

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE
MULTİSENTRİSİTE SIKLIĞI VE MULTİSENTRİSİTENİN
KAPSÜLLER İNVAZYON, TÜMÖR ÇAPI VE HASTA YAŞI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HALİT EREN TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ADEM KARATAŞ

ŞUBAT 2015

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE
MULTİSENTRİSİTE SIKLIĞI VE MULTİSENTRİSİTENİN
KAPSÜLLER İNVAZYON, TÜMÖR ÇAPI VE HASTA YAŞI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HALİT EREN TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ADEM KARATAŞ

Şubat 2015

ÖNSÖZ

Papiller tiroid kanserleri, tiroid kanserleri arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan histolojik tiptir. Bununla beraber papiller kanserlerin prognozunu belirleyen bazı histolojik ve hasta özellikleri halen araştırılmaktadır. Hasta yaşı, tümörün kapsül invazyon durumu, tümör boyutu ve multisentrisite bu faktörlerin en çok tartışılanlarıdır. İleri hasta yaşı, tümörün kapsül invazyonu, büyük tümör boyutu ve multisentrisite olumsuz prognostik faktörler olarak birçok çalışmada belirtildiği bu özelliklerin birbirleri ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu prognostik faktörlerin arasında ki ilişkilerin belirlenmesi, değişik hasta yaş gruplarında tedavi düzeyinin belirlenmesi ve takip algoritmalarının güncellenmesi açısından faydalı olacaktır. Retrospektif olarak 466 hastayı kapsayan bu kadar kapsamlı bir çalışma günümüz literatüründe bulunmamaktadır. Çalışmamızın papiller tiroid kanseri tedavi ve takibinde yeni ufuklar açacağı kanısındayız.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy ve tez danışmanım Doç. Dr. Adem Karataş'a ve tezimin istatistiksel analiz konusunda bana destek veren Prof. Dr. Zerrin Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr. Halit Eren Taşkın

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZ.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Papiller Tiroid Kanseri.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji.....	3
Tanı.....	7
Prognoz.....	13
Tedavi.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
AJCC : American Joint Committee on Cancer
Anti-Tg : Antitiroglobulin
Ark. : Arkadaşları
ATA : American Thyroid Association
BT : Bilgisayarlı tomografi
DTK: Diferansiye tiroid kanseri
cGy : Santigrey
ELISA : Enzyme--linked immunosorbent assay
ETA : European Thyroid Association
FAP : Ailevi adenomatöz polipozis
FDG-PET : Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
I-131 : İyot-131
I-123 : İyot-123
k-Da: Kilo Dalton
mCi : Miliküri
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MAPK: Mitojen aktive protein kinaz
mU/L : Miliünite/Litre
NIS : sodyum-iyod symporter
PMK : Papiller mikrokanser
PPV : Pozitif prediktif değer
PTK : Papiller tiroid kanser
PTEN: Platinum needle electrodes
RAİ : Radyoaktif iyot
RET : Rearranged during transfection
RIA : Radioimmunoassay
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
T3 : Triiyodotironin
T4 : Tetraiyodotironin
Tg : Tiroglobulin

İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

TK : Tirozin kinaz

TSH : Tiroid Stimulan Hormon



TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid Nodüllerine Yaklaşımında Anamnez ve Fizik Muayenenin Önemi

Tablo 2: AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi

Tablo 3: ATA Risk Stratifikasyon Sınıflaması

Tablo 4: Tümör Boyutu ve Tiroid Kapsülü İnvazyon Oranları

Şekil 1: Tümör Boyutu ile Multisentrisite İlişkisi

Şekil 2: Tümör Boyutu ile Tiroid Kapsülü İnvazyonu İlişkisi

Şekil 3: Papiller Tiroid Kanseri Olgularının Tümör Tiplerine Göre Dağılımı

Şekil 4: 45 Yaş ve altı ile 45 Yaş ve üstü Papiller Tiroid Kanseri Hastalarında Lenfositik ve Haşimato Tiroiditi Oranları

Şekil 5: 45 Yaş ve altındaki ile 45 Yaş ve üstü Papiller Tiroid Kanseri Hastalarının Multisentrisite Oranlarının Karşılaştırılması

Şekil 6: 45 Yaş ve altı Hastalar ile 45 Yaş ve üstü Hastalarda Tümörün Kapsül İnvazyonu Oranının Karşılaştırılması

Şekil 7: 45 Yaş ve üstü PTK Hastalarında Multisentrisite ile Kapsül İnvazyonu İlişkisi

Şekil 8 : 45 Yaş ve altı PTK Hastalarında Multisentrisite ile Kapsül İnvazyonu İlişkisi

ÖZ

PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE MULTİSENTRİSİTE SIKLIĞI VE MULTİSENTRİSİTENİN KAPSÜLLER İNVAZYON, TÜMÖR ÇAPI VE HASTA YAŞI İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Papiller tiroid kanserleri en sık görülen tiroid kanserleridir. Prognozu iyi olmakla beraber tümör boyutu, tiroid kapsül invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, ileri hasta yaşı, tiroid kapsül invazyonu ve tümör multisentrisitesi gibi bazı faktörlerin prognozu negatif yönde etkileyeceğine dair çok sayıda ancak çelişkili yayınlar vardır.

Amaç: Multisentrisite sıklığının kapsüller invazyon, tümör çapı ve hasta yaşı ile ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde papiller tiroid kanseri tanısı ile 2008-2014 yılları opere edilmiş 466 hastanın dosyasını retrospektif olarak inceleyerek, hastanın yaşı, tümörün tiroid kapsül invazyonu, multisentrisite durumu, tümör alt tipleri, tümör çapı gibi parameterelerin birbirleriyle ilişkisini belirledik.

Bulgular: Hastaların 374 (%80.26) tanesi kadın. 92(19.74) tanesi erkekti. Yaş ortalaması 49.62 ± 13.40 idi. 45 yaşında ve altında 174 , 45 yaş üstünde 292 hasta mevcuttu. Hastaların 62 tanesinde tumor multisentrikti. 404 hastada tümör unifokaldi. Ayrıca multisentrisitenin tümör boyutu $>1 \leq 2$ cm olan vakalarda diğer tümör boyutlarına göre anlamlı derecede yüksek ($>1 \leq 2$ cm =%17) olduğu görüldü. Multisentrisite oranları 45 yaş ve altı ve 45 yaş üstü hastalarda iki grup halinde incelendiğinde 45 yaş üstü hastalarda multisentrisitenin %14 oranında ve diğer gruba (%11) göre daha sık görüldüğü ve sonuçların anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.0001$). 45 yaş ve altı ve 45 yaş üstü hastalarının papiller tümörlerinin tiroid kapsül invazyon oranlarını karşılaştırdığımızda ise ≤ 45 yaş hastalarda %39 oranında > 45 yaş grubunda ise %33 oranında tiroid kapsül invazyonu görüldüğü saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$).

Sonuç: Çalışmamızda; papiller tiroid kanserli hastalarının tedavi ve takibinin planlanmasında yaşın tek başına bir prognostik risk faktör olarak kabul edilemeyeceği, tümör boyutu, tümörün histolojik özellikleri ve lokal ve uzak metastaz durumunun tüm hasta yaş gruplarında tedavi seçimi ve takibi açısından en önemli kriterler olduğu gösterilmiştir.

ABSTRACT:

FREQUENCY OF MULTICENTRICITY AND THE RELATION BETWEEN MULTICENTRICITY, THYROID CAPSULAR INVASION AND PATIENT AGE IN PAPILLARY THYROID CANCER

Background: Papillary thyroid cancer is the most frequent among the cancers of the thyroid gland. Although its prognosis is well, certain prognostic factors such as; tumor size, thyroid capsule invasion, elder age, multicentricity and presence of local and distant metastasis can effect the prognosis negatively.

Aim: Evaluate the relation between the frequency of multicentricity, patients age, tumor size and thyroid capsule invasion.

Methods: In our study, retrospective evaluation of patients age, tumor multicentricity, thyroid capsular invasion of the tumor, tumor subtypes, tumor size, has been done among 466 patient who has been operated between 2008-2014 due to papillary cancer diagnosis or suspicious thyroid nodules in Cerrahpasa Medical Faculty, Department of General Surgery.

Results: In our results, 374 (%80.26) patients were female and 92(19.74) were male. Mean age was 49.62 ± 13.40 . There were 174 patients in and under the age of 45 and 292 were above 45. Tumor was multicentric in 62 patients and unifocal in 404. The rate of multicentricity in patients with tumor size of $>1 \leq 2$ were higher (%17) than the other group (%11). When multicentricity has been evaluated in two group of patients age under and in 45 and above 45, multicentricity was higher in patients with age > 45 wit a rate of %14 in other group it was %11 ($p < 0.0001$). Also thyroid capsule invasion was seen 39% in patients with age ≤ 45 and 33% with age > 45 years. This result was also statistically significant ($p < 0001$).

Conclusion: Our study suggest that age is not the only prominent prognostic factor for planing treatment and follow-up strategies in papillary thyroid cancer. Certain tumor histologic characteristics as multicentricity, capsule invasion, tumor size and also persence of local and distant metastasis are the most important parameters in all age groups for the optimal treatment and follow-up of the papillary thyroid cancer patient.

Key words: papillary thyroid cancer, multicentricity, age, capsule invasion, metastasis

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir ve tüm karsinomların %1'ini oluşturmaktadır. Amerikan kanser vakfı verilerine göre tiroid kanseri 2007 yılında yeni gelişen kanser vakalarının % 2'sini ve kanserden ölümlerin %0.05' ini oluşturmaktadır. (1) Tiroid kanseri insidansı tüm dünyada artmakta olsa da 100000 de 1.18 oranında görülmektedir ancak en büyük artış ABD ve Avrupa kıtasında olmuştur. (1-2) Bu artışta gelişen görüntüleme yöntemlerinin ve tiroid nodüllerinin tanı amaçlı girişimlerinde ki artışın neden olduğu aslında bu insidanda ki artışın tanı alan sub-klinik hastalar nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Papiller, hurtlehücreli ve foliküler tiroid kanserleri tiroid folliküler hücrelerinden köken alırlar ve iyi diferansiye tiroid kanserleri (İDTK) olarak gruplandırılırlar. Özellikle bu grup kanserler diğer bir grup olan parafoliküler C hücrelerinden köken alan medüller tiroid kanserleri ve anaplastik tiroid kanserlerine göre daha iyi prognoza sahiptirler. Bazı parametreler hastada tiroid kanser şüphesi için önem arz etmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, çocuklukta baş boyun bölgesine yoğun radyasyona maruz kalmak, ailesel sendromlar, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu, etraf dokuların invazyonunu düşündüren semptomların mevcut olması ve 4 cm ve üzeri tiroid nodülleri gibi sıralanabilir.

Özellikle yaş iyi diferansiye tiroid kanserlerinin prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Kırkbeş yaşının altında ki hastalar en iyi prognoza sahip hastalardır. Bir örnek vermek gerekirse 45 yaşın altındaki ve yaygın metastazlı bir hasta bile 2. Evre hastalık olarak sınıflandırılır. Bu faktörlerin dışında son yıllarda tümör kapsül invazyonu ve multisentrisitesinin de tiroid kanser prognozunda etkin rol oynadığı düşünülmektedir. (3)

Tiroid kanserlerinin %85'lik bölümünü papiller tiroid kanseri oluşturmaktadır. Papiller tiroid kanserleri diğer kanserlere göre en iyi prognoza sahip olsalar da %35-85 oranında multisentrikirler ve %40 oranında yetişkinler de ve daha fazla oranda çocuklarda lenf nodu metastazı ile karşımıza çıkarlar. 1960-1970 yılları arasında yapılan otopsi serilerinde de

linik belirtileri mevcut olan papiller kanserlerde diğer tiroid lobunda %80 mikroskopik metastaz ve aynı oranda lenf nodu yayılımı gösterilmiştir (4-5).

İleri yaş ve tümörün tiroid kapsülü invazyonunu papiller tiroid kanser prognozunu negatif yönde etkilediği birçok çalışmada bildirilse de multisentrisite, multifokalite ve bilateralitenin prognoza katkısı ve yukarıdaki faktörler ile ilişkisi konusunda yeteri kadar kanıt yoktur. Bu sebeple çalışmamız da opere olgular da retrospektif olarak hasta yaşı ve tiroid kapsülü invazyonu multisentrisite ve tümör boyutu arasındaki korelasyonunu göstermeyi planladık. Çalışmamız da elde edilen sonuçların papiller tiroid kanserli olguların tanı, tedavisi ve izleminde yeni ufuklar açacağı kanısındayız.



GENEL BİLGİLER:

Papiller Tiroid Kanseri:

Epidemiyoloji:

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen kanseridir. Tüm kanser olgularının <%1' ini ve tüm endokrin sistem kanserlerinin % 90' ını oluşturur. Kadınlarda erkeklere göre 3:1 oranında görülmektedir (2). Diferansiye tiroid kanserleri tiroid foliküler hücrelerinden köken alırlar. Papiller, hürtle hücreli ve foliküler karsinomlar diferansiye tiroid kanserleri olarak sınıflandırılırlar. Diferansiye tiroid karsinomuna (DTK) kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama tanı yaşı kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir Papiller tiroid kanserleri yeterli iyot alımı mevcut olan bölgelerde tüm tiroid kanser vakalarının %80 -85 'ini oluştururlar.

Tiroid kanseri insidansı her geçen gün artmaktadır. Bu artıştan özellikle papiller tiroid kanseri (PTK) insidansındaki artış sorumludur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1975- 2002 yıllarını kapsayan epidemiyolojik çalışmada; bu yıllar arasında saptanan tiroid kanser insidansında ki artışın tanı konulan subklinik tümör çapı < 2 cm olan PTK olgularından kaynaklandığı aynı yıllar arasında folliküler ve medüller kanser insidansında artış saptanmadığı gösterilmiştir (2). Bu artışın nedeni kesin olarak bilinmese de özellikle son çeyrek yüzyılda yaşanan nükleer felaketler, kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerde ki ilerlemeler, ultrasonografinin daha sık ve yaygın kullanımı sonucu saptanan insidental tiroid nodüllerinin tetkiki olduğu düşünülmektedir.

Etiyoloji

Radyasyon:

Son çeyrek dekatta ve yakın zamanda yaşanan nükleer kazalar radyasyon ve tiroid kanseri ilişkisini daha fazla sorgulamamıza neden olmuştur. Boyun bölgesine radyasyona maruz kalmak nodüler tiroid gelişimini ve bu nodüllerden kanser gelişimini arttırmaktadır. Lineer doz cevap ilişkisine göre en az 10-150 cGy doz aralığı eksternal radyasyon ile tiroid kanseri

arasında ilişki bulunmuştur. Çernobil faciası sonrası hem pediatrik hem de adölesan ve yetişkin yaş grubunda iyi diferansiye tiroid kanser insidansında belirgin artış gözlenmektedir. En son 1996 yılında Viyana'da Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (UAEK), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Birliği (AB) tarafından düzenlenen Çernobil faciası sonrası 10 yıl toplantısında, facianın tek düşündürücü boyutta ki kanser artış insidansının pediatrik tiroid kanseri olguları olduğu belirtilmektedir. Son dekatta yaşanan Japonya'daki nükleer santral krizi sonrası yapılan kanser taramalarında radyasyon maruziyeti sonrası çocuklarda tiroid bezinde nodüler ve kistik lezyonlarda belirgin artış olduğu ve bu lezyonların düzenli olarak takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Medikal girişimlerin ve radyoaktif tedavi sonrası tiroid kanseri insidansının artmadığı düşünülse de bu konuda yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır(6).

Genetik Faktörler:

Tiroid kanserlerinin oluşumunda günümüzde birçok genetik ve epigenetik (gen ekspresyonunda ki değişim) faktörün yer aldığı düşünülmektedir. Folliküler hücre kaynaklı iyi diferansiye tiroid kanserlerinde BRAF mutasyonu en sık rastlanılan gen mutasyonudur. Papiller tiroid kanserlerinde BRAF mutasyonu %36-86 arasında saptanmaktadır (7).

BRAF geni 7q23 kromozomunda yer almakta ve 95 k-Da boyutlarında ki sitoplazmik bir proteini kodlamaktadır. BRAF mutasyonları malign melenom, meme, over, akciğer, kolon ve tiroid kanserlerinde saptanmıştır. Tiroid kanserlerinde BRAF genin 19. ekzonuna sınırlıdır. Bu ekzonda ki mutasyon MAPK yolunda valine ile glutamatinin yer değiştirmesine neden olur (V600 E). Bazı etnik grup ve coğrafi bölgelerde bu mutasyonun daha fazla bulunması dikkat çekicidir. Kore'de papiller tiroid kanserlerinde BRAF mutasyonuna %58-86 arasında rastlanmaktadır. Bazı çalışmalara göre BRAF mutasyonu bulunan PTK olgularının daha agresif seyrettiği, daha fazla bölgesel lenf nodlarına metastaz yaptığı, daha fazla rekürrense neden olduğu ve erkek hastalarda daha fazla saptandığı gösterilmiştir. Ancak bunun sonucunda BRAF mutasyonunun klinik olarak takipte rutin olarak kullanılması konusunda fikirbirliği sağlanmamıştır(8-9).

RET (Rearranged during transfection) proto-onkogeni nokta mutasyonuna özellikle medüller tiroid kanserlerinde rastlanır. RET onkogeni 10q11.2 bölgesinden elde edilmiştir ve 21 ekzonu vardır. Papiller kanserler de RET geninde bulunduğu kromozomda inter ve intra kromozomal yeniden düzenlemeler kanser gelişiminin temelini oluşturur. Bu yeniden düzenlemeler sonucu mutant tirozin kinaz (TK) reseptörleri kodlanır. RET-TK bölgesi heterolog genlerin 5'- bölgesine yapışarak RET/PTK onkogenini oluşturur. Yaklaşık 15 çeşit RET/PTK yeniden düzenlemesi varsa da %90 oranında RET/PTK1, RET/PTK2 ve ELKS/RET saptanır. Bu yeniden düzenlemelerin özellikle radyasyona maruz kalan kişilerde ve pediatrik PTK olgularında saptanması dikkat çekicidir(10).

PTEN geni tümör süpresör bir gen olup 10q23.3 kromozomunda yer almaktadır ve tirozin fosfatazı kodlamaktadır.

Hereditör Hastalıklar:

Tiroid kanserlerinin bazı hereditör hastalıklar ile birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bunların başlıcaları Multiple Endokrin Neoplaziler (MEN), Carney Kompleksi, Ailesel Polipozis Koli (FAP), Cowden sendromu, Gardner sendromu, Non medüller ailesel tiroid kanserleridir. FAP'ın komponenti olan Gardner sendromunda (osteoma, epidermoid kist, desmoid tümör birlikteliği) PTK görülebilir. Bu sendromda PTK insidansı genel popülasyona göre 5-10 kat artmıştır. Bu sendrom tümör süpresör gen olan APC (5q21) genindeki mutasyon sonucu oluşur. Bu sendromda görülen en sık PTK alt tipi solid ve kribriiform varyantlardır. Sıklıkla 35 yaşından önce saptanır. Hastaların % 75'inde ret/PTK-1 onkogeni gözlenmiştir (11). Gardner sendromunda görülen PTK sıklıkla bilateral, multisentrik ve iyi prognoza sahiptir (12). Cowden sendromu da (otozomal dominant geçişli, multipl mukokutanöz hamartom, mukokutanöz pigmentasyon, keratoz, fibrokistik meme kanseri) artmış PTK riski ile karakterizedir (11). Bu sendrom için sorumlu olan genetik değişiklik tümör süpresör gen ailesinden olan PTEN (platinum needle electrodes) genindeki mutasyondur (12). Carney kompleksi deride pigmentasyon, miksoma, schwannom, tiroid kanserini de içeren multipl neoplaziler ile

karakterizedir (Bu ailesel sendromlarda görülen PTK, daha sık lenf nodu metastazı yapması ve lokal invazif olması nedeniyle, agresif bir şekilde tedavi edilmelidir.

TSH, Büyüme Faktörleri ve Hormonlar:

TSH (tiroid stimulan hormon), büyüme faktörleri ve bazı sitokinler tiroid bezinin oluşması ve gelişmesini sağlayan faktörlerdir. Farklılaşmış tiroid kanserleri TSH reseptörlerini eksprese ederler ve TSH uyarısına bu şekilde cevap verirler (13). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, TSH uyarısının tiroid kanseri meydana getirdiği saptanmıştır, lakin TSH'nın insanlarda yapılan çalışmalarda tiroid kanserine yol açan temel bir faktör olduğu gösterilememiştir.

Buna karşın, uzun süreli TSH uyarısının neoplazinin büyümesine ve prognozunun kötüleşmesinin de rolü olduğu bilinmektedir. Tiroid kanserinin premenopozal dönemde ki kadınlarda daha fazla görülmesi hormonal faktörlerin etkisini düşündürmektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde ki artışın tiroid kanser gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Artan VEGF salınımı ile tiroid kanseri ve lenf nodu metastazı arasında pozitif ilişki irdelenmiştir. (14,15)

Ghrelin, büyüme hormonu sekretegog reseptörünün endojen ligandıdır. Büyüme hormonu sekresyonunun santral nöroregülasyonunda ve iştah regülasyonunda görev alır. Ghrelinin tiroid folliküler hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde parakrin etkinliği olabileceği düşünülmektedir. Normal tiroid dokusunda, subakut tiroiditte, Hashimoto tiroiditinde ve Graves hastalığında saptanmazken, diferansiye tiroid kanserlerinde ekspresyonu belirlenmiştir. Böylece ghrelin ekspresyonunun tiroid kanser gelişiminde önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu hipotezden yola çıkılarak obezite ve tiroid kanseri ilişkisi arasında bir ilişki olabileceği düşünülse de az sayıda yapılan çalışmada bu ilişki anlamsız olarak saptanmıştır. (16).

İyot Eksikliği ve Diğer Çevresel Faktörler

İyot eksikliğinin, kronik TSH uyarısına neden olarak tiroid kanseri için risk faktörü oluşturduğu öne sürülmüştür. Tiroid nodülleri iyot yetersizliği olan bölgelerde daha sık görülmesine rağmen tiroid kanseri insidansında artış saptanmamıştır. Ancak iyot alımı ile tiroid kanser histolojisi arasında ilişki bulunmuştur. İyot alımı yeterli olan bölgelerde PTK, iyot eksikliği olan bölgelerde ise folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri daha sık görülmektedir (17).

Tiroid Bezinin Selim Hastalıkları

Benign tiroid nodüllerinin ve guatr, tiroid kanseri için risk faktörü olabilmektedir. Palpabl tiroid nodüllerinin erişkin popülasyonunda prevalansı %4, kadın erkek oranı ise 4/1'dir. Bu tiroid nodüllerinde malignite oranı %5 olarak bildirilmektedir (7,11). Malign tiroid nodüllerinin bazı serilerde Graves hastalığında sık görüldüğü bildirilmiştir. Haşimato tiroiditi zemininde ise tiroid kanseri sıklığı değişen oranlarda bildirilse de, bu zeminde gelişen kanserlerin prognozu ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ancak ağırlıklı olarak hasimato tiroiditi zemininde gelişen iyi diferansiye kanserlerin prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir.(18,19).

TANI:

Papiller tiroid kanser tanısı genellikle asemptomatik kişilerde mevcut olan tiroid nodüllerinin incelemesi sonucu konulur. Bunun dışında semptomatik hastalarda (boyunda ele gelen kitle, lenfadenopati, ses kısıklığı, yutma güçlüğü) anamnez en değerli tanı koyma aracıdır. Sonrasında görüntüleme yöntemleri ve biyopsi teknikleri ile tanı kolaylıkla tanı konabilir.

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım:

Tiroid bezindeki tiroid dokusundan belirgin lezyonlara tiroid nodülü denir. Tiroid nodülleri fizik muayene ile tespit edilebilceği gibi, sadece görüntüleme

yöntemleri ve genellikle Ultrason (USG) ile saptanırlar. USG ile saptanan tüm nodüllerin muayene ile saptanması mümkün olmayacağı gibi ele gelen her lezyonda nodül olmayabilir. USG ile saptanan nodüller ile muayene ile saptanan aynı boyutta ki nodüller arasında malignite gelişmesi riski açısından fark saptanmamıştır (20).

Anamnez ve Fizik Muayane:

Ailesinde tiroid kanseri saptanan ve/veya lokal semptomlar ile başvuran hastalarda ilk basamak her hastada olduğu gibi detaylı anamnez ve fizik muayene olmalıdır (Tablo 1).

Tiroid nodüllerinde yüksek malignite riski aşağıda ki hususlar bulunduğunda mutlaka düşünülmelidir(7):

- Nodülün hızlı büyümesi
- Stridor ve ses kısıklığı bulunması
- Ailede tiroid kanseri varlığı
- Boyun ve çevresinde lenfadenopati varlığı
- Lezyonun fikse ve sert olması
- Radyasyon maruziyet öyküsü bulunması
- 14 yaşından önce veya 65 yaşından sonra görülmesi
- Başka bir tümör varlığında görülmesi
- Semptomlara flushing eşlik etmesi

Tablo 1: Tiroid Nodüllerine yaklaşımda anamnez ve fizik muayenenin önemi

Anamnez

Semptomlar	Lokal	Büyüme hızı, ağrı, yutma güçlüğü, ses değişikliği
	Genel	Hypo-hiperparatiroidizm, vaskülit, gastrointestinal semptomlar, hipertansiyon, flushing, ishal, kemik ağrısı
Ailesel	Selim	Graves, Kronik tiroidit, hipertansiyon, Feokromasitoma, Hiperkalsemi
Tetikleyici Faktörler	Habis	Tiroid Kanseri, Kolon Kanseri, MEN
	Genel	Yaşadığı bölge, iyot rezervi, enfeksiyonlar
	Özel	Radyasyon maruziyet öyküsü özellikle 14 yaşından önce

Fizik Muayane

Tiroid	Nodül	Boyut, bölge, taraf (sağ-sol), mobilizasyon, hassasiyet
	Diğer	Diğer nodüller, tiroid yapısı
Boyun	Hava Yolu	Ses kalitesi, trakea basısı, hava yolu tıkanması, stridor
	Yumuşak Dokular	Lateral veya santral lenf adenopati, torasik acıklıkta tiroid papasyonu, yutkunma güçlüğü semptomları
Genel		Genel göz muayenesi, Oftalmoplejik bulgular, dismorfik bulgular, lenfadenopati, ele gelen kitle

Nodül Boyutu ve Morfolojisi:

Tiroid nodüllerinin boyutu günümüzde kullanılan en işlevsel ve algoritmik malignite belirleme kriteridir. Ancak 1 cm den küçük nodüllerde dahi lokal ileri evre metastazlarla seyreden kanser olguları gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hasta değerlendirilirken hastanın özellikli olup olmadığı (ailede tiroid kanseri varlığı, hastanın yaşı, radyasyon maruziyeti, ailesel sendromlar) mutlaka sorgulanmalı ve değerlendirmeye bu özelliklere göre yön verilmelidir (21)

Görüntüleme Yöntemleri, Laboratuvar ve Nükleer Tetkikler:

Ultrason:

Ultrason fizik muayene ile saptanamayan nodüllerin tespiti ve değerlendirilmesinde en değerli görüntüleme aracıdır. Özellikle radyasyon maruziyet anamnezi olan ve/veya ailesinde tiroid kanseri anamnezi bulunan ve fizik muayene ile palpable kitle saptanamayan hastalarda mutlaka ultrasonik inceleme yapılmalıdır. Orta yaş sağlıklı bireylerin % 50 sinde USG inceleme

ile < 1cm nodül saptanır. Buna karşın bu nodüllerin çok az bir kısmında malignite saptanır (11, 22). Nodüllerin USG görüntülerinde bazı bulgular malignite açısından kuşkulu bulgulardır bunlar:

- Nodülde mikrokalsifikasyon bulunması
- Nodülün boyunun eninden fazla olması
- Sınır düzensizliği ve spiküle uzanım göstermesi
- Tiroid kapsülüne invazyon varlığı
- Vasküler olması veya intranoduler vasküler noktalanma
- Hipoekoik olması ve/veya etrafında hipoekoik halo bulunmaması

ABD'de tek merkezde yapılan bir tarama çalışmasında 16352 hasta USG ile değerlendirilmiş, 1325 adet fizik muayene ile saptanamayan nodül saptanmış ve bu nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmıştır. İİAB histolojik sonuçlarında 150 nodülde malignite saptanmıştır (23).

Günümüzde cerrahlar tarafından poliklinik ve per-operatif ultrason uygulamaları ameliyat planlaması ve takip açısından önem kazanmıştır. Özellikle ameliyat öncesi; tiroid anatomisi, tümörün boyutu, çevre dokuya invazyon durumu ve olası lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılacak cerrahi girişimin boyutunu ve turunu değiştirmektedir. Carniero-Pla ve ark. tarafından 136 hastanın cerrahi öncesi cerrah tarafından yapılan ultrason bulguları ile radyologlar tarafından cerrahi muayeneye yönlendirilmeden önce yapılan ultrason raporları karşılaştırılmıştır. Cerrahlar tarafından yapılan ultrasonlarda ki farklı bulgular (yeni saptanan tiroid nodulu, servikal lenf nodu varlığı, çevre doku invazyonu, intratorasik uzanım gösteren tiroid dokusu varlığı ve nodul karakteristiklerinde farklılık saptanması) sonucunda 61 (%45) hastada tedavi algoritması değiştirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada radyoloji departmanı tarafından yapılan USG'de 101 (%74) hastada lenf nodlarına bakılmamış, 60/111 (%54) hastada olası şüpheli bulgular göz ardı edilmiş, 19/88 (%22) hastada bilateral lezyonlar görülememiş ve 5/5 (%100) hastada lokal invazyon varlığını ve 5/5 (%100) hastada intratorasik tiroid dokusu görülememiştir. (24)

Sonuç olarak ultrason günümüzde cerrahın yeni stetoskopudur ve tiroid nodul ve neoplazmalarının değerlendirilmesi ve sağaltımı öncesi fizik muayeneye ek olarak mutlaka kiniysen tarafından uygulanmalıdır (24).

İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):

İİAB günümüzde ötiroid hastaların tiroid lezyonlarının değerlendirilmesi ve tanı konulmasında en güvenilir ve efektif tanı aracıdır. Ucuz, güvenilir ve kolaylıkla uygulanabilir olması ve sitolojik veri sağlaması açısından son derece değerlidir. Günümüzde 2587 hasta üzerinde yapılan tiroid ultrason çalışmasında %14 hastada ≥ 1 cm nodüler lezyon saptanmış ve bu hastalara İİAB uygulanmıştır. Bu seride İİAB uygulaması sonucu %56 hastada kanser saptanmıştır. İİAB uygulamasının sitolojik sonuçlarının negatif prediktif değeri (NPD) %99.7, pozitif prediktif değeri (PPD) ise %97 olarak bulunmuştur. İİAB'nin genel olarak kanser saptama sensitivite ve spesifitesi % 80- 95 aralığında değişmektedir. (25)

Özellikle İİAB sonucu benin gelen şüpheli olgularda ikinci kez USG altında yapılan İİAB olgularında sensitivite ve spesifitenin %81.7 den %90,4'e çıktığı ve yanlış negatiflik oranının ise %17.1 den 11.1'e düştüğü gösterilmiştir (26). Diğer bir tartışma konusu ise İİAB uygulamalarının mutlak USG eşliğinde yapılıp yapılmamasıdır. Danes ve ark. yaptığı ve USG eşliğinde İİAB ile el yordamıyla yapılan İİAB karşılaştırılmıştır. USG eşliğinde yapılan İİAB' nin sensitivitesi 97.1, diğer grubun ise 91.8 bulunmuştur. Tanısal doğruluk oranları ise USG eşliğinde İİAB grubunda 75.9, diğer grupta ise 72.6 oranda saptanmıştır. Bu değerler arasında ufak farklıklar olduğu görülse de özellikle non-palpable, tiroid posteriorunda yer alan lezyonda ultrason eşliğinde İİAB en uygun yöntem olacaktır. Ayrıca 1 cm'den küçük lezyonlarda ki %6-7 oranında değişen kanser oranı göz önünde tutulduğunda ultrason eşliğinde İİAB yapmanın değeri daha fazla anlaşılmaktadır. (27).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MRG) Görüntüleme:

Tiroid hastalıklarının rutin tanı ve takibinde BT ve MRG' nin çok fazla rolü yoktur. Ancak lokal ileri evre kanserlerin değerlendirilmesinde BT değerlidir. Özellikle lokal ileri kanserlerde trakea, majör vasküler yapılar, retrofaringeal, retrosternal ve mediastinal lenf istasyonlarının değerlendirilmesi, uzak metastaz taraması açısından BT kullanılabilir. Retrosternal ve ektopik tiroid olgularının ameliyat öncesi belirlenmesi açısından BT görüntüleme değerlidir. (28)

Son yıllarda MRG tiroid çalışmalarında selim tiroid lezyonları ile kanser lezyonlarında görünür katsayı dengelerinde farklılık olduğunu gösterse de bu katsayı değerlerinde standart bir evreleme sağlamaması rutin olarak bu yöntemin kullanımını güçleştirmektedir. Ayrıca Tunca F ve ark. yaptığı ve Dinamik kontrastlı MRG ile USG eşliğinde IIAB yöntemlerini karşılaştıran çalışmada DKMRG' nin özellikle büyük sistik komponentli nodüllerde ve IIAB sonucularının yetersiz olduğu olgularda %100 negatif prediktif değeri ile malignite saptanmasında yararlı olduğunu saptamışlardır. (29)

Nükleer Sintigrafi ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

İyotlu Nükleer sintigrafiler özellikle hipertiroidi hastalarının nodüllerini değerlendirmede halen geçerli bir yöntemdir. Bu nükleer çalışmalarda daha fizyolojik olması ve tiroid tarafından hızla tutulması ve kısa yarı ömrü (≤ 13 saat) nedeniyle I-131 kullanılması tercih edilir. Bu nükleer yöntemin endikasyonları halen geçerliliğini korumaktadır (28)

PET-BT özellikle rekürren tiroid kanserlerinde metastaz taraması ve lokal lüks değerlendirilmesi açısından yararlıdır. Bu tetkik İyot tutulumu, FDG tutulumu ve kanser diferansiyasyonu arasında ters bir orantı vardır. FDG tutulumu özellikle kötü diferansiye ve indiferansiye kanserlerde artmışken iyot tutulumu iyi diferansiye tiroid kanserlerinde mevcuttur. Özellikle Tiroglobulin (TG) değerleri yüksek iyot tutulumu negatif olgularda PET-BT ışığında (F-fluorodeoxyglucose) FDG tutulum değerleri prognoz açısından değerli bilgiler verir. Tiroglobulin değerleri yüksek, FDG tutulumu artmış olgularda prognoz

daha kotudur. Ancak iyi diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde PET-BT'nin rolü tam olarak belirlenememiştir. (30)

Tiroid Fonksiyon Testleri:

Tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi vakalarını, ötiroid ve hipotiroid vakalardan ayırmada yararlıdır. Özellikle toksik nodüllü hipertiroidi hastalarında tiroid kanser vakalarının daha az olduğu düşüncesinin son derece yanlış olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Toksik nodülü olan birçok hastada bununla birlikte hipo-fonksiyone veya normo-fonksiyone diğer lezyonların olması mümkündür. Son yıllarda 2449 hipertiroidi hastası üzerinde yapılan retrospektif çalışmada tiroid kanser oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada Gravesli hastalarda %6.5, soliter toksik nodüllü hastalarda % 4.4 ve multinodüler guatrılı hastalarda % 3.9 oranında kanser saptanmıştır. Ayrıca diğer bir bulgu olan serum TSH düzeylerindeki yükselmenin de kanser nedeni tam olarak bilinmese de kanser gelişme riskini yükselttiği bilinmektedir. Bu nedenle normalden yüksek TSH değerleri ve tiroid nodülleri bulunan bir hasta daha dikkatli ve titizlikle incelenmelidir (31).

PROGNOZ:

Papiller tiroid kanseri en yaygın ve prognozu en iyi tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanserinin prognozunu etkileyen birçok faktör vardır. Bunlardan en önemli etkenler tümörün evresi, tümörün çevre dokuya yayılımı, hastanın yaşı, uygulanan tedavidir. PTK olgularında 5 yıllık survi %90-95. 10 yıllık survi ise %80-95 olarak saptanmıştır .

Hasta Yaşı:

20 ile 45 yaş arasında tanı alan hastalar en iyi prognoza sahiptirler. Bu hastaların 30 yıllık takiplerinde mortalite nadir görülmüştür. ABD'de yapılan ve SEER bilgi bankası kullanılarak 33088 hasta üzerinde yapılan çalışmada lenfnodu yayılımının 45 yaşın altındaki hastalarda mortalite üzerine etkisinin olmadığı ancak 45 yaş ve üstü hastalarda mortaliteyi %46 oranında arttırdığı

saptanmıştır. Fakültemiz iç hastalıkları kliniğinde yapılan bir çalışmada >40 yaş grubunda rekürrens ve ölüm istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Aynı çalışmada <40 yaş grupta beş yıllık sağkalım %98, 10 yıllık sağkalım %97 ve 15 yıllık sağkalım ise %90 olarak bulunmuştur. 40 yaşından büyük olan grupta ise sağkalım sırasıyla %93, %85 ve %60 olarak bulunmuştur(32).

Yaşlı hastalarda kanser daha agresif olma eğilimindedir ve genellikle tanı sırasında uzak metastaz mevcuttur (33,34). Kansere bağlı ölüm riski >60 yaş olanlarda artmaktadır (34). Çocuklarda genellikle daha ileri evrede saptanmasına lokal ve uzak metastazın daha fazla görülmesine rağmen erişkinlere kıyasla prognoz daha iyidir. Çocuklardan prognozu belirleyen en önemli faktör multifokalitedir, ve tümörün multifokal olması ve boyutunun 1 cm ve üzerinde olması rekürrens oranını arttıran bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.(35). Tümör rekürrens oranı ise < 20 yaş ve >59 yaş grubunda en yüksek oranda gözlenmiştir (36). Pulmoner metastaz çocuklarda erişkinlere oranla 2 kat daha fazladır. Bazı serilerde ise %20'ye ulaştığı gösterilmiştir (34,36).

Cinsiyet:

Cinsiyet önemli bir prognostik faktördür. Kadınlarda PTK daha sık görülmesine karşın; erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite kadınların iki katı olarak bulunmuş ve cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. (37). Ancak son yıllarda yapılan bir meta analizde erkekler ve kadınlar arasında santral lenf nodu metastazı saptanan hastalar arasında fark bulunmadığı saptanmıştır. Buna karşın özellikle büyük tiroid nodüllerinde tanı aşamasında kadınlarda İİAB oranlarında % 17 oranında yanlış pozitiflik saptanmış, erkeklerde ise bu oran %0 olarak bildirilmiştir (38). Özellikle kadınlarda saptanan büyük nodüllerde ≥ 4 cm daha agresif davranılarak direkt cerrahi yapılması önerilmiştir (39).

Tümör Boyutu:

Tümör boyutunun prognoza etkisi büyüktür. Tümör boyutu < 1.5 cm olan olgularda mortalite ve rekürrens nadirdir. İtalya'da 299 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tümör boyutu 1.5 cm ve altı olan 299 hastanın cerrahi tedavi sonrası 45 aylık izlemi sonrası mortalite saptanmamış ve nüks/devam eden hastalık oranı % 14.4 olarak saptanmıştır. Ancak nüks/ devam eden hastalık oranının tümör boyutundan bağımsız olarak, tümörün bilateral olması, mevcut lenf nodu tutulumu ve insidental olarak saptanmayan vakarlarda arttığı belirlenmiştir(40).

Mayo Klinik tarafından yapılan ve 1779 olguyu kapsayan bir çalışmada 20 yıllık tümör ile ilişkili mortalite tümör boyutu 2-3.9 cm olanlarda % 6; 4-6.9 cm olanlarda %16 ve ≥ 7 cm olanlarda ise %50 bulunmuştur (41)

Multisentrisite:

Multisentrisite PTC' de sık görülür ancak bu konunun prognoza etkisi tam olarak belirlenememiştir. Multisentrisite birden çok primer tümör odağının varlığı veya intratiroidal yayılımın göstergesi olabilir. Multisentrik tümör görülme olasılığı uygulanan teknik ile farklılık göstermekle birlikte %18-87 arasında değişmektedir (42).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda multisentrik tümörlerde unifokal tümörlere göre daha fazla nüks, lokal invazyon ve 5 yıllık kansere bağlı ölüm oranında artışa neden olduğunu göstermektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada 1682 total tiroidektomi ile tedavi edilen PTK vakası retrospektif olarak incelenmiştir. Sonuçta tümör renkküresinin multisentrik vakalarda %20.2 unifokal vakalarda ise %14.4 oranında görülmesi dikkat çekici bulunmuştur. Ayrıca rekürren vakaların persistan veya tiroidektomi sonrası ilk 1. yılda ortaya çıktığı ve 5 odak ve daha fazla tümöre sahip multisentrisite vakalarında en fazla renkküresin (%45.8) görüldüğü gösterilmiştir. Bu verilerden yola çıkılarak multisentrik hastalık varlığında cerrahiye ek olarak mutlaka adjuvan tedavi görmeleri gerektiği ve özellikle 1 yıl yakından takip edilmeleri gerekliliği bildirilmiştir. (43).

2011 yılında çeşitli cerrahi teknikler sonrası 61 PTMK hastasının 7 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda dominant tümör boyutu ≤ 0.5 cm olan vakalarda rekürrens gözlenmemiştir. Sonuç olarak dominant tümör boyutunun PTMK hastalarında önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (44).

2013 yılında yapılan bir çalışmada ise PTK tanısıyla total tiroidektomi yapılmış 2095 hasta incelenmiş ve bilateralite ve mutlifokalitenin rekürrens üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda mutlifokalitenin rekürrens açısından tek başına risk faktörü olduğu ve tümörün bilateral veya lokasyonundan çok multifokal olmasının rekürrens ve persistans riskini arttırdığı gösterilmiştir. (45).

Ekstrakapsüler ve Ekstratiroidal Yayılım:

Ekstratiroidal yayılım prognozu etkileyen en önemli bağımsız faktörlerinden biridir. Ekstratiroidal yayılım minimal ve masif olarak iki kategoriye ayrılabilir. Minimal ekstratiroidal yayılım peritiroidal yumuşak doku ve sternotiroid kasa yayılım olarak belirlenmiştir. TNM klasifikasyonuna göre bu tarz yayılımlar tümör boyutundan bağımsız olarak T3 tümör olarak sınıflandırılırlar. Masif ekstratiroidal yayılım ise subkutan dokular, trakea, larinks, özofagus veya rekürren sinire invazyon olarak değerlendirilir ve TNM sınıflamasına göre T4a olarak sınıflandırılır. Ayrıca pre-vertebral fasya, mediastinal vasküler yapılar ve karotise invazyon ise T4b olarak sınıflanmıştır. Minimal ekstratiroidal yayılımın anlamı bir prognostik değere sahip değilse de masif ekstratiroidal yayılımın hastanın hastalısız sağ kalım oranlarını ciddi olarak etkilediği ve genellikle bu tür hastaların R0 tedavi şansının çok az olduğu gösterilmiştir (46).

Lenf Nodu Metastazları ve Uzak Metastazlar:

Servikal lenf nodu metastazları gençlerde ve genç erişkinlerde kötü prognoz kriteri olmasa da 45 yaş ve üzeri hastalarda kötü prognoz işaretidir.

Tanı konulduğunda fikse veya invazif servikal lenf nodu metastazı veya uzak metastaz olanlarda mortalite %8-20 arasında değişmektedir. Ölümler genellikle uzak metastaz nedeniyle değil, lokal invazyon nedeni ile olmaktadır. Bilateral lenf nodu metastazı, mediastinal lenf nodu metastazı ve lenf nodu kapsülünü aşip çevre dokuya invazyon, kanser ile ilişkili mortalitenin artmış olduğuna işaret eder. Buna karşın lenf nodu metastazlarının sağkalıma etkisini araştıran on iki çalışmayı kapsayan bir meta-analizde lenf nodu metastazının, rekürrensi 3 kat arttırmasına rağmen sağkalım üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır. Pediatrik hastalarda servikal lenf nodu metastazı ve uzak metastaz oranı daha sıktır ve %10 oranında mortaliteye sebep olurlar. Bu nedenle lokal lenf nodu tutulumu düşünülen hastalarda mutlaka total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (35).

Papiller tiroid kanserinde uzak metastaz varlığı bağımsız bir prognostik risk faktörüdür. On üç çalışmayı kapsayan bir meta analizde metastaz oranları % 49 akciğer, % 25 kemik, %15 hem akciğer hem de kemik, %10 santral sinir sistemi ve yumuşak doku olarak bildirilmiştir. Ayrıca uzak metastazların neden olduğu en sık olum nedeni akciğer metastazları sonucu meydana gelen solunum yetersizliğidir. Özellikle genç hastalarda ve tüm hastalarda izole pulmoner metastazların, kemik ve santral sinir sistemi metastazlarına oranla survisi daha uzun saptanmıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada metastaz saptandığında ileri yaş, uzak metastaz çapının ≥ 2 cm olması, büyük lenf nodu metastazlarının varlığı (≥ 3 cm) ve primer tümörün kötü diferansiye komponentler içermesi, kötü prognoz belirteçleri olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte günümüzde uzak metastazların tedavisinin sağkalım üzerinde belirgin etkisi olmamasına rağmen özellikle genç hastalarda, iyi sınırlı küçük pulmoner metastazlarda cerrahi tedavi yararlı bulunmuştur. Ayrıca uzak metastaz varlığında dahi, PTK'nın lokal olarak radikal tedavisinin, özellikle yavaş ilerleyen uzak metastaz varlığında sağkalıma katkısı olduğu düşünülmektedir (47).

Tümörün Histolojik Alt Tipi:

Birçok prognostik sınıflama sistemi histolojik alt tiplendirmeyi göz ardı etse de tümörün histolojik alt tipinin prognoza olan etkileri son yıllarda daha iyi

anlaşılmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda özellikle Yüksek silindirik (tall cell), kolumnar hücreli ve diffüz sklerozan alt tipler, kötü diferansiye komponent içeren tümörler kötü prognozla ilişkilendirilmiştirler. Özellikle yaşlı hastalarda yüksek silindirik varyant sıklıkla görülmektedir. (48, 49) Bazı serilerde bu alt tipin 10 yıllık mortalitesinin %25'e ulaştığı bildirilmiştir (37).

PTK'nın Patolojik Alt Tipleri

Papiller Mikrokarsinom

2004 WHO sınıflamasına göre PTK tümör boyutu 1 cm ve altında olan ve insidental olarak saptanan olgular papiller mikrokarsinom adını alırlar. Papiller mikro kanser insidansı gün geçtikçe görüntüleme teknikleri ve girişimsel işlemlerin rutin yapılması nedeniyle artmaktadır (50, 51).Çoğu mikro kanserler okült olup, başka bir benin tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. Benin tiroid lezyonları nedeniyle yapılan tiroidektomilerde %5-17 oranında saptanmaktadır. İnsidental olgular genellikle 0.3 cm'den küçük olgulardır ve sessizdirler. Otopsi serilerinde PMK insidansı %25 olarak bulunmuştur (13).PMK'nın prognozu PTK'ya göre iyi olarak bilinir (50,52). Tümör çapının rekürrens ya da persistan hastalıkla ilişkisi bulunmamasına rağmen, lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılımın tümör boyutu küçüldükçe daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir (11). Vakaların yaklaşık %20'si multifokaldır. Yüzde 60'ında servikal lenf nodu metastazı vardır. Akciğer metastazı nadirdir. Rekürrens ve mortalite sifıra yakındır (24). Bazı papiller mikro kanserler agresif seyir gösterebilirler (11). Papiller mikrokanserlerde de multifokalite, ekstratiroidal yayılım, tanı sırasında lenf nodu metastazı, Graves hastalığı, ileri yaş ve erkek cinsiyet rekürrens için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Enkapsüle Varyant

PTK'ların 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 karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognoza sahiptir (11, 49).

Foliküler Varyant

Tüm papiller kanserlerin yaklaşık %10-15'inden sorumludur. Genelde kapsülsüzdür. Bu alt tipin mikrofolliküler yapısal paterni folliküler kanserden ayırt edilemez; ancak papiller kanserin tipik çekirdek özellikleri ayırt etmeye yardımcıdır. Metastazı da Psammom cisimcikleri içerir ve papiller kanserinin tipik özelliklerini gösterir. Bu tipte, multisentrisite, vasküler invazyon ve nodal yayılım yanı sıra, uzak metastaz da sık gözlenir (11,49).

Makrofolliküler Varyant

Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Baskın olarak ya da tamamen makrofolliküllerden oluşur. Birçok makrofollikül hiperkromatik nükleuslu hücreler ile çevrilidir. Kolloid sıklıkla periferde vakuolizasyon gösterir. Bazı folliküller, papiller karsinomun karakteristik psödoinklüzyonlar ve nükleer çentik yapıları içeren büyük berrak nükleuslu hücreler ile döşelidir. %20 olguda lenf nodu metastazı, % 7 olguda uzak metastaz izlenir. Cerrahi piyeslerde makroskopik olarak multinoduler guatr ve makrofoliküler adenoma benzemeleri nedeniyle mikroskopik özelliklerde doğru tanı sağlamak için nükleer özellikleri dikkatlice incelenmelidir (11).

Onkositik (Oksifilik) Varyant

Küçük ya da büyük poligonal onkositik (Hurthle tipi) hücre değişimi gösterenkapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller karsinoma özgüdür, dar ya da geniş folliküler yapılar içerir. Nadir görülürler ve %38-87 olguda zeminde kronik lenfositik tiroidit eşlik eder (53).

Diffüz Sklerozan Varyant

PTK'nın yaklaşık % 2-5' inden sorumludur. Daha sıklıkla çocuk ve adolesan çağda sık görülür. Ayrıca kadınlarda daha sık izlenir. Makroskopik

olarak genelde her iki lobu da diffüz tutar ve kitle lezyon normal dokudan tam olarak ayırt edilemez. Mikroskopik olarak olarak stromal fibrozis, lenfositik infiltrasyon, mikrokalsifikasyonlar, skuamoz metaplazi görülür. İlk prezentasyonda lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım genelde sıktır ve vakaların yaklaşık %25'inde akciğer metastazı vardır (50,53). Klasik tip papiller karsinomlardan daha agresiftirler.

Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant

PTK'nın %5-10'luk kısmını oluştururlar. Tümör uzun kolumnar hücrelerden oluşur. Geniş eozinofilik sitoplazmalıdır ve papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Olguların yaklaşık %25'inde damar invazyonu izlenir. Ekstratiroidal yumuşak dokuya invazyonu ve uzak metastazı fazladır. İleri yaşlarda ve büyük çaplı tümörler ile ortaya çıkarlar ve erkeklerde daha sık görülür. Bu tümörde sıklıkla p53 tümör süpresör gen mutasyonları tespit edilir. Uzun dönemdeki mortalitesi tipik papiller kansere göre 2-3 kat fazladır (50, 53).

Pirizmatik Hücreli (Kolumnar Cell) Varyant

Sıklıkla erkeklerde görülür. Yaklaşık %90'ın üzerinde uzak metastazı vardır. Papiller, solid, folliküler yada kribriiform veya bunların kombinasyonu büyüme paterni izlenir. Lenf nodu metastazları adenokarsinomları taklit edebilir. Kapsüllü olduğu zaman prognozu daha iyidir (50, 53).

Solid (Trabeküler) Varyant

Papiller kanserlerin % 1-3'ünü oluşturur. Çocukluk yaşlarda görülen tiroid kanserleri daha çok bu tiptedir. Vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım vakaların üçte birinde gözlenir. Olguların %80'inde RET/PTC3 re-aranjmanı izlenir. Bu özellik daha çok radyasyona maruz kalmış çocuk hasta grubunda tipiktir. (50).

Kribriiform Varyant

Kribriiform varyant karsinom, daha çok genç kadınlarda görülür. Multifokal yerleşimli bu tipte papiller, solid, kribriiform ve fuziform/skuamoid yapılar bulunur. Bu tip FAP (ailevi adenomatöz polipozis) ve Gardner sendromu olan hastalarda ilk olarak tanımlanmıştır. Prognoz klasik papiller karsinom ile benzerdir.(50).

Berrak Hücreli Varyant

Berrak hücreli varyant, hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır (50,53)

Warthin Benzeri Varyant:

Tükürük bezlerinin warthin tümörü ile benzer özellikler göstermesi nedeniyle bu ad verilmiştir. Onkositik varyantın alt tipi olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür. Tümör genellikle iyi sınırlı solid nodüllerden oluşur. Santral kistik değişiklikler izlenebilir. Prognoz klasik tipten farklı değildir. (53, 54)

Fasiitis Tipinde Stromalı Papiller Karsinom:

Nadir görülen bir varyanttır. Nodüler fasiitise benzeyen yoğun selüler stromaya sahiptirler. Stroma içisi hücrelerin oluşturduğu fasiküllerden ve epithelial papiller karsinom adalarından meydana gelirler. Nadir görülmelerinden dolayı prognozu konusunda yeterli veri yoktur (53).

Kabara Çivisi Morfolojisinde (Hobnail) Papiller Tiroid Karsinomu:

Yeni tanımlanmış ve kötü prognozlu bir varyanttır ve genellikle yaşlı bayan hastalarda saptanmıştır. Özellikle lenf nodu metastazı ve rekürrens oranları bu tipte daha yüksektir. Bu varyant kabara çivisi hücrelerinin izlendiği,

overin seröz papiller karsinomu, peritonun primer seroz karsinomu, memenin mikropapiller karsinomu, mesane, böbreğin ve akciğerin adenokarsinomlarından ayırt edilmelidir (54).

Fokal İnsular Komponentli Papiller Karsinom

Onkojenik Faktörler:

Papiller tiroid kanserleri genellikle mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna neden olan yeniden gen düzenlenmeleri ve mutasyonlar içerirler. MAPK aktivasyonu da hücre bölünmesini tetiklemektedir. RET ve NTRK-1 yeniden düzenlenmesi, BRAF ve RAS aktivasyonuna neden olan gen mutasyonu MAPK yolunun aktivasyonuna neden olurlar. Papiller tiroid kanserleri bu mutasyonlardan sadece bir tanesini içermektedir.

Papiller tiroid kanserleri genellikle iki farklı transmembrane tyrosine kinaz geni olan RET ve NTRK1 yeniden düzenlemesini içerir. Bu genler tiroid kanseri hücreleri dışında eksprese olmazlar. Erişkinler de tüm sporadik tiroid kanseri vakalarının %40'ı bu genetik düzenlemeyi içerir. (55). RET yeniden düzenlemesi çocuklarda %60 oranına kadar çıkmaktadır. Özellikle Çernobil felaketi sonrası radyasyona maruz kalmış çocuklarda bu oran % 80 civarındadır (56, 57)

En az 6 adet tiroid kinaz şimeraz geni (RET/PTC ve TRK) geni tanımlanmıştır, hepsinin klinik önemi aynı olmakla birlikte RET/PTC, TRK yeniden düzenlenmesi sonucu gelişen papiller kanserlerin klinik seyri daha agresiftir (55,57,58,59).

BRAF Mutasyonları:

RAF proteininin bir isoformu olan BRAF mutasyonları tiroid kanseri patogenezinde rolü olduğu bulunmuştur ancak kanser dışı folliküler neoplazi ve benin lezyonlarında bu mutasyonun bir rolü yoktur. (60). RAF proteinleri serine-threonine-kinazlar olup RAF/MEK/MAPK sinyal yolunu aktive ederler. BRAF geninin T1799A mutasyonu malinmelanomların yaklaşık %50'sinde ve az miktarda kolon kanserinde bulunur. Papiller tiroid kanserlerinde %29-69 oranında saptanmaktadır (61). Bu gen mutasyonunun protein ürünü olan BRAFV600E artmış basal kinaz aktivitesine sahiptir. Bu mutasyon en sık mutasyon olup özellikle folliküler varyant papiller kanser oluşumu ve invazif tümörlerin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mutasyona sahip vakalar daha fazla lenf nodu metastazı yapma, daha fazla rekürrens oranı, hızlı klinik seyir ile diğer vakalardan ayrılırlar (62,63).

BRAF mutasyonları benin tiroid nodülleri ve folliküler tiroid kanserinde bulunmaması, papiller tiroid kanserinin ayırıcı tanısında bu yöntemin kullanılabilirliğini sağlamıştır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda BRAF mutasyonlarının papiller tiroid kanseri hastalarının kan örneklerinde saptanması ileride bu yöntemin, rekürren ve residüel hastalığın takibinde bir tümör belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir (64).

Papiller Tiroid Kanserlerinde Evreleme:

Prognostik evreleme sistemlerinin amacı düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt ederek düşük riskli olanları daha az agresif protokoller ile tedavi etmektir (11). PTK'nın yalnızca %13'ü yüksek riskli olarak sınıflanmıştır. Düşük riskli hastalarda 20 yıllık etiyolojiye spesifik mortalite %1.1 iken, yüksek riskli hastalarda ise bu oran %39'dur. (65). EORTC, AMES, AGES, MACIS ve TNM tiroid evreleme sistemlerinden bazılarıdır.

TNM evreleme sistemi:

Union International Control Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilen tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme

siteminde ayrıca yaşta önemli bir parametre olarak yer almaktadır. Bu evreleme genel olarak patolojik bulgulara dayalı olarak hastaları 4 ana evreye ayırmaktadır. Evre yükseldikçe yaşam beklentisi de düşmektedir. Şikago üniversitesinde Evre 1 olarak saptanan %82 hastada 20 yıllık yaşam beklentisi %100 olarak saptanmış, evre 4 olarak saptanan hastalarda ise 5 yıllık yaşam beklentisi %25 olarak gösterilmiştir (66). Bu evreleme Mayo Klinik tarafından kullanıldığında da benzer sonuçlar elde edilmektedir (67). 2010 yılında güncellenen TNM evreleme sisteminde T1 tümörler T1a (≤ 1 cm) ve T1b (>1 cm – 2 cm'ye kadar ve tiroidle sınırlı) olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 2). Ayrıca tüm tümör kategorileri multifokal (m) ve tek odak olarak sınıflandırılmıştır. Eski kılavuzda ki gibi minimal ekstra tiroidal invazyonu olan tümörler T3 olarak, çevre dokuya majör invazyonu olan tümörler ise T4a ve T4b olarak sınıflandırılmıştır. Bu değişiklikler hastaların takip sonuçlarının ve tedavi şemasının belirlenmesi açısından önem arz etmektedir (68). Ancak 11-20mm tumor boyutuna sahip papiller kanserlerin boyutu ≤ 10 mm olanlara göre daha agresif seyir izlediği bilinmektedir (69).

MACIS (Metastasis, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size) Evreleme Sistemi:

Bu evreleme sistemi histolojik faktörlerin yer almadığı bir sistemdir (70.71). Skorlama şu şekilde yapılır:

- 3.1 (tanı anında 40 yaşaltında olan hastalar) veya 0.08 (40 yaş ve üstünde olanlar) **X yaş artı**
- 0.3 **X** tümör boyutu cm olarak
- **+1** eğer tümör tamamen rezeke edilememiş
- **+1** eğer tümör lokal olarak invazif ise
- **+ 3** eğer uzak metastaz var ise

Bu sistem kullanılarak 20 yıllık mortaliteyi hesapladığımızda MACIS skoru ≤ 6 %1, MACIS 6- 6.99 arası ise %11, MACIS 7-7.99 arası %44, MACIS 8 veya üstü ise %76 oranında bulunmuştur.

Tablo 2: AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)- Tüm kategoriler soliter (s) veya multifokal (m) olarak ayrılabilir.

Tx	Primer Tümör Değerlendirilemiyor
T0	Primer Tümör Kanıtı yok
T1	Tümör tiroidle sınırlı 2 cm çaplı ve altı tümör
T1 a	Tümör tiroidle sınırlı ve 1cm'den küçük
T1 b	Tümör > 1cm ≤ 2cm ve tiroidle sınırlı
T2	Tümör >2 cm < 4 cm ve tiroid ile sınırlı
T3	Tiroid ile sınırlı ≤ 4cm tümör veya minimal tiroid dışı yayılım
T4a	İlmi ilerlemiş hastalık Herhangi boyutta ki bir tümörün tiroid kapsülü dışına çıkarak, subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusa, veya rekürren laringeal sinire yayılımı.
T4b	Çok ilerlemiş Hastalık Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı, veya karotid arter/mediastinal damarları kapaması.

Tüm anaplastik kanserler T4 tümör olarak kabul edilirler.

T4a	Intra-tiroidal anaplastik karsinom
T4b	Belirgin tiroid dışı yayılım ile anaplastik karsinom
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N1	Bölgesel lenf Nodlarında metastaz yok
N1a	Level IV'da metastaz
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Level I, II, III, IV, veya V) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarında metastaz
Uzak Yayılım (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak Metastaz var

American Thyroid Association (ATA) Risk Stratification Sınıflaması:

2009 yılında tiroid kanseri rekürrens riskini hesaplamak için oluşturulmuş bir sınıflamadır. Bazı retrospektif çalışmalarda bu sınıflamanın doğruluğunu göstermiştir. Memorial-Sloan Kettering Kanser Merkezinin yaptığı ve 588 tiroid kanseri hastasının izlenimini kapsayan bir çalışmada bu sınıflama kullanılmış, sınıflama rekürrens veya mevcut olan persistan hastalık oranını düşük, orta ve yüksek riskli hasta gruplarında sırasıyla %3, %21 ve %68 olarak doğru olarak tahmin etmiştir (72).

Tablo 3: ATA Risk Stratifikasyon Sınıflaması

Düşük Risk Aşağıdaki bulguların hepsi mevcutsa	Orta Risk Aşağıdaki bulgudan herhangi biri varsa	Yüksek Risk Aşağıdaki bulgudan herhangi biri varsa
Lokal veya uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik olarak R0 rezeksiyon	Servikal lenf nodu metastazı varlığı veya tiroidektomi sonrası yapılan I-131 görüntülmesinde tiroid yatağı dışında tutulum saptanması	İnkomplet gözle görülür derecede geriye tümör bırakılarak yapılmış rezeksiyon
Lokal invazyon bulguları yok	Agresif tümör histolojisi (yüksek kolumnar hücreli, fokal insular komponentli, Hürtle hücreli karsinom, folliküler kanser)	Uzakmetastaz varlığı

Dinamik Risk Stratifikasyonu ve İzlem:

Günümüzdeki evreleme sistemleri hastanın ilk muayenesinden itibaren tanı, tedavi ve izlem stratejilerini yönlendirmeyi sağlasalar da, hastanın ileri izleminde yeni veriler ve bulgular toplandıkça ilk yapılan değerlendirmeler değişebilir. Hastanın tedavi sonrası her muayenesinden sonra tekrardan sınıflanması ve stratejinin bu şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle ilk

iki yıl bu verilerin toplanması hastanın ilk tedavisi sonrası izlenmesi ve değerlendirilmesi ve ileri kararın buna göre verilmesi önerilmektedir. Her takipte hastalar aşağıdaki hususlar göz önünde tutularak değerlendirilmelidir:

- Mükemmel Cevap: Klinik, biyokimyasal ve yapısal olarak hastalık saptanmaması
- Biyokimyasal Yetersiz Cevap: hastalığın klinik olarak ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenememesi ancak triglobulin değerlerinde ki yükselme.
- Yapısal Yetersiz Cevap: daha önceden mevcut veya yeni saptanan lokal veya uzak metastazlar.
- Belirlenemeyen Cevap: selim veya habis olarak sınıflandırılmayacak, yapısal ve biyokimyasal bulgular.

Mükemmel cevabın veya biyokimyasal yetersiz cevabın açıklaması ilk tedavinin boyutu ile açıklanabilir.

Tedavi:

Papiller Tiroid Kanserinin Tedavisi:

PTK tedavisinin üç temel amacı vardır.

1. Primer tümör tedavisi
2. Adjuvan (yardımcı) tedavi
3. Nüks ve metastazların tedavisi

1. Primer Tümör Tedavisi:

Günümüzde birçok kılavuz biyopsi ile tanı konmuş papiller tiroid kanseri vakalarında total tiroidektomi önerilmektedir. Ayrıca birçok seride total

tiroidektomi düşük rekürrens sahip olması nedeniyle tek taraflı sub-total tiroidektomilere göre üstünlük sağlamıştır. Ancak düşük riskli hastalarda (radyolojik olarak lokal yayılım ve metastaz saptanmayan, unifokal, tümör boyutu 1 cm ve altında olan, boyun bölgesine radyasyon öyküsü bulunmayan) tek taraflı subtotal tiroidektomi, dikkatli bir izlem ile uzun dönem hastalısız sağkalım oranları sağlayabilir. Ayrıca bu hastalarda yıllar sonra gelişen nükslerde basit cerrahi re-operasyonlar ile düzeltilebilir. Bu nedenle subtotal tiroidektomi halen 1 cm altındaki ve düşük rekürrens riski taşıyan hastalarda geçerliliğini korumaktadır.

Orta ve yüksek riskli ve tümör boyutu > 1 cm olan hastalarda ise post-operatif RIA tedavisi gereksinimi olacağından mutlaka total veya tola yakın tiroidektomi yapmak gereklidir. Son zamanlarda yapılan ve > 50000 hastayı kapsayan bir çalışma da total ve totale yakın tiroidektomilerin tümör boyutu 1 cm ve üzeri olan hastalarda düşük nüks ve yüksek sağkalım oranları ile faydalı bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tümör boyutu 1-2 cm arasında olan ve tek taraflı lobektomi ile tedavi edilen hastalarda ise %24 oranında nüks oranı ve %49 mortalite ile iyi bir tercih olmadığı belirtilmiştir (73).

Tiroidektomi sırasında saptanan büyük ve şüpheli santral lenf nodları santral lenf nodu diseksiyonu (level 6) yapılarak mutlaka temizlenmelidir. Bazı çalışmalarda şüpheli lenf nodu saptanan vakalarda rutin bilateral lenf nodu diseksiyonu önerilse de hastaya fayda zarar oranı düşünülerek karar verilmelidir. Ayrıca bazı çalışmalarda bu rutin uygulamanın rekürrens oranında herhangi bir iyileşme sağlamadığı ve Tg değerlerinde anlamlı bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir. 2009 yılında yayınlanan ATA Tiroid Kanseri tedavisi kılavuzunda proflaktik (tek taraflı veya bilateral) modifiye veya fonksiyonel lenf nodu diseksiyonu ileri evre T3 ve T4 tümörlerde yapılabileceği ancak klinik olarak lenf nodu negatif T1-T2 tümörlerde gereksiz olduğu ifade edilmiştir. Ancak biyopsi ile tanı konulmuş lenf nodu metastazı olan hastalarda mutlaka modifiye veya fonksiyonel lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilmelidir (74).

2. Adjuvan Yardımcı Tedavi:

Radyoaktif İyot Tedavisi:

İyi diferansiye tiroid kanserleri normal tiroid folikuler hücrelerinden daha az etkinlikte olsa da radyoaktif iyot ile birleşme eğilimindedirler. Radyo aktif iyot tutulumu primer olarak NIS ekspresyonu ile belirlenir ve TSH-R ekspresyonu gerektiren TSH tarafından stimule edilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde tanımlanmış olan NIS anormallikleri nedeniyle normal tiroid dokusuna oranla iyot daha az tutulur. Birçok çalışmada NIS aktivitesinde azalma saptanırken, bir çalışmada papiller tiroid kanserlerinde NIS aktivitesinin arttığı bulunmuştur (75). Postoperatif I-131 ile ablasyonun birden fazla amacı vardır. Bir amaç da ablasyon sonucu takipte yapılacak TVT (tüm vücut taraması) ve Tg ölçümlerinin duyarlılığını artırmaktır. Diğer bir amaç ise I-131 tedavisi ile okült mikroskopik kanser odaklarını tahrip ederek uzun vadede nüks riskini azaltmaktır (12,75)

ETA'nın RAI ablasyonu önerisi önerisi risk sınıflamasına şöyle göre olmaktadır:

- Çok düşük riskli hastalarda: Unifokal ≤ 1 cm olan tümörlerde ve tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda yararı ve endikasyonu olmadığı.
- Yüksek riskli hastalar (uzak metastazı olan, inkomplet tümör rezeksiyonu ya da tiroid kapsül invazyonu veya lenf nodu metastazı olan) veya rekürren hastalığı olanlarda I-131 tedavisi rekürrensi azalttığı ve surviyi uzattığı için önerilmektedir. (76)

Radyoaktif İ-131 ablasyon tedavisi kalan bakiye tiroid dokusu küçük olduğu zaman daha etkili olmaktadır. Bu nedenle tedavi cerrahi yaklaşım ile koordine edilmelidir. Ayrıca İ-131 tedavisine başlanmadan önce TSH düzeyi >50 IU/L ye çıkmalıdır. Bu değer genellikle geride kalan tiroid dokusu ile ters orantılıdır (11,76).

3.TSH Süpresyon Tedavisi:

Diferansiyel tiroid kanserleri TSH reseptörü içerir ve TSH tümör büyümesini uyarır, bu nedenle TSH'nun levotiroksin ile süpresyonu cerrahi sonrası tiroid kanseri tedavisinin esasını oluşturur. Bu tedavide makul hedef TSH'ü hastada atriyal fibrilasyon, osteopeni, anksiyete tirotoksikozun diğer yan etkilerini oluşturmayacak şekilde baskılamaktır. Bu değerler yüksek riskli tiroid kanserlerinde 0.05 mU/L'nin altında, düşük riskli kanserlerde ise 0.05-0.1 arasında olmalıdır (77).

GEREÇ ve YÖNTEM:

Bu çalışmada papiller tiroid kanserlerinde multisentrisite sıklığı, multisentrisitenin kapsüller invazyon, tümör çapı ve hasta yaşıyla ilişkisi araştırılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.09.2014 tarihinde 02-173816 sayılı ile retrospektif klinik çalışma olarak onay almıştır.

Çalışmamız da retrospektif olarak 2008-2014 yılları arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D.'da tiroid nodülü, bilinen papiller tiroid kanseri veya benin tiroid hastalıkları nedeniyle total tiroidektomi veya totale yakın tiroidektomi tekniği ile opere edilmiş ve patoloji sonucu papiller tiroid kanseri olarak bildirilen 466 hastanın patoloji raporları incelendi. Gerektiğinde hastaların hastane veri tabanında ki dosyalarına başvuruldu. Değerlendirmede aşağıda ki hususlar göz önünde bulunduruldu:

Demografik Veriler:

Hasta Yaşı ve Cinsiyeti:

Hastalar ameliyat sırasında ki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırıldı. Ayrıca 45 yaş günümüzde ki skorlama sistemleri ışığında cut-off değeri olarak

kabul edilerek hastalar 45 yaşında ve altında ve 45 yaş üstünde olmak üzere iki grup halinde aşağıdaki parametreler incelendi ve her iki grup bir biri ile kıyaslandı.

Histolojik Parametreler:

Patolojik Tanı:

Patoloji raporları doğrultusunda papiller tiroid kanseri alt grupları irdelendi ve dört anabaşlık altında toplandı:

Papiller Mikrokarsinom (PmK)

Foliküler Varyant Papiller Karsinom (FVPK)

Klasik Tip Papiller Tiroid Kanseri (KPAP)

Onkositik Varyant Papiller Tiroid Kanseri (OVPK)

Warthin Tipi Papiller Tiroid Kanseri (PWART)

Bilateralite, Multisentrisite:

Multisentrik ve multisentrik olmayan vakalar ve ayrıca bilateral tümörler ayrı ayrı gruplandırıldı.

Dominant Tümör Boyutu ve Lokalizasyonu:

Dominant tümörün yer aldığı bölge sol tiroid lobu, sağ tiroid lobu veya isthmus olarak üç ayrı grupta incelendi. Dominant tümör olarak en büyük tümör boyutu seçildi ve dominant tümörün boyutu raporlardan çıkarıldı.

Kapsül İnvazyonu, Ekstratiroidal Yayılım:

Tiroid Kapsülüne invaze olan veya olmayan tümörler iki grup halinde incelendi. Ayrıca ekstratiroidal yayılım olan vakalar ayrı bir grup olarak kabul edildi.

Cerrahi Sınır:

Cerrahi sınır pozitif (+) ve negatif (-) olan vakalar iki grup halinde incelendi.

Tiroidit, Hashimoto Tiroiditi:

Tiroidit ve Haşimato tiroiditi karakteristik özellikleri mevcut olan vakalar üç ayrı grup olarak incelendi.

Lenf Nodu Metastazı ve Sayısı:

Hastalardan lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular iki gruba ayrıldı. Ayrıca lenf nodu + olan olgular =1 ve >1 olarak iki grup halinde incelendi.

Tümörün Kapsüllü Olup Olmaması:

Tümörün kapsülünün olup olmadığı incelendi.

Tümörde Fibrozis ve Nekroz Varlığı:

Tümörde nekroz ve fibrosis varlığı incelendi.

Tiroid Lob Boyutu:

Cerrahi piyeslerden elde edilen makroskopik bulgulara göre tiroid sağ ve sol lob boyutlarına göre ayrı gruplar oluşturuldu ve ortalama lob boyutları hesaplandı.

Patolojik Evreleme:

Hastaların patolojik evrelemesi en son AJCC-TNM 2010 ve 2002 klavuzlarına göre yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22,0 for Windows ve Microsoft Excel programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde parametrik testler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde non parametrik testlerden faydalanıldı. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare (chi-square) testi, Student-t testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Demografik Bulgular:

Toplamda 466 hasta incelendi. Hastaların 374 (%80.26) tanesi kadın. 92(19.74) tanesi erkekti. Yaş ortalaması 49.62 ± 13.40 idi. 45 yaşında ve altında 174 45 yaş üstünde 292 hasta mevcuttu. Tüm hastalar total tiroidektomi veya totale yakın tiroidektomi tekniği ile opere edilmişlerdi.

Histolojik Veriler:

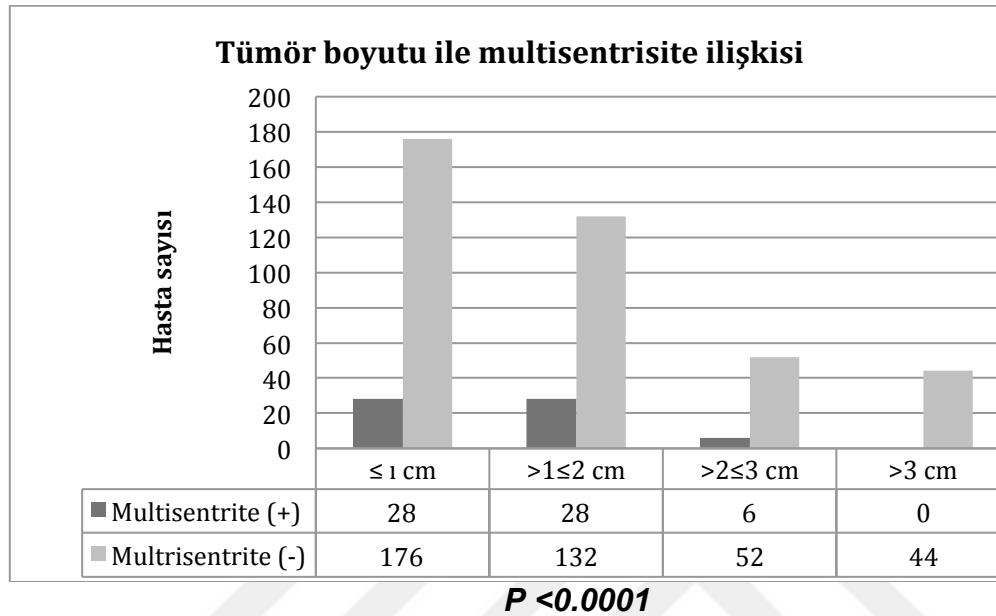
Tümör Boyutu ve Lokalizasyonu:

Ortalama tümör boyutu 1.54 ± 1.24 cm idi. Ortalama tümör sayısı 1.34 ± 0.74 idi. Dominant tümör lokalizasyonları sağ lobda 520 (%55.79) sol lobda 360 (%38.63) ve isthmusta 56 (%6.1) olmak üzere saptandı. Toplam tümör sayısı 936 olarak hesaplandı.

Hastaların 62 tanesinde tümör multisentrikti. 404 hastada tümör unifokaldi. Ayrıca multisentrisite ayrımı yapılmaksızın 84 (%18) hastada tümör bilateraldi.

Ayrıca multisentrisitenin tümör boyutu $>1\leq 2$ cm olan vakalarda diğer tümör boyutlarına göre anlamlı derecede yüksek ($>1\leq 2$ cm =%17) olduğu görüldü ($p < 0.0001$). (Şekil 1)

Şekil 1: Tümör Boyutu İle Multisentrisite İlişkisi

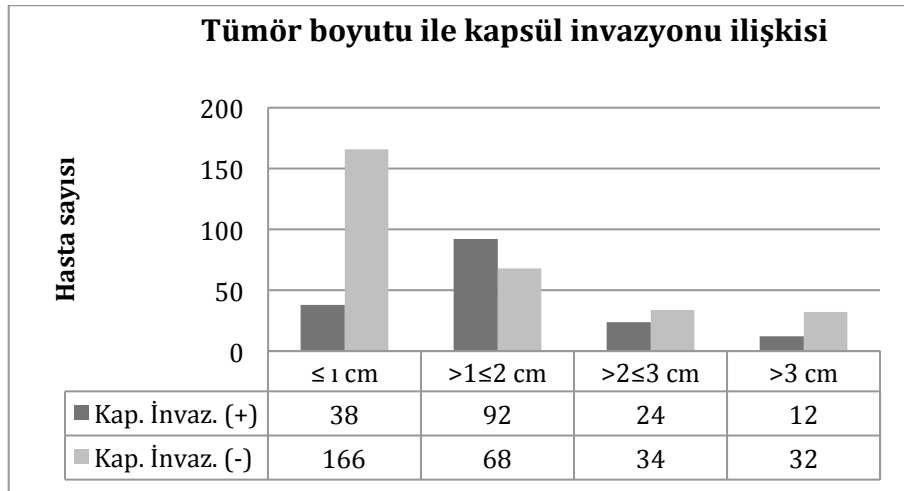


Tümör boyutu ile tiroid kapsülü invazyonu araştırıldığında özellikle $>1\leq 2$ cm boyutunda olan tümörlerde en yüksek düzeyde kapsül invazyonu (%57) görüldüğü ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında bu sonucun anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.0001$).

Tablo 4: Tümör Boyutu Ve Tiroid Kapsülü İnvazyon Oranları

Tm. Boyutu(cm)	≤ 1 cm	>1≤2 cm	>2≤3 cm	>3 cm	Toplam
Kap. İnvaz. (+)	38 (%18)	92 (%57)	24 (%41)	12 (%27)	166
Kap. İnvaz. (-)	166	68	34	32	300
Toplam	204	160	58	44	466

Şekil 2: Tümör Boyutu ile Tirod Kapsülü İnvazyonu İlişkisi:

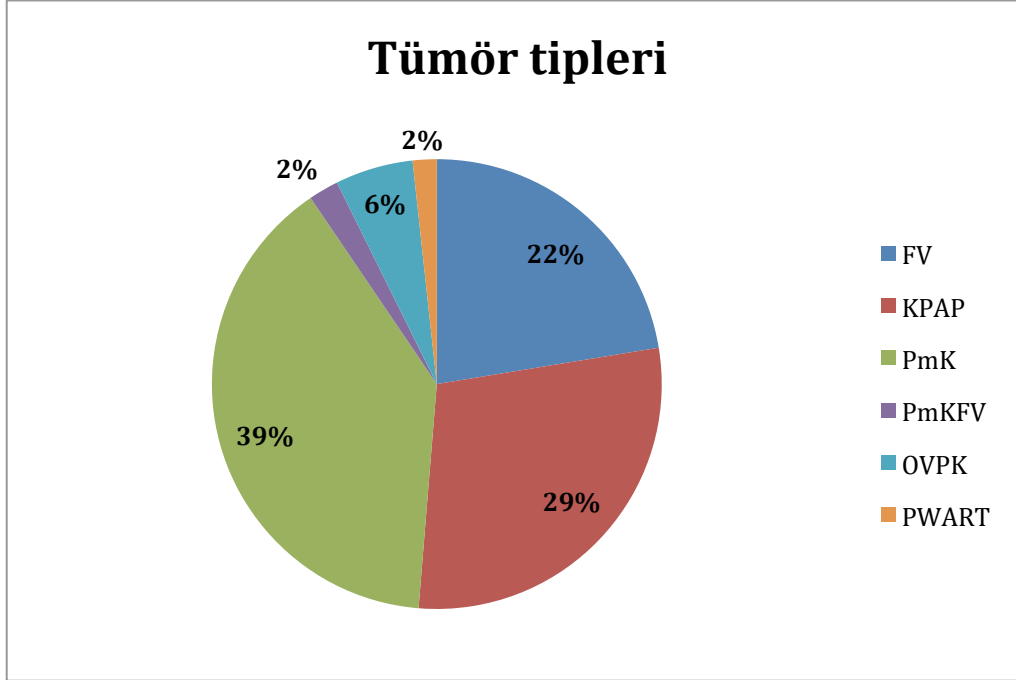


P<0.0001

Tümör Tipi ve Evreleme:

183 (%39) hastada tümör mikropapillerdi (Pmk). Foliküler varyant (FV) tipte 105 (%21.03) hasta mevcuttu. Klasik Papiller Karsinom 134 hastada saptandı. Warthin tipi papiller karsinom (PWART) 8 (%1.2) hastada, onkokositik varyant papiller karsinom 26 (%22) hastada ve folliküler varyant mikropapiller komponent içeren karsinom (PmkFV); 10(%0.86) hastada mevcuttu. Tüm tümör tiplerinin dağılımı şekil 3'de mevcuttur. Hastalardan 144 (%30.9) tanesinin İİAB'si papiller kanser veya şüpheli bulgular ile uyumlu, 98(%49.03) hastada sonuç negatif olarak bildirilmiş, 224 (%48.07) hastanın ise pre-operatif biyopsileri mevcut değildi.

Şekil 3: Papiller Tiroid Kanser Olgularının Tümör Tiplerine Göre Dağılımı:



Cerrahi Sınır ve Ekstratiroidal Yayılım:

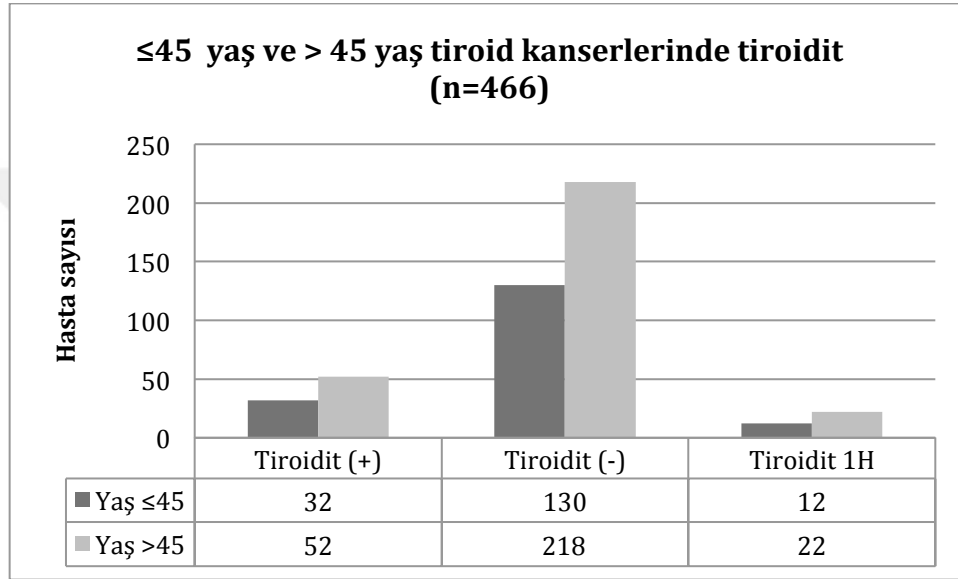
Cerrahi sınır 28 (%6.01) hastada pozitif, 438 (%93.99) hastada ise negatif olarak belirtilmişti. Ekstratiroidal yayılım 174 (%37.34) hastada pozitif, 291 (%62.23) hastada ise negatif olarak saptandı, bir hastada ise veri mevcut değildi. Damar invazyonu 20 (%4.29) hastada pozitif, 446 (%95.71) hastada ise negatifti. Tiroid kapsül bütünlüğü bozulmuş 4 (%0.86) vaka tesbit edildi geriye kalan 462 (%99.14) piyesin kapsül bütünlüğü korunmuştu. Tüm piyeslere bakıldığında ortalama tiroid sağ lob boyutu 5.09 ± 1.53 , sol lob boyutu ise 4.95 ± 1.56 cm olarak ölçüldüğü görüldü.

Tümörün Yapısal Özellikleri:

184(%39.48) hastada tümörde fibrozis mevcut, 282 (%65.52) hastada ise fibrozis mevcut değildi. 222 (%47.64) hastada tümör kapsüllü, 244 (%52.36) hastada ise tümör kapsülsüzdü. Bir hastada tümör nekrozu mevcuttu (%0.43). Ayrıca 84 (%18.03) hastada lenfositik tiroidit, 34 (%7) hastada haşimato tiroiditi saptandı.

Hasta yaşına göre tiroidit oranlarına bakıldığında ≤ 45 yaş hastalarda lenfositik tiroidit görülme oranı %18, Haşimato tiroiditi görülme oranı ise %0.6'ydı. Bu oran > 45 yaş hastalarda ise lenfositik tiroidit için %17, Haşimato tiroiditi için ise %0.7 olarak hesaplandı.

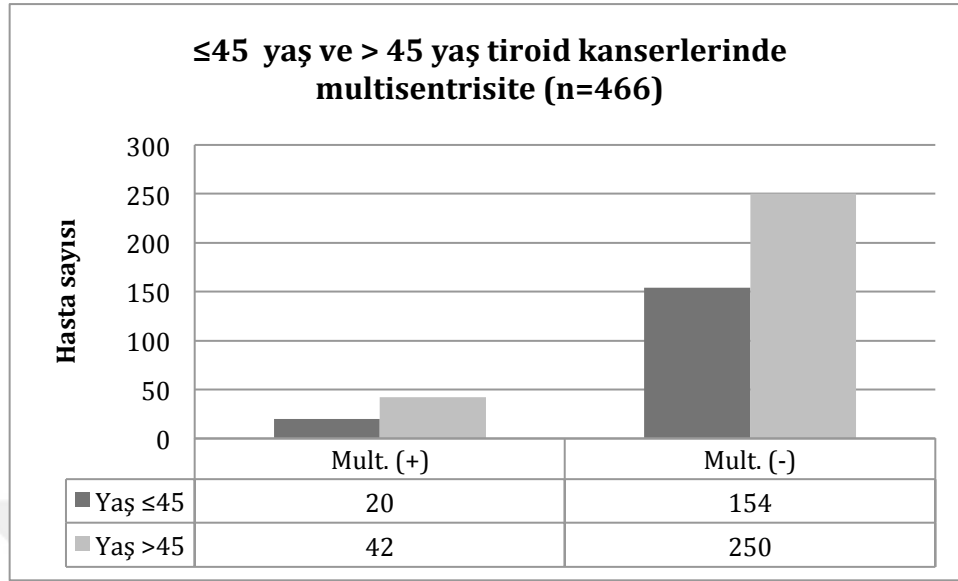
Şekil 4: 45 yaş ve altı ile 45 yaş ve üstü papiller tiroid kanseri hastalarında lenfositik ve Haşimato tiroiditi oranları:



Hasta Yaşının Kapsül İnvazyonu ve Multisentrisite ile İlişkisi:

Multisentrisite oranları 45 yaş ve altı ve 45 yaş üstü hastalarda iki grup halinde incelendiğinde 45 yaş üstü hastalarda multisentrisitenin %14 oranında ve diğer gruba (%11) göre daha sık görüldüğü ve sonuçların anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.0001$).

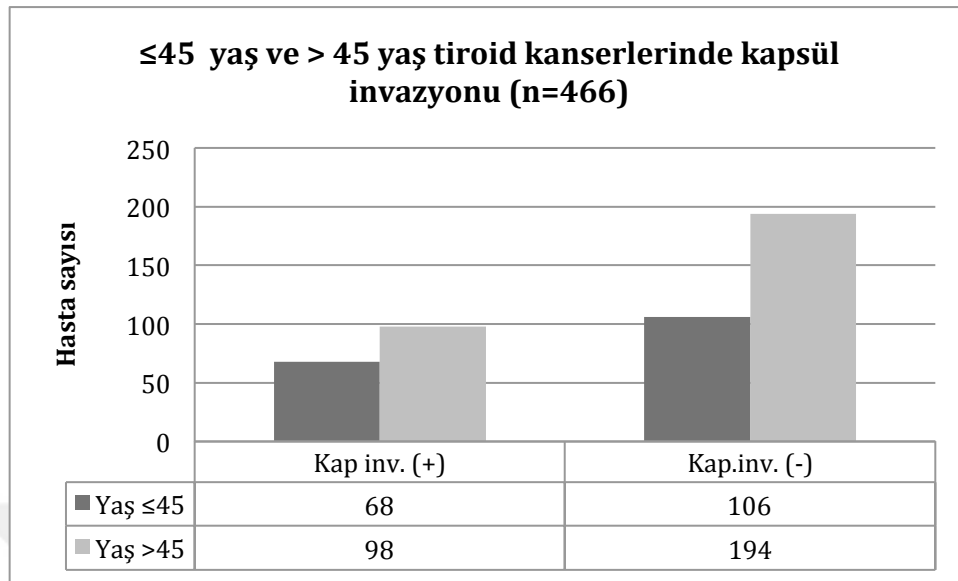
Şekil 5: 45 Yaş ve altındaki İle 45 Yaş ve üstü Papiller Tiroid Kanseri Hastalarının Multisentrisite Oranlarının Karşılaştırılması:



p < 0.0001

45 yaş ve altı ve 45 yaş üstü hastalarının papiller tümörlerinin tiroid kapsül invazyon oranlarını karşılaştırdığımızda ise ≤45 yaş hastalarda %39 oranında > 45 yaş grubunda ise %33 oranında tiroid kapsül invazyonu görüldüğü saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.0001)

Şekil 6: 45 yaş ve altı hastalar ile 45 yaş üstü hastalarda tümörün kapsül invazyonu oranının karşılaştırılması:

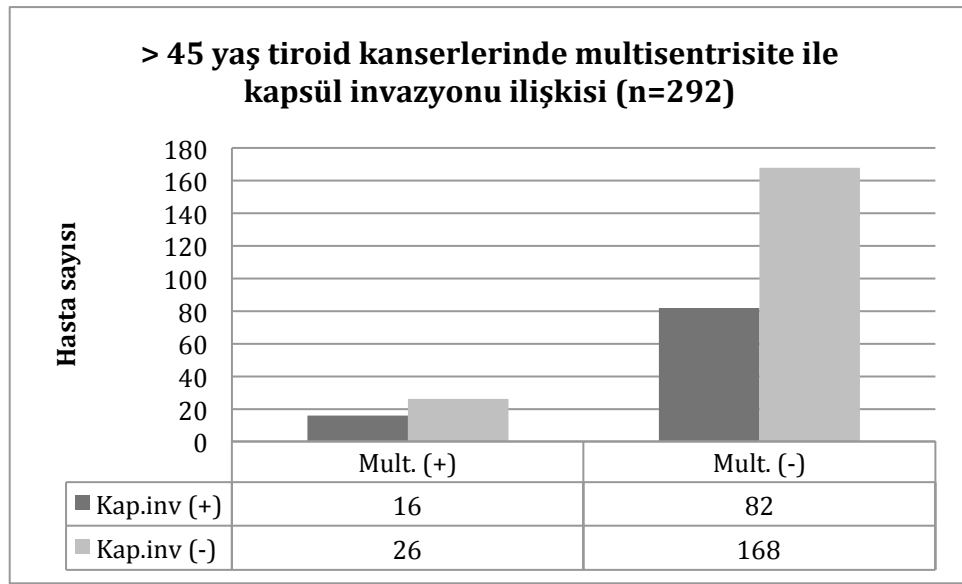


p <0.0001

Yaş Gruplarında Multisentrisite ile Kapsül İnvazyonu İlişkisi:

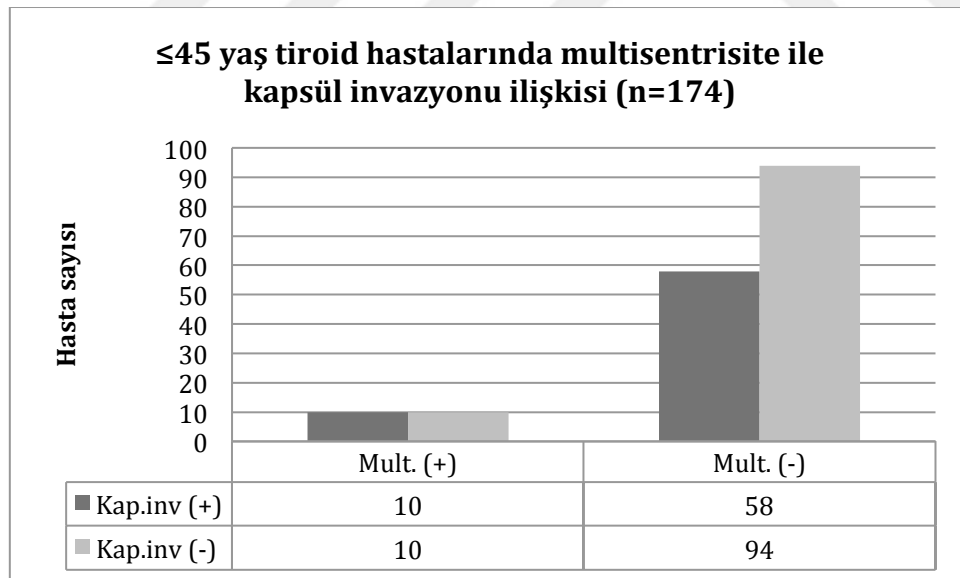
Multisentrik vakalar her iki yaş grubunda karşılaştırıldığında >45 yaş hastalarda kapsüller invazyon multisentrik vakalarda %38 oranında görülürken, multisentrik olmayan vakalarda ise %32 oranında görülmektedir (p <0.0001). Buna karşın ≤ 45 yaş hastalarda multisentrik vakalarda kapsül invazyonu %50 oranında görülmüş, multisentrik olmayan vakalarda ise %38 oranında görülmüştür (p=0.006). (Şekil 7, 8)

Şekil 7: 45 yaş ve üstü PTK hastalarında multisentrisme ile kapsül invazyonu ilişkisi



P<0.0001

Şekil 8 : 45 yaş ve altı PTK hastalarında multisentrisme ile kapsül invazyonu ilişkisi:



≤ 45 ve > 45 Yaş Gruplarında Lenf Nodu Metastaz Oranı:

≤ 45 yaş grubunda lenf nodu metastazi toplamda 174 hastanın 20 tanesinde (%11.49) mevcutken, > 45 yaş hasta grubunda 292 hastadan 12 hastada (%8.22) mevcuttu ($p < 0.0001$).

TARTIŞMA:

Hasta yaşı diferansiye tiroid kanserlerinde bağımsız bir prognostik risk faktörü olarak görülmüştür. Birçok çalışmada hasta yaşı ile doğru orantılı olarak diğer patolojik risk faktörlerinin (tiroid kapsül invazyonu, vasküler invazyon, multisentrisite, ekstrasitroidal yayılım ve lenf nodu metastazi) arttığı birçok çalışmada bildirilse de halen çelişkili sonuçlar mevcuttur. 1995 yılında 318 diferansiye tiroid kanseri hastası üzerinde retrospektif olarak yapılan bir çalışmada hastalar 3 ayrı grup halinde incelenmiştir. 1. Grup 21-50 yaş arası, 2. Grup 51-70 ve 3. Grup > 70 yaş arası opere tiroid kanseri vakalarından oluşmaktadır. Tüm hastalara gerekli görüldüğü takdirde post-operatif adjuvan I-131 tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada multisentrisite grup 1'de %23, grup 2'de %28 ve grup 3'de %15 oranında saptanmıştır. Kapsül invazyonu ise grup 1 'de %38, grup 2'de %49 ve grup 3 'de %74 ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada 10 yıllık survi oranlarının hasta yaşı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir(33). Bizim çalışmamızda ≤45 yaş hastalarda benzer olarak multisentrisite diğer gruba (%11) kıyasla %14 oranında görülmüştür ($p < 0.0001$). Buna karşın kapsül invazyonu ise tam tersi ≤ 45 yaş hastalarda diğer gruba (%33) kıyasla %39 oranında görülmüş ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda takip verileri bulunmaması nedeniyle survi ile ilgili yorum yapamıyoruz. Ancak bu veriler ışığında yaş ile birlikte kapsül invazyon oranının artmadığı, tiroid kapsül invazyonun tümörün diğer histolojik karakteristiklerine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör boyutunun prognoza etkisi büyüktür. Özellikle 1 cm ve altındaki mikropapiller kanserlerin prognozunun daha iyi olduğunu gösteren birçok yayın mevcuttur. Ancak tümör boyutu da tek başına prognozu belirlemede yeterli bir parametre değildir ve tedavi seçeneğini belirlemede yetersizdir.

Çalışmamızda tümör boyutu ve kapsül invazyonu incelendiğinde özellikle $>1\leq 2$ cm boyutlu tümörlerde diğer gruplara göre (≤ 1 cm=%18, $>2\leq 3$ cm = %41, > 3 cm=%27) daha yüksek (%57) oranda kapsül invazyonu izlenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Ayrıca aynı hasta grubunda multisentrisite diğer gruplara oranla (≤ 1 cm=%13, $>2\leq 3$ cm = %10, > 3 cm=%0) multisentrite %13 oranında saptanmıştır. ($p < 0.0001$).

Pellegriti ve ark. tarafından tümör boyutu 1- 1.5 cm arasında olan 299 hastada yapılan bir çalışmada ise tümör ≤ 1 cm ve >1 cm tümörlerde; tümör boyutunun rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı belirtilse de tümör boyutu 1 cm ve üstünde olan hastalarda diğer gruba göre (%13) daha fazla %30.3 oranında ekstratiroidal yayılım görülmüş ve sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu çalışmanın sonucunda tümör boyutu büyüdükçe tümörlerin daha agresif (multifokal, bilateral, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu tutulumu) olma eğiliminde oldukları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise patolojik bir bulgu olan tiroid kapsül invazyonun ve multisentrisitenin özellikle $>1\leq 2$ cm tümörlü hastalarda yüksek olması TNM evreleme sisteminde T1b olarak sınıflandırılan bu tümörlerin mikropapiller tümörlere göre daha agresif olabileceğinin bir kanıtıdır (40).

Cheema ve ark. tarafından 174 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada tümör boyutları 2 cm ve üstünde olan hastaların tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalara oranla %20 oranında daha fazla lenf nodu metastazı olduğu bu hastaların 1/3'ünde tanı anında lenf nodu metastazı mevcut olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tüm tümör boyutlarında hastalık rekürrens oranı eşit olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda tümör boyutundan çok hastanın tanı konduğu zaman ki lenf nodu metastaz durumunun rekürrens oranını belirlediği bildirilmiştir (78). Çalışmamızda ise hasta yaşı ve lenf nodu metastaz oranı incelenmiştir. ≤ 45 yaş grubunda lenf nodu metastazı toplamda 174 hastanın 20 tanesinde (%11.49) mevcutken, > 45 yaş hasta grubunda 292 hastadan 12 hastada (%8.22) mevcuttu ($p<0.0001$).

Mercante ve ark. (79) PMK tanılı 445 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazının hastalığın renkküresinde önemli risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Fakat Pelizzo ve ark. (80) ise

kapsül invazyonun prognostik bir faktör olarak tanımlanmamışlardır. Bunun aksine kapsül invazyonunu prognostik faktör olarak tanımlayan çalışmalar da vardır (81,82). Tümörde sadece tiroid kapsül invazyonu saptanması, çevre yumuşak dokuya invazyonu olmasa dahi, ekstra tiroidal yayılımla benzer prognoza sahip olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda multisentrisite ve kapsül invazyonunu ≤ 45 yaş ve >45 yaş hastalarda iki grup halinde inceledik. Her iki grupta da kapsül invazyonu multisentrik vakalarda olmayanlara oranla daha fazlaydı (sırasıyla %38'e karşın %32 ve %50'ye karşın %38). Bu oran özellikle her iki hasta grubu içinde ve her iki hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlıydı ($p < 0.0001$ ve $p = 0.006$). Lin J-D ve ark. tarafından yayınlanan ve 1682 papiller tiroid kanseri hastasını kapsayan çalışmada multisentrisite 337 hastada görülmüş ve multisentrik vakalarda ekstratiroidal yayılım %28 oranında unifokal vakalarda ise %21 oranında görülmüştür. Bu oran bu çalışmada anlamlı bulunsa da, kapsül invazyonu ve ekstratiroidal yayılımın multisentrik vakalarda daha fazla bulunması 45 yaş üstü vakalarda daha fazla saptanması, multisentrik vakalarda daha agresif bir tedavi stratejisi belirlememiz gerektiğini bize göstermiştir.

Son yıllarda kronik lenfositik tiroidit ve haşimato tiroiditi geçiren hastalarda kanser gelişimi ve kanser prognozu açısından birçok çalışma yapılmıştır(18,19). Haşimato tiroiditin papiller tiroid kanseri riskini artırdığını bildiren çalışmalar yoğunlukta olmasına karşın, Haşimato tiroiditi birlikteliği olan papiller tiroid kanseri vakalarının prognozunun daha iyi olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (83, 84). Çalışmamızda ≤ 45 yaş hastalarda lenfositik tiroidit görülme oranı %18, Haşimato tiroiditi görülme oranı ise %0.6'ydı. Bu oran >45 yaş hatlarda ise lenfositik tiroidit için %17, Haşimato tiroiditi için ise %0.7 olarak hesaplandı. Her iki yaş grubunda da oranlar benzerdi.

Sonuç olarak; çalışmamızda kapsül invazyonu ve multisentrisite tümör boyutları $>1 \leq 2$ olan hasta grubunda diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek görünmektedir. Multisentrisite > 45 yaş hastalara göre daha fazla görülmesine karşın, multisentrik hastalarda kapsül invazyonu ≤ 45 yaş hastalarda > 45 yaş hastalara göre daha fazla görülmektedir. Ayrıca lenf nodu

metastazı ≤ 45 yaş hastalarda daha fazla görülmektedir. Multisentrik vakalarda her iki hasta yaş grubunda kapsül invazyonu anlamlı derecede yüksek görülmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında çalışmamızda; papiller tiroid kanseri hastasının tedavisini planlamada yaşın tek başına bir prognostik risk faktörü kabul edilemeyeceği, tümör boyutu, tümörün histolojik özellikleri, lokal ve uzak metastaz durumunun tüm hasta yaş gruplarında tedavi seçimi ve takip açısından en önemli kriterler olduğu gösterilmiştir.



Kaynaklar:

1. Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: Is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(12):1093–7.
2. Sipos J, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Aug;22(6):395-404
3. Feig BW, Berger David H., Fuhrman George M. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. 3rd ed. Lippincott,. Williams, and Wilkins, Philadelphia; 2003.
4. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295(18):2164–7
5. Ries LAG, Eisner M, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2004.
6. Miyakawa M. Radiation exposure and the risk of pediatric thyroid cancer. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014 Jul;23(3):73-82
7. Hubbard Johnathan G.H. Inabnet William B., Lo Chung-Yau. *Endocrine Surgery Principles and Practice*. Springer London: 2009.
8. Knauf JA, Ma X, Smith EP, Zhang L, Mitsutake N, Liao XH, Refetoff S, Nikiforov YE, Fagin JA. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res*. 2005;65:4238–45
9. Xu X Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res*. 2003 Aug 1;63(15):4561–7.
10. Mitsutake N, Miyagishi M, Mitsutake S, Akeno N, Mesa C Jr, Knauf JA, Zhang L, Taira K, Fagin JA. BRAF mediates RET/PTC-induced mitogen-activated protein kinase activation in thyroid cells: functional support for requirement of the RET/PTC-RAS-BRAF pathway in papillary thyroid carcinogenesis. *Endocrinology*. 2006;147:1014–9.
11. Thyroid Cancer. Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferri EL pp:382-402.
12. Gimm O: Thyroid Cancer, Mini –review. *Cancer Lett* 163:143-156, 2001

13. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol* 14:338-342, 2001.
14. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, Buto S, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA, Bongarzone I: Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 155:1967-1976, 1999.
15. Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, Hemmi A, Komiyama A, Oyama T, Shibuya M: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. *Hum Pathol* 30:891-897, 1999.
16. Karaoglu A, Aydin S, Dagli AF, Cummings DE, Ozercan IH, Canatan H, Ozkan Y.: Expression of obestatin and ghrelin in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Biochem.* 2009 Mar;323(1-2):113-8. Epub 2008 Nov 28.
17. Schlumberger MJ, Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med.* 1998;338:297-306.
18. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1070-6
19. 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 Sep;22(3):144-9.
20. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8(11):989-995.
21. Cooper DS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109-142.
22. Pearce E.N, Braverman L.E: Papillary thyroid microcarcinoma Outcomes and Implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3710-3712, 2004.

23. Kim JY, Lee CH, Kim SY, Jeon WK, Kang JH, An SK, Jun WS. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med.* 2008;27(2):215–223.
24. Carneiro-Pla, Amin S. Comparison between preconsultation ultrasonography and office surgeon-performed ultrasound in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):622-7
25. Yassa L, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007;111(6):508–516.
26. Illouz F, Rodien P, Saint-Andre JP, Triaux S, Laboureaux-Soares S, Dubois S, Vielle B, Hamy A, Rohmer V. Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2007;156 (3):303–308.
27. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8(1):15–21.
28. Lee JH, Anzai Y. Imaging of thyroid and parathyroid glands. *Semin Roentgenol.* 2013 Jan;48(1):87-104.
29. Tunca F, Giles Y, Salmaslioglu A, Poyanli A, Yilmazbayhan D et al.: The preoperative exclusion of thyroid carcinoma in multinodular goiter: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging versus ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Surgery.* 2007 Dec;142(6):992-1002
30. Pace L, Klain M, Salvatore B, Nicolai E, Zampella E, Assante R, Prognostic Role of 18F-FDG PET/CT in the Postoperative Evaluation of Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2015 Feb;40(2):111-5
31. Cappelli C et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today.* 2006;36(2):125–130.
32. Atay S.(uzmanlık tezi), Cerrahpasa Tıp Fakültesi'nde İzlenen Diferensiyel Tiroid Kanseri Olgularının Tedavi ve Takip Sonuçları, 1996.

33. Coburn MC, Wanebo HJ. Age correlates with increased frequency of high risk factors in elderly patients with thyroid cancer. *Am J Surg.* 1995 Nov;170(5):471-5
34. van Tol KM, de Vries EG, Dullaart RP, Links TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001 Apr;38(1):79-91
35. Lee YA, Jung HW, Kim HY, Choi H, Kim HY, Hah JH, Park DJ et al.: Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan 29;jc20143647.
36. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418-28
37. Mazzaferri EL. Radioiodine and other treatment and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid* (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2000:904-929.
38. Zeming Liu, Longqiang Wang, Pengfei Yi, Cong-Yi Wang, Tao Huang Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(3): 932–937.
39. Parikh PP, Allan BJ, Lew JI. Sex variability of fine-needle aspiration reliability in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules ≥ 4 cm. *Am J Surg.* 2013 Nov;206 (5):778-82.
40. Pellegriti G1, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3713-20.
41. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.

42. Shattuck TM¹, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9;352(23):2406-12.
43. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2609-16.
44. Kuo SF, Chao TC, Chang HY, Hsueh C, Yang CH, Lin JD. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2011 Aug;110(8):511-7.
45. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):376-84
46. Ito Y¹, Miyauchi A, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2014;61(8):745-50
47. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery.* 2008 Jan;143(1):35-42.
48. Ghossein RA¹, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL et al.: Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid.* 2007 Jul;17(7):655-61
49. Hedinger Chr. , William E.D., Sobin L.H., Histological typing of Thyroid Tumours 1988 Siproinger, Berlin.
50. Dizdaroglu F. WHO 2004 Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide diyalog.* Volüm 1,170-173,2004
51. Mazzaferri E.L, Massoll N: Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer:new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 9:227-247, 2002.
52. Hindie E, Leenhardt L, Vitaux F, Colas-Linhart N, Grosclaude P, Galle P, Aurengo A, Bok B. Non-medical exposure to radioiodines and thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 29:497-512, 2002.
53. Düren M. Tiroid Kanseri. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi. 2005:9--14.
54. Mai KT, Gulavita P, Lai C, Swift J, Levac J, Olberg B, Purgina B. Topographic Distribution of Papillary Thyroid Carcinoma by Mapping in

- Coronal Sections of 125 Consecutive Thyroidectomy Specimens. *Int J Surg Pathol*. 2013 Sep 18;22(4):303-315
55. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998 Jan;4(1):223-8.
56. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res*. 1997 May 1;57(9):1690-4.
57. Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P et al.: Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):2006-9.
58. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M et al.: High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*. 1997 Sep;15(11):1263-73.
59. Wynford-Thomas D. Origin and progression of thyroid epithelial tumours: cellular and molecular mechanisms. *Horm Res*. 1997;47(4-6):145-57.
60. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003 Apr 1;63(7):1454-7
61. Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP et al. Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res*. 2004 Apr 15;10(8):2761-5.
62. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1493-501

63. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1529-30.
64. Cradic KW¹, Milosevic D, Rosenberg AM, Erickson LA, McIver B et al.: Mutant BRAF(T1799A) can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):5001-9
65. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2000;;7:229-239.
66. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg*. 1994 Jan-Feb;18(1):123-30.
67. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Sep;19(3):545-76.
68. Wada N¹, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, et al.: Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):215-8.
69. Rossi R¹, Roti E, Trasforini G, Pansini G, Cavazzini L, et al.: Differentiated thyroid cancers 11-20 mm in diameter have clinical and histopathologic characteristics suggesting higher aggressiveness than those < or =10 mm. *Thyroid*. 2008 Mar;18(3):309-15.
70. Hay ID¹, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050-7
71. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE. Et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*. 2004 Jun;14(6):453-8.
72. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M et al.: 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. *Thyroid*. 2010 Dec;20(12):1341-9
73. Bilimoria KY1, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP et al.: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):375-81.
74. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214.
75. Alagöl F. Tiroid Nodülü ve Tümörleri. Editör: Ergin S. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi, 2001:146-153
76. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of the patient with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;;154(6):787-803
77. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev*. 1994;;15(4):500-515.
78. Cheema Y, Replinger D, Elson D, Chen H. Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1524-8. Epub 2006 Sep 28.
79. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S. et al. Prognostic Factors Affecting Neck Lymph Node Recurrence and Distant Metastasis in Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Results of a Study in 445 Patients. *Thyroid*. 2009;;19(7):707-716.
80. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun*. 2004;;25:547-552.
81. Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid-factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;;393:25–29

82. Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone G. et al. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. *Clin Ter.* 2006;;157:225-229.
83. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2409-14.
84. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, Evers BM. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):764-73.

