Hastaların tedavi sonrası son durumları cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastaların % 72.1'inin (44/61) tedavi sonrası dönemde hastaliksız olduğu, % 18.1'inin (11/61) persistan biyokimyasal durum, % 9.8'inin (6/61) persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Kadın hastaların ise % 86.2'sinin (206/239) hastaliksız olduğu, % 10.5'inin (25/239) persistan biyokimyasal durumda olduğu, % 3.3'ünün (8/239) persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Tedavi sonrası dönemde kadın hastaların erkek hastalara göre hastaliksız olmaları, erkek hastaların ise kadın hastalara göre persistan yapısal durumda olmalarının yüksek olduğu görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta cinsiyetine göre tedavi sonrası son durum

Tedavi Sonrası Son Durum	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın		n	%
	n	%	n	%		
Hastalık yok	44	72.1	206	86.2	250	83.3
Persistan Biyokimyasal	11	18.1	25	10.5	36	12
Persistan Yapısal	6	9.8	8	3.3	14	4.7
Toplam	61	100	239	100	300	100

($p<0.05$)

Hastaların takip sonrası son durumları cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastalarımızın % 70.5'inin (43/61) takip sonrası son durumda hastaliksız olduğu, % 8.2'sinin (5/61) persistan biyokimyasal durumda, % 19.7'sinin (12/61) persistan yapısal durumda, % 1.6'sının (1/61) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Kadın hastaların ise % 81.2'sinin (194/239) hastaliksız olduğu, % 7.1'inin (17/239) persistan biyokimyasal durumda, % 7.5'inin (18/239) persistan yapısal durumda, % 4.2'sinin (10/239) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Bu dönemde erkek hastalarda persistan yapısal durumun, kadın hastalarda ise hastalık olmamasının yüksek olduğu görüldü. Erkek ve kadın cinsiyetinin takip sonrası son durumda hastaliksız olma veya persistan yapısal durumda olmaya etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu dönemde rekürrens durumunda olmayla cinsiyet ilişkisinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.70$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta cinsiyetine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Son Durum	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın		n	%
	n	%	n	%		
Hastalık yok ¹	43	70.5	194	81.2	237	79
Persistan Biyokimyasal	5	8.2	17	7.1	22	7.3
Persistan Yapısal ¹	12	19.7	18	7.5	30	10
Rekürrens ²	1	1.6	10	4.2	11	3.7
Toplam	61	100	239	100	300	100

¹($p<0.05$) ²($p=0.70$)

Hasta yaşıyla tedaviye yanıt, tedavi sonrası dönem ve takip sonrası dönem ilişkisi değerlendirildiğinde tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda ortalama yaşın 46.1 ± 12.3 , kabul edilebilir grupta 47.5 ± 15 , eksik yanıt verenlerin grubunda ise 45.2 ± 17.5 olduğu görüldü. İstatistiksel olarak tedaviye yanıtla yaş ilişkisi anlamlı değildi ($p=0.78$). Tedavi sonrası dönemde hastaliksız olanların yaş ortalaması 46.2 ± 12.3 , persistan biyokimyasal durumda olanların yaş ortalaması 43.6 ± 16.5 , persistan yapısal durumda olanların ise yaş ortalaması 51.6 ± 17.3 olarak görüldü. Tedavi sonrası dönemde persistan yapısal durumda olan hastaların yaş ortalaması diğer iki gruba göre yüksek olmasına rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.15$).

Takip sonrası dönemde hastaliksız olanların yaş ortalaması 46 ± 12.1 , persistan biyokimyasal durumda olanlarda 40.4 ± 13.1 , persistan yapısal durumda olanlarda 50.1 ± 18.1 , rekürrens durumunda olanlarda ise 51.4 ± 16 idi. Takip sonunda persistan yapısal durum ve rekürrens olan gruplarda ortalama yaşın yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta yaşına göre tedaviye yanıt, tedavi sonrası son durum, takip sonrası son durum

Tedaviye yanıt ¹		Tedavi sonrası son durum ²		Takip sonrası son durum	
Çok iyi	46.1 ± 12.3	Hastalık yok	46.2 ± 12.3	Hastalık yok	46 ± 12.1
Kabul edilebilir	47.5 ± 15	Persistan Biyokimyasal	43.6 ± 16.5	Persistan Biyokimyasal	40.4 ± 13.1
Eksik	45.2 ± 17.5	Persistan Yapısal ²	51.6 ± 17.3	Persistan Yapısal ³	50.1 ± 18.1
				Rekürrens ³	51.4 ± 16

¹($p=0.78$), ²($p=0.15$), ³($p<0.05$)

Hastaların % 33'ünün (99/300) patoloji preparatlarında kronik lenfositik tiroidit tanısı mevcuttu. Hastaların % 25'inde (75/300) tümör kapsül invazyonu mevcuttu. Hastaların % 39.3'ünde tümör multifokaldi. Damar invazyonun hastaların % 5.7'sinde (17/300), başlangıç lenf nodu metastazının ise hastaların % 4.3'ünde (13/300) olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Diferansiye tiroid kanserinde tedavi değişkenleri-1

Tiroidit		Kapsül invazyonu		Damar invazyonu		Multifokalite		Lenfatik metastaz	
n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
99	33	75	25	17	5.7	118	39.3	13	4.3

Hastaların almış oldukları ortalama RAI dozu 123.1 ± 62.8 mCi idi. Hastalarımızın belirtilen ortalama tümör çapı 1.91 ± 1.20 cm idi. Hastalarımızda medyan post-op Tg değeri 5.16 ng/ml (en yüksek > 300 ng/ml, en düşük < 0.2 ng/ml) idi. Hastalarda ölçülen medyan stimüle Tg değeri 0.2 ng/ml (en yüksek > 300 ng/ml, en düşük < 0.2 ng/ml) idi. Hastalarda ölçülen medyan suprese Tg değeri ise 0.2 ng/ml (en yüksek > 300 ng/ml, en düşük < 0.2 ng/ml) idi (Tablo 23).

Tablo 23. Diferansiye tiroid kanserinde tedavi değişkenleri-2

Tümör çapı	Stimüle Tg	Suprese Tg	Post-op Tg	RAİ dozu
1.91 cm ± 1.20	0.2 ng/ml (0.2-300)	0.2 ng/ml (0.2-300)	5.16 ng/ml (0.2-300)	123.1 mCi ± 62.8

Çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre evre 1 grubundaki 208 hastanın % 84.6'sının (176/248) tedaviye çok iyi yanıt, % 8.7'sinin (18/248) kabul edilebilir yanıt, % 6.7'sinin (14/248) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Evre 2 hastalarının % 73.9'unun (51/69) tedaviye çok iyi yanıt, % 14.5'inin (10/69) kabul edilebilir yanıt, % 11.6'sının (8/69) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Evre 3 hastalarının % 57.9'unun (11/19) tedaviye çok iyi yanıt, % 21.1'inin (4/19) kabul edilebilir yanıt, % 21.1'inin ise (4/19) eksik yanıt verdiği görüldü. Evre 4 hastalarının ise % 25'inin (1/4) tedaviye çok iyi yanıt, % 25'inin (1/4) kabul edilebilir yanıt, % 50'sinin (2/4) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Çalışmamızda evre IV hasta sayısının azlığı nedeniyle evre III ve evre IV grupları beraber değerlendirildi. Hastalığın evresi ilerledikçe tedaviye verilen yanıtın olumsuz etkilendiği görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. AJCC evresine göre tedaviye yanıt

Tedaviye yanıt	AJCC evreleme sistemi							
	Evre I		Evre II		Evre III+IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Çok iyi	176	84.6	51	73.9	12	52.2	239	79.7
Kabul edilebilir	18	8.7	10	14.5	5	21.7	33	11
Eksik	14	6.7	8	11.6	6	26.1	28	9.3
Toplam	208	100	69	100	23	100	300	100

($p<0.05$)

Çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre evre 1 grubundaki 208 hastanın tedavi sonrası dönemde % 87.5'inin hastaliksız olduğu, % 10.1'inin persistan biyokimyasal durumda olduğu, % 2.4'ünün ise persistan yapısal durumda olduğu görüldü, Evre II grubundaki 69 hastanın ise % 78.3'ünün hastaliksız olduğu, %14.5'inin persistan biyokimyasal durumda, % 7.2'sinin ise persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Evre III grubundaki 19 hastanın ise % 68.4'ünün hastaliksız olduğu, % 26.3'ünün persistan

biyokimyasal, % 5.3'ünün ise persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Evre IV grubundaki 4 hastanın ise % 25'inin hastaliksız olduğu, % 75'inin ise persistan yapısal hastalık durumunda olduğu görüldü. Çalışmamızda evre IV hasta sayısının azlığı nedeniyle evre III ve evre IV grupları beraber değerlendirildi. Tedavi sonrası son duruma AJCC evresinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 25).

Tablo 25. AJCC evresine göre tedavi sonrası son durum

Tedavi sonrası durum	AJCC evreleme sistemi							
	Evre I		Evre II		Evre III+IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	182	87.5	54	78.3	14	60.9	250	83.3
Persistan Biyokimyasal	21	10.1	10	14.5	5	21.7	36	12
Persistan Yapısal	5	2.4	5	7.2	4	17.4	14	4.7
Toplam	208	100	69	100	23	100	300	100

($p<0.001$)

Çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre evre 1 grubundaki 208 hastanın takip sonrası dönemde % 83.7'sinin (174/208) hastaliksız olduğu, % 7.7'sinin (16/208) persistan biyokimyasal, % 5.8'inin (12/208) persistan yapısal ve % 2.9'unun (6/208) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Evre II grubundaki 69 hastanın % 75.4'ünün (52/69) takip sonunda hastaliksız olduğu, % 7.2'sinin (5/69) persistan biyokimyasal, % 14.5'inin (10/69) persistan yapısal, % 2.9'unun (2/69) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Evre III grubundaki 19 hastanın ise % 52.6'sının (10/19) hastaliksız olduğu, % 5.3'ünün (1/19) persistan biyokimyasal, % 26.3'ünün (5/19) persistan yapısal, % 15.8'inin (3/19) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Evre IV grubundaki 4 hastanın ise % 25'inin (1/4) hastaliksız olduğu, % 75'inin (3/4) ise persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Çalışmamızda evre IV hasta sayısının azlığı nedeniyle evre III ve evre IV grupları beraber değerlendirildi. Bu dönemde rekürrens olan hastalar ile hastaliksız olan hastalara bakıldığında rekürrens AJCC evresiyle ilişkili olduğu görüldü. Takip sonrası son duruma AJCC evresinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 26).

Tablo 26. AJCC evresine göre takip sonrası son durum

Takipi sonrası durum	AJCC evreleme sistemi							
	Evre I		Evre II		Evre III+IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	174	83.7	52	75.4	11	47.8	237	79
Persistan Biyokimyasal	16	7.7	5	7.2	1	4.4	22	7.3
Persistan Yapısal	12	5.8	10	14.5	8	34.8	30	10
Rekürrens	6	2.9	2	2.9	3	13	11	3.7
Toplam	208	100	69	100	23	100	300	100

(p < 0.001)

AJCC evreleme sistemine göre evre I grubundaki 208 hastanın ATA riskine göre % 62.5'inin (130/208) düşük, % 33.2'sinin (69/208) orta, % 4.3'ünün (9/208) ise yüksek riskli olduğu görüldü. Evre II grubundaki 69 hastanın ise % 49.3'ü (34/69) düşük, % 46.4'ü (32/69) orta, % 4.3'ü (3/69) yüksek risk grubunda idi. Evre III grubundaki 19 hastanın % 84.2'si (16/19) orta, % 15.8'i (3/19) yüksek riskli idi. Evre IV grubundaki 4 hastanın % 50'si (2/4) orta, % 50'si (2/4) yüksek risk grubunda idi. Çalışmamızda evre IV hasta sayısının azlığı nedeniyle evre III ve evre IV grupları beraber değerlendirildi. AJCC evresiyle ATA risk grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 27).

Tablo 27. AJCC evresine göre ATA risk sınıflaması

Risk	AJCC evreleme sistemi							
	Evre I		Evre II		Evre III+IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düşük	130	62.5	34	49.3	0	0	164	54.7
Orta	69	33.2	32	46.4	18	78.3	119	39.7
Yüksek	9	4.3	3	4.3	5	21.7	17	5.7
Toplam	208	100	69	100	23	100	300	100

(p < 0.05)

Hastaların ATA riskine göre tedaviye verdikleri cevaba bakıldığında, düşük risk grubunda olan 164 hastanın % 85.4'ünün (140/164) tedaviye çok iyi yanıt, % 8.5'inin (14/164) kabul edilebilir yanıt, % 6.1'inin (10/164) eksik yanıt verdikleri görüldü. Orta risk grubundaki 119 hastanın % 79'unun (94/119) tedaviye çok iyi yanıt, % 12.6'sının (15/119) kabul edilebilir yanıt, % 8.4'ünün (10/119) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Yüksek risk grubundaki 17 hastanın ise % 29.4'ünün (5/17) tedaviye çok iyi yanıt, % 23.5'inin (4/17) kabul edilebilir yanıt, % 47.1'inin (8/17) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Düşük riskli hastaların tedaviye çok iyi yanıt vermesi, yüksek riskli hastaların ise eksik yanıt vermesi istatistiksel olarak anlamlı idi. ATA risk gruplarıyla tedaviye yanıt ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 28).

Tablo 28. ATA riske göre tedavi yanıtı

Risk	Tedaviye yanıt						Toplam	
	Çok iyi		Kabul edilebilir		Eksik		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Düşük	140	85.4	14	8.5	10	6.1	164	100
Orta	94	79	15	12.6	10	8.4	119	100
Yüksek	5	29.4	4	23.5	8	47.1	17	100

($p<0.001$)

Hastalar ATA riskine göre tedavi sonrası dönemde değerlendirildiğinde, düşük risk grubundaki hastaların % 89'unun (146/164) tedavi sonrası dönemde hastalısız olduğu, orta risk grubundaki hastaların % 81.5'inin (97/119) hastalısız olduğu, yüksek risk grubunda ise hastaların tedavi sonrası dönemde % 41.2'sinin (7/17) hastalısız olduğu görüldü. Tedavi sonrası döneme bakıldığında persistan biyokimyasal durumun, düşük risk grubunda % 9.1 (15/164), orta risk grubunda % 14.3 (17/119), yüksek risk grubunda ise % 23.5 (4/17) olduğu görüldü. Tedavi sonrası dönemde persistan yapısal durumda olma ise düşük risk grubunda % 1.8 (3/164), orta risk grubunda % 4.2 (5/119), yüksek risk grubunda % 35.3 yüzdesiyle olduğu görüldü. Tedavi sonrası dönemde hastalısız olmanın ATA düşük risk grubu ve yüksek risk grubu arasında ve orta risk grubu ile yüksek risk grubu arasında farklı olduğu görüldü. Düşük risk grubu ve orta risk grubu lehine olan bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Düşük ve orta risk grupları

arasında ise tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.1$) (Tablo 29).

Tablo 29. ATA riske göre tedavi sonrası durum

Risk	Tedavi sonrası durum							
	Hastalık yok ¹		Persistan biyokimyasal		Persistan yapısal		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düşük ²	146	89	15	9.1	3	1.8	164	100
Orta ²	97	81.5	17	14.3	5	4.2	119	100
Yüksek	7	41.2	4	23.5	6	35.3	17	100

¹($p<0.05$) ²($p=0.1$)

Hastalarımız ATA riskine göre takip sonrası dönemde değerlendirildiğinde, düşük risk grubunun % 84.8'inin (139/164), orta risk grubunun % 78.2'sinin (93/119), yüksek risk grubunun ise % 29.4'ünün (5/17) hastalısız olduğu görüldü. Bu dönemde persistan biyokimyasal durumda olma ise düşük risk grubunda % 7.9 (13/164), orta risk grubunda % 7.6 (9/119), yüksek risk grubunda % 0 (0/17) idi. Persistan yapısal durumda olma durumuna bakıldığında ise düşük risk grubunda % 4.3 (7/164), orta risk grubunda % 10.9 (13/119), yüksek risk grubunda ise % 58.8 (10/17) idi. Takip sonrası dönemde rekürrens durumunda olmanın düşük risk grubunda % 3 (5/164), orta risk grubunda % 3.4 (4/119), yüksek risk grubunda ise % 11.8 (2/17) olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde hastalık taşımamanın düşük ve yüksek risk grupları arasında ve orta ile yüksek risk grupları arasında farklı olduğu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Bu dönemde rekürrens olan hastaların düşük ve yüksek risk grupları arasında farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 30).

Tablo 30. ATA riske göre takip sonrası durum

Risk	Takip sonrası durum								Toplam	
	Hastalık yok ¹		Persistan biyokimyasal		Persistan yapısal		Rekürrens ²		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Düşük	139	84.8	13	7.9	7	4.3	5	3	164	100
Orta	93	78.2	9	7.6	13	10.9	4	3.4	119	100
Yüksek	5	29.4	0	0	10	58.8	2	11.8	17	100

¹($p<0.05$) ²($p<0.001$)

Çalışmamızda hastalar tedaviye verdikleri yanıtta göre takip sonunda değerlendirildiğinde, tedaviye çok iyi yanıt veren 239 hastanın takip sonunda % 94.1'inin (225/239) hastaliksız olduğu, % 0.8'inin (2/239) persistan biyokimyasal, % 1.3'ünün persistan yapısal (3/239), % 3.8'inin (9/239) ise rekürrens durumunda oldukları görüldü. Tedaviye kabul edilebilir yanıt veren 33 hastanın % 30.2'sinin (10/33) hastaliksız olduğu, % 45.5'inin (15/33) persistan biyokimyasal, % 18.2'sinin (6/33) persistan yapısal, % 6.1'inin (2/33) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Tedaviye eksik yanıt veren 28 hastanın ise % 7.1'inin (2/28) takip sonunda hastaliksız olduğu, % 17.9'unun (5/28) persistan biyokimyasal, % 75'inin (21/33) persistan yapısal durumda oldukları görüldü. Hastaliksız olma durumunun tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda ve persistan yapısal durumda olmanın tedaviye eksik yanıt verenlerin grubunda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Takip sonunda rekürrens olan hastaların ise tedaviye verilen yanıtla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.00$) (Tablo 31).

Tablo 31. Tedaviye yanıt durumuna göre takip sonunda yapılan değerlendirmeler

Takip sonrası son durum	Tedaviye Yanıt					
	Çok iyi ¹		Kabul edilebilir		Eksik ¹	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok ¹	225	94.1	10	30.2	2	7.1
Persistan biyokimyasal	2	0.8	15	45.5	5	17.9
Persistan yapısal ¹	3	1.3	6	18.2	21	75
Rekürrens ²	9	3.8	2	6.1	0	0
Toplam	239	100	33	100	28	100

¹($p<0.001$) ²($p=1.00$)

Hastaların patoloji raporlarından öğrenilen tümör çapının büyüklüğüyle, tedaviye yanıt karşılaştırdığımızda, tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda ortalama tümör çapının 1.78 ± 1.03 cm, kabul edilebilir yanıt verenlerin grubunda 2.07 ± 1.08 cm, tedaviye eksik yanıt verenlerin grubunda ise 2.85 ± 1.91 cm olduğu görüldü. Ortalama tümör çapıyla tedavi sonrası duruma baktığımızda ise tedavi sonrası hastalık taşımayan grupta ortalama tümör çapının 1.84 ± 1.1 cm, persistan biyokimyasal durumda olanların grubunda 1.95 ± 1.04 cm, persistan yapısal durumda olanların grubunda ise 3.23 ± 1.95 cm olduğu görüldü. Takip sonrası son duruma bakıldığında ise hastalık taşımayan grupta ortalama tümör çapının 1.83 ± 1.1 cm, persistan biyokimyasal grupta 1.62 ± 0.77 cm, persistan yapısal grupta 2.74 ± 1.64 cm, rekürrens grubunda ise 2.02 ± 1.16 cm olduğu görüldü.

Ortalama tümör çapı artışının tedaviye yanıt gruplarıyla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ve bu fark tedaviye eksik yanıt verenlerin grubundan ileri gelmekteydi ($p < 0.01$). Tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde de hastalık taşıyan gruplarda (persistan biyokimyasal, persistan yapısal, rekürrens) ortalama tümör çapının yüksek olduğu görüldü. Bu tümör çapı artışının tedavi sonrası dönem ($p < 0.01$) ve takip sonrası döneme bakıldığında ($p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 32).

Tablo 32. Tümör çapıyla ilk tedaviye yanıt , tedavi sonrası ve takip sonrası dönem ilişkisi

Tedaviye Yanıt	Tümör çapı ¹	Tedavi sonrası dönem ²	Tümör çapı ²	Takip Sonrası Dönem ³	Tümör çapı ³
Çok iyi yanıt	$1.78 \text{ cm} \pm 1.03$	Hastalık yok	$1.84 \text{ cm} \pm 1.1$	Hastalık yok	$1.83 \text{ cm} \pm 1.1$
K.Edilebilir yanıt	$2.07 \text{ cm} \pm 1.08$	Persistan biyokimyasal	$1.95 \text{ cm} \pm 1.04$	Persistan biyokimyasal	$1.62 \text{ cm} \pm 0.77$
Eksik yanıt ¹	$2.85 \text{ cm} \pm 1.91$	Persistan yapısal	$3.23 \text{ cm} \pm 1.95$	Persistan yapısal Rekürrens	$2.74 \text{ cm} \pm 1.64$ $2.02 \text{ cm} \pm 1.16$

¹($p < 0.01$), ²($p < 0.01$), ³($p < 0.01$)

Hastaların total tiroidektomi sonrası dönemde RAI tedavisi almadan bakılan Tg değeri olarak ifade ettiğimiz post-op Tg değerlerine bakıldığında, tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda medyan post-op Tg değerinin 3.22 ng/ml (0.2-300), kabul edilebilir yanıt verenlerin grubunda 11.5 ng/ml (0.36-59.8), eksik yanıt verenlerin grubunda ise

74.25 ng/ml (1.49-300) olduğu görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arası bu fark anlamlı idi ($p<0.001$).

Tedavi sonrası döneme bakıldığında ise hastalık taşımayan grupta medyan post-op Tg değerinin 3.44 ng/ml (0.2-300), persistan biyokimyasal grupta 25.65 ng/ml (0.6-255), persistan yapısal grupta ise 78 ng/ml (0.2-300) olduğu görüldü. Gruplar arası bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).

Takip sonrası döneme bakıldığında ise hastalık taşımayan grupta medyan post-op Tg değerinin 3.41 ng/ml (0.2-300), persistan biyokimyasal grupta 11.45 ng/ml (0.42-255), persistan yapısal grupta 47.9 ng/ml (0.2-300), rekürrens grubunda ise 6.61 ng/ml (0.2-39) olduğu görüldü. Tüm gruplar arası olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Takip sonrası dönemde hastalık taşımayan grupla rekürrens olan grubun aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.43$) (Tablo 33).

Tablo 33. Post-operatif tiroglobulin tedavi yanıt ve takip ilişkisi

Tedaviye Yanıt ¹	Post-op Tg ¹	Tedavi sonrası dönem ²	Post-op Tg ²	Takip Sonrası Dönem ³	Post-op Tg ³
Çok iyi yanıt	3.22 (0.2-300)	Hastalık yok	3.44 (0.2-300)	Hastalık yok ⁴	3.41 (0.2-300)
K.Edilebilir yanıt	11.5 (0.36-59.8)	Persistan biyokimyasal	25.65 (0.6-255)	Persistan biyokimyasal	11.45 (0.42-255)
Eksik yanıt	74.25 (1.49-300)	Persistan yapısal	78 (0.2-300)	Persistan yapısal	47.9 (0.2-300)
				Rekürrens ⁴	6.61 (0.2-39)

¹($p<0.001$), ²($p<0.001$), ³($p<0.01$), ⁴($p=0.43$)

Hastaların stimüle Tg değerleriyle tedaviye yanıt ilişkisine baktığımızda, tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda medyan stimüle Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-5.12), kabul edilebilir grupta 2.82 ng/ml (0.2-37.4), eksik yanıt verenlerin grubunda ise 21.65 ng/ml (0.2-300) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlıydı ($p<0.001$).

Tedavi sonrası dönemde hastalısız grupta medyan stimüle Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-5.67), persistan biyokimyasal grupta 7.59 ng/ml (0.2-300), persistan yapısal grupta ise

7.56 ng/ml (0.2-300) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlıydı ($p<0.001$).

Takip sonrası dönemde hastalısız grupta medyan stimüle Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-5.12), persistan biyokimyasal grupta 3.55 ng/ml (0.2-102), persistan yapısal grupta 10.8 ng/ml (0.2-300), rekürrens grubunda ise 0.22 ng/ml (0.2-5.67) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlıydı ($p<0.001$). Takip sonrası dönemde hastalısız olan hastalar ile rekürrens olan hastalar arasındaki stimüle Tg farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.53$) (Tablo 34).

Tablo 34. Stimüle tiroglobulin ve tedavi yanıt ve takip ilişkisi

Tedaviye Yanıt ¹	Stimüle Tg ¹	Tedavi sonrası dönem ²	Stimüle Tg ²	Takip Sonrası Dönem ³	Stimüle Tg ³
Çok iyi yanıt	0.2 (0.2-5.12)	Hastalık yok	0.2 (0.2-5.67)	Hastalık yok ⁴	0.2 (0.2-5.12)
K.Edilebilir yanıt	2.82 (0.2-37.4)	Persistan biyokimyasal	7.59 (0.2-300)	Persistan biyokimyasal	3.55 (0.2-102)
Eksik yanıt	21.65 (0.2-300)	Persistan yapısal	7.56 (0.2-300)	Persistan yapısal	10.8 (0.2-300)
				Rekürrens ⁴	0.22 (0.2-5.67)

¹($p<0.001$), ²($p<0.001$), ³($p<0.01$), ⁴($p=0.053$)

Suprese Tg değerlerine bakıldığında tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda medyan suprese Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-10), kabul edilebilir yanıt verenlerin grubunda 0.24 ng/ml (0.2-3.28), eksik yanıt verenlerin grubunda ise 2.08 ng/ml (0.2-300) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı idi ($p<0.001$).

Tedavi sonrası döneme bakıldığında bu dönemde hastalısız olanların grubunda ortalama suprese Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-10), persistan biyokimyasal grupta 0.54 ng/ml (0.2-10.5), persistan yapısal grupta ise 1.93 ng/ml (0.2-300) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı idi ($p<0.001$).

Takip sonrası döneme bakıldığında hastalısız grupta medyan suprese Tg değeri 0.2 ng/ml (0.2-1.09), persistan biyokimyasal grupta 0.31 ng/ml (0.2-10.5), persistan yapısal

grupta 1.71 ng/ml (0.2-300), rekürrens grubunda ise 0.2 ng/ml (0.2-10) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 35).

Tablo 35. Suprese tiroglobulin ve tedavi yanıt ve takip ilişkisi

Tedaviye Yanıt ¹	Suprese Tg ¹	Tedavi sonrası dönem ²	Suprese Tg ²	Takip Sonrası Dönem ³	Suprese Tg ³
Çok iyi yanıt	0.2 (0.2-10)	Hastalık yok	0.2 (0.2-10)	Hastalık yok	0.2 (0.2-1.09)
K.Edilebilir yanıt	0.24 (0.2-3.28)	Persistan biyokimyasal	0.54 (0.2-10.5)	Persistan biyokimyasal	0.31 (0.2-1.5)
Eksik yanıt	2.08 (0.2-300)	Persistan yapısal	1.93 (0.2-300)	Persistan yapısal	1.71 (0.2-300)
				Rekürrens	0.2 (0.2-10)

¹($p<0.001$), ²($p<0.001$), ³($p<0.001$)

Patoloji preparatlarında tiroiditi olan 99 hastanın incelemesinde bu durumun tedaviye verilen yanıtta etki etmediği görüldü ($p=0.196$). Tedavi sonrası dönemde hastaliksız olma, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkisi olmadığı görüldü ($p=0.304$). Takip sonrası son durumda da hastaliksız olma, persistan biyokimyasal, persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkisi olmadığı görüldü ($p=0.37$) (Tablo 36-38).

Tablo 36. Tiroidit değişkenine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	Tiroidit var		Tiroidit yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi yanıt	82	82.8	157	78.1	239	79.7
K.Edilebilir yanıt	12	12.1	21	10.4	33	11
Eksik yanıt	5	5.1	23	11.4	28	9.3
Toplam	99	100	201	100	300	100

($p=0.196$)

Tablo 37. Tiroidit değişkenine göre tedavi sonrası son durum

Tedavi Sonrası Durum	Tiroidit var		Tiroidit yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	87	87.9	163	81.1	250	83.3
Persistan biyokimyasal	8	8.1	28	13.9	36	12
Persistan yapısal	4	4.0	10	5.0	14	4.7
Toplam	99	100	201	100	300	100

*(p=0.304)***Tablo 38.** Tiroidit değişkenine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Durum	Tiroidit var		Tiroidit yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	83	83.8	154	76.6	237	79
Persistan biyokimyasal	6	6.1	16	8	22	7.3
Persistan yapısal	6	6.1	24	11.9	30	10
Rekürrens	4	4	7	3.5	11	3.7
Toplam	99	100	201	100	300	100

(p=0.374)

Patoloji preparatlarında multifokalite görülen 118 hastanın incelemesinde multifokalitenin tedaviye verilen yanıtta etki etmediği görüldü ($p=0.073$). Tedavi sonrası dönemde hastalısız olma, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkili değildi ($p=0.29$). Takip sonrası son durumda ise hastalısız olma, persistan biyokimyasal, persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkisi olmadığı çalışmamızda görüldü ($p=0.46$) (Tablo 39-41).

Tablo 39. Multifokalite değişkenine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	Multifokalite var		Multifokalite yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi yanıt	88	74.6	151	83	239	79.7
K.Edilebilir yanıt	19	16.1	14	7.7	33	11
Eksik yanıt	11	9.3	17	9.3	28	9.3
Toplam	118	100	182	100	300	100

(p=0.073)

Tablo 40. Multifokalite değişkenine göre tedavi sonrası durum

Tedavi Sonrası Durum	Multifokalite var		Multifokalite yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	96	81.4	154	84.6	250	83.3
Persistan biyokimyasal	18	15.3	18	9.9	36	12
Persistan yapısal	4	3.4	10	5.5	14	4.7
Toplam	118	100	182	100	300	100

*(p=0.29)***Tablo 41.** Multifokalite değişkenine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Durum	Multifokalite var		Multifokalite yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	88	74.6	149	81.9	237	79
Persistan biyokimyasal	10	8.5	12	6.6	22	7.3
Persistan yapısal	14	11.9	16	8.8	30	10
Rekürrens	6	5.1	5	2.7	11	3.7
Toplam	118	100	182	100	300	100

(p=0.46)

Kapsül invazyonu hastaların 75'inde (75/300) mevcuttu. Bu hastaların % 81.3'ünün (61/75) tedaviye çok iyi, % 6.7'sinin (5/75) kabul edilebilir, % 12'sinin (9/75) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde, tedavi sonrası dönemde ve takip sonunda yapılan değerlendirilmeye kapsül invazyonu olmasıyla olmaması arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.29$) ($p=0.33$) ($p=0.51$) (Tablo 42-44).

Tablo 42. Kapsül İnvazyonu değişkenine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	K.İnvazyonu var		K.İnvazyonu yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi yanıt	61	81.3	178	79.2	239	79.7
K.Edilebilir yanıt	5	6.7	28	12.4	33	11
Eksik yanıt	9	12	19	8.4	28	9.3
Toplam	75	100	225	100	300	100

(p=0.29)

Tablo 43. Kapsül İnvazyonu değişkenine göre tedavi sonrası durum

Takip Sonrası Durum	K.İnvazyonu var		K.İnvazyonu yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	64	85.3	186	82.7	250	83.3
Persistan biyokimyasal	6	8	30	13.3	36	12
Persistan yapısal	5	6.7	9	4	14	4.7
Toplam	75	100	225	100	300	100

*(p=0.33)***Tablo 44.** Kapsül İnvazyonu değişkenine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Durum	K.İnvazyonu var		K.İnvazyonu yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	60	80	177	78.7	237	79
Persistan biyokimyasal	3	4	19	8.4	22	7.3
Persistan yapısal	8	10.7	22	9.8	30	10
Rekürrens	4	5.3	7	3.1	11	3.7
Toplam	75	100	225	100	300	100

(p=0.51)

Damar invazyonu hastaların % 5.7'sinde (17/300) mevcut idi. Damar invazyonu olmasının tedaviye yanıt ve takip sonu duruma etkisine bakıldığında 17 hastanın % 70.6'sının (12/17) tedaviye çok iyi yanıt, % 5.9'unun (1/17) kabul edilebilir yanıt, %23.5'inin (4/17) ise eksik yanıt verdiği görüldü. Takip sonrası döneme bakıldığında 17 hastanın % 70.6'sının (12/17) hastalısız olduğu, % 5.9'unun (1/17) persistan biyokimyasal durum, % 17.6'sının (3/17) persistan yapısal durum, % 5.9'unun (1/17) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Damar invazyonu olan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 45, 46).

Tablo 45. Damar invazyonu değişkenine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	Damar invazyonu var		Damar invazyonu yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi yanıt	12	70.6	227	80.2	239	79.7
K.Edilebilir yanıt	1	5.9	32	11.3	33	11
Eksik yanıt	4	23.5	24	8.5	28	9.3
Toplam	17	100	283	100	300	100

Tablo 46. Damar invazyonu değişkenine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Durum	Damar invazyonu var		Damar invazyonu yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	12	70.6	225	79.5	237	79
Persistan biyokimyasal	1	5.9	21	7.4	22	7.3
Persistan yapısal	3	17.6	27	9.5	30	10
Rekürrens	1	5.9	10	3.5	11	3.7
Toplam	17	100	283	100	300	100

Başlangıç lenf metastazı hastaların % 4.3'ünde (13/300) mevcut idi. Başlangıç lenf metastazı olmasının tedaviye yanıt ve takip sonu duruma etkisine bakıldığında 13 hastanın % 53.8'inin (7/13) tedaviye çok iyi yanıt verdiği, % 15.8'inin (2/13) kabul edilebilir yanıt, % 30.8'inin (4/13) eksik yanıt verdiği görüldü. Takip sonu yapılan değerlendirilmede 13 hastanın % 46.2'sinin (6/13) hastalıksız olduğu, % 7.7'sinin (1/13) persistan biyokimyasal durum, % 38.5'inin (5/13) persistan yapısal durum, % 7.7'sinin (1/13) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Başlangıç lenf nodu metastazı olan hasta sayısının azlığı nedeniyle, başlangıç lenf nodu metastazı ile tedaviye yanıt ve takip sonrası son durum ilişkisi hakkında istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 47, 48).

Tablo 47. Lenf metastazı değişkenine göre tedavi yanıtı

Tedaviye Yanıt	Lenf metastazı var		Lenf metastazı yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çok iyi yanıt	7	53.8	232	80.8	239	79.7
K.Edilebilir yanıt	2	15.4	31	10.8	33	11
Eksik yanıt	4	30.8	24	8.4	28	9.3
Toplam	13	100	287	100	300	100

Tablo 48. Lenf metastazı değişkenine göre takip sonrası son durum

Takip Sonrası Durum	Lenf metastazı var		Lenf metastazı yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hastalık yok	6	46.2	231	80.5	237	79
Persistan biyokimyasal	1	7.7	21	7.3	22	7.3
Persistan yapısal	5	38.5	25	8.7	30	10
Rekürrens	1	7.7	10	3.5	11	3.7
Toplam	13	100	287	100	300	100

İlk iki yıldaki tedavi değişkenlerine göre takip sonunda hastalısız olma durumuna bakıldığında, düşük risk grubunda suprese Tg'nin < 1 ng/ml olmasının takip sonunda hastalısız olmayı öngörmesi % 89.7, orta risk grubunda % 85.2, yüksek risk grubunda ise % 55.6 olduğu tespit edildi. Stimüle Tg'nin < 1 ng/ml olması ise düşük risk grubunda % 95, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 50 ile hastalısız olmayı öngörmekteydi. Bir başka değişkenimiz tedaviye çok iyi yanıt vermeye bakıldığında ise, tedaviye çok iyi yanıt verme düşük risk grubunda % 95.7, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 40 ile takip sonunda hastalısız olmayı öngörmekteydi (Tablo 49).

Tablo 49. Tiroglobulin değeri ve tedaviye yanıt kullanılarak takip sonu hastalık yok durumunun saptanabilmesi

Risk sınıfı	İlk 2 yıldaki tedavi değişkenleri	Takip sonu hastalık yok
Düşük	Suprese Tg <1 ng/ml	%89.7
	Stimüle Tg < 1 ng/ml	%95
	Çok iyi yanıt	%95.7
Orta	Suprese Tg <1 ng/ml	%85.2
	Stimüle Tg < 1 ng/ml	%94.7
	Çok iyi yanıt	%94.7
Yüksek	Suprese Tg <1 ng/ml	%55.6
	Stimüle Tg < 1 ng/ml	%50
	Çok iyi yanıt	%40

Çalışmamızda hastaları ATA rekürrens riskine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırdık. Hastaların takip sonrası dönemde persistan yapısal hastalık veya rekürrens durumunda olma ihtimallerine bakıldığında; bu ihtimalin düşük riskli hastalarda % 7.3, orta riskli hastalarda %18, yüksek riskli hastalarda ise % 66 olduğu görüldü. Hastaların başlangıç tedavisine verdiği yanıtı göre takip sonunda persistan yapısal veya rekürrens durumunda olma ihtimaline bakıldığında ise; düşük risk taşıyıp tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda bu riskin % 7.3'den %2.9'a gerilediği görüldü. Düşük risk taşıyıp tedaviye kabul edilebilir yanıt verenlerde riskin % 14.3'e yükseldiği, eksik yanıt verenlerde ise % 40'a yükseldiği görüldü. Orta risk taşıyan hastalarda, takip sonunda persistan yapısal durum veya rekürrens durumunda olma ihtimali % 14.3 iken, bu grupta tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda bu ihtimalin % 5.3'e düştüğü, kabul edilebilir yanıt alınanlarda % 33.3'e yükseldiği, eksik yanıt verenlerde ise % 60'a yükseldiği görüldü. Yüksek risk taşıyan hastalarda takip sonunda persistan yapısal durum veya rekürrens durumunda olma ihtimali % 70.5 iken, bu grupta olup tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda bu ihtimalin % 60'a düştüğü, kabul edilebilir yanıt alınan hastalarda % 50 olduğu, eksik yanıt verenlerde ise % 87.45 olduğu görüldü. Başlangıç tedavisine yanıtı değerlendirilmenin ilk risk tahminine etkisinin, ATA düşük, orta, yüksek risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt vermayla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 50).

Tablo 50. Başlangıç tedavisine yanıtı değerlendirmenin ilk risk tahminine etkisi

	ATA rekürrens riski sınıflaması (n=300)		
	Düşük	Orta	Yüksek
Persistan yapısal veya rekürren hastalığa ait ilk risk tahmini	%7.3 (12/164)	%14.3 (17/119)	%70.5 (12/17)
Başlangıç tedavisine yanıtına dayanarak persistan yapısal veya rekürren hastalığın uyarlanmış risk tahmini			
Çok iyi yanıt (n=239)	%2.9 (4/140)	%5.3 (5/94)	%60 (3/5)
Kabul edilebilir yanıt (n=33)	%14.3 (1/14)	%33.3 (5/15)	%50 (2/4)
Eksik yanıt (n=28)	%40 (4/10)	%60 (6/10)	%87.5 (7/8)

(p<0.001)

5. TARTIŞMA

Diferansiye tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanseridir ve sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (1). Çalışmamızda bölgemizde diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve belli aralıklarla takip ettiğimiz hastaların sosyodemografik özelliklerini ve ilk tedaviden sonra (total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisi) bu tedaviye verdikleri yanıtı ATA rekürrens risk belirleme sistemine göre değerlendirdik. Çalışmamızda tedaviye yanıtı, tedavi sonrası ve takip sonrası durumu değiştirebildiği literatürde gösterilmiş olan değişkenleri (multifokalite, kapsül invazyonu, başlangıç lenf nodu metastazı, damar invazyonu, tümör boyutu, hasta cinsiyeti, tiroidit) çalışmamızda değerlendirdik.

İkinci bölümde ise ATA riskine göre hastaları gruplandırarak bu hastaların tedaviye verdikleri yanıt, tedavi sonrası ve takip sonrası durumlarını post-op Tg, suprese Tg, stimüle Tg ve USG/TVT bulgularıyla değerlendirdik. ATA rekürrens risk belirleme sisteminin kısa vadeli rekürrens veya persistan yapısal hastalık gelişme riskini tanımlamada etkin olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 300 hastanın % 79.7'si (239/300) kadın, % 20.3'ü (61/300) ise erkek olarak bulunmuştur. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (53,54). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı literatüre uygun olarak 3.9 olarak bulunmuştur. Mazurat ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 2125 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların % 76.6'sı kadın, % 23.4'ü erkek olarak bulunmuştur (55). Lily ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan 55.995 hastayı kapsayan çalışmada ise hastaların % 77.5'i kadın, % 22.5'i erkek olarak bildirilmiştir (56).

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 46.2 ± 13.1 (erkek hastalarda 49.5 ± 13.2 , kadın hastalarda 43.5 ± 13) olarak bulunmuştur. Mazurat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı 47.3 ± 17.1 olarak bildirilmiştir (55). Carling ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında papiller tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (53). Merhy ve

arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada diferansiye tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı 49 olarak belirtilmiştir (57). Burgess ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise medyan tanı yaşı bayan hastalarda 41, erkek hastalarda 46 olarak bildirilmiştir (58). Çalışmamızda tanı yaşları ortalamaları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda 300 diferansiye tiroid kanseri hastasının % 82.7'si (248/300) papiller tiroid kanseri, % 13.3'ü (40/300) folliküler tiroid kanseri, % 4'ü (12/300) hürthle hücreli kanser olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında papiller tiroid kanserinin diferansiye tiroid kanserlerinin % 85'ini, folliküler tiroid kanserinin ise %10'unu, hürthle hücreli kanserin ise % 3'ünü oluşturduğunu görmekteyiz (59). Mazurat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların % 83.3'ü papiller tiroid kanseri, % 12.7'si folliküler tiroid kanseri olarak bildirilmiştir (55). Lily ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada hastaların % 87.5'i papiller tiroid kanseri, % 12.5'i ise folliküler tiroid kanseri olarak bildirilmiştir (56). Donald ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada ise hastaların % 89'u papiller tiroid kanseri, % 11'i ise folliküler tiroid kanseri olarak bildirilmiştir (60). Çalışmamızda papiller tiroid kanseri ve folliküler tiroid kanseri literatürle benzer oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda ortalama tümör çapı $1.91 \text{ cm} \pm 1.2$ olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında Pietro ve arkadaşlarının yaptığı 215 hastayı içeren çalışmada ortalama tümör çapı 1.53 cm olarak bildirilmiştir (61). Yine Giovanni ve arkadaşlarının yaptığı 69 papiller tiroid kanseri hastasını içeren bir çalışmada ortalama tümör çapı 1.36 cm olarak bildirilmiştir (62). Mazurat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama tümör çapı 20 mm olarak bildirilmiştir (55). Çalışmamızda ortalama tümör çapı literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda tedaviye verilen yanıtta ve takip sonunda hastalığın rekürrensinde cinsiyetin etkili olmadığı bulunmuştur. Yine çalışmamızda tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde kadın hastaların hastaliksız olmaları, erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda erkek hastaların tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde daha yüksek ihtimalle persistan biyokimyasal ve persistan yapısal durumda oldukları görüldü. Mazafferri ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda kadın hastalarda prognozun erkeklerden daha iyi olduğu, erkek hastaların ortalama tanı yaşının kadınlardan geç oluşu, uzak metastaz oranının yüksek oluşu nedeniyle prognozunun daha kötü oluşuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir (63). Sin-Ming Chow

ve arkadaşları tarafından 203 papiller tiroid kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada cinsiyetin remisyona girme ve nüks üzerine etkisine rastlanmamıştır (64). Clark ve arkadaşları ise erkek hastalarda uzak metastazlara daha sık rastlamışlardır (65).

Çalışmamızda tümörün multifokal olması ile, tedaviye yanıt, tedavi sonrası ve takip sonrası durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ito Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma primer tümör odağının birden fazla olmasının kötü prognozla ilgili olmadığını bulmuşlardır (66). Baudin ve arkadaşları ise papiller tiroid kanserinde tümör odaklarının birden fazla olmasının lokal nüks için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (67). Literatür ile zıt olarak çalışmamızda multifokalitenin tedaviye cevap ve rekürrens için risk faktörü olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda kronik lenfositik tiroidit hastaların % 33'ünde (99/300) görülmüştü. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kronik lenfositik tiroidit ile, tedaviye yanıt, tedavi sonrası ve takip sonrası son durumla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Huang BY. ve arkadaşları 1788 papiller tiroid kanserli ve 209 folliküler tiroid kanserli hastada yaptığı çalışmada tiroiditin prognoz ve nüksü etkilemediğini göstermişlerdir (68). Souza S.L ve arkadaşları ise papiller tiroid kanserli hastalarda otoimmün tiroiditi olanların prognozunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir (69).

Çalışmamızda tanı sırasında hasta yaşına bakıldığında, hasta yaşının tedaviye yanıtı etkilemediği, tedavi sonrası dönemle de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Takip sonrası döneme bakıldığında ise bu dönemde persistan yapısal hastalık bulguları gösteren hastalar ile rekürrens olan hasta grubunda ortalama tanı yaşının yüksek olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Mazzaferi ve arkadaşları 40 yaş ve üzerini uzak rekürrens için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamışlardır (70). Falvo ve arkadaşları 51 yaşından büyük hastalarda hastalığa bağlı mortalite oranlarını ve uzun takipte rekürrensi daha yüksek bulmuşlardır (71). Bizim de çalışmamızda kullandığımız AJCC tarafından desteklenmiş olan TNM sınıflamasında hastalar 45 yaş altında ve üstünde oluşlarına göre ayrılmışlar, 45 yaşın üstündeki grubun prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (3). Cady de yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve hastaliksiz süreyi tahmin etmede kullanılan diğer prognostik faktörlerle birlikte AGES, MACIS, AMES ve SAC sınıflamalarında yer aldığını bildirmişlerdir (72). Çalışmamızda tespit edilen, yaşla birlikte rekürrens riskinin artması literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda ortalama tümör çapı artışının tedaviye verilen yanıtı etkilediği, tedavi sonrası durum ve takip sonrası durumda persistan biyokimyasal, persistan yapısal ve rekürrens durumunda olmayla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Asanuma K ve arkadaşlarının 133 papiller tiroid kanserli olguda cerrahi tedaviden sonra en az 60 ay süreli yaptıkları izlemde tümör boyutundaki artışın nüksle anlamlı ilişkisi olduğunu bulmuştur (73). TNM ve birçok skorlama sistemine göre tümör çapı nüks gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (3). Andreas ve arkadaşlarının 500 diferansiye tiroid kanserli hastada yapmış oldukları çalışmada tümör çapı artışıyla tiroid dışı yayılım ve lenf nodu metastazının ilişkili olduğu ve 20 mm üstünde bu riskin arttığı belirtilmiştir (74). Çalışmamızda tümör çapı ve kanser ilişkisinin literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda kapsül invazyonu hastaların % 25'inde (75/300) mevcuttu. Kapsül invazyonu olan hastalar ile olmayan hastaların karşılaştırılmasında, kapsül invazyonu olmasının, tedaviye verilen yanıtı etkilemediği, tedavi sonrası dönemde ve takip sonrası dönemde hastaliksız olma, persistan biyokimyasal, persistan yapısal durum veya rekürrens durumunda olmayla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Mazzaferri ve arkadaşları, Hag ve ekibi, Shaha ve ekibi, geniş hasta grupları ile yaptıkları araştırmalarda, tümörün kapsüllü olması ve kapsül invazyonu yapmasıyla hastalığının ne uzak metastaz yapması ne de prognozu arasında ilişki kurmamışlardır (75,76,77). Furlan JC ve arkadaşları 350 papiller ve folliküler tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada kapsül invazyonunun uzun dönem prognozda etkisinin olmadığını göstermişlerdir (78). Jung S. ve arkadaşları 239 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında kapsül invazyonunun lenf nodu metastazında ve hastalığın prognozunda etkili olduğunu bildirmişlerdir (79).

Çalışmamızda başlangıç lenf nodu metastazı 300 hastanın % 4.3'ünde (13/300) görüldü. Hasta sayısının az olması nedeniyle, başlangıç lenf nodu metastazı varlığının tedaviye yanıtı, tedavi ve takip son duruma etkisi ile ilgili istatistiki veri elde edilemedi. Passler ve arkadaşları papiller tiroid kanserinde tanı sırasında servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı olmasını kötü prognostik kriter olarak belirtmişlerdir (80). Tsang ve arkadaşları lenf nodu metastazının bölgesel nüks ihtimalini artırdığını saptamışlardır (81).

Çalışmamızda damar invazyonu 300 hastanın % 5.6'sında (17/300) görüldü. Damar invazyonu gösteren hasta sayısının azlığı nedeniyle, damar invazyonunun tedaviye yanıt ve takip sonrası son duruma etkisi konusunda istatistiki veri elde edilemedi. 2010 yılında

Michele ve arkadaşlarının 725 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, damar invazyonun diferansiye tiroid kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve prognozu olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (82). Richard ve arkadaşları 465 papiller tiroid kanserli hasta üzerinde 2000 yılında yaptıkları çalışmada intratiroidal veya ekstratiroidal vasküler invazyonu olan hastalarda başlangıç uzak organ metastazlarının ve uzun dönemde rekürrens daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir (83).

Çalışmamızda 300 hasta TNM evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Hastaların % 69.3'ü (208/300) evre I, % 23'ü (69/300) evre II, % 6.3'ü (19/300) evre III, % 1.3'ü (4/300) evre IV idi. Çalışmamızda evre IV hasta sayısının az olması sebebiyle, evre III ve evre IV hastaları beraber değerlendirildi. Hastaların tedaviye verdiği yanıtla göre bakıldığında tedaviye en iyi yanıt veren hastaların evre I grubunda olduğu ve hastalığın evresi ilerledikçe hastaların tedaviye verdikleri yanıtın kötüleştiği görüldü. Tedavi sonrası duruma bakıldığında ise bu dönemde hastaliksız olmayla hastalık evresinin ilişkili olduğu, hastaliksız olmanın en yüksek evre I grubunda olduğu görüldü. Bu dönemde persistan yapısal durumda olma ise en yüksek evre III-IV grubunda idi. Bu durumun TNM evrelemede 45 yaş altı hastalarda uzak organ metastazı olanların evre 2, olmayan hastaların ise evre 1 olarak gruplandırılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Takip sonrası dönemde de hastalık evresinin ilişkili olduğu görüldü. Bu dönemde rekürrens en yüksek evre III-IV grubunda olduğu görüldü. Chow ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tümör evresinin hastalığın nüksünde ve remisyonda seyretmesinde önemli olduğunu belirtmişlerdir (84). Varlık Erol ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TNM evreleme sistemine göre 5 yıllık hastaliksız yaşamın en yüksek evre I ve evre II grubunda olduğunu, rekürrens ise evre III ve evre IV hastalarında daha sık olduğunu belirtmişlerdir (85). Çalışmamızdaki verilerin literatür ile uyumlu olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda post-op Tg yüksekliği ile tedaviye yanıt ilişkisi istatistiksel olarak tüm tedaviye yanıt gruplarında anlamlı idi. Tedavi sonrası döneme bakıldığında medyan post-op Tg değerinin hastalık bulgusu taşımayan hastalarda, hastalığın persistan biyokimyasal veya persistan yapısal bulgularını taşıyan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde de medyan post-op Tg değerinin, hastalık bulgusu taşımayan hastalarda, hastalığın persistan biyokimyasal veya persistan yapısal bulgularını taşıyan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde rekürrens durumunda olan hastalara

bakıldığında ise hastalık taşımayan grupla rekürrens olan grup arasında medyan post-op Tg değeri açısından olan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamızda post-op Tg değeri için 9.5 ng/ml rekürrens riski için cut-off değer olarak bulunmuştur. Bu değer üzerinde, takipte rekürrensin veya persistan yapısal hastalığın görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. Papageorgiou MS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada total tiroidektomi yapılan 80 hastanın tedavi tamamlandıktan sonra ötiroid durumda tiroglobülin seviyeleri ölçülmüş ve tiroglobülin düzeyi için 1.3 ng/ml'yi rekürrens riski için "cut-off" değer olarak bulmuşlardır (86). Lima N ve arkadaşlarının yaptığı 42 hastalık diferansiye tiroid kanserli hastada cerrahiden önce ve sonra TSH ve tiroglobülin düzeylerini 3 haftalık arayla ölçtükleri çalışmada hastaları solid nodül, tiroid yatağında yayılımı olan, lenf nodu tutulumu olan ve uzak metastazı olan 4 gruba ayırmışlar ve postcerrahi 3. haftada ölçülen tiroglobülin düzeyinin 2.3 ng/ml ve üzerinde olmasının metastatik hastalık için risk olabileceğini ve bu hastalara tanısız I¹³¹ tarama yapmayı önermişlerdir (87). Kalkan ve arkadaşları 67 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, hastaları lenf nodu metastazı olup olmamasına göre iki gruba ayırmışlar, cerrahi tedaviden sonra RAI tedavisi almadan önce bakılan Tg değerinin lenf nodu metastazı olmayan grupla olan grup arasında belirgin farklı olduğunu belirtmişlerdir (88).

Çalışmamızda stimüle Tg yüksekliği ile tedaviye yanıt ilişkisi istatistiksel olarak tüm tedaviye yanıt gruplarında anlamlı idi. Tedavi sonrası dönemde ise stimüle Tg değerlerinin bu dönemde hastalık bulgusu taşımayan, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olan gruplarda farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde de stimüle Tg değerlerinin bu dönemde hastalık bulgusu taşımayan, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olan gruplarda farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde rekürrens durumunda olan hastalara bakıldığında ise hastalık taşımayan grupla rekürrens olan grup arasında stimüle Tg değeri açısından olan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamızda stimüle Tg değeri için 1.7 ng/ml rekürrens riski için cut-off değer olarak bulunmuştur. Bu değer üzerinde, takipte rekürrensin veya persistan yapısal hastalığın görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi. Han JM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1010 diferansiye tiroid kanserli hastanın ilk tedavisinden 1 yıl sonra ve tekrarlayan dönemlerde stimüle Tg değerleri ölçüldü ve 1ng/ml üstündeki seviyelerde rekürrens riskinin daha fazla olduğu görüldü (89). Richard T. ve arkadaşlarının

107 diferansiye tiroid kanserli hastayla yaptıkları çalışmada, stimüle Tg değerinin > 2 ng/ml olmasının, tümör persistansıya ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada tekrarlayan ölçümlerde stimüle Tg değerinin > 1 ng/ml olmasının rekürrens riskini arttırdığını, < 0.5 ng/ml olmasının ise remisyona ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (90).

Çalışmamızda suprese Tg yüksekliği ile tedaviye yanıt ilişkisi istatistiksel olarak tüm tedaviye yanıt gruplarında anlamlı idi. Tedavi sonrası dönemde suprese Tg değerlerinin bu dönemde hastalık bulgusu taşımayan, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olan gruplarda farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde de suprese Tg değerlerinin bu dönemde hastalık bulgusu taşımayan, persistan biyokimyasal veya persistan yapısal durumda olan gruplarda farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu dönemde hastalık taşımayan grupla rekürrens olan grup arasında suprese Tg değeri açısından olan farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Çalışmamızda suprese Tg değeri için 0.3 ng/ml rekürrens riski için cut-off değer olarak bulunmuştur. Literatürde takipte tiroglobulin değerleri ve nüks etmedeki rolü ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ancak F. Alagöl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antitiroglobülini negatif hastalarda postablatif serum tiroglobulinin ≥ 0.3 ng/ml olmasının rekürrensi belirleyen en önemli faktör olduğunu göstermişlerdir (91).

Çalışmamızda hastalar ATA risk belirleme sistemine göre başlangıçta düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayrıldı. Hastaların % 54.7 'sinin ($164/300$) düşük risk, % 39.7 'sinin ($119/300$) orta risk, % 5.7 'sinin ($17/300$) ise yüksek risk taşıdığı görüldü. Sonrasında hastalar ilk tedaviye verdikleri yanıtta göre değerlendirildi, tedaviye çok iyi yanıt verenlerin, hastaların % 79.7 'sini ($239/300$), kabul edilebilir yanıt verenlerin % 11 'ini ($33/300$), eksik yanıt verenlerin ise % 9.3 'ünü ($28/300$) oluşturduğu görüldü. Tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde hastalar tekrar değerlendirildi. Tedavi sonrası dönemde hastaların % 83.3 'ünün ($250/300$) hastalık taşımadığı, % 12 'sinin ($36/300$) persistan biyokimyasal, % 4.7 'sinin ($14/300$) ise persistan yapısal durumda olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde ise hastaların % 79 'unun ($237/300$) hastalık bulgusu taşımadığı, % 7.3 'ünün ($22/300$) persistan biyokimyasal, % 10 'unun ($30/300$) persistan yapısal, % 3.7 'sinin ($11/300$) ise rekürrens durumunda olduğu görüldü. Tuttle RM ve arkadaşları 588 diferansiye tiroid kanserli hastayla yaptıkları çalışmada hastaların ATA rekürrens riskine göre % 23 'ünün düşük, % 50 'sinin orta, % 27 'sinin ise yüksek risk taşıdığını

belirtmişlerdir. Bu hastaların % 34'ünün tedaviye çok iyi yanıt, % 20'sinin kabul edilebilir yanıt, %46'sının ise eksik yanıt verdiğini göstermişlerdir. Takip sonrası dönemde bu hastaların % 67'sinin hastaliksız olduğu, %28'inin persistan/rekürren hastalık taşıdığı, % 5'inin ise hastalığa bağlı mortalite ile kaybedildiğini göstermişlerdir (92).

Yapılan risk belirleme sistemine göre hastaların tedaviye verdikleri yanıtta bakıldığında tedaviye çok iyi yanıt verme yüzdesi, düşük risk grubunda % 85.4 (140/164), orta risk grubunda % 79 (94/119), yüksek risk grubunda ise % 29.4 (5/17) idi. Kabul edilebilir yanıt yüzdesinin, düşük risk grubunda % 8.5 (14/164), orta risk grubunda % 12.6 (15/119), yüksek risk grubunda ise % 23.5 (4/17) olduğu görüldü. Eksik yanıt yüzdesi ise düşük risk grubunda % 6.1 (10/164), orta risk grubunda % 8.4 (10/119), yüksek risk grubunda ise % 47.1 (8/17) idi. Tuttle RM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ATA düşük risk grubundaki hastaların tedaviye çok iyi yanıt verdiğini, yüksek risk grubundaki hastaların ise eksik yanıt verdiğini göstermişlerdir (92).

Tedaviye yanıtın bir işlevi olarak risk tahminlerindeki değişim en çarpıcı şekilde ATA orta risk grubunda tespit edilmiştir. Bu grupta rekürren veya persistan yapısal hastalık tahmini riski % 14.3 iken, tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda tahmini riskin % 5.3'e kadar düştüğü görülmüştür. Tedaviye çok iyi yanıt alınan yüksek riskli hastalarda rekürren veya persistan yapısal hastalık riski % 70.6'dan % 60'a düşmüştür. Tedaviye yanıtı eksik olan ATA düşük riskli hastalarda ise izlem sonunda, total tiroidektomi veya adjuvan RAI tedavisindeki eksikliğe bağlı olarak, başlangıçta % 7.3 olan persistan yapısal hastalık riski % 40'a yükselmiştir. ATA düşük-orta risk grubunda olan ve tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda rekürrens riski % 3.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada rekürrens, hastalığa ait bir bulgu olmayan herhangi bir dönemden sonra yeni tespit edilen biyokimyasal (baskılanmış $Tg < 1ng/ml$ veya stimüle $Tg < 2ng/ml$) veya yapısal (pozitif USG ve/veya TVT bulguları) hastalık olarak tanımlanmıştır. Tuttle RM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedaviye yanıtın bir işlevi olarak risk tahminlerindeki değişimin en yüksek, orta risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt alınan hastalarda görüldüğü belirtilmiştir (92).

Çalışmamızda ilk iki yıldaki tedavi değişkenlerine göre takip sonunda hastaliksız olma durumuna bakıldığında, düşük risk grubunda suprese Tg 'nin $< 1 ng/ml$ olmasının takip sonunda hastaliksız olmayı öngörmesi % 89.7, orta risk grubunda % 85.2, yüksek risk grubunda ise % 55.6 olduğu tespit edildi. Stimüle Tg 'nin $< 1 ng/ml$ olması ise düşük

risk grubunda % 95, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 50 ile hastaliksız olmayı öngörmekteydi. Bir başka değişkenimiz tedaviye çok iyi yanıt vermeye bakıldığında ise, tedaviye çok iyi yanıt verme düşük risk grubunda % 95.7, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 40 ile takip sonunda hastaliksız olmayı öngördüğü görüldü. Çalışmada düşük risk grubunda tedaviye çok iyi yanıt vermenin, orta risk grubunda stimüle $Tg < 1 \text{ ng/ml}$ olması veya tedaviye çok iyi yanıt vermenin, yüksek risk grubunda ise suprese $Tg < 1 \text{ ng/ml}$ olmasının takip sonunda hastaliksız olmayı daha güçlü tahmin ettiği görülmüştür. Tuttle RM ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk iki yıldaki tedavi değişkenlerine göre takip sonunda hastaliksız olma durumunun tahmin edilmesinin, tüm risk gruplarında en yüksek olasılıkla tedaviye çok iyi yanıt veren hastalarda olduğu gösterilmiştir (92).

ATA risk belirleme sistemi durağan bir risk değerlendirmesidir. Çünkü başlangıçtaki değerlendirmede ulaşılabilen verilere dayanır. Başlangıçtaki risk tahminlerinin üzerine tedaviye yanıt değerlendirmeleri eklendiğinde, uzun dönem takipte her hasta için daha güvenilir ve özelleştirilmiş risk belirlemeleri belirlenebilir. Tedaviye yanıtlar başlangıçtaki risk tahminlerini iyileştirmek için değerlendirildiğinde, bizler için çok daha kullanışlı ve dinamik risk tahminleri elde edilir.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle verilerimizin bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Ortalama 57 aylık bir takip klinik sonuçları değerlendirmede yeterli gibi gözükse de geç rekürrens riskini değerlendirmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyacımız olduğu bir gerçektir. Bölgemizin endemik guatr bölgesi olması, hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması gibi sebeplerle hem fizik muayenede hem de USG ile tiroid nodüllerinin erken aşamada saptanması sonucunda çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre evre IV hasta sayısı, ATA rekürrens riski belirleme sistemine göre yüksek riskli hasta sayısı, başlangıç lenf nodu veya uzak organ metastazı ve damar invazyonu olan hasta sayımız azdı. Bu nedenle bu hastaları tedaviye yanıt, tedavi sonrası dönem ve takip sonrası dönemde değerlendirirken istatistiksel olarak veri elde edilemedi. Bu konuda bu grupların daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmı ilk cerrahilerini hastanemiz dışında olmaları sebebiyle ilk tedavilerinin birçok yönü incelenememiştir. Çalışmamızdaki son bir kısıtlılık da tedaviye yanıtı göre yapılan tanımlamaların (çok iyi, kabul edilebilir, eksik) yalnızca total tiroidektomi ve RAI tedavisi ile atiroidik hale gelmiş hastalara uygulanabilir

olmasıdır. Bu kısıtlama düşük-orta riskli hastalara her zaman RAI tedavisi gerektiği anlamına gelmemektedir. Bunun aksine RAI tedavisi almaksızın total tiroidektomi veya lobektomi ameliyatı olmuş düşük-orta riskli hastaların tedaviye yanıtlarını rutin fizik muayene bulguları, aralıklı boyun USG ve Tg ölçümleri ile değerlendirmekteyiz. Çalışmamızda Anti-Tg antikoru olan hastaların çalışma dışı bırakılması da bir kısıtlılıktır. Bu konuda da ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta verilerimize bakıldığında diferansiye tiroid kanserlerinde ATA risk sınıflamasının, başlangıçta rekürren/persistan hastalığı tahmin etmede kullanışlı bir sistem olduğunu gösterdi. Fakat sadece riske göre uyarlanmış izlemin hastanın tüm ömrü süresince değişmeyen başlangıçtaki risk tahminlerine göre yapılamayacağını da gösterdi. Her hasta için özel, dinamik ve tam risk tahminleri elde etmek için risk belirleme sistemimizle tedaviye yanıt değişkenlerini birleştirmemiz gerektiğini çalışmamızda gördük. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyetin, ortalama tümör çapının, ortalama tanı yaşının, post-op Tg, stimüle Tg, suprese Tg değerlerinin takip sonrası dönemde hastalığın persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmasıyla ilişkili olduğu, multifokalitenin, tiroiditin, tümör kapsül invazyonunun ise ilişkili olmadığı görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Ocak 2006 ve Nisan 2011 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde veya dış bir merkezde diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi sonrası RAI tedavisi uygulanmış 300 hastanın retrospektif olarak ortalama 57 ay takibi sonucunda;

1. Çalışmada hastaların % 79.7'si kadın, % 20.3'ü erkek olup kadın/erkek oranı 3.9 idi ($p<0.05$).
2. Cinsiyetin tedaviye verilen ilk yanıtı etkilemediği görüldü ($p=0.195$).
3. Tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde erkek cinsiyetinin persistan yapısal durumda olmayla, kadın cinsiyetinin ise hastalıksız olmayla ilişkili olduğu tespit edildi ($p<0.05$).
4. Takip sonrası dönemde rekürrens durumunda olmanın cinsiyet ile ilişkisi tespit edilmedi ($p=0.7$).
5. Hastaların yaş ortalaması 46.2 ± 13.1 yıl (erkek hastalarda 49.5 ± 13.2 , kadın hastalarda 45.3 ± 13.0) idi. Ortalama tanı yaşının erkek hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).
6. Tedaviye yanıt vermede tanı esnasındaki hasta yaşının etkisi olmadığı çalışmamızda görüldü ($p=0.78$).
7. Tedavi sonrası dönemde persistan yapısal, persistan biyokimyasal veya hastalıksız durumda olmayla tanı esnasındaki hasta yaşının etkisi olmadığı görüldü ($p=0.15$).
8. Ortalama yaş takip sonu dönemde persistan yapısal durumda olan hastalarda 50.1 ± 18.1 , rekürrens durumunda olan hastalarda ise 51.4 ± 16 idi. Takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla tanı esnasındaki yaşın yüksek olması ilişkili idi ($p<0.05$).

9. Çalışmada ortalama tümör çapı $1.91 \text{ cm} \pm 1.2$ idi. Takip sonunda persistan yapısal durumda olan hastalarda ortalama tümör çapı $2.74 \text{ cm} \pm 1.64$, rekürrens durumunda olan hastalarda ise $2.0 \text{ cm} \pm 1.16$ idi.
10. Ortalama tümör çapı artışının tedaviye verilen yanıtı olumsuz etkilediği ($p < 0.01$), tedavi sonrası dönemde persistan yapısal durumda olmayla ilişkili olduğu ($p < 0.01$) ve takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkisi olduğu çalışmamızda görüldü ($p < 0.01$).
11. Çalışmada hastaların histopatolojik tanılarına göre % 82.7'si papiller kanser, % 13.3'ü folliküler kanser, % 4'ü ise hurthle hücreli kanser idi. Histotipe göre sınıflandırıldığında ise papiller kanser tanısıyla takipli 248 hastanın % 36.6'sı klasik varyant, % 35.8'i folliküler varyant, % 21.7'si papiller mikrokanser, % 5.25'i onkositik varyant, % 0.65'i kolumnar varyant idi. Folliküler kanser tanısıyla takipli 40 hastanın % 70'i minimal invaziv folliküler varyant, % 30'u yaygın invaziv folliküler varyant idi.
12. Çalışmada 300 hastanın % 33'ünde tiroidit saptanmıştır. Tiroiditin tedaviye verilen yanıtta etkisi olmadığı ($p = 0.196$), tedavi sonrası dönemde hastaliksız olma veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkisinin olmadığı ($p = 0.304$), takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla da ilişkili olmadığı görüldü ($p = 0.37$).
13. Çalışmada 300 hastanın % 39.3'ünde multifokalite saptanmıştır. Multifokalitenin tedaviye verilen yanıtta etkisi olmadığı ($p = 0.073$), tedavi sonrası dönemde hastaliksız olma veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkisinin olmadığı ($p = 0.29$), takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla da ilişkili olmadığı görüldü ($p = 0.46$).
14. Çalışmada 300 hastanın % 25'inde tümör kapsül invazyonu görülmüştür. Tümör kapsül invazyonunun tedaviye verilen yanıtta etkisi olmadığı ($p = 0.29$), tedavi sonrası dönemde hastaliksız olma veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkisinin olmadığı ($p = 0.33$), takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla da ilişkili olmadığı görüldü ($p = 0.51$).
15. Çalışmada 300 hastanın % 5.7'sinde damar invazyonu görülmüştür. Fakat damar invazyonu hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak bir veri elde edilemedi.

16. Çalışmada 300 hastanın % 4.3'ünde başlangıç lenf nodu metastazı görülmüştür. Fakat başlangıç lenf nodu metastazı olan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak bir veri elde edilemedi.
17. Hastaların medyan post-op Tg değeri, stimüle Tg değeri ve suprese Tg değerlerin tedaviye verilen ilk yanıtı etkilediği ($p<0.001$), tedavi sonrası ve takip sonrası dönemde de hastaliksız olma veya persistan yapısal durumda olmayla ilişkili olduğu görüldü ($p<0.001$).
18. Çalışmamızda hastaların medyan post-op Tg değeri, stimüle Tg değeri ve suprese Tg değerlerine bakıldığında, post-op Tg, stimüle Tg ve suprese Tg değerlerinin takip sonunda hastaliksız olan hastalar ile rekürrens olan hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($p=0.43$) ($p=0.053$) ($p=0.054$).
19. AJCC evreleme sistemine göre hastaların % 69.3'ü evre I, % 23'ü evre II, % 6.3'ü evre III, % 1.3'ü ise evre IV grubunda idi. ATA rekürrens riski sistemine göre ise hastaların % 54.7'si düşük riskli, % 39.7'si orta riskli, % 5.7'si ise yüksek riskli grupta idi. Evre IV hasta sayısının azlığı nedeniyle evre III ve evre IV beraber değerlendirildi. Hastalık evresiyle, takip sonrası dönemde hastaliksız durumda, persistan biyokimyasal, persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmanın ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).
20. Çalışmada hastalar tedaviye yanıt olarak çok iyi, kabul edilebilir, eksik yanıt olarak gruplandırıldı. 300 hastanın % 79.7'sinin tedaviye çok iyi, % 11'inin kabul edilebilir, % 9.3'ünün ise eksik yanıt verdiği görüldü.
21. Takip sonrası dönemde hastaliksız olma durumunun tedaviye çok iyi yanıt verenlerin grubunda, persistan yapısal durumda olmanın ise tedaviye eksik yanıt verenlerin grubunda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Takip sonunda rekürrens olan hastaların ise tedaviye verilen yanıtla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=1.00$).
22. Çalışmamızda ATA rekürrens riski değerlendirme sistemine göre hastaların % 54.7'si düşük riskli grupta, % 39.7'si orta riskli grupta, % 5.7'si ise yüksek riskli grupta idi.
23. Takip sonrası dönemde hastalık taşımamanın düşük ve yüksek risk grupları arasında ve orta ile yüksek risk grupları arasında farklı olduğu ve bu farkın

istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0.05$). Bu dönemde rekürrens olan hastaların ise düşük ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p<0.001$).

24. ATA rekürrens belirleme sistemine göre takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmaya bakıldığında, bu riskin düşük risk grubunda % 7.3, orta risk grubunda % 14.3, yüksek risk grubunda ise % 70.5 olduğu görüldü. Başlangıç tedavisine verilen yanıtı dayanarak persistan yapısal veya rekürren hastalığın uyarlanmış risk tahmininin düşük risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde % 7.3'den % 2.9'a, orta risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde % 14.3'den % 5.3'e, yüksek risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde ise % 70.5'den % 60'a düştüğü görüldü. Bu risk tahmininin düşük risk grubunda olup tedaviye eksik yanıt verenlerde % 7.3'den % 40'a, orta risk grubunda olup tedaviye eksik yanıt verenlerde % 14.3'den % 60'a, yüksek risk grubunda olup tedaviye eksik yanıt verenlerde ise % 70.5'den % 87.5'e yükseldiği görüldü. Çalışmamızda başlangıç tedavisine verilen yanıtı dayanarak oluşturulan yeni risk hesaplanmasının daha dinamik olduğu ve takip sonu durumu daha iyi tahmin ettiği ve bizlerin hastaları bu riske göre daha özel ve yakın takip etme avantajı sağladığı görüldü.
25. Çalışmada ilk iki yıldaki tedavi ölçütlerine göre takip sonunda hastalıksız olma durumuna bakıldığında, düşük risk grubunda suprese Tg'nin < 1 ng/ml olmasının takip sonunda hastalıksız olmayı öngörmesi % 89.7, orta risk grubunda % 85.2, yüksek risk grubunda ise % 55.6 olduğu tespit edildi. Stimüle Tg'nin < 1 ng/ml olması ise düşük risk grubunda % 95, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 50 ile hastalıksız olmayı öngörmekteydi. Tedaviye çok iyi yanıt vermenin ise düşük risk grubunda % 95.7, orta risk grubunda % 94.7, yüksek risk grubunda ise % 40 ile takip sonunda hastalıksız olmayı öngördüğü görüldü. Çalışmada düşük risk grubunda tedaviye çok iyi yanıt vermenin, orta risk grubunda stimüle Tg < 1 ng/ml olması veya tedaviye çok iyi yanıt vermenin, yüksek risk grubunda ise suprese Tg < 1 ng/ml olmasının takip sonunda hastalıksız olmayı daha güçlü tahmin ettiği görülmüştür.

7. ÖZET

Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Tedavi Sonrası Rekürrens Riskinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada Ocak 2006 – Nisan 2011 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde veya dış bir merkezde diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi sonrası RIA tedavisi uygulanmış 18 yaş ve üzeri 300 hastanın (239 kadın,61 erkek) bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda hastalar başlangıçta Amerikan Tiroid Derneği risk belirleme sistemine göre düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayrıldı. Ayrıca hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre çok iyi, kabul edilebilir ve eksik yanıt olarak gruplandırıldı. Böylece ATA risk belirleme sisteminin hastalığın erken dönemdeki tekrarlama olasılığını tahmin etmedeki etkinliği ve hastaların tedaviye verdiklere yanıt ile ilk risk tahminlerinin gözden geçirilerek nasıl birleştirilebilecekleri tartışıldı. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet, yaş, tümör çapı, multifokalite, AJCC (American Joint Committee on Cancer) evresi, kapsül invazyonu ve hasta takiplerinde ölçülen suprese ve stimüle tiroglobulin değerleri gibi değişkenlerin takip sonrası dönemde persistan veya rekürrens durumunda olmayla ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre hastaların % 69.3'ü evre I grubunda (208/300), % 23'ü evre II (69/300), % 6.3'ü evre III (19/300), % 1.3'ü ise evre IV grubunda (4/300) idi. ATA risk belirleme sistemine göre ise hastaların % 54.7'si (164/300) düşük riskli, % 39.7'si (119/300) orta riskli, % 5.7'si (17/300) ise yüksek riskli grupta idi. Hastaların tedaviye verdikleri yanıtı bakıldığında; % 79.7'sinin (239/300) tedaviye çok iyi yanıt, % 11'inin (33/300) kabul edilebilir yanıt, % 9.3'ünün (28/300) ise eksik yanıt verdiği görüldü.

Histopatolojik inceleme sonucunda hastaların % 82.7'sinde (248/300) papiller kanser, % 13.3'ünde folliküler kanser, % 4'ünde (12/300) hurthle hücreli kanser tespit edildi. Çalışmamızda ortalama tümör çapı $1.91 \text{ cm} \pm 1.2$, ortalama tanı yaşı 46.2 ± 13.18 (erkeklerde 49.5 ± 13.2 , kadınlarda 45.3 ± 13.0) olarak bulundu. Hastaların % 21'inde (63/300) takip sonrası son durumda persistan veya rekürren hastalık tespit edildi.

Başlangıç tedavisine verilen yanıtı dayanarak persistan yapısal veya rekürren hastalığın uyarlanmış risk tahmininin düşük risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde % 7.3'den % 2.9'a, orta risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde % 14.3'den % 5.3'e, yüksek risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt verenlerde ise % 70.5'den % 60'a düştüğü görüldü.

Çalışmada ilk iki yıldaki tedavi ölçütlerine göre takip sonunda hastaliksız olma durumuna bakıldığında, düşük risk grubunda tedaviye çok iyi yanıt vermenin, orta risk grubunda stimüle Tiroglobulin $< 1 \text{ ng/ml}$ olmasının veya tedaviye çok iyi yanıt vermenin , yüksek risk grubunda ise suprese Tg $< 1 \text{ ng/ml}$ olmasının, takip sonunda hastaliksız olmayı daha güçlü tahmin ettiği görüldü.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşının erkek hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmanın tanı

esnasındaki yaşın ve tümör çapının yüksek olmasıyla ilişkili olduğu görüldü. Tiroiditin, multifokalitenin ve tümör kapsül invazyonunun ise takip sonrası dönemde persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkili olmadığı görüldü.

Çalışmamızda hastalık evresinin ileri olmasının (evre III, evre IV) takip sonrası durumda persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkili olduğu görüldü. Kadın cinsiyetinin takip sonrası dönemde hastalısız olmayla, erkek cinsiyetinin ise persistan yapısal durumda olmayla pozitif ilişkili olduğu görüldü. Rekürrens ile cinsiyet ilişkisinin anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda post-op-pre-ablatif dönemde llen Tg, stimüle ve suprese Tg değerlerinin takip sonrası dönemde hastalısız olma veya persistan yapısal veya rekürrens durumunda olmayla ilişkili olduğu görüldü. Çalışmamızda post-op Tg değeri için 9.5 ng/ml, stimüle Tg için 1.7 ng/ml ve suprese Tg için 0.3 ng/ml takip sonrası dönemde rekürrens riski için cut-off değer olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda başlangıç tedavisine verilen yanıtta dayanarak oluşturulan yeni risk hesaplanmasının daha dinamik olduğu ve takip sonu durumu daha iyi tahmin ettiği ve bizlerin hastaları bu riske göre daha özel ve yakın takip etme avantajı sağladığı görüldü.

Sonuç olarak, alışmamızda ATA risk sınıflamasının, başlangıçta rekürren/persistan hastalığı tahmin etmede kullanışlı bir sistem olduğu görüldü. Fakat sadece riske göre uyarlanmış izlemin hastanın tüm ömrü süresince değişmeyen başlangıçtaki risk tahminlerine göre yapılamayacağını da gösterdi. Her hasta için özel, dinamik ve tam risk tahminleri elde etmek için risk belirleme sistemiyle tedaviye yanıt değişkenlerinin birleştirilmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

8. SUMMARY

Evaluation of Recurrence Risk in Differentiated Thyroid Cancer After Treatment

In this study, January 2006 - April 2011 between the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine or outside in a center, differentiated thyroid cancer were diagnosed and after total thyroidectomy RIA had been treated 18 years and over 300 patients (239 women, 61 men) data were retrospectively analyzed. In our study, the initial American Thyroid Association risk stratification of patients according to the system low, medium and high risk groups were separated. In addition, patients according to their response to treatment was very good, acceptable and responses were classified as missing. Thus, ATA risk stratification system to predict the likelihood of recurrence in early stages of disease activity and treatment of patients in response to statistics given to the first risk estimates were revised and discussed how they can be combined. Also in our study, gender, age, tumor size, multifocality, American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage, capsular invasion and patient follow-up measurements of the suppressed and stimulated thyroglobulin values of variables such as follow-up period of persistent or recurrent is the case with the relationship was evaluated.

In our study, the AJCC staging system of the patients 69.3 % were stage I group (208/300), 23 % of stage II (69/300) and 6.3 % for stage III (19/300) and 1.3 % stage IV group (4/300), respectively. ATA risk stratification of patients according to the system while 54.7 % (164/300) low-risk, 39.7 % (119/300) moderate risk, and 5.7 % (17/300) were in the high risk group. When looking at the responses of patients to treatment; 79.7 % (239/300) responded very well to treatment, 11 % (33/300) acceptable response, 9.3 % of the (28/300) showed that the response is missing.

Histopathological examination of the patients in 82.7 % of patients (248/300) papillary carcinoma, 13.3 % of follicular cancer, and 4 % (12/300) hurthle cell carcinoma was detected. In our study, mean tumor diameter was 1.91 cm \pm 1.2, mean age at diagnosis was 46.2 \pm 13.18 (males 49.5 \pm 13.2, 45.3 \pm 13.0 in women) were found. In 21 % of patients (63/300) follow-up of persistent or recurrent disease in the last case was detected.

Initial treatment responses based on the persistent structural or recurrent disease adapted risk estimation in low risk group not treated very well responsive 7.3% from 2.9%, intermediate-risk group and the treatment very good responders and 14.3% from 5.3%, higher risk group and 70.5% in those who respond very well to therapy than was seen in 60%.

In this study the first two years treatment criteria follow-up of disease status of being considering the low risk group treated very well not respond, intermediate-risk group, stimulated Thyroglobulin < 1 ng / ml or treatment very good response of the high-risk group is suppressed Tg < 1 ng / ml of being, at the end of follow-up showed that disease estimated to be more powerful.

In our study, the mean age at diagnosis was found to be higher in male patients. In case of persistent or recurrent structural follow-up period being the age at diagnosis and

tumor size were found to be associated with being high. Thyroiditis, multifocality, invasion of the tumor capsule and the follow-up period was not associated with persistent structural or in case of recurrence was observed.

Of our study is the advanced stage of the disease (stage III and stage IV) at follow-up status was associated with persistent structural or in the case of recurrence was observed. Female gender was the follow-up period with disease, the persistent structural condition of the male sex are seen to be associated with the positive. There was no significant relationship between gender of recurrence.

In our study, post-op period, measured in pre-ablative Tg, stimulated and suppressed Tg is the follow-up period or persistent structural disease or recurrence was found to be associated with the case. In our study, post-op for Tg 9.5 ng / ml, stimulated Tg 1.7 ng / ml and 0.3 ng for suppressed Tg / ml for the risk of recurrence at follow-up period was found to be the cut-off value.

In our study, initial treatment responses based on the creation of new risks of computing is much more dynamic and follow the latest situation better estimates and we the patients of this risk than the private and close monitoring advantage was observed.

In conclusion, our study of ATA risk classification, initially recurrent / persistent disease was found to be a useful system to predict. However, only adapted to the risk of follow-up the patient's entire life does not change during the initial risk estimates also showed that not be done. Tailored to each patient, to achieve dynamic and full of risk assessment, risk prediction system response to treatment is needed to conclude that the combination of the variables.

9. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Thyroid Cancer.[http://www.cancer.org/Cancer/ Thyroid Cancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics](http://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics) (Accessed on May 21, 2013).
2. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on May 21, 2013).
3. Puxeddu E, Filetti S. The 2009 American Thyroid Association Guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: progress on the road from consensus- to evidence-based practice. *Thyroid*. 2009; 19: 1167-214.
4. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 th Edition, New York: The McGraw Hill Companies, 2005. Ch 320, pp 2014-2126.
5. Miccoli P, Miccoli M, Antonelli A, Minuto MN. Clinicopathologic and molecular disease prognostication for papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 1261-75.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
7. Howlader N, Ries LA, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA: Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1584-98.
8. Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, et al. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma, *Cancer Res* 2003;63:1454-1457.
9. RAS Mutations in Thyroid FNA Specimens Are Highly Predictive of Predominantly Low-Risk Follicular-Pattern Cancers, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98 Issue 5 - May 1, 2013, DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3396>.

10. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer, Yuri E. Nikiforov & Marina N. Nikiforova, *Nature Reviews Endocrinology* 7, 569-580 (October 2011) doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
11. Thyroid Cancer Risk in Areas of Ukraine and Belarus Affected by the Chernobyl Accident, P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova, M. Chepurniy, Y. Demidchik, Y. Gavrilin, J. Kenigsberg, R. Meckbach, C. Schotola, S. Shinkarev, M. D. Tronko, A. Ulanovsky, S. Vavilov and L. Walsh, *Radiation Research* 165, 1–8 (2006).
12. Thyroid Cancer Patients Treated with ¹³¹I: Radiation Dose to Relatives After Discharge from the Hospital, Hervé Rémy, Jérémy Coulot, Isabelle Borget, Marcel Ricard, Nadine Guilabert, Frédéric Lavielle, Eve Camps, Eric Baudin, Jean Lumbroso, Sophie Leboulleux, and Martin Schlumberger. *Thyroid*. January 2012, 22(1): 59-63. doi:10.1089/thy.2010.0406.
13. Incidence and Clinical Characteristics of Thyroid Cancer in Prospective Series of Individuals with Cowden and Cowden-Like Syndrome Characterized by Germline PTEN, SDH, or KLLN Alterations, Joanne Ngeow, Jessica Mester, Lisa A. Rybicki, Ying Ni, Mira Milas, and Charis Eng[✉], *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2011; 96(12): E2063–E2071.
14. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. Cléro É, Doyon F, Chungue V, Rachédi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P, Dewailly E, Rubino C, de Vathaire F. *Thyroid*. 2012 Apr;22(4):422-9. doi: 10.1089/thy.2011.0173. Epub 2012 Jan 26.
15. Hashimoto's Thyroiditis Pathology and Risk for Thyroid Cancer, Paparodis R, *Thyroid*. 2014 Jul;24(7):1107-14. doi: 10.1089/thy.2013.0588. Epub 2014 Jun 5.
16. Incidental papillary carcinoma of thyroid in Graves' disease, *International Journal of Research in Medical Sciences*, Bhagya Lakshmi A et al. 2014 Feb;2(1):350-352.
17. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables, JA Sipos, EL Mazzaferri - *Clinical Oncology*, 2010 Aug; 22(6):395-404 - Elsevier.
18. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada, GH Daniels - *Thyroid*. 2011 Nov;21(11):1199-207.
19. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer, *Thyroid J* 2013;2:147-159.
20. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ceriani L, Anton Verburg F. Postsurgical thyroid remnant estimation by (99m) Tcperchnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33: 552-6.

21. Clinicopathologic Analysis of Fine Needle Aspiration Cytology of the Thyroid, *Acta Cytologica* 2003;47:727-732.
22. Papillary Thyroid Carcinoma Gauhar et al, *Thyroid Disorders Ther* 2014, 3:1.
23. Wada N, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003;237(3):399–407.
24. American Thyroid Association Statement on Outpatient Thyroidectomy, Yeh for the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force *Thyroid.* October 2013: 1193-1202.
25. Diffuse Sclerosing Variant Is a Major Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma in the Young, *Thyroid.* November 2009, 19(11): 1225-1231.
26. Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma, *Acta Cytologica* 2004;48.
27. Follicular thyroid carcinoma, Prognostic factors and the role of radioiodine, 22 JUL, 2002, DOI: 10.1002/cncr.10683.
28. Papillary and follicular thyroid cancer, Prognostic factors in 1.578 patients, Received: June 20, 2006; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90758-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90758-3).
29. Insular thyroid cancer, A population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival, 17 Jan 2012, DOI: 10.1002/cncr.26638.
30. The Impact of Age and Gender on Papillary Thyroid Cancer Survival Published Online: April 10, 2012, <http://press.endocrine.org/journal/jcem>.
31. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. Papaleontiou M, Haymart MR. *Curr Opin Oncol.* 2014 Jan; 26(1):1-7.
32. J. A. Sipos and E. L. Mazzaferri, “Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables.” *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 395-404, 2010.
33. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection, *Journal List, Ann Surg*, v.237(3); Mar 2003, PMC1514312.
34. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis, *The American Journal of Surgery*, Volume 174, Issue 5, November 1997, Pages 474–476.
35. The role of surgery in the current management of differentiated thyroid cancer. Conzo G, Avenia N, Bellastella G, Candela G, de Bellis A, Esposito K, Pasquali D, Polistena A, Santini L, Sinisi AA. *Endocrine.* 2014 Apr 10.

36. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-analyses. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z. *J Endocrinol Invest*. 2013 Nov;36(10):896-902. doi: 10.3275/8998. Epub 2013 May 30.
37. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid*. November 2009, 19(11): 1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
38. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease, April 1, 2012 *JCEM*.
39. Benefits of Thyrotropin Suppression Versus the Risks of Adverse Effects Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid*. February 2010, 20(2): 135-146. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
40. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v214-v219.
41. Integrated PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management, *J Nucl Med* April 2006 vol. 47 no. 4 616-624.
42. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer, *J Nucl Med*. 2004 Jun;45(6):988-94.
43. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027262>.
44. Undetectable pre-ablation thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer: it is not always what it seems, *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Jun;57(4):300-6.
45. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer? Volume 85 Issue 1 | January 1, 2000., *JCEM*.
46. Patients With Differentiated Thyroid Cancer Who Underwent Radioiodine Thyroid Remnant Ablation With Low-Activity ¹³¹I After Either Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Therapy Withdrawal Showed the Same Outcome After a 10-Year Follow-up, Volume 98 Issue 7 | July 1, 2013.
47. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer, *Thyroid*, vol. 5, no. 1, pp. 25–28, 1995.
48. Clinical Usefulness of FDG PET in Differentiated Thyroid Cancer, *J Nucl Med*. 2001;42:77-78.

49. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer 24 Jun 2013, DOI: 10.3322/caac.21195.
50. Controversies in the management and followup of differentiated thyroid cancer: beyond the guidelines, *J Thyroid Res.*2012.
51. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5-PMid:218906511.
52. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology* 2011;24:44-52, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.165>, PMid:21455200.
53. Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA,eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 34: 1502-19.
54. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12(10):889-896.
55. The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer, Andrea Mazurat, Andrea Torroni, Jane Hendrickson-Rebizant, Harbinder Benning, Richard W Nason and K Alok Pathak, *Endocrine Connections* (2013) 2, 154–160.
56. Sociodemographic Predictors of Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Results from the SEER Database Lily E. Johnston, Hop S. Tran Cao, David C. Chang, and Michael Bouvet, *International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology*, Volume 2012, Article ID 384707, 8 pagesdoi:10.5402/2012/384707.
57. Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 2001;11(11):1063-69.
58. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: An increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002;12(2):141-149.
59. Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer in Relation to Serum Thyrotropin and Thyroglobulin Antibody Status at Time of Diagnosis, Donald S.A. McLeod, David S. Cooper, Paul W. Ladenson, *Thyroid* Volume 24, Number 1, 2014 Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089 /thy.2013.0062.
60. Lin JD, Chao TC, Hsueh C: Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23 year retrospective study. *Endocr J.* 2004; 51: 219- 25.
61. Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Extent of Central Neck Dissection-Our Experience, Pietro Giorgio Calò et al. *International Journal of Surgical Oncology*, Volume 2013 (2013), Article ID 625193, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/625193>.

62. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study, Giovanni Conzo et al. *BMC Surgery* 2013, 13(Suppl 2):S3, <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/13/S2/S3>.
63. J. A. Sipos and E. L. Mazzaferri, "Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables," *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 395–404, 2010.
64. Chow S.M, Law S.C.K, Au S.K, Mang O, Yau S, Yuen K.T, Lau W.H: Changes in Clinical Presentation, Management and Outcome in 1348 Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol* 2003; 15: 329-336.
65. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL: Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005; 115: 661-7.
66. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of Kuma hospital. *J Thyroid Res*. 2012; 2012: 973497.
67. Baudin E, Travagli JP, Ropers J: Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-roussey institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-59.
68. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin JD. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol*. 2011; 22: 144-9.
69. Souza S.L, Montalli da Assumpcao L.V, Ward L.S: Impact of Previous Thyroid Autoimmune Diseases on Prognosis of Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2003; 13: 491-495.
70. Mazzaferri EL, Sissy M Jhiang: Long Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
71. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, Stefano MD, Antoni ED: Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol*. 2004; 88: 217-22.
72. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.
73. Clinical recurrence of papillary thyroid cancer in the remnant lobe. *Eur J Surg*. 2000 Mar;166(3):202-6. Asanuma K, Kobayashi S, Sugeno A, Yokoyama S, Shingu K, Hama Y, Itoh N, Kasuga Y, Amano J.
74. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma, Andreas Machens, Hans-Jurgen Holzhausen, Henning Dralle, *Annals of Surgical Oncology*, November 2006, Volume 13, Issue 11, pp 1524-1528.
75. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.

76. Haq M, Harmer C: Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63: 87-93.
77. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched pair analysis. *Head Neck* 1996; 18: 127-132.
78. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. *Am Surg*. 2007; 73: 484-91.
79. Which Thyroid Carcinoma with capsular invasion is correlated with lymph node metastasis? Jung S, Kim B, Choi N, Kim J, Ahn K.
80. Passler C, Scheuba C, Prager G: Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocrin Related Cancer* 2004; 11: 131-139.
81. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB: The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 375-388.
82. Vascular Invasion Predictive of Poor Prognosis in Thyroid Cancer By: Michele G. Sullivan, *Internal Medicine News Digital Network* | OCTOBER 15, 2010.
83. Prognostic Importance of Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma, Richard E. Gardner, MD; R. Michael Tuttle, MD; Kenneth D. Burman, MD; Shinin Haddady, MD; Cynthia Truman, MD; Yvonne H. Sparling, MS; Leonard Wartofsky, MD; Roy B. Sessions, MD; Matthew D. Ringel, MD *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):309-312. doi:10. 1001/archotol.126.3.309.
84. Chow Sin-Ming, Law Stephen C.K, Mendenhall William M, Au Siu-Kie, Paddy T.M, Chan K.C, To-Wai Leung, Chi-Chung Tong, Irene S.M.Wong, Wai-Hon Lau: Papillary Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and the Role of Radioiodine and External Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 52(3): 784-795, 2002.
85. The importance of staging systems for the determination of prognosis of well-differentiate thyroid cancer, Varlık Erol, Özer Makay, Gökhan İçöz, Timur Köse, Yeşim Ertan, Ülkem Yararbaş, Mahir Akyıldız, Mustafa Yılmaz, *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 7-10, DOI: 10.5152/UCD.2013.02.
86. Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas KJ: Thyroglobulin - what is the postoperative threshold for the suspicion of thyroid cancer recurrence in the absence of anti-Tg antibody measurement? *S Afr J Surg*. 2011; 49: 118-22.
87. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G: Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25: 110-5.

88. The relationship between thyroglobulin (Tg) levels and distant metastases before radioiodine (RAI) treatment in differentiated thyroid carcinomas, Ebuzer Kalender, Yusuf Zeki Çelen, Umut Elboğa, Hasan Deniz Demir, Hüseyin Karaoğlan, Mustafa Yılmaz. *Gaziantep Med J.* 2012; 18(1): 11-13, doi: 10.5455/GMJ-30-2011-58.
89. A Single Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Measurement Predicts Differentiated Thyroid Carcinoma Metastases Three to Five Years Later, Richard T. Kloos and Ernest L. Mazzaferri , DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0492> , June 13, 2005.
90. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Sung TY, Yoon JH, Hong SJ, Kim EY, Shong YK: The long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level at one year after initial treatment. *Thyroid.* 2012; Epub ahead of print.
91. Ozlem Soyluk, Harika Boztepe, Ferihan Aral, Faruk Alagol, and Nese Colak Özbey: Papillary Thyroid Carcinoma Patients Assessed to Be at Low or Intermediary Risk After Primary Treatment Are at Greater Risk of Long Term Recurrence If They Are Thyroglobulin Antibody Positive Or Do Not Have Distinctly Low Thyroglobulin at Initial Assessment. *Thyroid.* 2011; 21: 1301-1308.
92. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29.