



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD KANSERLİ HASTALARIN TANISAL ANALİZİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Fatih İLERİ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROİD KANSERLİ HASTALARIN TANISAL ANALİZİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Fatih İLERİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	viii
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	41
Kaynaklar.....	50
Teşekkür.....	54
Özgeçmiş.....	55

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGES: Age (Yaş), grade (evre), extrathyroidal extention (ekstratiroidal yayılım), size (tümör büyüklüğü)

ALT: Alanin aminotransferaz

AJCC: American Joint Committee on Cancer(Amerikan Ortak Kanser Komitesi)

AMES: Age (yaş), metastasis (metastaz), extrathyroidal extention (ekstratiroidal yayılım), size(tümör büyüklüğü)

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

ATA: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Cemiyeti)

BT: Bilgisayarlı tomografi

DTK: Diferansiye tiroid kanseri

eFVPTK: enkapsüle non- invazif foliküler varyant papiller karsinomu

ETA: European Thyroid Association (Avrupa Tiroid Cemiyeti)

FAP: Familial adenomatous polyposis (Ailesel adenömöz polipozis)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHK: Hurthle hücreli karsinom

İİAB: İnce iğne aspirasyon ve biyopsisi

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MACIS: Metastasis (uzak metastaz), age (yaş), complete resection (cerrahi rezeksiyon yeterliliği), invasion (invazyon), size (büyüklük)

MEN: Multiple endokrin neoplazi

MEN 2A: Multiple endokrin neoplazi tip 2A

MEN 2B: Multiple endokrin neoplazi tip 2B

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron emisyon tomografi

PMK: Papiller mikrokarsinom

PTH: Parathormon

RAI: Radyoaktif iyot

RAS: Rat sarcoma oncogen

RR: Rölatif risk

SLND: Santral lenf nodu diseksiyonu

TCPTK: Tall cell papiller tiroid kanseri

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tg: Tiroglobulin

TI-RADS: Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi

TNM: Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz

TSH: Tiroid stimulan hormon

TTx: Total tiroidektomi

TVIT: Tüm vücut iyot taraması

TVS: Tüm vücut tarama sintigrafisi

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

UICC: Union International Control Cancer (Uluslararası Kanserle Savaş Birliği)

USG: Ultrasonografi

WHO (DSÖ): World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Tiroid bezi anatomisi

Şekil-2: EU-TIRAD sistemine göre ETA'nın İİAB önerileri

Şekil 3: Patolojik tanı ile İİAB uyumu karşılaştırması

TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: Tiroid Kanserleri Sınıflaması

Tablo-2: Tiroid nodüllerinin sonografik özelliklerine göre malign ve benign olma kriterleri

Tablo-3: EU-TIRAD Sınıflandırması

Tablo-4: Tiroid histopatolojisini bildirmek için 2017 Bethesda sistemi

Tablo-5: AJCC UICC Diferansiyel ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının sınıflaması ve evrelemesi

Tablo-6: DTK'nın risk sınıflaması

Tablo-7: Patolojik tanı grupları arasında demografik verilerin ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması

Tablo-8: Başvuru semptomlarına göre tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-9: Patolojik tanı grupları arasında USG özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-10: İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucuna göre tanı gruplarının karşılaştırılması

Tablo-11: Operasyon patolojisine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo 12: Başvuru anında hormon ve biyokimya sonuçlarının tanı grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 13: RAI tedavisi, replasman tiroid hormonu dozunun tanı grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 14: Takip süresi, nüks ve uzak metastaz durumunun tanı grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 15: İİAB-patoloji uyumu ile tanı grupları arasında karşılaştırma

Tablo 16: İİAB-patoloji uyumu ile başvuru semptomlarının karşılaştırılması

Tablo 17: İİAB-patoloji uyumu ile USG özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 18: İİAB-patoloji uyumu ile hormon ve biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması

ÖZET

Tiroid nodülleri toplumda sık görülür. Tiroid nodüllerindeki malignite insidansı %8-13 arasında değişmektedir. Endokrin maligniteler içinde en çok görülen tiroid kanseridir. Toplumda görülme sıklığı %2-4 olup, diagnostik tanı testlerinin ve görüntülemelerinin yaygınlaşması, epidemiyolojik faktörlerin etkisiyle tiroid kanseri sıklığı her geçen yıl artış göstermektedir.

Tiroid kanserlerinin mortalite oranı %10'un altında olup en sık görülen alt tipi %85-90 ile papiller karsinomdur. Tiroidin papiller karsinom dışında, foliküler karsinom, hurthle hücreli karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinom alt tipleri vardır. Tiroid lenfomaları ve diğer kanserlerin metastazları da nadiren tiroid bezini tutabilir.

Son yıllarda sıklığı artan tiroid nodül ve kanser olgularının preoperatif dönemde değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve nodülün görüntüleme özellikleri önemlidir. Ultrasonografi (USG) en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tiroid kanserinin preoperatif tanısında altın standard yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir. USG'nin tanı koymada duyarlılığı %56,25, özgüllüğü %95,90; İİAB'nin ise duyarlılığı %81,25 ve özgüllüğü %93,70'tir. İİAB altın standart olmasına rağmen, her 10 tiroid kanserinden 2 sinin tanısını koyamamaktadır. Tiroid nodülünde preoperatif sitolojik ve postoperatif patolojik tanımlar farklılık gösterebilmektedir.

Çalışmamızın amacı farklı tiroid kanseri patolojisi olan hastalarda demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını karşılaştırmak ve sitolojik değerlendirmeye patoloji uyumsuzluğu olan hastalarda bu bulguları analiz ederek uyumsuzluğu ortadan kaldırmak için kullanabileceğimiz olası parametreleri ortaya koymaktır.

Çalışmamızda 2014-2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde izlenen, tiroid kanseri tanısı almış 467 olgunun demografik bilgileri, başvuru şikayetleri, preoperatif laboratuvar, USG ve İİAB'si sitoloji sonuçları ve postoperatif patoloji ve izlem sonuçları dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların %85,70'i (n=400, %80,5

kadın) papiller tiroid kanseri; %7,10'u (n=33, %72,20 kadın) medüller tiroid kanseri; %5,10'u foliküler tiroid kanseri (n=24, %62,50 kadın); %1,10'u (n=5, %100 kadın) hurthle Hücreli tiroid kanseri ve %1,10'u (n=5, %60 kadın) anaplastik tiroid kanseri tanısı almıştı.

Hastaların medyan tanı yaşı 44 yıl ile en düşük medüller medüller tiroid kanserinde, 66 yıl ile en yüksek anaplastik kanserde görüldü. Nefes darlığı en sık anaplastik kanserde (%60), yutma güçlüğü en sık hurthle hücreli kanserde (%60) tanımlanmıştı. USG özelliklerinde malign nodüllerin %83,50'sinde hipoekoik halo yoktu, %46,10'unda mikrokalsifikasyon, %14,60'nda irregular kenar, %12,30'unda santral vaskülarizasyon, %15,50'sinde boyunda şüpheli lenf nodu saptanmıştı. Tanı sırasında boyunda şüpheli lenf nodu varlığı en fazla medüller (%45,5) ve anaplastik (%33,3) kanserde görülmüştü. Tüm hastalara preoperatif İİAB yapılmış ve cerrahi uygulanmıştı. İİAB sitolojisi ve cerrahi sonrası patoloji uyumu %64,80 bulundu.

Çalışmamızın sonuçları demografik özelliklerin, başvuru semptomlarının, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin İİAB ile birlikte kullanılmasının, erken ve doğru tanı oranını artıracaklarını, preoperatif sitolojik ve postoperatif patolojik tanımlar arasındaki uyumsuzlukları azaltacaklarını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Tiroid kanseri, sınıflandırma, semptom, ultrasonografi, İİAB, sitoloji, patoloji

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF DIAGNOSTIC ANALYSIS IN THYROID CANCER PATIENTS

Thyroid nodules are common in the society. The incidence of malignancy in thyroid nodules varies between 8-13%. Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. Its incidence in the society is 2-4%, and the prevalence of thyroid cancer increases every year due to the widespread use of diagnostic tests and imaging, and epidemiological factors.

The mortality rate of thyroid cancers is below 10%, and the most common subtype is papillary carcinoma with 85-90%. Apart from papillary carcinoma of the thyroid, there are subtypes of follicular carcinoma, hurthle cell carcinoma, medullary carcinoma, and anaplastic carcinoma. Thyroid lymphomas and metastases of other cancers may also rarely involve the thyroid gland.

Anamnesis, physical examination, laboratory and imaging characteristics of the nodule are important in the preoperative evaluation of thyroid nodule and cancer cases, the frequency of which has increased in recent years. Ultrasonography (USG) is the most commonly used imaging method. The gold standard method in the preoperative diagnosis of thyroid cancer is fine needle aspiration biopsy (FNAB). The sensitivity of USG in diagnosis is 56.25%, the specificity is 95.90%; the sensitivity of FNAB is 81.25% and the specificity is 93.70%. Although FNAB is the gold standard, it cannot diagnose 2 out of every 10 thyroid cancers. Preoperative cytological and postoperative pathological diagnoses may differ in thyroid nodules.

The aim of our study is to compare demographic, clinical, laboratory and imaging findings in patients with different thyroid cancer pathologies and to analyze these findings in patients with pathology mismatch with cytological evaluation and to reveal possible parameters that we can use to eliminate the discrepancy.

In our study; demographic information, admission complaints, preoperative laboratory, USG and FNAB cytology results, and postoperative

pathology and follow up results of 467 cases diagnosed with thyroid cancer in the outpatient clinic of Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between 2014 and 2020 were analyzed retrospectively from file records. Of the patients, 85.70% (n=400, 80,5% female) papillary thyroid cancer; 7.10% (n=33, 72.2% female) medullary thyroid cancer; 5.10% follicular thyroid cancer (n=24, 62.5% female); 1.10% (n=5, 100% female) hurthle Cell thyroid cancer and 1.10% (n=5, 60% female) anaplastic cancer were diagnosed.

The median age at diagnosis of the patients was 44 years, with the lowest medullary thyroid cancer, and the highest in anaplastic cancer with 66 years. Dyspnea was most common in anaplastic cancer (60%), and dysphagia was most common in hurthle cell cancer (60%). In USG features, 83.50% of malignant nodules did not have hypoechoic halos, 46.10% had microcalcifications, 14.60% had irregular borders, 12.30% had central vascularization, and 15.50% had suspicious lymph nodes in the neck. The presence of suspicious lymph nodes in the neck at the time of diagnosis was most common in medullary (45.5%) and anaplastic (33.3%) cancers. All patients had preoperative FNAB and surgery. The compatibility of FNAB cytology and post-surgical pathology was 64.80%.

The results of our study indicated that the use of demographic characteristics, admission symptoms, laboratory and imaging methods together with FNAB will increase the rate of early and accurate diagnosis, and decrease the discrepancies between preoperative cytological and postoperative pathological diagnoses.

Keywords: Thyroid cancer, classification, symptom, ultrasonography, FNAB, cytology, pathology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1. Genel Bilgiler

1.1. Tarihçe

Tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce tiroidin büyümesi olarak tanımlanan guatr (Latince boğaz anlamındaki 'guttur' sözcüğünden), M.Ö. 2700'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir (1).

Tiroid terimi Grekçe'deki kalkan şekilli anlamına gelen 'thyreoides' kelimesinden köken almıştır. İlk olarak bu bez Galen (Galenos M.S.129-98) tarafından tarif edilmiştir.

Tiroid bezi ayrıca Rönesans döneminde İtalya'da da tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış, fakat onun çalışmaları 18. yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir (1,2). 1776'da Albrecht von Haller tiroidi kanalsız bir bez olarak göstermiştir. O dönemde tiroid bezinin işlevi ile ilgili olarak çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür (kadınların boynunu güzelleştirdiği, larinksi kayganlaştırdığı ve kan depolama görevi v.b.).

Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tanımı, ilk kez Parry (1786), Graves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmış, bir süre sonra Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tarif etmişlerdir (1,3).

19. yüzyılın 2. yarısına kadar boyun kitleleri, boğulma riskini önleme amaçlı cerrahi girişimle çıkartılmaya çalışılmıştır. Guatrın tedavisi amacıyla tiroid operasyonlarına ait ilk yöntemler 1170'te Roger Frugardi tarafından verilmiştir (1). Tiroid cerrahisi 19. yüzyılın ortalarındaki anestezi, antisepsi ve hemostaz konularındaki gelişmelere kadar %40 gibi bir mortalite ile çok tehlikeli olmaya devam etmiştir (1).

Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve Theodor Billroth (1829-94) başarı oranı yüksek, binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisi, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle

Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (1).

Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri 'sarkomatöz dejenerasyon' olarak isimlendirilmiştir. İlk olarak 1862 yılında Paris'te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (4).

1.2. Embriyoloji

Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar. Foramen cecum komşuluğunda dil kökünden köken alır. Primitif farenksin tabanındaki endodermal kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal halinde kaudal tarafa doğru büyür ve embriyonal dönemin beşinci haftasında yan taraflara doğru genişleyerek trakeanın önünde birbirine istmusla bağlanmış iki lateral kanat şeklini alır. Kısa bir süre boyunca tiroid glandı tiroglossal kanal ve dil kökü ile irtibat halinde olup, sonrasında tiroglossal kanal doğal olarak kaybolur (5).

Tiroid bezi histolojik olarak içleri küboidal epitelle kaplanmış folliküllerden oluşmuştur. Bu folliküller vücut metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Gestasyonun ikinci haftasında belirmeye başlayan folliküllerin sayısı 4. aya kadar artar. Kolloid oluşumu ve radyoaktif iyotun tutulması 11. haftadan sonra başlar. Ayrıca tiroid bezi içerisinde folliküller arasında seyreden parafoliküler C hücreleri yer alır. Parafoliküler C hücreleri, tiroid glandı interfoliküler interstisyumda bulunup kalsitonin sentezlerler (6).

1.3. Anatomi

Tiroid bezi, 5. servikal vertebra ile 1. torasik vertebranın gövdesi arasında, boynun ön-alt kısmında yerleşmiş, endokrin bir bezdir. Bez genellikle sağ ve sol lob olmak üzere iki yan lob ve lobları birbirine bağlayan istmus olmak üzere üç bölümden oluşur. Normal kişilerin yaklaşık %50'sinde istmustan hyoid kemiğe doğru uzanan üçüncü bir lob (piramidal lob) daha bulunur (1). Lateral loblar üç yüzlü piramide benzerler. Tepeleri tiroid kıkırdağın linea

obliquası, tabanları 5. trakea halkası düzeyindedir. Lobların arka-iç yüzleri krikoid kıkırdağa birer ligaman aracılığı ile tutunmuştur. Bu yüzler ayrıca larinks ve trakeanın yan kenarlarına gevşek bağ dokusu ile tutunurlar. Lobların ön yüzleri konveks olup, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strap kasları) ile örtülüdür. Lobların yan kenar komşuluklarında damar-sinir paketi ve sternokleidomastoid kasları bulunmaktadır. Nervus laringeus rekürrens, insanların %70'inde trakea ile tiroid yan lobları arasındaki olukta seyredir. Yan lobların arka yüzünde 2 çift sağlı-sollu paratiroid bezleri bulunur. İstmus, iki lobun alt kısımlarını birleştiren, genellikle 0,5 cm kalınlığında, 2x2 cm boyutlarındaki tiroid dokusudur. Arka yüzü genellikle 2. ve 3. trakea halkalarının ön yüzüne oturur (7).

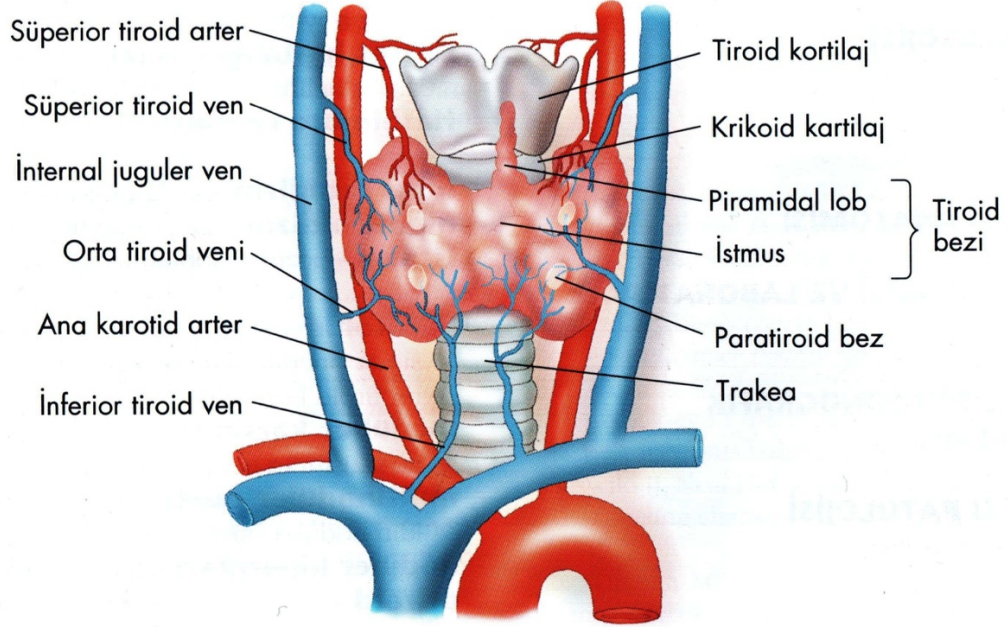
Tiroid bezi bağ dokusundan oluşan, organın içine doğru septumlar halinde devam eden bağımsız bir fibröz kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülün dışında yer alan pretrakeal fasya, trakea, özofagus, larinks ve tiroid bezini ortak olarak sarar. Bu nedenle tiroid, yutma sırasında larinksle birlikte hareket eder. Tiroid bezini saran ince fibröz kapsül, organın parankimine sokularak, düzensiz şekilli psödolobüller oluşturur. Tiroid kapsülü krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalar seviyesinde posterior suspansuar ya da Berry ligament içine doğru kondanse olur. Kesit yüzeyi et renginde ve foliküllü bir görünümündedir (şekil 1). Tiroid bezi şekil, ağırlık bakımından değişiklikler gösterebilir. Erişkin bir insanda normalde yaklaşık 30 gram ağırlığındadır. Lobların uzunluğu 5 cm, genişliği 3 cm ve kalınlığıda 2-3 cm'dir (7).

Arterleri: Tiroid bezi iki çift ana arterden kan alır. 4-6 ml/g/dakika kan akımına sahip olup, sağ lob sol lobdan daha fazla damarlıdır.

A. tiroidea superior: A. karotis eksterna'nın dalıdır. Aşağı ve anterior yönde ilerleyerek, üst kutuptan organa girer. Tiroid loblarının apeksinde tiroid bezini besleyen anterior ve posterior terminal dallara ayrılır (8).

A. tiroidea inferior: Subklavian arterden çıkan tiroservikal trunkusun dalı olup, %15 oranında direkt olarak subklavian arterden çıkar ve karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroid bezine girer. A. tiroidea ima doğrudan aorttan ya da insanların %1-4'ünde brakioyosefalik arterden (innominant) köken alır ve

istmusa girer ya da eksik olan bir inferior tiroid arterin yerini alır (1). %86 oranında her iki paratiroid beze ya da sadece alt paratiroid beze son arter olarak giden, ince bir paratiroid arter dalı verir. Tiroid bezi arterlerinin hepsi birbirleriyle anastomoz yaparlar.



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

A. tiroidea ima: Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. Bir adettir ve her zaman aynı nitelikte değildir. Hastaların %1-4'ünde, en sık trunkus brakiosefalikus, sağ karotis komunis ya da aortik arkten direkt olarak kaynaklanır. Nadiren, internal torasik arterden gelir. Trakeayı ön tarafından geçtikten sonra, genellikle istmusun alt kısmından ya da daha az sıklıkla sağ lobun alt kutbundan tiroid bezine girer. Trakeanın önündeki pozisyonu itibarıyla, trakeostomi işlemi sırasında büyük önemi vardır.

Venleri: Tiroid bezinin venöz drenajı; superior, media ve inferior tiroid venleri oluşturmak üzere birleşen birden çok, küçük, bezin içinde ve yüzeyinde pleksus oluşturan yüzey venleri aracılığıyla gerçekleşir. Superior ve media tiroid venleri internal juguler vene dökülürken, inferior tiroid venleri

brakiosefalik venlere dökülürler.

Lenfatikleri: Tiroid bezi yaygın bir lenfatik ağa sahiptir. İntraglandüler lenfatik damarlar hem istmus yoluyla tiroid loblarına bağlanır, hem de peritiroidal yapılara ve lenf nodlarına drene olurlar. Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür. Lenf doğrudan doğruya duktus torasikus ve sağ duktus lenfatikusa dökülür (9).

Sinirleri: Tiroid bezi, superior ve medial servikal gangliyondan gelen postganglionik sempatik lifler ile N. vagustan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir. Bu sinirler aktif bir vazomotor sistemin düzenlenmesini sağlar. Uzun süre sinirlerin bez parankimasına etkisi olmadığı iddia edilmekle birlikte, in-vitro deneyler gerek sempatik gerekse parasempatik nörotransmitterlerin hem iyot metabolizmasını hem de intermediyer metabolizmayı değiştirdiğini göstermiştir. Bu durumda sinir aktivitesi, bez aktivitesine doğrudan doğruya etkilidir. Rekürren laringeal sinirler larinksin krikotiroid kasları dışındaki tüm intrinsik kaslarını innerve eder. Sağ rekürren sinir, vagus sağ subklavian arterin önünden geçerken vagustan ayrılır, sağ subklavian arterin çevresini arkadan öne doğru dolanarak sağ ana karotid arterin arkasından trakeoözofageal oluğun içinden veya yakınından yukarı doğru yükselir. Tiroid bezinin sağ lobunun arkasından geçip, krikotiroid eklem ve tiroid kıkırdağın inferior boynuzunun arasından larinkse girer. Sol rekürren sinir de vagustan bu sinirin arkus aortayı sol subklavian arterin çıktığı yerin hemen distalinden çaprazladığı noktadan ayrılır. Ligamentum arteriozum ve aortanın çevresini turladıktan sonra yukarı doğru yükselir. Bir rekürren laringeal sinirin zedelenmesi aynı taraftaki ses tellerinde paraliziyeye neden olur. Ses teli paramedian pozisyonda kalırsa normal ancak güçsüz bir ses, abdüksiyon pozisyonunda kalırsa boğuk ses ve inefektif öksürük ile sonuçlanır. İki taraflı rekürren laringeal sinir hasarı acil trakeostomi gerektiren hava yolu obstrüksiyonuna ya da ses kaybına neden olur (10).

Superior laringeal sinir, n. vagus'tan kafatasındaki juguler foramenin hemen dışında, duyusal ganglionun hemen altındaki bir noktadan ayrılır. Superior laringeal sinirin internal dalı supraglottik larinksin duyusal siniridir ve zedelenmesi aspirasyonla sonuçlanır. Eksternal dalı (Amelita gala curci) ise krikotiroid kasını innerve eder. Sinirin zedelenmesi aynı taraftaki ses tellerinin gerilememesine ve dolayısıyla tiz notalara ulaşmada zorluk ve uzun süreli konuşmalarda seste yorgunluğa yol açar (10).

2. Tiroid Kanseri

2.1. Tiroid Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Endokrin maligniteler içinde en çok görülen malignite tiroid kanseridir; ancak malignite, tiroidin diğer sık rastlanan patolojileriyle karşılaştırıldığında oldukça az görülmektedirler. Toplumda görülme sıklığı %4 olup, her geçen yıl sıklığı biraz daha artmaktadır. 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde görülen tüm yeni kanser vakalarının %1,18'i tiroid kanserleridir (11). 2030 yılında ABD'de tiroid kanserlerinin kolorektal kanserin yerini alarak dördüncü en sık tanı konulan kanser olması beklenmektedir (12). Türkiye' de kadınlarda memeden sonra ikinci sıklıkta görülür ve kadınlarda erkeklere göre dört kat sıklıktır. En sık 30-70 yaş arasında görülmektedir. Kadınlardaki malignitelerin %1,5'inden, erkeklerde ise %0,5'inden sorumludur (11,12). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye'de kadın ve erkekte tiroid kanser insidansını 2016 yılı için erkeklerde 6,2/100.000, kadınlarda 22,9/100.000 olarak vermiştir (13).

50 yaş üstü insanların %50'sinde tiroid nodülü saptandığı bildirilmiştir. Çoğunlukla benign olmakla birlikte nodüllerin %7-15'inde malignite riski mevcuttur. Son yıllarda USG'nin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak insidental tiroid nodüllerinin sıklığı artmıştır. Tiroid kanseri insidansı artmasına rağmen mortalite azalmıştır. Bunun nedeninin iyot eksikliğinde belirgin azalma, erken tanı ve cerrahi ve/veya I131 ile efektif tedavi yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (14).

Tiroid nodüllerinde malignite kriterleri aşağıdaki gibidir (10);

1. Erken veya ileri yaş (<20 ve >60),
2. Aile öyküsü,
3. Erkek hasta,
4. Çocukluk çağında baş boyun bölgesine uygulanan radyasyon,
5. >3 cm olan soliter nodüller,
6. Kitlede hızlı büyüme ve ağrı,
7. Coğrafi dağılım (iyot eksikliği olan bölgeler),
8. Beraberinde olan ses kısıklığı, kilo kaybı,
9. Boyunda ayrı bir kitle ve lenf nodu varlığı.

Tiroid kanserleri her yaş grubunda görülmekle beraber papiller tiroid kanseri (en sık 25-40 yaş arası, foliküler tiroid kanser 35-50 yaş arası ve anaplastik karsinom ise 60 yaş üstü görülmektedir (10). Kadınlarda erkeklere oranla üç kat sık görülür. Bu durum etiyolojiye yönelik menstural siklus, menapoz gibi çeşitli hormonal nedenlerin araştırılmasına neden olmuş, fakat herhangi bir neden ortaya konulamamıştır (15).

Histolojik alt tipine göre tiroid kanserleri papiller (%80,2); foliküler (%11,4); hurtle hücreli (%3,1); medüller (%3,5) ve anaplastik (%1,7) olarak gruplandırılırlar (16). Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller ve foliküler ana gruplarında sınıflandırılır ve diferansiye tiroid karsinomları(DTK) olarak adlandırılır. Bu grup tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur. Papiler tiroid kanseri oldukça yavaş gelişen, daha sık genç erişkinde rastlanan ve en sık görülen DTK'dır. Prognozu en iyi olan tiptir. Radyasyon ve radyoterapi öyküsü sonrası görülme sıklığı artmaktadır. Daha çok lenfojen yolla yayılırlar. 10 yıllık sağ kalım oranları %85'in üzerindedir. Kendi içerisinde kötü prognozlu olabilecek histolojik varyantları mevcuttur (17). Yavaş seyirli ve ileri yaşlarda ortaya çıkma eğiliminde olan foliküler tiroid kanser, tiroid karsinomlarının %15'ini oluşturmaktadır. 50 yaş üstü kadınlarda ve endemik guatr olan iyot eksikliği sık görülen bölgelerde sık rastlanır. Daha çok büyük nodüllerden gelişip hematogen metastaz eğilimi vardır. Tanı anında uzak metastaz varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, damar ve/veya kapsül invazyonu, yüksek grade, multifokal lezyon ve invazyon kötü prognostik faktörlerdir. Bu hastaların %80'inin düşük risk grubunda olması nedeniyle 10

yıllık yaşam beklentisi %90'lardadır. Kötü prognostik faktör varlığı bu oranı düşürmektedir (14,18,19).

Tiroidin kalsitonin salgılayan (parafoliküler) C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Medüller tiroid kanseri %65-75 oranında sporadiktir. Hastaların %20-25'inde rastlanan medüller tiroid kanseri ise, otozomal dominant geçişli MEN sendromlarına işaret edebilmektedir. Bu tablodan sorumlu olan faktör, RET protoonkogeninde "germ-line" aktive edici mutasyonlardır. Fakat sporadik olguların %6-7'sinin herediter hastalığa işaret eden "germline" RET mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir. Tanı anında ele gelen tümör var ise kalsitonin genelde >500-1.000 pg/mL ölçülmektedir. Karsinoembriyonik antijen (CEA), medüller kanser için spesifik bir belirteç değildir. Tiroidektomi sonrası hastanın izleminde ve hastalığın progresyonunda kullanılabilir. Sigara kullanımında, benign akciğer hastalıklarında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde serum CEA düzeyleri artabilmektedir (12).

Anaplastik tiroid karsinomu, en saldırgan seyre sahip tiroid kanseridir. Seyrek rastlanır; fakat tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından sorumludur. Tiroid bezinde kısa süre içinde hızlı büyüyen kitle klinik başvuru sebebidir. Prognozu oldukça kötüdür. Tanı sonrasında median sağ kalım oranı 4-12 ay olarak bildirilmiştir (15).

Tiroidin lenfoma gibi seyrek olarak görülen kanserleri de vardır. Tiroid lenfoması tiroid kanserlerinin %2-4'ünü ve ektranodal non-Hodgkin lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır. Tiroidin skuamöz hücreli karsinomu ise %1'den az görülür (10).

DTK'da kalıtsallık için yapılan çalışmalarda tiroid kanserli kişinin birinci derece akrabalarında %3-10 oranında DTK gelişme riski gösterilmiştir (20). Ayrıca Cowden, Familial Adenomatous Polyposis (Ailesel Adenomatöz Polipozis) (FAP) ve Carney kompleksinin kalıtsal tümör sendromlarıyla da birlikteliği vardır (20).

Pek çok malign tümörde son yıllarda onkogenlerin kanser oluşumundaki etkileri gösterildiği gibi papiller, foliküler ve medüller tiroid karsinomlarında da onkogen ve tümör supresyon gen gibi genetik faktörlerin etkisi gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde lenf nodu metastazı RAS onkogeni ve p21 varlığı ile

ilişkili gösterilirken, gsp onkogeni varlığı ise uzak metastaz ile ilgili bulunmuştur. Papiller tiroid kanserinde kromozom 10 da RET/PTC1 ve PTC3 yeniden düzenlemesi saptansa da, RET germ line ve somatik mutasyonu en iyi medüller tiroid kanserde tespit edilmektedir. RET/PTC mutasyonu özellikle radyasyon maruziyeti olan genç hastalarda rastlanır. MEN 2A ve MEN 2B ile birlikte görülen medüller tiroid kanserlerinde RET protoonkogenlerinde nokta mutasyonlar %70 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca tiroid kanserlerinin %55' inde Retinoblastom (Rb) alellerinde mutasyon saptanmıştır. Myc ve p53 gen mutasyonu saptanması ise kötü prognoz olarak tespit edilmiştir (20).

2.2. Tiroid Kanseri Tipleri

Tiroid kanserleri primer kanserler ve sekonder kanserler olarak iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Primer kanserler ise epitelyal ve nonepitelyal kanserler olarak iki ana başlığa ayrılır. En son sınıflandırma 2017 yılında WHO (World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılmıştır (21).

2.3. Anamnez ve Fizik Muayene

Boyunda şişlik, disfaji, dispne, ses kısıklığı, halsizlik, iştahsızlık, çarpıntı ve kilo kaybı gibi şikayetler ile hastalar başvurabilir.

Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü olan, ailede tiroid kanseri öyküsü, TSH supresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroid hastalığı varlığı, Gardner sendromu, FAP, Carney kompleksi, Cowden hastalığı, son zamanlarda hızlı büyüme gösteren nodül bulunan, 20 yaştan genç ve 60 yaştan ileri kişilerde tespit edilen nodüler guatr varlığında tiroid kanseri olasılığı daha ciddi olarak düşünülmelidir (22).

Fizik muayenede saptanan fikse ve sert nodül malignite düşündürür (23). Aynı zamanda hastalara, özellikle boyun zonları için lenf nodu muayenesi de yapılmalıdır.

Tablo 1: Tiroid Kanserleri Sınıflaması (DSÖ) (21)

Primer Kanserler		Sekonder Kanserler
Epitelyal Kanserler -Papiller kanser -Foliküler kanser -Az diferansiye kanser -İndiferansiye (anaplastik) kanser -Medüller kanser -Hurthle (onkositik) hücreli kanser -Medüller-foliküler mikst kanser -Squamöz hücreli kanser -Mukoepidermoid kanser -Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid kanser -Müsinöz kanser -Tiroid adenomu ve benzer tümörler -Foliküler adenom -Mikro/makro/normo foliküler -Taşlı yüzük hücreli -Berrak hücreli -Lipoadenom -Atipik adenom -Hyalinize Trabeküler adenom	Non Epitelyal Kanserler -Teratom -Primer lenfoma ve plasmositom -Ektopik timoma -Angiosarkom -Düz kas kanserleri -Periferik sınır kılıfı kanserleri -Paraganglioma -Soliter fibröz kanser -Foliküler dentritik hücreli kanser -Langerhans hücreli histiyositozis	Metastatik kanserler

2.4. USG

Tüm tiroid nodülleri USG ile değerlendirilmelidir. Nodüllerin büyük bir çoğunluğu benign olmasına rağmen, USG ile hedeflenen, saptanan nodülün malign veya benign olduğunu öngörmek, ince iğne aspirasyon ve biyopsi

(İİAB) ve cerrahi ihtiyacını değerlendirmektir (Tablo 2). Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi (TI-RADS) /Bethesda 2017, tiroid nodüllerinin standartlaştırılmış risk sınıflaması için asgari ortak veri sağlamak üzere geliştirilmiştir (24, 27) (Tablo 3- Tablo 4).

Tablo 2: Tiroid nodüllerinin sonografik özelliklerine göre malign ve benign olma kriterleri (12)

Malignite kriterleri	Benign olma kriterleri
Hipoekoik veya belirgin hipoeoik olması	Saf kistik nodül
Mikrokalsifikasyon Kesikli lineer kenar kalsifikasyonları	Hiperekoik olması
Düzensiz sınırlar	Halosu ve düzenli sınırları olması
Yükseklik>genişlik (genişliğinden uzun)	Süngerimsi nodül
Artmış nodül içi kanama (tip III)	Bozulmamış yumurta kabuğu kalsifikasyonu
Boyun önü kasların invazyonu	Kanlanma olmaması ya da periferik olması
Halo olmaması ya da halonun yer yer kesilmesi	Nodül boyutlarında belirgin küçülme
Patolojik servikal lenf nodları olması	Multipli iç içe geçmiş nodüller
	Normal reaktif lenf nodülleri

2.5. Sintigrafi

Tiroid dokusunun RAİ tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde iyot131, iyot123 ya da 99m Teknesyum kullanılır. Tiroid kanseri tanısı sintigrafik olarak konamaz. Sadece tiroid nodüllerinin radyoaktif maddeyi alım(uptake) paterni sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise saptanabilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid

nodül, foliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Yapılan pek çok çalışmada tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ila %8'inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1'in altında olduğu bildirilmektedir (24).

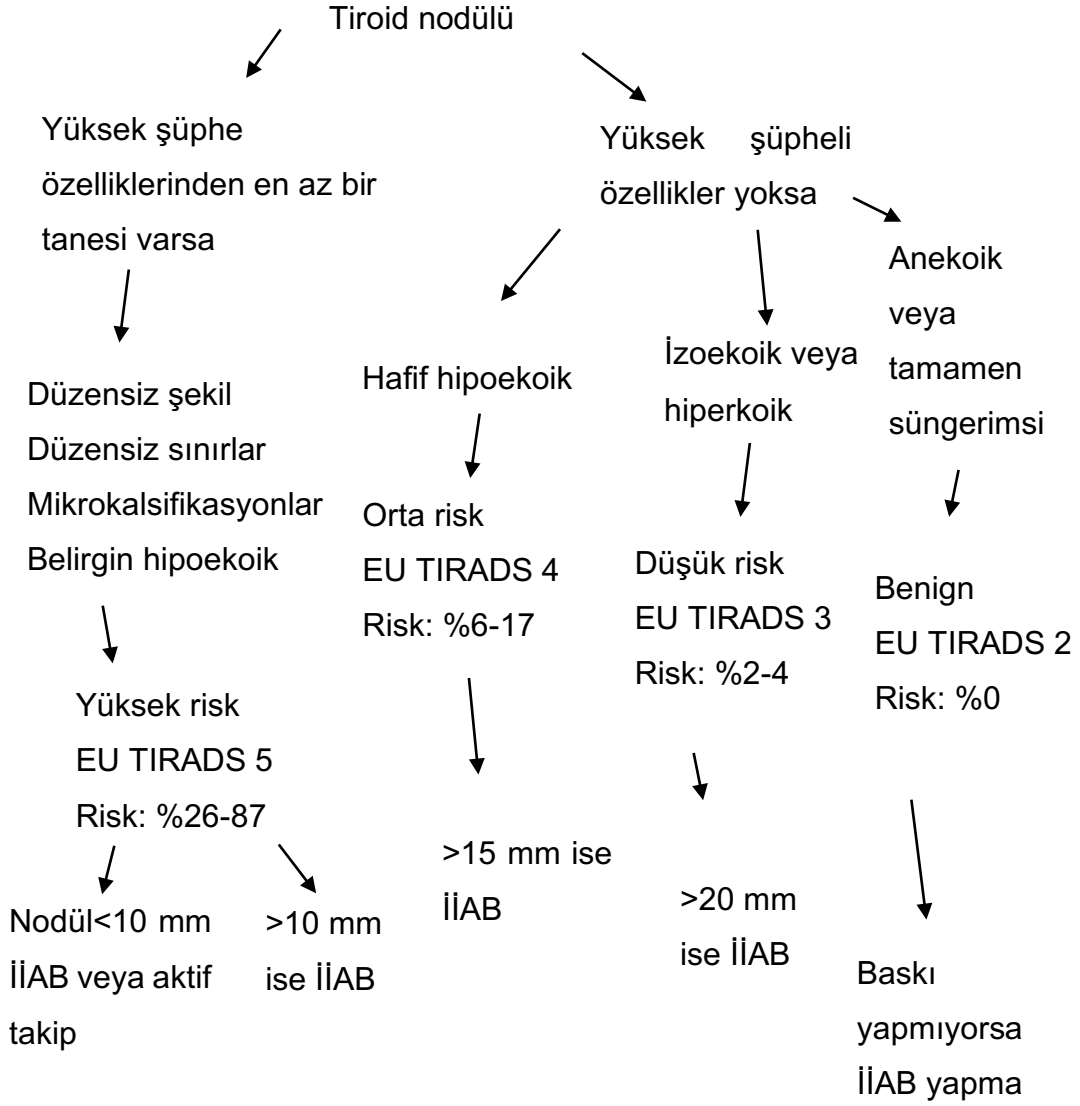
Tablo 3: EU-TIRAD Sınıflandırması (12)

	Sonografik patern	USG Özellikleri
EU-TIRAD 1	Normal	Nodül yok
EU-TIRAD 2	Benign	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül
EU-TIRAD 3	Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı, izoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRAD 4	Orta risk	Oval, düzgün sınırlı, hipoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRAD 5	Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: -Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar -Belirgin hipoekojenite (ve solid)

2.6. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Boyun USG eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olup, minimal invaziv, güvenli ve ayaktan hastalara uygulanabilen bir yöntemdir.

Esas hedef tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB ile alınan örnek; malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir. İİAB ile cerrahiye giden hasta sayısı %35-75 arasında azalmış, cerrahi ile saptanan kanser sayısı 2-3 kat artmış, tiroid nodülü tanı, takip ve tedavi masrafları azaltmıştır (25).



Şekil 2: EU- TIRAD sistemine göre ETA' nın İİAB önerileri (26)

ETA, US özelliklerine göre belirlenen EU TIRAD risk sistemine göre hastalara İİAB önermektedir (Şekil 2). Papiller tiroid kanseri tanılı hastaların ortalama %20-30' unda tanı anında mikroskopik veya klinik servikal lenf nodu metastazı vardır. Bu yüzden operasyondan önce tüm hastalarda metastatik servikal lenf nodlarını araştırmak için detaylı boyun USG özellikle yapılmalıdır. Lenf nodu tutulumunu operasyon öncesi belirlemek, uygulanacak cerrahinin sınırlarını çizmede önemlidir. Cerrahi şeklini değiştirecekse sonografik olarak şüpheli lenf nodları varlığında İİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkamalar yapılmalıdır. İİAB materyalinde Tg ölçümü, dolaşımda anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikoru pozitif olan hastalarda da kıymetlidir. Fakat tüm hastalarda

preoperatif rutin serum Tg ölçümü tartışmalıdır (12).

Anaplastik karsinom için İİAB tanıda yardımcı olamayabilir ve açık biyopsi önerilmektedir (12).

Tablo 4: Tiroid histopatolojisini bildirmek için 2017 Bethesda sistemi (27)

Teşhis kategorisi	Açıklama	Malignite riski (%)
1	Teşhis edici olmayan veya yetersiz	1-4
2	Benign	0-3
3	Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15
4	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli	15-30
5	Malignite şüphesi	60-75
6	Malign	97-99

2.7 Tiroid Kanserlerinde Evreleme

AJCC (American Joint Committee on Cancer-Amerikan Ortak Kanser Komitesi) ve UICC (Union International Control Cancer- Uluslararası Kanserle Savaş Birliği) tarafından yapılan TNM (tümör, lenf nodu ve metastaz) sınıflaması ve evrelemesi Tablo 5'te gösterilmiştir (29).

2.8. DTK'larda Prognostik Faktörler

2.8.1. Yaş

Yaş en önemli prognostik faktördür. Yaş <45 yıl olanlar, ≥45 yıl olanlara göre belirgin olarak daha iyi prognoza sahiptirler. Yaşa göre evrelemesi olan tek kanser tiroid kanseridir.

AJCC ve UICC evrelemeleri bunlardan birkaçıdır. Yaş <55 yıl olanlarda evre 3 ve 4 yoktur, bu hastaların uzak metastazları olsa da prognozları çok iyidir (29). Genç hastalarda tümörün I-131 tutmasının daha iyi olması

nedeniyle gençlerde tedavi cevabı daha iyidir (13). Yaşlı hastalarda kanser daha agresif olma eğilimindedir. Genellikle tanı sırasında uzak metastaz vardır (29).

2.8.2. Cinsiyet

Erkeklerde rekürrens ve mortalite, kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite kadınların iki katı olarak bulunmuş ve cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (13). Cinsiyete göre yaşın prognostik önemi daha fazladır (29).

2.8.3. Tümör Çapı ve Multifokalite (Çok Odaklılık)

Papiller tiroid kanserinde mortalite ve nüks oranı tümör çapı arttıkça artmaktadır (29). 30 yıllık kansere spesifik mortalite; çapı 1,5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %7 iken; altındaki tümörlerde %0,4 bulunmuştur. (30). Multifokal, lenf nodu metastazlı, kapsülsüz, stromada skleroz içeren ve foliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur. Ayrıca multifokal tümörlerde anlamlı derecede daha fazla lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite multifokal tümörlerde anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (31).

2.8.4. Tiroid Dışı İnvazyon

Ekstratiroidal invazyon varlığı prognozu oldukça kötü etkiler. Ekstratiroidal invazyon lokal nüks ve uzak metastaz risklerini arttırdığı gibi mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (30). Ekstratiroidal yayılımı olanlarda lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz insidansı daha yüksektir (32). Sadece tiroid kapsül invazyonu çevre yumuşak dokuya invazyon olmasa bile benzer prognoza sahiptir (25).

Tablo 5: AJCC UICC Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının sınıflaması ve evrelemesi; 8. Baskı (29)

Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodu (N)
TX Primer tümör değerlendirilememiş T0 Primer tümöre ait bulgu yok T1 Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı T1a Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 cm ve tiroide sınırlı T1b Tümörün en büyük boyutu >1 cm ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı T2 Tümörün en büyük boyutu >2 cm ≤ 4 cm ve tiroide sınırlı T3 Tümörün en büyük boyutu >4 cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var T3a Tümör >4 cm ve tiroide sınırlı T3b Tümör herhangi bir boyutta strap kaslara invazyon T4 Strap kaslarını aşarak ekstratiroidal invazyon T4a Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özafagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş T4b Tümör herhangi bir çapta prevertebral fasya veya karotik arter veya mediastinal damarları invaze etmiş	NX Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var N1a Level VI veya VII (Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian lenf nodu) lenf nodlarına metastaz N1b Unilateral veya bilateral servikal ya da kontralateral boyun lenf nodu (level I, II, III, IV, or V) ya da retrofaringeal lenf nodu metastazı
	Uzak Metastaz (M)
	M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var
55 yaş altı	
Evre 1: Herhangi bir T ve N, M0	Evre 2: Herhangi bir T ve N, M1
55 yaş üzeri	
Evre 1: T1a, N0, M0 T1b, N0, M0 T2, N0, M0	Evre 3: T4a, Herhangi bir N, M0
Evre 2: T1, N1, M0 T3, N0, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0	Evre 4A: T4b, Herhangi bir N, M0 Evre 4B: Herhangi bir T ve N, M1

2.8.5. Kan Damar İnvazyonu

Papiller tiroid kanserinde hava yoluna, boyundaki büyük damarlara, lenf, sinir yapılarına invazyon olması ve uzak metastaz ölüm riskini artırmaktadır (30).

Foliküler karsinomlar ise invazyonun derecesine göre minimal invaziv (enkapsüle) ve yaygın invaziv olarak iki gruba ayrılmıştır. Minimal invaziv foliküler kanserde tam kat olmayan bir kapsül invazyonu ve/veya damar invazyonu vardır; ancak fokaldır. Yaygın invaziv formunda ise yaygın bir şekilde kapsülün tam kat invazyonu ile birlikte damar invazyonu da vardır. Yaygın invaziv formunda sıklıkla tanı anında uzak metastaz vardır (33).

2.8.6. Lenf Nodu Metastazı

Bilateral lenf nodu metastazı, mediastinal lenf nodu metastazı ve lenf nodu kapsülünü aşıp çevre dokuya invazyon olması kanser ile ilişkili mortalitenin artmış olduğuna işaret etmektedir (13). Genel olarak çalışmalar servikal lenf nodu metastazı ile kötü prognoz arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (34).

2.8.7. Uzak Metastaz

Papiller tiroid kanserinde hematojen yayılım nadir görülür ve hastalığın geç dönemlerinde görülmesine rağmen en sık ölüm nedeni hematojen yayılımla ortaya çıkan uzak metastazdır. Tiroid kanserine bağlı ölüm nedenleri araştırılan bir çalışmada ölümlerin %43'ünde neden akciğer metastazı nedeniyle gelişen solunum yetersizliği olarak bulunmuştur (35). Papiller tiroid kanserinde tanı sırasında %3-5 uzak metastaz saptanır. Akciğer ve kemik en sık metastaz yaptığı organlardır (13). Papiller tiroid kanserinde da uzak metastaz kuvvetli bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Pulmoner metastazın sürvisi pek çok seride kemik ve santral sinir sistemi metastazlarına oranla daha fazla bulunmuştur (35). Foliküler kanserlerin papiller kanserlere göre uzak metastaz yapma ihtimali daha fazladır. Uzak metastaz görülme oranı %5-23 arasında ve en sık akciğer ve kemiğe metastaz görülmektedir. Hurthle hücreli karsinom da foliküler kansere benzer ancak daha agresif seyreder (12).

2.8.8. Histolojik Alt Tip

Papiller tiroid kanseri için yüksek silendirik hücreli, prizmatik hücreli, "hobnail" hücreli alt tipler, foliküler kanser için ise yaygın invazif form (yaygın vasküler, kapsüler ve/veya ekstra tiroidal invazyon olması) ve az diferansiye karsinom kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır. Enkapsüle non-invazif foliküler varyant papiller karsinomu (eFVPTK) ile minimal invazif foliküler karsinom iyi prognozlu olarak tanımlanmıştır (12).

2.9. Diferansiye Olmayan Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler

2.9.1. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanserinde prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; tanı sırasında ileri yaş, büyük primer tümör, çok yüksek KT düzeyleri, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığıdır. T4 tümörlerde santral ve servikal lenf nodu metastazı sıklığı artarken (%86-93), T1 evrede lenf nodu metastazları nadir görülür. Palpabl tiroid nodülü ile prezente olan medüller kanserlerin %70'inde servikal metastaz, %10'unda ise uzak organ metastazları tespit edilmektedir. UICC ve AJCC'e göre, medüller kanserde patolojik tümör-lenf nodu-metastaz (pTNM) evrelemesi; tümör çapı, ekstratiroidal yayılım olup olmaması, lokal ya da bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz varlığına göre yapılmalıdır (12).

2.9.2. Anaplastik Tiroid Kanseri

Hastalar genellikle 60 yaş üstündedir. Boyunda hızlı büyüyen kitle ve çevre yapılara lokal invazyon şikayetleri ile başvururlar. Seste kabalaşma, stridor ve ilerleyen disfaji görülür. Bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır ve akciğer metastazları tanı anında hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Anaplastik kanserin iyi diferansiye tümörlerin dediferansiyasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir, Agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür. AJCC, tüm anaplastik tümörleri boyuta bakmaksızın Evre IV hastalık olarak sınıflandırır (12).

2.10. Tiroid Kanserinde Tedavi

Tiroid kanserinde temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi, TTx veya totale yakın tiroidektomi/lobektomi olarak uygulanır. Ayrıca lenf nodu varlığında lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Cerrahi sonrasında seçilmiş hastalara RAİ uygulanır ve tiroid stimülan hormon (TSH) baskılayıcı tiroid hormonu replasmanı yapılır. Tedavi rutininde kemoterapi ve radyoterapinin yeri yoktur. Ancak bazı olgularda palyatif olarak uygulanabilir (14).

2.10.1 Tiroid Cerrahisi

Tiroid cerrahisi büyüklüğü primer tümörün büyüklüğüne ve lenf nodu metastazı durumuna göre değişir. ATA 2015 kılavuzuna göre papiller tiroid kanseri hastalarında cerrahi tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir (34).

A. Tümör boyutu >4 cm olan, büyük ekstratiroidal yayılımı olan (T4), lenf nodlarına aşikar metastazı olan (N1) veya uzak metastazı olan (M1) hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak herhangi bir kontrendike durum yoksa, TTx veya totale yakın tiroidektomi önerilir (34).

B. Tümör boyutu >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal yayılımı olmayan, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç tedavi olarak TTx veya totale yakın tiroidektomi olabileceği gibi lobektomi de olabilir (34).

C. Tümör boyutu <1 cm, ekstratiroidal yayılımı ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak lobektomi önerilir. Ancak bu durumda karşı lobun çıkarılması için açık bir endikasyon, daha önce baş boyuna radyasyon öyküsü, ailesel tiroid kanseri öyküsü olmamalıdır (34).

Hangi vakalara profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılma gerekliliği ise hala tartışma konusudur. T1 ve T2 tümörlerinde de az da olsa santral lenf nodu metastazı olma ihtimali vardır. Morbitideye olumsuz etkisi olmayacak ise deneyimli cerrah tarafından (yıllık 100 vakadan fazla tiroidektomi yapan) TTx ile birlikte SLND de uygulanabilir (12).

Lenf nodu metastazı saptanmayan T3 ve T4 tümörlerde veya lateral lenf nodu metastazı olan herhangi bir boyuttaki tümörde, santral bölgede lenf nodu olsun olmasın SLND yapılmalıdır (12).

Meduller tiroid kanserinde ise, ATA 2015 kılavuzuna göre preoperatif sonografik değerlendirmede, boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda TTx önerilmektedir (34).

Lateral kompartman diseksiyonu bazal KT değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara TTx ile beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır. Bazal KT değeri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir (34).

Anaplastik kanserli hastaların çoğunda da cerrahi tedavi havayolu açıklığını sağlamak amaçlı yapılır. Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan nadir seçilmiş olgularda agresif cerrahi düşünülebilir (12).

2.10.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi

RAİ tedavisi DTK için, TTx sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu, adjuvan (nüksü/ mortaliteyi azaltmak için) tedavi ve persistan hastalığın tedavisi için uygulanmaktadır (12). Cerrahi sonrası dört ile altıncı haftadan itibaren verilebilir. Tedavi öncesinde TSH düzeyini 30 mU/mL üzerine getirmek gerekir. RAİ tedavisinden 5-8 gün sonra ise tüm vücut iyot taraması (TVIT) yapılmalıdır (12).

Postoperatif kimlere RAİ tedavisi verileceğinin kararı vakanın ATA risk sınıflaması yapıldıktan sonra alınmaktadır (34-Tablo 6). Düşük risk grubundaki hastalara rutin RAİ tedavisi önerilmez. Ancak hastanın ve tümör dokusunun özelliklerine bağlı olarak verilecekse de düşük doz (30 mCi) önerilmektedir (12). Orta risk grubunda RAİ tedavisi uygulanabilir. Bakiye doku ablasyonu için 30 mCi, adjuvan tedavi amacıyla ise 150 mCi'ye kadar RAİ verilebilir (37). Yüksek risk grubu hastalarında ise adjuvan tedavi olarak 150 mCi'ye kadar RAİ verilebilir. Yaygın vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, yaygın lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığında ise 150-200 mCi dozlar seçilmelidir (34).

RAİ tedavisi gebelik ve emzirme durumlarında kontraendikedir. Klinik duruma bağlı olarak, RAİ tedavisi emziren kadınlar için en az 3 ay süreyle emzirmeyi bırakana kadar ertelenebilir ve RAİ aldıktan sonra 6-12 ay boyunca da gebelikten kaçınılması önerilir (34)

Tablo 6: DTK'nın risk sınıflaması (12)

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan papiller kanser vakaları)
Lokal veya uzak metastaz yok
Tüm makroskobik tümör rezeke edilmiş
Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
Eğer I-131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I-131 tüm vücut tarama (TVİT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok
Vasküler invazyon yok
Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz , İntratiroidal eFVPTK
Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri
İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF V600E mutasyonlu olanlar dahil
Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan papiller kanser vakaları)
Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması
RAI tedavi sonrası ilk TVİT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
Agresif histopatolojik alt tiplerde olması, Vasküler invazyonu olan papiller kanser
Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan en büyük lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm
Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstatiroidal uzanım var
Yüksek Riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan papiller kanser vakaları)
Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu
İnkomplet tümör rezeksiyonu
Uzak metastaz (M1)
Uzak metastaz düşündürülen postoretaif ciddi serum Tg yüksekliği
En büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) foliküler tiroid kanseri

2.11. Tedavi Yanıtının Deęerlendirmesi

Tedavi yanıtının erken dönem değerlendirmesinde LT4 tedavisi altında TSH ölçümü, serum Tg ve anti-Tg ölçümleri, boyun US ve fizik muayene kullanılır. Takiplerde lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, uyarılmış Tg ve/veya TVİT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerine (Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), pozisyon emisyon tomografisi (FDG-PET/BT) başvurulur. Takip zamanı olarak RAİ sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3-6. aylarda boyun US değerlendirmesi önerilmektedir. Orta, yüksek riskli hastalarda ek olarak 3-6. aylarda boyun US, Tg, anti-Tg ölçümlerine 9-12. aylarda rhTSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak yapılan Tg stimülasyonunun da eklenmesi önerilir. Takiplerde başlangıçtaki anti-Tg'nin düşmemesi ya da yeni saptanan anti-Tg yükselmesi durumunda nüks düşünölmelidir (12, 34).

Anti-Tg antikorları negatif olanlarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/ml olması tam ablasyondur. Stimüle Tg seviyeleri 1-10 ng/ml arasında olan, TVİT'de tutulumu olmayan, boyun US normal olan hastalar Tg düzeyleri ile takip edilebilir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalıdır, stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık için uyarıcıdır. Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TVİT'de tutulum olmayanlarda FDG-PET/BT kullanılabilir (12, 34).

Papiiler tiroid kanseri hastalarının uzun dönem takiplerinde de erken dönemdeki parametreler kullanılır. Düşük ve orta riskli grup tam remisyonda ise TSH düzeyinin 0,5-2 mU/L arasında olması önerilir. Yüksek riskli hastalar remisyonda ise TSH düzeylerinin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/L düzeylerinde olması önerilmektedir. Boyun US'de şüpheli lenf nodlarından biyopsi almak ve aspirattan Tg yıkaması yapmak lenf nodu metastazını saptamada en değerli yöntemdir. Orta ile yüksek riskli hastalarda; tedaviye cevabın biyokimyasal, yapısal yetersiz veya indetermine olması durumunda Tg düzeylerinin en az 6-12 ayda bir ölçölmesi önerilmektedir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda TSH <0,1 mU/L, biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/L, indetermine cevabı olan hastalarda ise TSH 0,5-2 mU/L olması önerilmektedir (12).

2.12. Tiroid Kanserinde Uzak Metastaz ve Tedavi Yaklaşımları

DTK'ların ortalama %10-15' i tanı anında veya daha sonra uzak metastazlarla başvururlar. Tiroid kanserinde surviyi belirleyen en önemli parametrelerden biri olan uzak metastaz gelişimi yaşam beklentisini neredeyse primer hastalara oranla yarı yarıya azaltır ve 10 yıllık survi %40 oranına düşer (35).

DTK hastasında uzak metastazlar primer tanı esnasında senkron olarak görülebilir. Sıklık sırasına göre uzak metastaz akciğer (%49), kemik (%25), kemik ve akciğer beraber (%15), santral sinir sistemi (%10), daha az oranda mediasten, beyin, sürrenal, cilt, yumuşak doku, karaciğere olabilir (35).

Tiroid kanseri metastazlarının tedavisi temel olarak RAI tedavisi, cerrahi rezeksiyon, sitotoksik kemoterapi, tiroksin supresyon tedavisi, eksternal beam radyasyon tedavisi ve yeni tedavi yöntemleri içinde yer alan moleküler hedeflere yönelik tedaviler olarak yer alır. Tiroidin tam veya tama yakın cerrahi tedavisi sonrası remnant ablasyonu ve iyot tutan metastaz için tedavi protokolünde RAI tedavisi günümüzde en seçkin tedavi olarak kabul görmektedir (35).

Çalışmamızın amacı farklı tiroid kanseri patolojisi olan hastalarda demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını karşılaştırmak ve sitolojik değerlendirmeyle patoloji uyumsuzluğu olan hastalarda bu bulguları analiz ederek uyumsuzluğu ortadan kaldırmak için kullanabileceğimiz olası parametreleri ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30 Mart 2020 tarih ve 2020-5/26 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 467 hastanın dosyası incelendi.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Ocak 2014-Nisan 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde izlenen ve patoloji sonuçları tiroid kanseri tipleri ile uyumlu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, komorbidite varlığı, sigara kullanımı alışkanlığı, başvuru semptomları, pre op USG özellikleri, İİAB özellikleri, patolojik özellikleri, pre op hormon, tümör belirteçleri ve biyokimyasal değerleri, RAİ, takip süresi, nüks, uzak metastaz durumu, tiroid hormon replasman dozları incelenmiştir.

3. İstatistik Yöntemi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri retrospektif olarak incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi, tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası

karşılaştırmalarında ise Pearson Ki-Kare, Yates Ki Kare ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli modellerle bağımlı ve bağımsız değişkenlere bakıldı. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 26.0 programında değerlendirildi. İstatiksel analizlerde tip 1 hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 467 tiroid kanseri hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiş ve patolojik tanılarına göre hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalık ilişkisi, başvuru semptomları, laboratuvar, görüntüleme, sitolojik ve patolojik özellikleri, cerrahi, RAI, nüks, uzak metastaz durumları karşılaştırılmıştır. Preoperatif İİAB sitolojisi ve cerrahi sonrası patolojisi uyumsuz hastalarda bu parametrelerden başvuru semptomları, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri alt grup analizi ile tekrar karşılaştırılmıştır.

Tablo-7 incelendiğinde tanı grupları arasında cinsiyet dağılımı ve ailede tiroid kanseri öyküsüne göre farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0,088$ ve $p>0,99$). Beden kitle indeksi ölçümleri ve sigara öyküsü de tanı grupları arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,504$ ve $p=0,066$). Tanı yaşı ise patolojik tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Tanı yaşı medyan değeri en yüksek Anaplastik kanserdedir (66). Tip1 diyabet ve Tip2 diyabet görülme oranlarının tanı grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,644$ ve $p=0,686$). Obezite ve Hipertansiyon görülme oranları da tanı grupları arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,480$ ve $p=0,632$). Hiperlipidemi ve ASKH görülme oranları da farklılık göstermemektedir ($p=0,301$ ve $p=0,104$). Hashimoto ve Toksik MNG görülme oranları da anlamlı şekilde farklılık göstermemektedir ($p=0,104$ ve $p=0,448$) Astım görülme oranları da farklılık göstermemektedir ($p=0,651$). Ek olarak malignite görülme oranları ve RT öyküsü de yine patolojik tanı ya göre oluşturulan gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,593$ ve $p=0,240$). Maligniteler içinde en sık görülen malignite Meme kanseridir (%57,10)

Tablo-7: Patolojik tanı grupları arasında demografik verilerin ve komorbid hastalıkların karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI					p-değeri
	Papiller Kanser (n=400)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=33)	Anaplastik Kanser (n=5)	Hurthle Hücreli Kanser(n=5)	
Cinsiyet						
<i>Kadın</i>	322(%80,5)	15(%62,50)	24(%72,70)	3(%60)	5(%100)	0,088 ^a
<i>Erkek</i>	78(%19,50)	9(%37,50)	9(%27,30)	2(%40)	0(%0)	
Ailede Tiroid Kanseri Öyküsü	13(%3,30)	0(%0)	1(%3)	0(%0)	0(%0)	>0,99 ^a
Tanı Yaşı(yıl)	47(15:81)	52,50(30:82)	44(23:67)	66(58:78)	60(58:84)	<0,001^b
BKI(kg/m²)	28,37(16,49:74)	30,11(20,2:40,4)	28,1(19:58)	29,8(29:31)	30(26:41)	0,504 ^b
Sistolik KB	127(70:208)	140(115:172)	120(103:178)	133(131:135)	149(134:170)	0,001
Diastolik KB	80(50:119)	81(67:108)	80(60:90)	77(75:78)	87(83:114)	0,337
Sigara Öyküsü	9(%2,30)	2(%8,30)	0(%0)	1(%20)	0(%0)	0,066 ^a
Tip 1 Diabetes Mellitus	6(%1,50)	1(%4,20)	1(%3)	0(%0)	0(%0)	0,380 ^a
Tip 2 Diabetes Mellitus	46(%11,50)	6(%25)	3(%9,10)	0(%0)	1(%20)	0,254 ^a
Obezite	113(%28,30)	9(%37,50)	8(%24,20)	0(%0)	2(%40)	0,480 ^a
HT	64(%16,50)	5(%20,80)	3(%9,10)	1(%20)	1(%20)	0,632 ^a
Hiperlipidemi	64(%16)	7(%29,20)	4(%12,10)	1(%20)	2(%40)	0,182 ^a
ASKH	14(%3,50)	0(%0)	0(%0)	1(%20)	0(%0)	0,301 ^a
Hashimoto Hastalığı	57(%14,30)	3(%12,50)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,104 ^a
Toksik MNG	34(%8,50)	1(%4,20)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,448
Astım	13(%3,30)	1(%4,20)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,651 ^a
Malignite	35(%89,70)	1(%2,60)	2(%5,10)	1(%2,60)	0(%0)	
<i>Meme Ca</i>	20(%57,10)	0(%0)	1(%2,55)	1(%2,60)	0	
<i>Endometrium Ca</i>	4(%11,40)	1(%2,60)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,593 ^a
<i>Over Ca</i>	2(%5,70)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<i>Diğer Maligniteler</i>	9(%25,70)	0(%0)	1(%2,55)	0(%0)	0(%0)	
RT Öyküsü	18(%4,50)	0(%0)	0(%0)	1(%20)	0(%0)	0,240 ^a

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

BKI: Beden kitle indeksi, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, MNG: Multinodüler Guatr, RT: Radyoterapi
Ca: Kanser KB: Kan basıncı a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b:Kruskal-Wallis H Testi

Başvuru semptomlarının dağılımı ve patolojik tanı grupları arasında karşılaştırılması tablo-8'de verilmiştir. Tanı grupları arasında halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve boyunda şişlik şikayetleri gözlenme oranına göre

anlamli farklilik olmadigi belirlenmistir (p=0,072, p>0,99, p=0,372, p=0,181). Patolojik tani gruplari arasinda yutma guclugu ve nefes darligi sikayetleri bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,001 ve p=0,017). Yutma guclugu sikayeti en yuksek oranda (%60) hurthle hucreli kanserde gorulmekteyken, nefes darligi sikayeti ise en yuksek (%60) anaplastik kanserde gorulmektedir.

Tablo-8: Başvuru semptomlarına göre tani gruplari arasinda yapilan karstilmalar

	PATOLOJİK TANI					p-değeri ^a
	Papiller Kanser (n=400)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=33)	Anaplastik Kanser (n=5)	Hurthle Hücreli Kanser (n=5)	
Halsizlik	14(%3,5)	1(%4,20)	5(%15,2)	0(%0)	0(%0)	0,072
İştahsızlık	1(%0,3)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	>0,99
Kilo kaybı	2(%0,5)	0(%0)	1	0(%0)	0(%0)	0,372
Boyunda şişlik	382(%95,8)	22(%91,7)	33(%100)	5(%100)	4(%8)	0,181
Yutma guclugu	85(%21,30)	11(%45,8)	14(%42,40)	2(%40)	3(%6)	0,001
Nefes darligi	71(%17,80)	8(%33,3)	9(%27,30)	3(%60)	2(%4)	0,017

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton Testi

USG sonuclarina gore tani gruplarini karstildigimizda nodul çapı ve nodul sayısına göre gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir (**p=0,001 ve p=0,027**). Median nodul çapı en yuksek anaplastik kanserdedir (42 mm). Median nodul sayısı ise en fazla hurthle hucreli kanserdedir (4 tane). Nodul yeri ve yapısına göre ise tani gruplari arasinda farklılık görülmektedir (p=0,434 ve p=0,156). Nodul yeri en fazla sag ve sol lob birlikte bulunandır (%47,30). Nodul yapısı da en fazla solid yapıda nodullerdir (%87,30). Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, hipoekoik halo, irregular kenar ve santral vaskularizasyon gorulme oranlari arasinda da tani gruplari arasinda anlamlı farklılık gorulmemektedir (p=0,206; p=0,490; p=0,134; p=0,528; p=0,805). Boyunda şüpheli lenf nodu varligi ve boyunda şüpheli lenf nodu yeri açısından ise tani gruplari arasinda anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,002 ve p=0,027). Boyunda şüpheli lenf nodu varligi en fazla meduller kanserdedir (%45). Total

olarak bakıldığında şüpheli lenf nodu yeri en fazla sağ zondur (%53,10). Medüller kanserde ise şüpheli lenf nodu yeri en fazla sol zondadır (%45,50). Boyunda şüpheli lenf nodu sayısına bakıldığında tanı grupları arasında farklılık görülmemektedir (p=0,713). Medyan olarak en fazla şüpheli lenf nodu sayısı(2) medüller kanserdedir.

Tablo-9: Patolojik tanı grupları arasında USG özelliklerinin karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI					p-değeri
	Papiller Kanser (n=354)	Foliküler Kanser (n=21)	Medüller Kanser (n=22)	Anaplastik Kanser (n=3)	Hurthle Hücreli Kanser (n=3)	
Nodül çapı(mm)	17(5:68)	32(8:62)	23,50(10:50)	42(16:47)	16(11,50:23)	0,001^b
Nodül sayısı	2(1:12)	2(1:5)	1(1:5)	1(1:3)	4(2:5)	0,027^b
Nodül yeri	171, Sağ ve sol lob(%48,2)	10, Sağ ve sol lob(%47,6)	11, Sağ (%50)	1, Sol lob(%33)	3,Sağ ve sol lob %100	0,434 ^a
Nodül yapısı						
<i>Solid</i>	308(%87,3)	16(%76,2)	22(%100)	3(%100)	3(%100)	0,156 ^a
<i>Kistik</i>	45(%12,7)	5(%23,8)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
Hipoekojenite	289(%81,4)	14(%66,7)	15(%68,2)	3(%100)	3(%100)	0,206 ^a
Mikrokalsifikasyon	160(%45,5)	10(%47,6)	11(%50)	3(%100)	1(%33,3)	0,490 ^a
Hipoekoik halo	61(%17,4)	5(%23,8)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0,134 ^a
İrregüler kenar	53(%15,2)	1(%4,8)	3(%13,6)	1(%33,3)	0(%0)	0,528 ^a
Santral vaskülarizasyon	45(%12,8)	3(%14,3)	1(%4,5)	0(%0)	0(%0)	0,805 ^a
Boyunda şüpheli lenf nodu varlığı	50(%14,3)	1(%4,5)	10(%45,5)	1(%33,3)	0(%0)	0,002^a
Boyunda şüpheli lenf nodu yeri	31, Sağ zon(%60,8)	1, Sol zon(%100)	5, Sol zon (%45,5)	1, Sağ ve sol zon(%100)	0(%0)	0,027^a
Boyunda şüpheli lenf nodu sayısı	1(1:5)	1(1:1)	2(1:3)	1(1:1)	0(%0)	0,713 ^b

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

BKI: Beden kitle indeksi

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: Kruskal-Wallis H Testi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sitolojisine göre tanı grupları arasında farklılık bulunmaktadır (**p<0,001**). Yetersiz sitoloji, benign, önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi sonucu en sık foliküler kanserdedir (%4,20; %25; %16,70; %8,30). Malignite şüphesi sonucu en yüksek sırasıyla foliküler, medüller ve papiller kanserdedir (%20,80; %19,40 ve %16,80). Papiller, medüller,

anaplastik ve hurthle hücreli kanser sonuçları kendi gruplarıyla uyumludur (%48,40; %35,50; %80 ve %75). Foliküler kanser sonucu İİAB sonuçlarında görülmemiştir (%0).

Tablo-10: İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucuna göre tanı gruplarının karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI				Hurthle Hücreli Kanser(n=4)	p-değeri ^a
	Papiller Kanser (n=380)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=31)	Anaplastik Kanser (n=5)		
Sitoloji						
<i>Yetersiz sitoloji</i>	8(%2,10)	1(%4,20)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<i>Benign</i>	58(%15,30)	6(%25)	3(%9,70)	0(%0)	0(%0)	
<i>Önemi belirsiz atipi</i>	17(%4,50)	4(%16,70)	2(%6,50)	0(%0)	0(%0)	
<i>Önemi belirsiz foliküler lezyon</i>	2(%0,50)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<i>Foliküler neoplazi</i>	6(%1,60)	2(%8,30)	2(%6,50)	0(%0)	0(%0)	
<i>Foliküler neoplazi kuşkusu</i>	30(%7,90)	2(%8,30)	4(%12,90)	0(%0)	0(%0)	
<i>Malignite şüphesi</i>	64(%16,80)	5(%20,80)	6(%19,40)	1(%20)	1%25	<0,001
<i>Papiller Ca</i>	184(%48,40)	4(%16,70)	2(%6,50)	0(%0)	0(%0)	
<i>Papiller Ca foliküler varyant</i>	1(%0,30)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<i>Foliküler Ca</i>	2(%0,50)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<i>Medüller Ca</i>	1(%0,30)	0(%0)	11(%35,5)	0(%0)	0(%0)	
<i>Anaplastik Ca</i>	0(%0)	0(%0)	1(%3,20)	4(%80)	0(%0)	
<i>Hurthle Hücreli Ca</i>	7(%1,80)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3%75	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Ca: Kanser

a: Fisher-Freeman-Halton Testi

Cerrahinin tipine göre tanı grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı (p=0,155). 434 hastada(%92,4) total tiroidektomi yapılmıştır. Tümör boyutu ölçümlere göre yapılan inceleme sonucunda tanı grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). En sık görülen boyut 5-10 mm' dir (%47,30). Tümör lokalizasyonuna göre de gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p=0,007). En sık görülen lokalizasyon sağ lob(%43), sonrasında sırasıyla çoklu odak(%26,80), sol lob(%26,60), isthmus(%3,60)tur. Kapsül varlığı da patolojik gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir

(**p<0,001**). En sık kapsül görülme oranı hurthle hücreli kanser ve foliküler kanserdedir(%100 ve %75). Kapsül ve vasküler invazyon görülme oranları da gruplar arasında farklılık göstermiştir (**p<0,001 ve p<0,001**). Kapsül invazyonu görülme oranı en yüksek hurthle hücreli ve foliküler kanserdedir (%100 ve %70,80). Vasküler invazyon görülme oranı da en yüksek hurthle hücreli kanser ve anaplastik kanserdedir (%60 ve %40). Ekstatiroidal yayılım görülme oranları açısından ise tanı grupları arasından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,078). Lenf nodu metastazı ve görülen malign lenf nodu sayısı bakımından tanı grupları arasından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**p<0,001 ve p<0,001**). İİAB sitoloji sonucu ve cerrahi patoloji sonucu uyumuna bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmektedir. Uyum sırasına göre gruplara bakıldığında en uyumlu kanserler anaplastik kanser ve hurthle hücreli kanserdir (%100 ve %100). En az uyumlu kanser foliküler kanserdir (%37,50). Total olarak bakıldığında İİAB ve cerrahisi yapılan 440 hastanın 285 i uyumludur (%64,80)

Tablo-11: Operasyon patolojisine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	PATOLOJİK TANI					p-değeri
	Papiller Kanser (n=400)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=33)	Anaplastik Kanser (n=5)	Hurthle Hücreli Kanser(n=5)	
Cerrahinin Tipi						
<i>Total-tiroidektomi</i>	374(%93,50)	19(%79,20)	31(%93,90)	5(%100)	5(%100)	0,155 ^a
<i>Hemi-tiroidektomi</i>	26(%6,50)	5(%20,80)	2(%6,10)	0(%0)	0(%0)	
Tümör Boyutu						
<5 mm	107(%26,30)	2(%8,30)	4(%12,10)	0(%0)	0(%0)	0,001 ^a
5-10 mm	193(%48,30)	10(%41,70)	16(%48,50)	0(%0)	2(%40)	
>10 mm	100(%25)	12(%50)	13(%39,40)	5(%100)	3(%60)	
Tümör Lokalizasyonu						
<i>Sağ</i>	166(%41,50)	14(%58,30)	16(%48,50)	3(%60)	2(%40)	0,007 ^a
<i>Sol</i>	100(%25)	9(%37,50)	14(%42,40)	0(%0)	1(%20)	
<i>İsthmus</i>	16(%4,0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	1(%20)	
<i>Çoklu odak</i>	118(%29,50)	1(%4,20)	3(%9,10)	2(%40)	1(%20)	
Multifokalite	118(%29,50)	0(%0)	4(%12,10)	3(%60)	2(%40)	<0,001 ^a
Kapsül Varlığı	93(%25,70)	18(%75)	15(%50)	1(%20)	5(%100)	<0,001 ^a
Kapsül İnvazyonu	65(%16,30)	17(%70,80)	13(%39,40)	1(%20)	5(%100)	<0,001 ^a
Vasküler İnvazyon	21(%5,30)	6(%25)	11(%33,30)	2(%40)	3(%60)	<0,001 ^a
Ekstatiroidal Yayılım	72(%18)	1(%4,20)	11(%33,30)	2(%40)	1(%20)	0,078 ^a
Lenf Nodu Metastazi	62(%15,50)	0(%0)	14(%42,40)	3(%60)	1(%20)	<0,001 ^a
Malign Lenf Nodu Sayısı	0(0:27)	0(0:0)	0(0:23)	1(0:6)	0(0:9)	<0,001 ^b
İİAB- Cerrahi Patoloji Uyumu	249(%66,20)	9(%37,50)	18(%57,10)	5(%100)	4(%100)	0,008 ^a

Veriler medyan (minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi , a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: Kruskal-Wallis H Testi

Tablo-12: Başvuru anında hormon ve biyokimya sonuçlarının tanı grupları arasında karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI					p-değeri
	Papiller Kanser (n=349)	Foliküler Kanser (n=21)	Medüller Kanser (n=27)	Anaplastik Kanser (n=4)	Hurthle Hücreli Kanser(n=5)	
TSH(mIU/mL)	1,290(0,001:55,6)	1,130(0,01:8,62)	1(0,03:155)	0,715(0,063:4,170)	1,770(0,46:6,480)	0,810 ^a
sT4(ng/dL)	1,03(0,40:1,7)	1,10(0,67:1,82)	1,01(0,4:1,84)	1,11(0,86:1,36)	0,95(0,91:1,42)	0,891 ^a
sT3(ng/dL)	2,80(0,80:4,3)	2,96(1,28:4,74)	2,6(1,10:4,1)	2,79(2,48:3,37)	2,64(1,88:3,07)	0,061 ^a
Anti-TPO(ng/mL)	1(0:1000)	0,5(0,1:1000)	0,5(0,2:38,2)	-	0,5(0,5:2,50)	0,636 ^a
TG(ng/mL)	30,10(0,10:11884)	102(0,74:3041)	12,60(2,83:91:60)	-	20,8(1,10:79,20)	0,029^a
Anti-TG (IU/dL)	3,60(0,1:1000)	1,20(0,50:86,90)	1,60(0,50:9,50)	-	1(0,9: 2.3)	0,037^a
TSHR Ab(mIU/dL)	0,74-0,05:51,8	0,96(0,50:1,90)	1,15(0,43:2000)	-	1,77(0,05:7,27)	0,400 ^a
Kalsitonin(pg/mL)	2(0,1:139)	2(2:7,48)	548(2:10273)	10,3(2: 18,6)	2(2:2)	<0,001^a
CEA(ng/mL)	1,57(0,1:77)	1,72(0,80:2,8)	22,52(1,10:369,20)	4,07(0,90:7,24)	2,21(1,2:3,07)	<0,001^a
Glukoz(mg/dL)	92(33:212)	95(55:243)	94(63:163)	99(84:117)	90(88:124)	0,332 ^a
Üre(mg/dL)	26,60(2:86)	29(6:61)	21,05(8:64)	26(14:130)	29,60(24:36)	0,012^a
Kreatinin(mg/dL)	0,7(0:8,3)	0,73(0,56:1,1)	0,68(0,50:1,21)	0,82(0,60:2,62)	0,63(0,56:0,76)	0,112 ^a
AST(IU/L)	18(7:62)	17(12:53)	22(13:52)	15(10:21)	15(14:43)	0,107 ^a
ALT(IU/L)	16(6:98)	16(6:77)	17(8:98)	9(9:16)	14(7:44)	0,582 ^a
Ca(mg/dL)	9,4(6:12,80)	9,3(8:9,6)	9,10-7,90:10	9,20(8,80:9,70)	9,10(8,40:9,80)	0,274 ^a
Fosfor(mg/dL)	3,40(1,10:5,5)	3,40(2,8:4,3)	3,50(2,70:5)	3,30(3,30:4,5)	3,70(3,50:4,50)	0,667 ^a
Albumin(g/L)	4,30(3,50:5)	4(4:4,60)	4,31(3,50:53)	4,30(3,80:4,5)	4,10(4:4,90)	0,805 ^a
25-OH Vitamin D(mg/L)	12,50(4:96,80)	19,60-7,31:29,5	12,14-4,8:33	11,50(10,80:12,2)	13,60(10,70:20,60)	0,421 ^a
PTH(ng/L)	64,8-2,80:289	69,60(37,70:97,60)	69,75(11,30:138,85)	70,30(46,20:196,6)	63,80(51,70:70,60)	0,858 ^a
T.kolesterol mg/dL	212(128:403)	239(171:276)	206,50(141:252)	-	-	0,594 ^a
LDL(mg/dL)	135,81±38,63	141,74±39,62	125,52±34,44	-	-	0,930 ^b
HDL(mg/dL)	46,5(28:89)	63(28:72)	45(36:63)	-	-	0,287 ^a
Trigliserid(mg/dL)	129,5(11:722)	114(59:365)	123,50(59:311)	-	-	0,818 ^a

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Kruskal-Wallis H Testi, b: Tek Yönlü ANOVA testi

TSH:Tiroid Uyarıcı Hormon, st4: Serbest T4, Anti TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru, TG: Tiroglubulin, TSHR Ab: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü Antikoru, CEA: Karsinoembriyonik Antijen Antikoru, ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz, PTH: Parathormon LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Başvuru anında TSH, st4 ve st3 düzeylerine göre tanı grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,810$, $p=0,891$ ve $p=0,061$). TSH, st4 ve st3 düzeylerinin medyan değerleri ötiroid aralığındadır. Anti-TPO ve TSHR Ab düzeylerinin de medyan düzeyleri normal olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. ($p=0,636$ ve $p=400$). TG ve Anti-TG düzeyleri patolojik tanı gruplarında anlamlı farklılık göstermiştir (**$p<0,001$ ve $p<0,001$**). Medyan TG düzeyi tanı anında en yüksek foliküler kanserde bulunmakla birlikte, medyan Anti-TG düzeyi en yüksek en yüksek papiller kanserde dir. Üre düzeyleri normal aralıkta bulunmasına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir($p=0,012$). Glukoz, Kreatinin, AST, ALT, Ca, Fosfor, Albumin değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,332$; $p=0,112$; $p=0,107$; $p=0,582$; $p=0,274$; $0,667$; $0,805$). Medyan değerleri normal aralıktadır. 25-OH Vitamin D düzeyleri düşük düzeylerde olmasına rağmen(<30 mg/L) gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,421$). Parathormon düzeyleri de yüksek olmasına rağmen (>55 ng/L) gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,858$). Total kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid değerleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,594$; $p=0,930$; $p=0,287$ ve $p=0,818$) Medyan total kolesterol, LDL ve HDL düzeyi en yüksek foliküler kanserde iken; medyan Trigliserid düzeyi en yüksek papiller kanserde dir.

Tablo-13: RAİ tedavisi, replasman tiroid hormonu dozunun tanı grupları arasında karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI					p- değeri
	Papiller Kanser (n=399)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=33)	Anaplastik Kanser (n=5)	Hurthle Hücreli Kanser (n=5)	
RAİ Tedavisi						
Var	260(%65,20)	20(%83,30)	4(%12,10)	0(%)	2(%40)	<0,001^a
Yok	139(%34,80)	4(%15,70)	29(%87,90)	5(%100)	3(%60)	
RAİ Doz(mCi)						
Düşük doz(0-100)	210(%80,20)	18(%90)	1(%25)	-	1(%50)	0,010^a
Orta doz(101- 199)	43(%16,40)	1(%5)	2(%50)	-	0(%0)	
Yüksek doz(≥200)	9(%3,40)	1(%5)	1(%25)	-	1(%50)	
Tiroid hormonu replasman dozu(mcg)	125(25:225)	125(75:250)	125(50:225)	125(100:150)	100(100:150)	0,043^b

Veriler n(%) ve medyan(minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: Kruskal-Wallis H Testi

Patolojik tanı gruplarına göre RAİ tedavisi ve dozu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (**p<0,001 ve p=0,010**). En yüksek RAİ tedavisi alma oranı foliküler ve papiller kanserde (%83,30 ve %65,20). RAİ tedavisi alanlarda en yüksek doz 0-100 mCi dozudur (230 hasta (%79,90)). Tüm hastalar için tiroid hormonu replasman dozu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmesine rağmen (**p=0,043**); hurthle hücreli kanser hariç diğer dört patolojik tanı grubunun medyanı 125 mcgdir.

Tablo-14: Takip süresi, nüks ve uzak metastaz durumunun tanı grupları arasında karşılaştırılması

	Papiller Kanser (n=400)	Foliküler Kanser (n=24)	Medüller Kanser (n=33)	Anaplastik Kanser(n=5)	Hurthle Hücreli Kanser (n=5)	p- değeri
Takip süresi-ay	55(1:229)	53,50(2:228)	71(7:135)	8(1:39)	43(3:195)	0,018^a
Nüks						
<i>Var</i>	18(%4,50)	1(%4,20)	9(%27,30)	3(%60)	1(%20)	<0,001^b
<i>Yok</i>	382(95,50)	23(95,80)	24(%72,70)	2(%40)	4(%80)	
Nüks Süresi (ay)	12(2:60)	-	12(3:36)	7,50(3:12)	-	0,519 ^a
Uzak Metastaz Varlığı						
<i>Var</i>	7(%1,80)	0(%0)	6(%18,20)	3(%60)	1(%20)	<0,001
<i>Yok</i>	393(%98,30)	24(%100)	27(%81,80)	2(%40)	4(%80)	
Uzak metastaz süresi(ay)	11,50(2:33)	-	12(3:36)	3(1:12)	-	0,520 ^a
Uzak metastaz yeri	3(%42,90) Akciğer	-	3(%50) Kemik	2(%66,70) Kemik	1(%100) Akciğer	0,635 ^b

Veriler n(%) ve medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Kruskal-Wallis H Testi b: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tanı grupları takip süresine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,018). Medyan takip süresi en yüksek (71 ay) medüller kanserde gözlemlenirken, en az(8 ay) anaplastik kanserde gözlemlenmiştir. Nüks ve uzak metastaz varlığı açısından da tanı grupları fark göstermiştir (p<0,001 ve p<0,001). En yüksek nüks oranı anaplastik ve medüller kanserdedir (%60 ve %27,30). En yüksek uzak metastaz varlığı da benzer şekilde anaplastik ve medüller kanserdedir (%60 ve %18,20). Nüks süresi ve uzak metastaz süresi açısından tanı grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,519 ve p=0,520). Uzak metastaz yeri olarak da tanı grupları arasında fark yoktur (p=0,635). Akciğer (%35,30) ve kemik (%35,30) en sık metastaz yapılan yerlerdir.

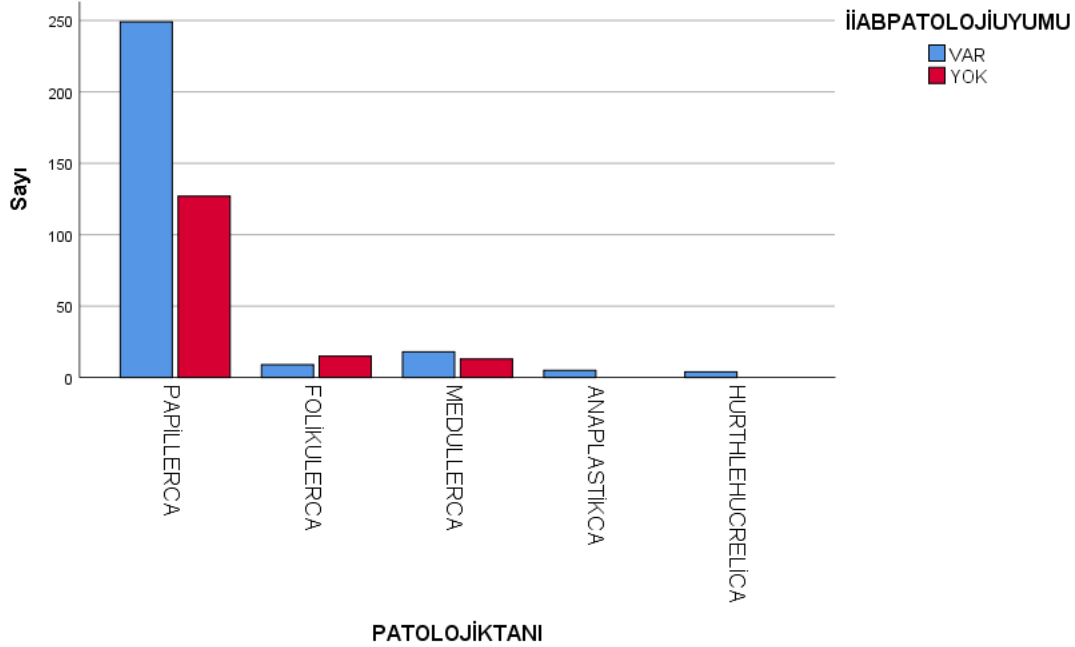
Tablo-15: İİAB-patoloji uyumu ile tanı grupları arasında karşılaştırma

Patolojik Tanı		İİAB-Patoloji Uyum Var (n=285)	İİAB- Patoloji Uyum Yok(n=155)	p-değeri
Papiller Kanser(n=376)		249(%66,20)	127(%33,80)	0,008^a
Foliküler Kanser(n=24)		9(%37,50)	15(%62,50)	
Medüller Kanser(n=31)		18(%58,10)	13(%41,90)	
Anaplastik Kanser(n=5)		5(%100)	0(%0)	
Hurthle Hücreli Kanser(n=4)		4(%100)	0(%0)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB uyumu olup olmadığı patolojik tanılara göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,008**). En yüksek uyum anaplastik (%100) ve hurthle hücreli kanser(%100) de görülürken, en az medüller(%58,10) ve foliküler kanser(%37,50)dedir. Ayrıca uyum-patolojik tanı karşılaştırması şekil 3'te de gösterilmiştir.



Şekil 3: Patolojik tanı ile İİAB uyumu karşılaştırması

Tablo-16: İİAB- patoloji uyumu ile başvuru semptomlarının karşılaştırılması

İİAB- PATOLOJİ UYUMU			
	Var(n=285)	Yok(n=155)	p- değeri
Halsizlik	12(%4,20)	8(5,20)	0,828 ^a
İştahsızlık	1(%0,40)	0(%0)	0,648 ^b
Kilo kaybı	3(%1,10)	0(%0)	0,555 ^b
Boyunda şişlik	273(%95,80)	148(%95,50)	>0,999 ^a
Yutma güçlüğü	56(%19,60)	50(%32,30)	0,004^c
Nefes darlığı	35(%12,30)	51(%32,90)	<0,001^c

Veriler n(%) ile ifade edilmiştir.

a: Yates Ki kare testi b: Fisher-Freeman-Halton Testi c: Pearson Ki kare testi

İİAB-patoloji uyumu ile hastaların başvuru semptomları karşılaştırıldığında yutma güçlüğü ve nefes darlığı şikayeti fark göstermiştir (**p=0,004 ve p<0,001**). Yutma güçlüğü ve nefes darlığı şikayeti, İİAB-patoloji uyumsuz hastalarda daha fazladır (%32,30 ve %32,90). Diğer şikayetler uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p>0,005).

Tablo-17: İİAB-patoloji uyumu ile USG özelliklerinin karşılaştırılması

İİAB- PATOLOJİ UYUMU			
	Var(n=258)	Yok(n=137)	p- değeri
Nodül çapı(mm)	14(5:60)	25(6:68)	0,006^a
Nodül yapısı			
Solid	234(%91,10)	112(%82,40)	
Kistik	23(%8,90)	24(%17,60)	0,018^b
Hipoekojenite	221(%85,70)	96(%70,10)	<0,001^c
Mikrokalsifikasyon	142(%55,70)	40(%29,20)	<0,001^c
İrregüler kenar	48(%18,90)	9(%6,70)	0,001^b
Santral vaskülarizasyon	40(%15,70)	9(%6,60)	0,140^b
Boyunda şüpheli lenf nodu varlığı	54(%21,20)	8(%5,90)	<0,001^b

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Kruskal Wallis H Testi, b: Yates Ki kare testi c: Fisher-Freeman-Halton Testi

İİAB-patoloji uyumu ile hastaların USG özellikleri karşılaştırıldığında nodül sayısı ve yeri, hipoekoik halo, boyunda şüpheli lenf nodu sayısı ve yeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (**p>0,05**). Tabloya sadece anlamlı fark

bulunan özellikler konulmuştur ($p>0,05$). Nodül çapı medyanı İİAB-patoloji uyumsuz olanlarda daha fazladır (25mm >14 mm; $p=0,006$). Her iki grupta da solid olma özelliği fazla iken; kistik olma özelliği bakımından uyumsuz olan grup oranı daha fazladır (%17,60>%8,90, $p=0,018$). Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, irregüler kenar, santral vaskülarizasyon ve boyunda şüpheli lenf nodu varlığı oranı İİAB-patoloji uyumlu grupta daha fazladır (%85,70>%70,10; %55,70>29,20; %18,90>%6,70; %15,70>%6,60; %21,20>%5,90).

Tablo-18: İİAB-patoloji uyumu ile hormon ve biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması

İİAB- PATOLOJİ UYUMU			
	Var(n=285)	Yok(n=155)	p- değeri
TSH(mIU/mL)	1,310(0,001:80,190)	1,125(0,010:155,76)	0,016^a
Tiroglobulin(ng/mL)	20,40(0,10:26272)	59,80(0,10:11884)	<0,001^a
Glukoz(mg/dL)	90(63:241)	95(68:163)	0,008^a
Fosfor(mg/dL)	3,50(1,10:5,30)	3,30(1,60:5,10)	0,026^a
Parathormon(ng/L)	63,60(2,80:481)	69,80(12,40:2987)	0,027^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.
a: Kruskal Wallis H Testi

İİAB-patoloji uyumu ile hastaların hormon ve biyokimya değerleri karşılaştırıldığında TSH, tiroglobulin, glukoz, fosfor, parathormon değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturduğu görülmüştür ($p<0,05$). Tablo 6 da bakılan diğer hormon ve biyokimya değerleri ile gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır ($p>0,05$). TSH düzeyi ötiroid aralığında olmasına rağmen medyan olarak İİAB- patoloji olan grupta daha fazladır (1,310>1,125 $p=0,016$). Medyan tiroglobulin düzeyi ise uyumsuz olan grupta daha fazladır (59,80>29,40 $p<0,001$). Medyan glukoz ve parathormon düzeyi uyumsuz

grupta daha yüksek iken, fosfor düzeyi uyumlu grupta daha yüksektir. (95>90
p=0,008; 69,80>63,60 **p=0,026**; 3,50>3,30 **p=0,027**)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda retrospektif olarak tiroid kanseri tanısı alan hastaların patolojik tanılarına göre demografik özellikleri, komorbit hastalık ilişkisi, başvuru semptomları, USG, İİAB özellikleri, patolojik özellikleri, kan hormon, tümör belirteçleri ve biyokimyasal değerleri, RAI, nüks, uzak metastaz durumu incelenmiştir. Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2014 ve Mart 2020 tarihleri arasında tiroid kanseri tanısı almış 467 hasta dahil edilmiştir. Hastanemizde tiroid kanseri tanısı için genellikle USG'de tespit edilen malignite şüphesi olan nodüllerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaktadır. Sonucu malignite veya malignite şüphesi gelen hastalar cerrahiye konsulte edilmektedir. Cerrahi yöntem olarak da hastaya göre karar verilip çoğunlukla total tiroidektomi yapılmaktadır.

Çalışmamızda hastaların %85,70'i papiller kanser, %7,10'u medüller kanser, %5,10'u foliküler kanser, %1,10'u Hurthle hücreli kanser, %1,10'u anaplastik kanser olarak saptandı. Hastaların %92,90'ına total tiroidektomi uygulanmıştır. Hastalarımızın bir kısmına da dış merkezde tanı konulup takip ve tedavisi hastanemizde devam etmektedir.

Hundahl S. ve ark.'nın yayınladığı 1985-1995 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Data Merkezi'nde kayıtlı 53,856 tiroid kanser vakası histolojik alt tipine göre papiller (%80,2), foliküler (%11,4), hurthle hücreli (%3,1), medüller (%3,5) ve anaplastik (%1,7) olarak gruplandırmıştır (16). Merhy J. ve ark.'nın 2001 yılında DTK vakalarında yaptığı çalışmada ise papiller kanser oranı %82, foliküler kanser oranı %11, hurthle hücreli kanser oranı ise %7 olarak tespit edilmiştir (36). Elboğa U. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %87 oranında papiller karsinom, ikinci sıklıkta %11 ile foliküler karsinom gelmektedir (37). Çalışmamızda benzer oranlarda papiller karsinom en sık tiroid kanseri olarak görülürken, medüller kanser ikinci sıklıkta görülmektedir. Literatürde en sık görülen ikinci kanser tipi foliküler tiroid kanseridir. Bizim çalışmamızda 3. sıklıkta görülmesi hurthle hücreli kanserin foliküler kanserden ayrı bir patolojik tanı olarak değerlendirilmesi olabilir. Öte yandan, Bursa ilindeki ve çevre illerdeki farklı merkezlerde medüller tiroid kanseri tanısı konan hastalar takip

ve tedavi açısından üniversite hastanemize gönderilmekte olup, merkezimizde medüller kanser sıklığını artırmaktadır.

Saylam G. ve ark.'nın 2007 yılında yayınladığı epidemiyoloji çalışmasında tiroid kanserleri her yaş grubunda görülmekle beraber papiller tiroid kanseri en sık 25-40 yaş arası, foliküler tiroid kanser 35-50 yaş arası ve anaplastik karsinom ise 60 yaş üstü görülmektedir (11). Senar E. ve ark.'nın 2021 yılında yayınlanan çalışmasında medüller kanser için tanı yaşı 44,50 bulunmuştur (38). Çalışmamızda patolojik tanı grubu ile tanı yaşları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamızda medyan tanı yaşı papiller kanser için 47 yıl, foliküler kanser için 52,5 yıl, medüller kanser için 44 yıl, anaplastik kanser için 66 yıl ve hurthle hücreli karsinom için 60 yıldır ve literatürle benzerlik göstermektedir. Medüller kanser için tanı yaşının daha küçük olmasının sebebi semptomlarının DTK'ya göre daha belirgin olması ve bu nedenle daha erken tanınması olabilir.

Ferlay ve ark.'nın Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verileriyle yaptığı derlemelerinde 298000 tiroid kanserli olguda kadın cinsiyet erkeklerden 3 kat fazla tiroid kanseri tanısı almaktadır (39). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu kadın ve erkek cinsiyette tiroid kanser insidansını 2016 yılı için erkeklerde 6,2/100.000, kadınlarda 22,9/100.000 olarak vermiştir (13). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kadınlarda tiroid kanseri insidansı erkeklerden yüksektir [Kadın n=369 (%79), erkek n=98 (%21)]. Tanı grupları arasında da cinsiyet oranları bakımından anlamlı bir fark yoktur.

Capezzone C. ve ark.'nın tiroid kanserlerinde kalıtsallık için 2008 yılında yayınlanan çalışmasında DTK vakalarında birinci derece akrabalarda %3-10 oranında DTK gelişme riski gösterilirken, medüller kanserde bu oran %10-20 olarak bildirilmektedir (20). Çalışmamızda ailede birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsü papiller kanser için %3,30 iken medüller kanser için %3 olarak saptanmıştır. Diğer kanserler için aile öyküsü bildirilmemiştir. Çalışmamızda genel olarak kalıtsallık oranının literatüre göre düşük olmasının sebebi hastaların aile öykülerine hakim olmamaları ya da anamnez kayıtlarındaki eksiklik ile ilişkili olabilir.

Omar Abdel- Rahman'ın 2019 yılında yayınladığı çalışmasında BKİ ve tiroid kanser arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (1,046 kat) (40).

Çalışmamızda patolojik tanı grupları ile BKİ arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen; medyan BKİ değeri en yüksek foliküler ve hurthle hücreli kanserdedir (30,11). Ayrıca tanı grupları arasında en düşük BKİ değeri medyan olarak 28,13 kg/m²'dir yani kilolu tanımlamasına uygundur. Tiroid kanseri tanı gruplarında medyan BKİ değerlerinin > 25 kg/m² olması, BKİ ile pozitif bir ilişki düşündürmektedir ve literatür ile uyumludur.

Ara C. ve ark. tarafından 2018'de Güney Kore'de yapılan 6 yıllık bir kohort çalışmasında sigara ile tiroid kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır (41). Çalışmamızda tüm popülasyonda sigara kullanma öyküsünün %2,60 olması ve tiroid kanseri tanısı ile pozitif ilişki çıkmaması literatürle uyumlu iken, anamnezdeki eksik veri sebebiyle sigara kullanım oranı düşük saptanmış ve sonuçları etkilemiş olabilir.

Shyang-Rong S. ve ark.'nın 2012 yılında 5 çalışmaya dayanarak hazırladıkları metaanalizde diabetes mellitus ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (42). Ancak De- Tao Y. ve ark.'nın 2018 de yayınladığı 42 çalışmanın metaanalizinde insülin direnci [Rölatif risk (RR)=1,59], disglisemi (RR=1,40) ve hipertansiyon (RR=1,34) ile tiroid kanseri arasında pozitif ilişki bulunurken, dislipidemi ile ilişki bulunmamıştır (43). Çalışmamızda hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde diabetes mellitus tip 1 ve tip 2, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı, hashimoto tiroiditi, toksik MNG, astım ve diğer maligniteler ile patolojik tanı grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Barbora U. ve ark. 2017 yılında 2117 papiller tiroid kanseri olgusunda yaptıkları çalışmada %15 oranında Hashimoto hastalığı saptamışlardır (44). Çalışmamızda 400 papiller kanserin %14,30'nda Hashimoto tiroiditi saptanmıştır ve bu oran literatürle uyumludur. Kyle R. J. ve ark.'larının 2015'de yayınlanan ve 18 çalışmanın metaanalizi sonucunu inceleyen çalışmalarında meme kanseri ile tiroid kanseri arasında 1,59 kat risk artışı bildirilmiştir (45). Çalışmamızda tiroid kanseri ile birlikteliği en sık olan malignite %56,40 ile meme kanseridir. Bu birliktelik hormonal ilişki ve hipotalamus-hipofiz aksı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda başvuru şikayeti olarak en fazla görülen semptom %95,70 ile boyunda şişlik olup patolojik tanı grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Buna karşın, yutma güçlüğü ve nefes darlığı şikayetleri için

gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Her iki şikayet de oran olarak en az papiller kanserde gözlemlenirken, en fazla medüller, anaplastik ve hurthle hücreli karsinomda bildirilmiştir. Bu durum, prognozu diğerlerine göre daha kötü olan tiroid kanserlerinde, yutma güçlüğü ve nefes darlığı şikayetlerinin daha hızlı büyüyen malign nodül ile ilişkili olabileceğini açıklayabilir.

USG özelliklerine baktığımızda ekojenite maligniteyi belirlemede çok önemlidir. Levine R. ve ark'nın yaptığı çalışmada, malign nodüllerin %62'si hipoekoiktir (46). Önver H. ve ark.'nın yaptığı çalışmada malign nodüllerin %68,60'ı hipoekojenik olarak bildirilmiştir (47). Çalışmamızda hipoekojenite %80,20 oranında gözlemlenmiştir. Bomeli S. ve ark.'nın tarafından yapılan USG üzerine yapılan çalışmada hipoekojenitenin tanı duyarlılığının %81, özgüllüğünün %53; mikrokalsifikasyonun tanı duyarlılığının %52, özgüllüğünün %83 olduğu saptanmıştır (48). Bayrak A. ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise malign nodüllerin solidite, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınır ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Çalışmamızda da malign nodüllerin %83,50'sinde hipoekoik halo yoktur, %46,10'unda mikrokalsifikasyon, %14,60'nda irregular kenar, %12,30'unda santral vaskülarizasyon vardır. Olguların %15,50'sinde boyunda şüpheli lenf nodu saptanmıştır. Çalışmamızda tiroid kanseri saptanan olguların nodüllerinin USG özellikleri literatür ile uyumludur. Patolojik gruplar arasında USG özelliklerine göre medyan nodül çapı ve yeri, boyunda şüpheli lenf nodu varlığı ve yeri dışında anlamlı fark yoktur. Medyan nodül çapı en yüksek 42 mm ile anaplastik kanserde saptanmıştır. Anaplastik kanserin kısa sürede büyümesi, tanı anında nodül medyan çapının büyük olmasını sağlamış olabilir. Nodül sayısı en fazla hurthle hücreli kanserde saptanmıştır. Boyunda şüpheli lenf nodu varlığı da en fazla medüller tiroid kanseri alan olgularda görülmüştür. Medüller kanser saptanan olgular mutlaka lenf nodu açısından da preoperatif olarak ayrıca değerlendirilmelidir.

Arora N. ve ark. çalışmalarında papiller kanser tanılı hastalarda vasküler invazyon oranını %6, uzak metastaz oranını %1,8 olarak bildirilmiştir (50). Gülben K. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise vasküler invazyon oranı %4 olarak saptanmıştır (51). Çalışmamızdaki hastaların patolojisi incelendiğinde papiller kanserli hastaların %16,30 unda kapsül invazyonu, %5,30'unda vasküler

invazyon görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tiroid kanserli olgularımızda kapsül varlığı ve kapsül invazyonu en fazla hurthle hücreli (%100) ve foliküler kanserde (%75) saptanmıştır. Ekstatiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı oranı da prognozu daha kötü olan anaplastik ve medüller kanserde en yüksek (sırasıyla, %60 ve %42,40) bulunmuştur. Tüm bu bulgular literatürle uyumludur (12).

Çalışmamızda RAİ tedavisi DTK'lı olgulara uygulanmıştır. RAİ tedavisi verildiği kayıt altına alınan hasta oranları foliküler ve papiller tiroid kanserlerinde en yüksektir. DTK olmayan olgularda RAİ tedavisi uygulanmamıştır. Bu bulgular literatürle uyumludur (12).

Eustatia C. ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiroid kanserlerinde uzak metastazın en fazla sıklık sırasına göre akciğer (%49), kemik (%25), kemik ve akciğer beraber (%15), santral sinir sistemi (%10), daha az olarak da mediasten, beyin, sürrenal, deri, yumuşak doku ve karaciğere olabildiği gösterilmiştir (35). Çalışmamızda medyan takip süresi patolojik tanı grupları arasında farklılık göstermiş olup medyan takip süresi en uzun 71 ayla medüller kanser, en kısa 8 ay süreyle anaplastik kanser tanısı alan hastalardadır. Medüller kanserin takip süresinin uzun olmasının sebebi tanı yaşının erken olması olabilir. Anaplastik kanserin takip süresinin en kısa olmasının temel sebebi en kötü prognozlu olmasıdır. Nüks olma oranı en yüksek %60 ile anaplastik karsinomdadır. Uzak metastaz oranı da benzer şekilde en yüksek anaplastik karsinomdadır (%60). Nüks ve uzak metastaz oranlarının anaplastik karsinomda en yüksek saptanması da en kötü prognozlu tiroid kanseri tipi olması ile ilişkilidir ve literatürle uyumludur (12). Literatüre benzer şekilde uzak metastaz yeri olarak çalışmamızda en sık tutulan organlar akciğer (%35,30) ve kemiktir (%35,30).

Çalışmamızda hastaların preoperatif biyokimya ve hormon sonuçlarına baktığımızda Tg, Anti Tg, kalsitonin, CEA ve üre sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Schiffmann L. ve ark.'nın Almanya'da 2009-2018 arasında yaptığı 1261 vakalık kontrol çalışmasında, baskılanmış ya da yükselmiş TSH değeri ile kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (53). Çalışmamızda TSH, sT4, sT3 değerleri ötiroid aralığında saptanmış olup pozitif ya da negatif yönlü bir ilişki bulunmamıştır. Jo K. ve

ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları cerrahi öncesi Tg ve Anti Tg düzeyi bakılmasının tanı için önemli bir gösterge olabileceği sonucunu ortaya koymuştur (54). Çalışmamızda da Tg ve Anti Tg medyan değerleri en yüksek foliküler, papiller ve hurthle hücreli kanserde saptanmıştır. DTK'larda preop Tg bakılması rutin olarak önerilmese de verisi olan vakalarda nondiferansiye tiroid kanserlerinden tanı yönünde ayırım için önemli olabilir. DTK'larda Tg ve Anti Tg düzeyi bakılması postoperatif izlem, nüks ve metastaz düşünülen olgularda önemlidir. Bae Y. ve ark.'nın yayınladığı çalışmasında preoperatif kalsitonin seviyesinin 60-100 pg/mL nin üzerinde olması yüksek oranda medüller karsinomun göstergesidir (55). Al-Qurayshi Z. ve ark.'nın ABD'de 2020 yılında 10 yıllık bir izlem sonucunda yayınlanan makalesinde, preoperatif rutin kalsitonin taramasıyla İİAB'si karşılaştırıldığında, medüller kanser tanısında kalsitonin bakılmasının daha düşük maliyet oluşturduğu görülmüştür (56). Çalışmamızda da preop medyan kalsitonin değeri medüller kanserde 548 pg/mL'dir ve diğer kanserlerden güçlü bir şekilde tanıya ayırım sağlamaktadır. CEA diferansiyasyonu daha bozuk olan tiroid medüller kanserlerinde kalsitoninle birlikte arttığı gösterilen bir tümör belirteçidir. Sena Turkdogan ve ark.'nın Kanada'da 33 medüller kanserli hasta üzerinde 2018 yılında yaptıkları çalışmada, preoperatif CEA seviyesiyle tiroid medüller kanserin tanı ve yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (57). Çalışmamızda da medyan preoperatif CEA seviyesi 22,52 ng/mL bulunmuştur ve medüller kanseri kalsitonin gibi diğer tiroid kanserlerinden güçlü bir şekilde ayırmıştır. Ancak CEA, meduller tiroid kanseri için spesifik bir belirteç değildir. Hem kalsitonin hem de CEA'nın hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılması gerektiğini savunan yayınlar da mevcuttur. Sigara kullanımında, benign akciğer hastalıklarında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda ve tümörlerde serum CEA düzeyleri artabilmektedir (12). Üre sonuçlarının da medyan değerlerinin normal aralıkta olmasından dolayı patolojik tanı tespitinde kullanılması olası değildir. Diğer hormonal ve biyokimyasal kan sonuçları tanı için anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Nathan AR. ve ark' nın yaptığı çalışmaya İİAB duyarlılığı %68-98, özgüllüğü ise %72-100'dür (52). Çalışmamızda İİAB sitolojisi ve cerrahi

sonrası patoloji uyumuna bakıldığında %64,80 uyum saptanmıştır. Literatüre yakın bir uyum vardır; ancak kısmi olarak oluşan farklılığın sebebi ince iğne aspirasyon yeri, alınma şekli, aspirasyon yapan hekimin ve patoloğun tecrübesi gibi nedenler olabilir. Çalışmamızda İİAB- patoloji uyumu patolojik tanı grupları arasında karşılaştırıldığında en yüksek uyum anaplastik (%100) ve hurthle hücreli kanserde (%100) görülürken, en az uyum medüller (%58,10) ve foliküler kanserde (%37,50) görülmüştür. Young Na H. ve ark.'nın çalışmasında İİAB'nin foliküler kanser duyarlılığı %47 olarak gösterilmiştir (58). Suziki A. ve ark.'nın çalışmasında İİAB'nin medüller kanser duyarlılığı %76,50 dir (59). Çalışmamızda da foliküler kanser için yakın bir oran mevcuttur. Foliküler kanser duyarlılığının düşük olmasının sebebi foliküler adenomla karsinomun sitolojik olarak ayırımının güç olmasıdır. Medüller kanser için duyarlılığın düşük saptanmasının sebebi iğne aspirasyon yeri, alınma şekli ve patoloğun tecrübesi gibi nedenler olabilir.

Akhavan A. ve ark.'nın yaptığı çalışmada USG'nin tanı koymada duyarlılığı %56,25, özgüllüğü %95,90; İİAB' nin ise duyarlılığı %81,25 ve özgüllüğü %93,70'tir (60). Çalışmamızda da İİAB- patoloji uyumlu ve uyumsuz hastalar USG özellikleri bakımından anlamlı fark göstermiştir. Uyumlu hastalarda nodül yapısında solidite, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, irregular kenar, santral vaskülarizasyon ve boyunda şüpheli lenf nodu varlığı daha fazladır. USG'deki malignite özelliklerinin fazla olması sitoloji-patoloji uyumunu artırmaktadır. Başvuru semptomlarına baktığımızda da yutma güçlüğü ve nefes darlığı şikayeti sitoloji-patoloji uyumsuz hastalarda anlamlı olarak 2-3 kat daha fazladır. Ayrıca laboratuvar sonuçlarını karşılaştırdığımızda TSH, tiroglobulin, glukoz, fosfor ve parathormon düzeyi uyumlu ve uyumsuz hastalarda anlamlı fark göstermiştir. TSH, glukoz ve fosfor medyan değerleri iki grup için normal aralıkta saptanmıştır. Parathormon düzeyi de uyumlu grupta medyan düzeyi 63,60 ng/L, uyumsuz grupta 69,80 ng/L saptanmıştır. Eş zamanlı bakılan 25 OH Vitamin D düzeyi medyan değeri uyumlu grupta 15,70 mg/L, uyumsuz grupta 13,05 mg/L olarak saptanmıştır. D vitamini düzeyindeki kısmi farklılıktan dolayı parathormon düzeyinde farklılık olduğu düşünülmüştür. Hasukic B. ve ark.'nın İİAB ile preop Tg düzeyini karşılaştırdığı çalışmada İİAB ile birlikte preop Tg düzeyinin kullanımı cerrahi

tanının doğruluğunu arttırmış, aynı zamanda da gereksiz yere cerrahi yapılan hasta grubunu da azaltmıştır (61). Preoperatif verisi olan hastaların tiroglobulin değerleri karşılaştırıldığında İİAB- patoloji uyumsuz grupta medyan değeri 59,80 ng/mL, uyumlu grupta 20,40 saptanmıştır. Tiroid kanserli olguların değerlendirilmesinde preoperatif Tg ölçümü önerilmese de bu bulgu Hasukic B. ve ark.'nın çalışmasının sonucu ile uyumlu olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak;

*Çalışmamızda 467 tiroid kanseri hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiş ve patolojik tanılarına göre hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalık ilişkisi, başvuru semptomları, laboratuvar, görüntüleme, sitolojik ve patolojik özellikleri, cerrahi, RAI, nüks, uzak metastaz durumları karşılaştırılmıştır. Preoperatif İİAB sitolojisi ve cerrahi sonrası patolojisi uyumsuz hastalarda bu parametrelerden başvuru semptomları, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri alt grup analizi ile tekrar karşılaştırılmıştır.

- Hastalarda en sık papiller tiroid kanseri olduğu görülmüştür.
- Tanı yaşı patolojik tanı grupları içinde en düşük medüller kanserde, en yüksek anaplastik kanserde dir.
- Nefes darlığı şikayeti en fazla anaplastik kanser, yutma güçlüğü en fazla hurthle hücreli kanser olgularında bildirilmiştir.
- Boyunda şüpheli lenf nodu varlığı en fazla meduller ve anaplastik kanserde görülmüştür.
- USG özelliklerinde malign nodüllerde hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, irregular kenar, santral vaskülarizasyon, boyunda şüpheli lenf nodu bulgularının önemli olduğu saptanmıştır.
- Tümör belirteçlerinden Tg, Anti Tg, Kalsitonin ve CEA patolojik tanı gruplarında anlamlı fark oluşturan belirteçlerdir. Tg aynı zamanda İİAB-patoloji uyumlu uyumsuz grupta da fark oluşturan (uyumsuz grupta fazla) belirteç olarak görülmüştür. Literatürde son yıllarda yapılan maliyet analizlerinde özellikle USG şüpheli hastalarda preop rutin tümör belirteçleri bakılması maliyet etkin saptanmış olup, erken tanı için şüpheli hastalarda bakılması önerilmekteyse de ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.
- İİAB günümüzde tiroid kanserlerinin tanısında altın standart olmasına rağmen, yanlış negatiflik olan hastalar için başvuru semptomları, USG

özellikleri ve kan hormon ve tümör belirteçleri düzeyine dikkat etmemiz gerektiği çalışmamızda ön plana çıkmıştır.

- İİAB sitolojisi benign olan hastalarda, hastanın kliniği ve laboratuvar değerleri malignite düşündürüyorsa biyopsinin tekrarı ve gerekirse cerrahi uygulanması yönünden hasta tekrar değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Clark OH, Lal G, Brunicardi FC, et al. Principles of Surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005; 1445-525.
2. Clark T, Savi N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyroid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 1-5.
3. Basedow CA. Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. Wochenschr Heilkd 1840; 197-220.
4. Ureles AL. Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history. Falk S (ed). Thyroid Disease. Raven Press. New York.1990;1:1-14.
5. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 3'th Edition. Williams&Wilkins. 1992:817-20.
6. Missero C, Cobellis G, De Felice M, et al. Moleculer events involved in differantiation of thyroid follicular cells. Mol Cell Endocrinol 1998; 140:37-43.
7. Polluck WF. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am 1964; 44:1161-2.
8. Snell RS. The thyroid gland. Clinical Anatomy for Medical Students. 3rd Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1986: 128-38.
9. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York.1995; 31-44.
10. Skandalakis JE Skandalakis Cerrahi Anatomi: modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Ed: Başaklar AC. (Skandalakis surgical anatomy). Palme yayıncılık İstanbul; 2008:10-20
11. Saylam G, Korkmaz H. Tiroid Kanserleri: Epidemiyoloji ve İnsidans. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences 2007; 3: 1-4
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2020; 163-214.
13. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in Principles and Practice of Endocrinology and Metabolizm, 2001: 382-402.
14. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, et al. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. Int J Cancer 2002; 97: 82-9
15. Soylu L, Kelebek E, Tiroid ve paratiroid kanserleri, 2003; Dicle Medical Journal;30(2): 237-40
16. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of tyhroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. Cancer 1998; 83(12): 2628-48
17. Pottern LM, Stone B, Nicholas E., et al., Thyroid Cancer In Connecticut, 1935–1975: An Analysis By Cell Type, American Journal Of Epidemiology. 1980; 112(6): 764-74
18. Güler EN, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. 2017;10(1):66-79.
19. Mazzaferri EL. An overview of the management of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL HC, Mallick UK, Kendall-Taylor P, eds. Practical management of thyroid cancer. London: Springer; 2006;12:1-28.
20. Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, et al. Short telomeres, telomerase reverse transcriptase gene amplification, and increased

telomerase activity in the blood of familial papillary thyroid cancer patients. *JCEM* 2008;93(10):3950-7.

21. Cameselle JM, Sobrinho M., New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms. *Endocrinologia, diabetes & nutricion*, 2018 65(3), 133-5.

22. Düren M. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Preoperatif Tanı Yöntemleri *Gaziantep Medical Journal*, 2019: 18(1), 17- 20.

23. Sipos JA, Mazzaferri EL, Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology*, 2010, 22(6), 395-404.

24. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 2011, 260(3), 892-9.

25. Russ G, Bonnema SJ, Erdoğan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The EU-TIRADS, 2017, *European Thyroid Journal*. 2017;6(5):225-37.

26. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual: 8th ed.* New York: Springer 2017:1-40.

27. Mazzaferri E, Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 97:418-22.

28. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992; 70:1585-90.

29. Jhiang SM, et al. Short-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994; 98:422-8.

30. Malloy KM, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17(1): 57-70.

31. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004; 11:131-9.

32. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:4043-9.

33. 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, 2000:904-29.

34. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on Thyroid 2016;26(1):1-133.

35. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:313–9.

36. Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, et al. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 2001;11(11):1063-9.

37. Elboğa U, Doğan N, Kalender E ve ark. Kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi alan diferansiye tiroid karsinomlu hastaların demografik analizi. *Gaziantep Medical Journal*, 18(1), 27- 30.

38. Ebinç S, Oruç Z, Uraççı Z ve ark. İleri Evre Medüller Tiroid Kanseri Tedavisinde Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı- Tek Merkez Deneyimi. *Dicle*

- Tıp Dergisi/Dicle Med. J(2021) 48(1): 122-8.
39. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 2015, 136(5), 359-86.
 40. Abdel- Rahman O. Prediagnostic BMI and thyroid cancer incidence in the PLCO trial. *Future Oncol.*2019;15(30):3451-6.
 41. Cho A, Chang Y, Ahn J, et al. Cigarette smoking and thyroid cancer risk: a cohort study. *Br J Cancer*. 2018;119(5):638-45.
 42. Shih SR, Chiu WY, Chang TC, Tseng CH. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Exp Diabetes Res*. 2012; 278-85.
 43. Yin DT, He H, Yu K, et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;57:66-75.
 44. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):729-35.
 45. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):173-81.
 46. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocr. Pract* 2004;10: 227-33.
 47. Önver H, Özbey AO, Duymuş M. ve ark. Tiroit nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. *Kafkas J Med Sci* 2013; 3: 80-7.
 48. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 229-38.
 49. Bayrak AH, Özel A, Peker K. Tiroit Nodüllerinde Endikasyonlara Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34(1): 42-7.
 50. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, et al. Papillary Thyroid Carcinoma and Microcarcinoma: Is There a Need to Distinguish the Two? *Thyroid*. 2009;19(5):473-7.
 51. Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, et al. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393:25–9.
 52. Nathan AR, Raines KB, Leo YM, et al. Fine needle aspiration biopsy of cold nodules. *Cancer* 1988; 62:1337-42.
 53. Schiffmann L, Kostev K, Kalder M. Association between various thyroid gland diseases, TSH values and thyroid cancer: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(11):2989-94.
 54. Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1050-7.
 55. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015; 204:117-37.
 56. Al-Qurayshi Z, Kandil E, Randolph GW. Cost-effectiveness of routine calcitonin screening and fine-needle aspiration biopsy in preoperative diagnosis of medullary thyroid Cancer in the United States. *Oral Oncol*. 2020; 110:30-7
 57. Turkdogan S, Forest VI, Hier MP, et al. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47(1):55-7.

58. Na HY, Moon JH, Choi JY, et.al. Preoperative diagnostic categories of fine needle aspiration cytology for histologically proven thyroid follicular adenoma and carcinoma, and Hurthle cell adenoma and carcinoma: Analysis of cause of under or misdiagnoses. *Plos One*. 2020;4(15):57-62.
59. Suzuki A, Hirokawa M, Takada N, et al. Fine-needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma: a single institutional experience in Japan. *Endocr J*. 2017;64(11):1099-104.
60. Akhavan A, Jafari SM, Khosravi MH, et al. Reliability of fine-needle aspiration and ultrasound-based characteristics of thyroid nodules for diagnosing malignancy in Iranian patients. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(4):269-73.
61. Hasukic B, Jakubovic-Cickusic A, Sehanovic E, et al. Fine Needle Aspiration Cytology and Thyroglobulin Antibodies in Preoperative Diagnosis of Thyroid Malignancy. *Med Arch*. 2019;73(6):382-8.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösterip ufuk açıcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Canan Ersoy, asistan temsilciliğim sırasında beraber çalışmaktan onur duyduğum dekanımız Prof. Dr. Ekrem Kaya ve dekan yardımcımız Prof. Dr. Barbaros H. Oral; asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bana iyi bir hekim iyi bir akademi nosyonu kazandıran başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alparslan Ersoy ve Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş nezdinde tüm hocalarıma ve öğretim hayatım boyuncaki tüm öğretmenlerime,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Semiha Yaşar'a ve M. Yiğit Kırşan'a,

Tezimin istatistik kısmında yardımcı olan biyoistatistik yüksek lisans hocam Doç. Dr. Deniz Sığırlı'ya,

Çalışma hayatını birlikte paylaştığımız her zaman yanımda hissettiğim başta dostlarım Dr. Yusuf Çeşmeci, Dr. M. Refik Göktuğ nezdinde tüm uzman olan ve olacak araştırma görevlisi hekim arkadaşlarıma; küçüklükten bu zamana tüm yakın arkadaşlarıma,

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi, ahlaklı, çalışkan bir insan olmamı sağlayan anneme, babama ve kardeşlerime,

Tez çalışmam boyunca dizimin dibinden ayrılmayan beyaz meleğim kedimiz Pera'ya,

Son olarak da biricik eşim, gözbebeğim, hayat yoldaşım, en büyük destekçim Dr. Emine Kırşan İleri'ye,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih İLERİ

Bursa 2021

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Fatih İLERİ

Doğum Tarihi ve Yeri: [REDACTED]

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi Doktor

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi

Lisans / Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi/ Tıp Fakültesi(İngilizce)/

27.06.2016

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Biyoistatistik/ 2020-devam ediyor

Tıpta Uzmanlık: Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı/ 2017-devam ediyor