



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE İZLENEN İYİ DIFFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU  
OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ VE PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nihan ALKIŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2012



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE İZLENEN İYİ DIFFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU  
OLGULARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ VE PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Nihan ALKIŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ercan TUNCEL**

**BURSA- 2012**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Türkçe Özet	II
İngilizce Özet (Summary)	IV
Giriş	1
1. Tiroid bezi hakkında genel bilgiler	2
2. Tiroid tümörleri	7
3. İyi differansiye tiroid karsinomları- Genel bilgiler	8
4. İyi differansiye tiroid karsinomlarının sınıflandırılması ve patolojik özellikleri	13
5. İyi differansiye tiroid karsinomlarında prognostik faktörler ve evreleme	21
6. İyi differansiye tiroid karsinomlarında tanı	29
7. İyi differansiye tiroid karsinomlarında tedavi	34
8. İyi differansiye tiroid karsinomlarında takip	44
Gereç ve Yöntemler	49
Bulgular	55
Tartışma ve Sonuç	85
Kaynaklar	101
Kısaltmalar	111
Şekil listesi	113
Tablo listesi	115
Teşekkür	116
Özgeçmiş	117

## ÖZET

Bu çalışmadaki amacımız; iyi differansiye tiroid karsinomlarında prognoz ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler ile mortalite ve morbiditeye etkili risk faktörlerini değerlendirmektir.

2000-2011 yılları arasında UÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine başvuran iyi differansiye tiroid karsinomu tanılı 140 hastanın demografik bilgileri, preoperatif değerlendirmeleri, tümör özellikleri, tedavi ve takip süreçleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya ortanca yaşları 49 (20-74) yıl olan, 129 (%92,1) PTK ve 11 (%7,9) FTK tanısı alan 140 hasta dahil edilmiştir. Kadın cinsiyetin (%79,8) hakim olduğu ortanca izlem süresi 23 (5-140) ay olan hastalarımızın tanı öncesi çoğunlukla (%73,6) ötiroidik durumda oldukları görülmüştür. Preoperatif USG incelemelerinde tümöre eşdeğer gelen nodüllerin daha çok solid ya da mikst yapıda ve hipoekoik olduğu saptanmıştır. En sık uygulanan cerrahi yöntem TT/TYT (%80) şeklinde olup ortanca tümör çapı 14 (1-70) mm bulunmuştur. Tümör çapı ( $\geq 14$ mm), multisentrisite, lenf nodu metastazı varlığı, hastalık evresi, RAİ ablasyon tedavisi uygulanmaması ve postoperatif dönem takipte serum Tg  $\geq 2$  ng/ml olması hastaliksız sağ kalım süresini olumsuz etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.

Tiroid bezinde, USG görünümü olarak riskli ve tüm  $\geq 1$  cm nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi gerektiği, tümör saptandıktan sonra tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün histopatolojisi, çapı, invazyon durumu ve multisentrisitesi, lenf nodu metastazı varlığının, tanı anındaki prognostik faktörler olduğu sonucuna varılmıştır. İyi differansiye tiroid kanserlerinin tedavi seçeneklerinin cerrahi ve RAİ ablasyon tedavisi olduğu, temel tedavi sonrası tiroid hormon replasman tedavisi verilmesi ve tedavi sonrası serum Tg, anti-Tg düzeyleri, TVT sintigrafisi ve USG ile hastaların düzenli aralıklarla izlenmesinin, ileride oluşabilecek nüks ve metastazları önleme açısından çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** malign tiroid nodülü, iyi differansiye tiroid karsinomu, cerrahi, radyoaktif iyot ablasyon tedavisi, prognostik faktörler

## SUMMARY

### **The Retrospective Analysis and Prognostic Factors Evaluation of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma Cases in Our Clinic**

Aim in this study evaluation of prognosis, risk factors for morbidity and mortality and factors affects the response to the treatment in well differentiated thyroid carcinoma.

Demographics, preoperative evaluations, tumors specifications, treatments and follow-up processes of 140 well-differentiated thyroid carcinoma patients who admitted to the Uludağ University Medical Faculty, Endocrinology and Metabolism Disease department between 2000 and 2011 were investigated retrospectively.

Totally, 140 patients mean age 49 (20-74) years were included in the study. 129 of them (92,1%) were papillary thyroid carcinoma and 11 of them (7,9%) were follicular thyroid carcinoma. Mean follow-up period was 23 months (5 to 140 months) and there was a significant female predominance (79,8%). Most of the patients (73,6%) were euthyroid before the diagnosis. Preoperative ultrasound shows that malignant nodules were mostly solid or mixt structure and hypo echoic. Total thyroidectomy was performed in 80% of patient and mean tumor diameter was 14 mm (1 to 70 mm). Tumor diameter ( $\geq 14$  mm), multicentricity, lymph node metastasis, stage of disease, unperformed radioactive iodine ablation therapy and follow up thyroglobulin levels  $\geq 2$  ng/ml were identified as negative prognostic factors.

All  $\geq 1$  cm diameter thyroid nodules with malignant ultrasound specifications should be evaluated with fine needle aspiration. Patients age, sex, tumor histopathology, diameter, tumors invasion, multicentricity, lymph node metastasis and stage of disease at the time of diagnosis was identified as prognostic factors. The most accepted treatment of well differentiated thyroid cancer is surgery and consecutive radioactive iodine

ablation therapy. We think that, it is more important to follow-up patients with hormone replacement, serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, thyroid-neck ultrasound and whole body scintigraphy after primary ablative therapy in regular visits.

**Key Words:** malignant thyroid nodule, well-differentiated thyroid carcinoma, surgery, radioactive iodine ablation therapy, prognostic factors,

## GİRİŞ

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen tümörleri olup endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (1, 2).

Tiroid bezi; iyodu kullanarak tiroksin ve triiyodotironin sentezi yapan follikül epitel hücreleri ve kalsitonin sekrete eden parafoliküler C hücrelerinden oluşmaktadır. Tiroid bezinde çoğunlukla (%95) tiroid hormonu sentezleyen follikül hücreleri bulunmakta ve tiroid kanserlerinin önemli bir bölümünü de follikül hücrelerinden kaynaklanan differansiye (papiller ve folliküler) ve indifferansiye (anaplastik) kanserler oluşturmaktadır (3). Parafoliküler C hücrelerinden ise medüller tiroid kanserleri gelişmektedir. Tiroid kanserlerinin %90'ını differansiye tümörler (%70-80'i papiller ve %20-30'u folliküler tip), %7'sini medüller tip ve geri kalan kısmını da anaplastik tip, lenfoma ve diğer nadir tipler oluşturmaktadır. Differansiye tiroid kanserleri oldukça iyi prognoza sahipken, medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinde prognozun oldukça kötü olduğu bilinmektedir. On yıllık yaşam şansı papiller tipte %93 iken, folliküler tipte %85'dir (4).

Differansiye tiroid karsinomlarının yıllık insidansının %0,07 olduğu, 2003 yılında ABD'de yeni tanı konan kanser vakaları içinde oranının % 1,6 olduğu bildirilmiştir (5). Kadın kanserlerinin %1,6'sı, erkek kanserlerinin ise %0,6'sını oluştururken kanser ölümlerinin de %0,5'inden sorumludur. Genç popülasyonda kadın-erkek oranı 4'e 1 iken, yaş arttıkça bu oran 1,5'e 1 olarak değişir. Her yaşta görülebilirken özellikle 25-35 yaş arası genç kadınlarda sık görüldüğü (6), medyan tanı yaşının kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 yıl olduğu bildirilmiştir (2).

Prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, zemindeki tiroid hastalığı, cerrahi tedavi şekli, tümör boyutu, tümör tipi, multifokal/multisentrik olup olmaması, tiroid kapsül invazyonu, lenf/kan damarı invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı gibi etkenler yer almaktadır (7).

Differansiye tiroid kanserlerinin temel tedavisi cerrahidir. Tam ya da tama yakın tiroidektomiden sonra kalan bakiye tiroid dokusu I<sup>131</sup> ablasyonu



ile yok edilmektedir. Folliküler hücrelerden köken alan differansiye tiroid karsinomları genellikle sodyum/iyot symporter eksprese ederler ve çoğunlukla radyoaktif iyot uptake'i gösterirler. Differansiye tiroid kanserlerinin bu özellikleri radyoaktif iyot ile tedavi edilebilmeye olanak tanımaktadır (8). Bu nedenle radyoaktif iyot; tiroid yatağındaki bakiye tiroid kanseri, nüks hastalık veya metastazları tedavi etmek amacıyla kullanılır (9, 10). Ablasyon sonrası hastalığın takibinde  $I^{131}$  tüm vücut sintigrafisinin nüks ve bakiye hastalığın gösterilmesindeki duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100'dür (11).

Sadece normal veya malign follikül hücrelerinden sentezlenen tiroglobulin serum düzeylerinin ölçümü nüks tümörün belirlenmesinde kullanılan hassas ve spesifik bir biyokimyasal yöntemdir (12).

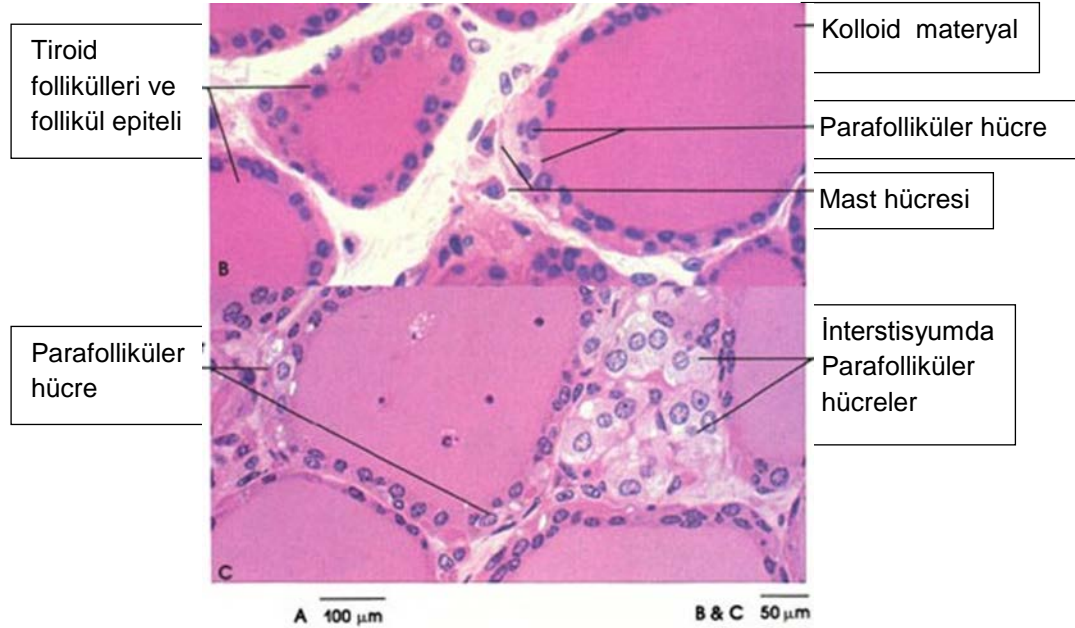
Tiroid kanseri tedavisinde cerrahi ve gerekiyorsa ablasyon tedavisi sonrasındaki izlemde tiroid hormon replasmanı tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavi sırasında, baskılanmış serum TSH düzeylerini sürdürmek, nüks ve metastatik odakları saptamak için hastaların uzun dönem izlenmeleri önerilmektedir (13).

## **1. Tiroid Bezi Hakkında Genel Bilgiler**

### **1.1 Tiroid Bezinin Embriyolojisi ve Histolojisi**

Tiroid bezi embriyonda ilk gelişen endokrin bezdir. Yirmi dördüncü günde ilkel farenks tabanında, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan hemen sonra tiroid divertikulumu oluşur ve gelişen hyoid ve larenks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı iner. Tiroid taslağı gelişirken bir süre için tiroglossal kanal denilen bir kanal ile dile bağlanır. Başta tiroid divertikulumunun içi boştur, bir süre sonra gelişmekte olan 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, isthmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış solid bir yapı haline gelir. Yaklaşık 7. haftada tiroid bezinin tam olarak geliştiği ve tiroglossal kanalın dejenere olduğu tahmin edilmektedir. Tiroglossal kanalın proksimal açıklığı dilde foramen çekum olarak devam etmektedir. Piramidal lobun tiroglossal kanalın distal son parçasının bir kalıntısı olduğu düşünülmektedir (14).

Tiroid bezi, parankim içine septumlar gönderen gevşek bir bağ doku kapsül ile sarılmıştır. Tiroid dokusu folliküllerden oluşur, follikül lümeninde kolloid denen jelatinimsi madde bulunmaktadır. Dıştan saran kapsül tiroid bezi içine ince septumlar göndererek folliküllerin tümüne ulaşır ve ince, düzensiz bağ doku halini alarak follikülleri birbirinden ayırır. Follikül hücreleri bezin aktivitesine göre yassı, kübik ya da prizmatik olabilmektedir. Follikül hücrelerinin esas görevi; tiroglobulin sentezi, dolaşımdaki iyodürün tutulması, iyodürün aktivasyonu ve tirozin kalıntılarının iyotlanmasıdır. Tiroid bezinde bulunan bir diğer hücre parafoliküler hücre ya da C hücresidir. Bu hücreler kalsitonin salgılanmasından sorumludur. Tiroid follikülleri arasında izole gruplar halinde ya da follikül epitelinin bir parçası olarak yer alır (15).



**Şekil-1:** Tiroid bezinin histolojisi

## 1.2 Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön kısmında, C5-T1 vertebralar arasında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında yerleşmiştir. Vücuttaki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. İki lob ve bunları birbirine bağlayan isthmusdan oluşmaktadır. İsthmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob, %50-80 oranında bulunur (16).

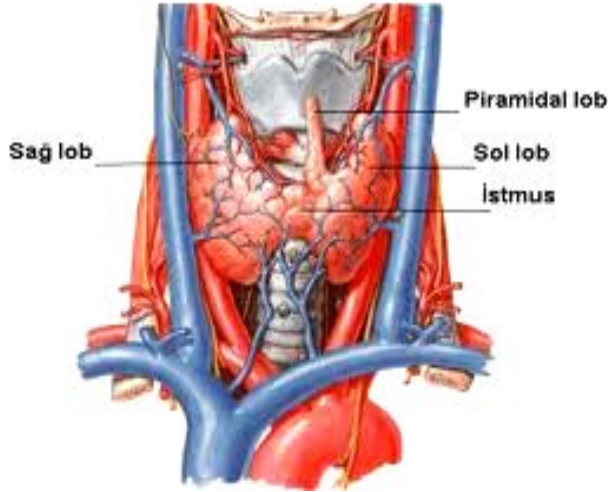
Lateral lobların boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm'dir. İsthmusun kalınlığı ise 0,2-0,6 cm olarak belirtilmektedir. Tiroid glandının superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda sternotiroid ve sternohyoid kaslar bulunur (17).

Tiroid dokusu ince bir kapsülle sarıdır. Bu kapsül bezin içine septalar göndererek stromayı oluşturur. Bu tiroid glandının gerçek kapsülüdür. Bunun dışında bir de derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısı olan yalancı (cerrahi) kapsül vardır (18, 19).

Tiroid bezi oldukça vasküler bir organdır. Superior ve inferior tiroid arterleri tarafından beslenir. Superior tiroid arteri eksternal karotid arterin ilk dalıdır. İnfirior tiroid arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar, %15 kişide de direk subklavian arterden çıkar. %1,5-12,2 oranında Arcus Aortadan çıkan ve inferiordantiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur (18).

Tiroid bezi venleri bezin yüzeyinde ve trakeanın önünde pleksus oluştururlar. Bu pleksustan 3 ven çıkar. Superior tiroid veni ve orta tiroid veni V. jugularis interna'ya, inferior tiroid veni ise V. brakiosefalika' ya açılır (20). Tiroidin lenfatikleri interlobüler bağ dokusunda arterlerin çevresinde seyreder. Bez kapsülündeki lenfatik ağ ile bağlantılıdır. Lenf damarları prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olurlar (20).

Tiroidi innerve eden sempatik sinir lifleri superior, orta ve inferior servikal ganglionsdan gelir. Parasempatik lifler ise vagus kaynaklıdır ve kardiyak, laringeal dallar ile tiroide ulaşır (18). Tiroid bezi, inferior laringeal sinir (rekürren laringeal sinir), superior laringeal sinirin eksternal dalı ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluktur. Dolayısıyla tiroid cerrahisi sırasında travmaya uğrayabilirler. Üst kutup damarları cerrahi sırasında bağlanırken, superior laringeal sinir zarar görebilir. Bu durumda hastada ses modülasyonunda bozulma ve sıvı gıdalara karşı disfaji gelişir. Rekürren laringeal sinir larenksin intrensek kaslarını innerve eder. Özellikle inferior tiroid arter bağlanırken yaralanabilir. Bu durumda vokal kord paralizi gelişir. Bilateral sinir yaralanmasında vokal kordlar orta hatta doğru kayacağından acil trakeotomi gerekir.



**Şekil-2:** Tiroid bezinin anatomisi

### 1.3 Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında yapılır. Aksonlar tarafından median eminensdeki primer pleksusa taşınır, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (17, 21). TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000 dalton molekül ağırlığındadır, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir (21). TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlandıktan sonra tiroid uyarıcı hormon (TSH) geninde transkripsiyon ve translasyon meydana gelir. Böylece TSH sentezlenir. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır.

TSH, glikoprotein yapıda bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotrop hücrelerden salgılanır. 28000-30000 dalton arasında değişen molekül ağırlığındadır. 92 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve 118 aminoasitten oluşan  $\beta$  olmak üzere iki subüniti mevcuttur. İki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (21, 22). TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin (Tg) yapımını, Tg proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, tiroid hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar;

TSH'nin tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (21-23). TSH; triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feedback). Tiroid bezi folliküler hücrelerinden T3 ve T4 hormonları salgılanır. Parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

Tg; follikül hücresinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilip follikül lümenine salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoproteindir. Yetmiş tirozin amino asidi içerir. Tiroid hormon yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. TSH, Tg geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retiküler endoplazmik retikulumda yapımı başlayan Tg; daha sonra golgi cisimciklerine geçerek glikolize olur. Glikolizasyonu tamamlanan Tg'de 134 adet tirozil grubu vardır. Normal şartlar altında bunların 18 tanesi iyodize olur. Bunlardan bazıları, seçici olarak iyodize edilir ve iyodotirozinler ortaya çıkar. Olgun Tg molekülü olarak kolloid lümenine salınır (21, 24). Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan folliküler hücrelere ve folliküllere taşınmasıdır. Folliküler hücrelerin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denmektedir. Normal bezde iyot pompası, iyodu kan düzeyinin 30 katı kadar konsantre edebilmektedir. Bununla beraber tiroid bezinin maksimal aktivite durumlarında konsantrasyon düzeyi bu değerlerin çok üzerine çıkabilir (22). İyot tiroid bezi follikül hücreleri tarafından aktif transport sistemi ile tutulduktan sonra okside olarak Tg içerisindeki tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ile bir DIT birleşerek T3 meydana gelir. Tiroid hormonları Tg'e bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır (organifikasyon). T3 ve T4, Tg'den ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanır. Salgılanan hormonlar Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayan Prealbumin (TBPA) ve albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e

deiyodinize olur. T3 plazmada T4'e göre 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'den dört kat daha aktiftir. Bu nedenle T4'ün T3'e deiyodinasyonu hormon aktivitesi açısından önem kazanmaktadır. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla ya da ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki veya iç mitokondrial membrandaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (21, 25). Tiroid hormon-reseptör etkileşmesi ile hücre çekirdeğinde RNA polimeraz etkinliğinde artış olur. Tiroid hormonunun metabolik birçok etkisi, RNA oluşumunun ve takiben protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir (26).

## **2. Tiroid Tümörleri**

Tiroid karsinomunun histopatolojik özellikleri hastanın kliniği, hastalığın gidişatı ve prognozunda önemli rol oynar. Tiroid bezinde bulunan folliküler hücrelerden iyi differansiye (papiller, papiller-folliküler, saf folliküler ve hurthle hücreli kanserleri) ve indifferansiye (anaplastik) kansinomlar, parafolliküler hücrelerden de medüller karsinom gelişmektedir.

### **2.1 Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması**

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılında düzenlediği tiroid tümörlerinin histolojik sınıflandırması Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1: WHO Tiroid Tümörü Sınıflandırması (27)**

1.Tiroid Kanseri	2. Tiroid adenomu ve ilgili tümörler	3. Diğer tiroid tümörleri
Papiller karsinom Foliküler karsinom Az differansiye karsinom İndifferansiye karsinom Skvamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofiller içeren sklerozan epidermoid karsinom Müsinöz karsinom Medüller karsinom Medüller- folliküler mikst karsinom İğsi hücreli tümör ile timus benzeri differansiyasyon Timus benzeri differansiyasyon gösteren karsinom	Foliküler adenom Mikro/makro folliküler adenom Onkositik Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli Lipoadenom Atipik adenom Hyalinize trabeküler tümör	Teratom Primer lenfoma ve plazmositom Ektopik timoma Anjiosarkom Düz kas tümörü Periferik sinir kılıfı tümörü Paraganglioma Foliküler dendritik hücreli tümör Soliter fibröz tümör Langerhans hücreli histiyositoz Sekonder tümörler (metastaz)

### 3. İyi Differansiye Tiroid Karsinomları- Genel Bilgiler

Tiroid folliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve Tg sentezleyen karsinomlar iyi differansiye karsinomlardır. İyi differansiye karsinomlar tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur ve alt grupları ile birlikte papiller ve folliküler kanserlerden oluşur.

#### 3.1 Epidemiyoloji

Tiroid karsinomları; en sık görülen malign endokrin tümörler olup, endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını, insanda görülen kanserlerin %1'den azını oluşturmaktadır (1, 2).

İyi differansiye tiroid karsinomlarının yıllık insidansı %0,07 olup, 2003 yılında ABD'de yeni tanı konan kanser vakaları içinde oranı %1,6 olarak bildirilmiştir (5). Kadın kanserlerinin %1,6'sı, erkek kanserlerinin ise %0,6'sını

oluştururken kanser ölümlerinin de %0,5'inden sorumludur (6). İnsidans değerlerinde, kadın/erkek oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede dahi bölgeye, etnik popülasyona ve yaşa göre farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar genetik, çevresel, diyet alışkanlıkları ve tıbbi uygulama farklılıklarına bağlı olabilir. Tiroid kanseri insidansı 1972 ve 1992 yılları arasında yaklaşık %28 oranında artmış, ancak mortalite oranı %23 azalmıştır (28). Nedenleri tam olarak bilinmese de; radyasyona bağlı tiroid kanseri insidansının artması bir neden olabilir (29). Bu duruma hastaların bilinçlenmesi, tanı araçlarının, özellikle ultrasonografi (USG) ve tiroid inceleme aspirasyonu biyopsisinin (İİAB) rutin kullanıma girmesinin katkısı da olabilir. Mortalite oranındaki düşüş ise etkin tedavi seçeneklerinin kullanılabilir olması ve hastalara daha erken evrelerde tanı konulması ile ilişkili olabilir (30). Genç popülasyonda kadın/erkek oranı 4'e 1 iken, yaş arttıkça bu oran 1,5'e 1 olarak değişir. Her yaşta görülebilmekle birlikte medyan tanı yaşı kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (2). Otopsi serilerinde insidans erkeklerde %7,5, kadınlarda ise %5,1'dir. Tiroid kanseri başka nedenlerle ölen insanların %13'ünde mikroskopik olarak bulunmuştur (31).

### **3.2 Etiyoloji**

Tiroid kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir etiyolojik faktör saptanmayabilir. İyi differansiye tiroid kanser gelişimi açısından en önemli risk faktörü baş boyun bölgesine alınan radyasyondur. Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller tip, daha az sıklıkla da folliküler tipte differansiye tiroid karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum çocuklarda daha belirgindir, çünkü tiroid bezi özellikle çocukluk döneminde, iyonize radyasyonun karsinojenik etkisine karşı çok hassastır (31, 32).

Tiroid karsinomlarının bazı genetik geçişli hastalıklarla birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bunlar Cowden Hastalığı, Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Papiller Renal Neoplazi ve Familial Nonmedüller tiroid karsinomudur (2). Son yıllarda yapılan araştırmalar differansiye tiroid karsinomları ile onkogenler arasındaki sıkı ilişkiyi ortaya koymuştur. Tiroid neoplazmlarında çok sayıda genetik defekt saptanmıştır.



Anaplastik tiroid karsinomunda ve bazen differansiye tiroid karsinomunda p53 proteininin gen mutasyonlarıyla inaktive olduğu gösterilmiştir. Differansiye tiroid karsinomunda p53 inaktivasyonu özellikle dedifferansiye olmuş bölgelerde mevcuttur (33).

Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli TSH uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme görülmektedir. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretimindeki yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini artırmaktadır (34). İyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatrın ülkemizdeki kadar yaygın olduğu İsviçre ve Paraguay'da profilaktik iyodinizasyon ile folliküler ve anaplastik kanser insidansı azalmış, ancak papiller kanser insidansı artmıştır. Bunun mekanizması halen bilinmemektedir (35). İyot fazlalığı ile tiroid kanser ilişkisi Norveçli balıkçıların evde sıkça deniz ürünleri tüketen eşlerinde net olarak ortaya konmuştur. Deniz ürünleri kısıtlanması ile tiroid kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir. Diyet ile alınan iyot miktarındaki artış, papiller tiroid kanseri ve tiroidit insidansını da arttırmıştır (36).

Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Papiller tiroid karsinomlu (PTK) hastaların tümörlerinin histopatolojik değerlendirmelerinde çeşitli derecelerde lenfositik infiltrasyon bulunması sık karşılaşılan bir durumdur. Hashimoto hastalığı ve PTK birlikteliğinden yola çıkarak; bazı yazarlar Hashimoto hastalığının premalign bir lezyon olduğunu savunarak bu hastalara total tiroidektomi önermişler, bazı yazarlar da Hashimoto hastalığının benign bir durum olduğunu ve yaşam boyu tiroid hormon replasman tedavisinin yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Hatta Hashimoto hastalığının PTK'ya değil, PTK'nın Hashimoto hastalığına neden olduğunu savunan yazarlar da vardır (37). Graves hastalığı ile PTK arasında ilişki olduğunu belirten araştırmalar olmasına rağmen bazı araştırmacılar Graves hastalığının PTK için koruyucu bir faktör olduğunu öne sürmektedir. Düren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 185 Graves hastasının 13 (%7)'ünde PTK saptanmıştır (37).

Tiroid kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal ve reproduktif faktörler sorumlu tutulmuştur.

Menarş ve oral kontraseptif ilaç kullanımı ile bir ilişki saptanmamıştır (38). Vücut ağırlığı ve hızlı kilo almanın tiroid kanser riskini arttırdığı gösterilmiş, ancak mekanizması belirlenememiştir (39).

### 3.3 Genetik

**BRAF mutasyonu;** BRAF, RAF protein ailesinden, MAP Kinaz (MAPK) sinyal kaskadının uyarıcısı olan bir serin-threonin kinazdır. BRAF nokta mutasyonu PTK'da en sık saptanan genetik bozukluktur, bu tümörlerde %40-45 oranında saptanır. Tiroid kanserlerinde en sık görülen mutasyonlar nokta mutasyonlarıdır. Bunlardan en sık görüleni nükleotid 1799'da olmaktadır. Valin yerine glutamatın geçmesi ile oluşan V600E; BRAF kinazı kronik olarak uyarır ve MAPK yolağı sürekli aktive hale gelir. Bu durum tiroid hücreleri için karsinogeniktir. K601E nokta mutasyonu, kodon 600'de meydana gelen delesyon ve çerçeve mutasyonları diğer BRAF mutasyonları arasında yer alır. AKAP9/BRAF geni yeniden düzenlenmesi radyasyonla ilişkili papiller karsinomlarda sık rastlanan diğer BRAF mutasyon tipidir. BRAF V600E mutasyonu tipik olarak klasik papiller karsinom ve tall cell varyantında saptanır. Az differansiye karsinomlarda ve anaplastik karsinomlarda da saptanmaktadır. Folliküler karsinom ve benign tiroid nodüllerinde saptanmamaktadır. Çok sayıda çalışma tiroid İİAB örneklerinde BRAF V600E'nin moleküler olarak tespitinin uygun sitolojik tanıyı koymada yararlı olduğunu göstermiştir. İİAB'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada 581 BRAF (+)'liği saptanmış olup, bunların 580 tanesi papiller karsinom tanısı almıştır. Dolayısıyla kesin tanıyı koymada BRAF (+)'liği yol gösterici olabilmektedir. BRAF V600E mutasyonu PTK'larında prognostik gösterge olabilir. Ekstratiroidal yayılım, tanı anında ileri evre tümör, lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz gibi agresif tümör özellikleri ile ilişkili olabileceği geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar herhangi bir ilişki saptamamıştır. Tümör ilişkili ölümlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. T1 boyutta PTK ve mikrokarsinomlarda; BRAF V600E mutasyonu ile ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır. BRAF mutasyonu sodyum iyot symporterinde fonksiyonel değişikliğe neden olarak

tümörün iyot yakalama yeteneğini azaltır ve böylece tedavi yetersizliğine, hastalık rekürrensine neden olmaktadır (40).

**RET/PTK geni yeniden düzenlenmesi;** RET protoonkogeni hücre membran reseptörü olan tirozin kinazı kodlamaktadır, tiroid parafoliküler hücrelerinde yüksek oranda eksprese olur. RET/PTK geninin kromozomal yeniden düzenlenmesi sonucu aktive olur ve 11 farklı tipi mevcuttur, en sık saptanan 2 tipi RET/PTK1 ve RET/PTK3'dür. Tüm farklı tipler RET'in tirozin kinaz domainini içerir ve böylece MAPK sinyal yolunu aktive edebilir. RET/PTK prevalansı farklı çalışmalarda, geniş varyasyonlar göstermektedir. RET/PTK geni adenomlar ve benign tiroid lezyonlarında da saptanabilir, ancak PTK'u için spesifiktir. RET/PTK geninin yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan genin klonal özellik kazanmasına erişkin sporadik papiller karsinomlarında %10-20 oranında rastlanmaktadır. Radyasyon maruziyeti olan hastalarda daha yüksek oranda (%50-80), çocuk ve genç erişkinlerde ise %40-70 oranında saptanmaktadır. RET/PTK1 en sık görüleni olup, tüm vakaların %60-70'ini oluşturur. RET/PTK3'e %20-30 oranında rastlanır. RET/PTK2 ve diğerlerinin görülme oranı ise %5 ve altındadır. Ancak Çernobil olayı sonrası çocuklarda yapılan bir çalışmada RET/PTK3 en sık saptanan tip olmuştur. RET/PTK (+) papiller karsinomlar; daha çok gençlerde, klasik papiller karsinom histolojisinde ve sıklıkla lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli olarak görülmektedir. RET/PTK geninin kromozomal yeniden düzenlenmesi ile papiller karsinom arasındaki ilişki halen netlik kazanmamıştır. RET/PTK (+)'liğinin saptanması papiller karsinom açısından güçlü olasılık göstermekte, tiroid kanserinin tanısının koyulmasında yardımcı olmaktadır. İİAB'lerinde RET/PTK (+)'liğinin saptanması tiroid nodüllerinde preoperatif tanı koyulmasında yardımcı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada RET/PTK (+) 6 tiroid nodülünden postoperatif dönemde 1 tanesi benign, diğerleri malign saptanmıştır (40).

**RAS;** RAS gen ailesi HRAS, KRAS, NRAS genlerini içermektedir. Bu genler hücre membranının iç yüzeyinde yer alan G proteinini kodlar. RAS geninde meydana gelen nokta mutasyonlar farklı kanser türlerinde saptanabilmektedir. KRAS kodon 12/13 mutasyonu predominant olarak

saptanan mutasyondur, ancak tiroid tümörlerinde NRAS kodon 61 ve HRAS kodon 61 mutasyonları daha sıktır. RAS mutasyonu PTK'da %10-20 oranında saptanır. RAS (+) PTK; çoğunlukla folliküler tiptedir. Klasik tip folliküler karsinomda %40-50, folliküler adenomlarda %20-40 oranında görülür. Onkositik tümörlerde insidansı düşüktür. Bazı çalışmalarda RAS mutasyonu ile metastatik davranış arasında (PTK ve FTK için) anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Papiller karsinomun enkapsüle folliküler varyantında sık olarak saptanmaktadır. Tiroid nodüllerinde ise; RAS mutasyonu saptanması neoplazi açısından güçlü bir kanıttır. RAS mutasyon tespiti tanısı zor elde edilen papiller karsinomların folliküler varyant alt tiplerinin tanısında yardımcıdır (40).

**PAX8/PPAR $\gamma$** ; bu genin yeniden düzenlenmesi t(2;3)(q13;p25) translokasyonu sonucu oluşmaktadır. PAX8/PPAR $\gamma$  klasik tip folliküler karsinomlarda %30-40 oranında (+) saptanmaktadır. Onkositik karsinomlarda daha düşük (+)'lik görülür. PAX8/PPAR $\gamma$  (+) tümörler daha gençlerde, daha küçük çaplı ve sıklıkla vasküler invazyon göstermeye eğilimlidirler. Papiller karsinomun folliküler varyantında PAX8/PPAR $\gamma$  (-)'liği oranı %38'dir. %2-13 oranında folliküler adenomlarda (+)'lik görülür, (+) folliküler adenomların kapsülleri ince olma eğilimindedir. Bu folliküler adenomlar immunhistokimyasal olarak tiroid karsinom özellikleri göstermektedir, bu nedenle bu tümörlerin preinvaziv folliküler karsinom ya da malign tümörlerin öncüsü olduğu düşünülmektedir. Seyrek olarak PAX8/PPAR $\gamma$  ve RAS nokta mutasyonu aynı tümörde saptanabilir. Bu folliküler tümörlerin 2 ayrı yolla karsinom geliştirdiği düşünülmektedir. PAX8/PPAR $\gamma$  (+) saptanması durumunda patolojik vasküler ve kapsüler invazyon açısından dikkatli inceleme yapılmalıdır (40).

#### **4. İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarının Sınıflandırılması ve Patolojik Özellikleri**

##### **4.1 Papiller Karsinom**

PTK, tiroid karsinomları arasında %80 oran ile en sık görülen tiptir.

Kadınlarda insidans üç kat daha fazladır. Radyasyona maruziyet ile ilişkili differansiye tiroid karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon PTK gelişiminden sorumlu tutulabilir.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nun tanımlaması ile "papiller ve folliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş, berrak, derin girintiler "groove" ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı) olduğu, folliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümörlerdir". Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler ya da kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir (41). PTK hücrelerinin nükleusları hücreye optik berrak görüntü veren "buzlu cam" olarak adlandırılan çok ince dağılmış kromatin içerirler. Bu tümörlerde sıklıkla "psammom cisimciği" denilen konsantrik kalsifiye olmuş yapılar izlenir.

Makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdırlar. Beyaz-kahverengi renkte olup papiller yapılardan dolayı granüler görünümde dirler. Kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyondan dolayı kumlu görünümde olabilir. Hastalığın birden fazla odakta (multifokal) olması siktir (yaklaşık %65). Nadiren tümörler düzgün şekilde çevrelenmiş, hatta kapsüllü olabilirler.

Mikroskopik olarak, tümör papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir. PTK'nda, nükleusların bazı karakteristik özellikleri vardır;

-Üst üste gelme özelliği (overlapping) gösteren, normal follikül epitel hücresi nükleusundan daha büyük ve daha ovalimsi, berrak veya buzlu cam özelliğindedir. Nükleer membran oldukça kalındır, nükleol görülmez.

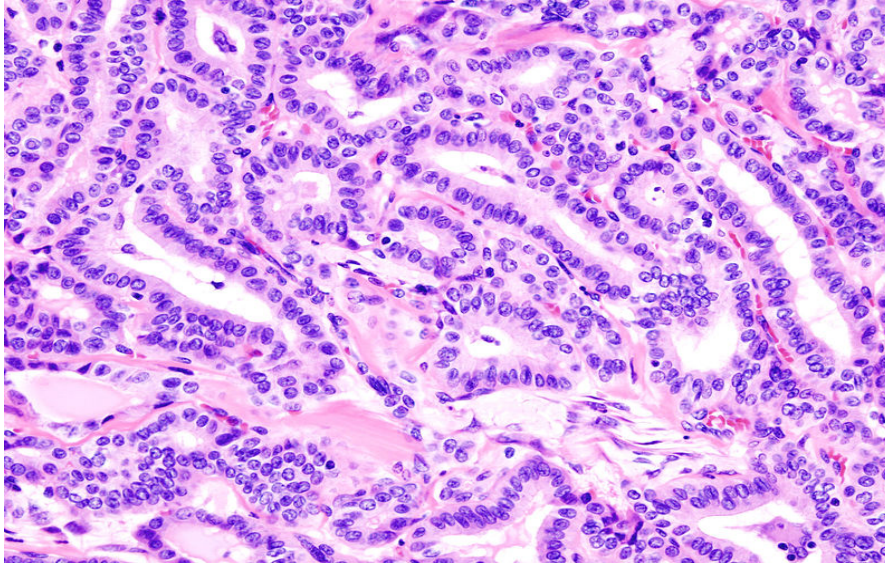
-Sitoplazmik invajinasyon sonucu intranükleer psödoinklüzyonlar oluşur.

-Nükleusun uzun eksenine paralel yarıklı şekilde izlenen nükleer kıvrımlar (nuclear groove) bulunur.

Hücrelerin çekirdeği tipik olarak geniş, oval ve buzlu cam

görünümünde olup membranı belirgindir. Çekirdekçiği küçük belirgindir ve periferik yerleşimlidir. Berrak çekirdekte marginal çekirdekçik "Orphan Annie gözü" olarak adlandırılan görünüme sebep olur (42). Şeffaf nükleuslar olguların %80'inde, intranükleer psödoinklüzyonlar %80-85'inde, nükleer groove'lar ise hemen hemen tamamında görülür. Bu özellikler, PTK'larında, diğer tiroid lezyonlarına göre daha sık izlenir ancak PTK için patognomonik değildir (43). Psammom cisimcikleri olguların %40-50'sinde bulunur. Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir (43). PTK'unda mitoz seyrek ya da yoktur.

Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. Genellikle lenfatik yolla yayılır ve lenf bezlerine metastaz yaparlar. Olguların yarıya yakınında tanı konulduğu anda komşu lenf nodu metastazı vardır. Hastaların az bir kısmında tanı anında, en sık akciğerlerde olmak üzere hematojen metastaz vardır.



**Şekil-3:** Hematoksilen&eozin boyası ile PTK mikroskopik görünümü

#### **4.1.A Papiller Karsinom Varyantları**

Tüm PTK'ların yaklaşık %60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. PTK'un varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılık gösterir. PTK'un birçok (yaklaşık 15 tip) varyantı tanımlanmasına rağmen sadece bazı

tiplerin prognostik açıdan önemli olduğu anlaşılmıştır.

**Tablo-2: Papiller Karsinom Alt Tipleri (43)**

Papiller Mikrokarsinom(Okkült Papiller Karsinom)	
Foliküler Varyant	- Diffüz Folliküler Varyant - Enkapsüle Folliküler Varyant
Enkapsüle(Kapsüllü) Varyant	
Diffüz Sklerozan Varyant	
Tall Cell Varyant	
Kolumnar Hücreli Varyant	
Solid Varyant	
Warthin Benzeri Varyant	
Diğerleri	- Oksifilik (Hurthle hücreli) Varyant - Berrak Hücreli Varyant - İğsi Hücreli Varyant - Lipomatöz Stromalı Varyant - Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren Varyant - Kribriiform Varyant - Miksoid Varyant

Kapsüllü ve papiller mikrokarsinom varyantlarının prognozu klasik PTK'dan daha iyidir. ATA 2009 kılavuzunda yüksek hücreli (tall cell), kolumnar hücreli ve diffüz sklerozan tiplerin prognozunun daha kötü olduğu vurgulanmaktadır (44).

**Papiller mikrokarsinom:** WHO, 1 cm ve daha küçük çaptaki PTK'larını papiller mikrokarsinom olarak tanımlamıştır. Bu tümör için kullanılan bazı farklı terminolojiler mevcuttur: Okkült papiller karsinom, okkült sklerozan karsinom, küçük papiller karsinom, kapsülsüz sklerozan tümör.

Lenfatik metastaz yapma eğilimi olduğu için bu tümörlerde de diğer PTK tipleri gibi uygun cerrahi rezeksiyon yapılır. İnvazyon yapmadıkları sürece ablasyon endikasyonu taşımazlar. Her ne kadar önceki kılavuzda multisentrik mikrokarsinoma iyot tedavisi verilmesi gerektiği vurgulansa da 2009 yılında revize edilen ATA kılavuzunda bu grupta rekürrenslerin sık görüldüğü, ancak iyot tedavisinin bu nükslerin sıklığını azaltmadığı

vurgulanmış, bu nedenle bu hasta grubu için iyot tedavisi kesin endikasyon olmaktan çıkarılmıştır (44).

**Foliküler varyant:** Tamamen folliküler tipte olup; papiller karsinomun berrak nükleus, psammom cisimcikleri, infiltratif büyüme özelliği ve biyolojik davranışına sahip tümör tipidir. Prognozu, klasik tip PTK'una benzer. Bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğilimi klasik tipten daha düşüktür. Ancak boyun dışına uzak metastaz, klasik tip PTK'a göre daha yüksek orandadır (43). İki alt gruba ayrılmaktadır:

**-Diffüz folliküler varyantta** tiroid glandı diffüz olarak tümör ile infiltridir. Bu tip vakalarda lenf nodu metastazı ve uzak metastaz daha yaygın olup, prognozu kötüdür.

**-Enkapsüle folliküler varyantta** tümör kapsülle çevrili ve iyi sınırlı görünümündedir. Mikroskopik olarak folliküler tiptedir ve papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşır. Prognozu oldukça iyidir.

**Enkapsüle (kapsüllü) varyant:** Mikroskopik olarak iyi sınırlı fibröz bir kapsül ve papiller karsinomun sitolojik özelliklerini içeren folliküler yapılar veya tamamen papiller yapılardan oluşmaktadır. Bu tümörlerde prognoz çok iyidir, uzak metastaz veya tümöre bağlı ölüm insidansı sıfıra yakındır (43).

**Diffüz sklerozan varyant:** Tüm PTK'larının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Daha çok çocuklarda ve genç yaş grubunda görülür. Mikroskopik olarak; yaygın skuamoz metaplazi, bir veya her iki lobda diffüz tutulum, lenfatikler içinde mikropapiller yapılar, çok sayıda psammom cisimciği, lenfosit infiltrasyonu ve aşırı fibrozis ile karakterize olup bütün özelliklerin bir arada bulunması gerekir. Lenf nodu metastazı, uzak metastaz sık görülür (43).

**Tall cell (uzun hücreli) varyant:** Sıklıkla yaşlı hastalarda görülmektedir. Tümör büyük çaplı olmaya eğilimlidir. Mikroskopik olarak, tümör tümüyle dallanmalar gösteren papiller yapılardan oluşmaktadır. Papiller yapıları örten hücrelerin nükleusları bazal yerleşimli ve sitoplazmaları oksifiliktir. Mitoz oranı yüksektir. Tümör genellikle tiroid kapsülü dışına yayılmıştır. Lokal nüks, servikal lenf nodu metastazı, trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık gözlenmektedir. Vasküler invazyon sıklıkla saptanmaktadır. Bu hastalarda



prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (43, 45, 46).

**Kolumnar hücreli varyant:** PTK'unun nadir bir formudur. Tümör büyük çaplı olmaya eğilimli ve kapsülsüzdür. Mikroskopik olarak, papiller yapılar belirgin ve papiller yapı etrafındaki hücreler yüksek kolumnar tiptedir. Nükleuslar hiperkromatik olup, gerçek veya psödostratifikasyon göstermektedir. PTK'una özgü nükleer özellikler pek görülmemektedir. Psammom cisimcikleri nadirdir. Mitoz sıklıkla izlenir. Lenf nodu metastazı ve uzak metastaz sıklığı, prognoz kötüdür (43).

**Solid varyant:** PTK'unun solid varyantı tanısı için tümörün solid komponentinin %50'den fazla olması gerekir. Çocuklarda sık görülür (43).

**Warthin benzeri varyant:** Nadir görülür. Mikroskopik olarak tükrük bezlerindeki Warthin tümörüne benzer, tümör hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmalıdır, papiller yapılar lenfoplazmositik infiltrasyon içerir. Prognoz klasik tipten aynıdır (47).

**Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant:** Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör hücreleri Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir ve mitokondri sayıları fazladır. Ailesel olma eğilimi vardır. Klinik seyir klasik tip papiller karsinomdan pek farklı olmamakla birlikte bazı çalışmalarda daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (48).

#### 4.2 Folliküler Karsinom

İyi differansiye tiroid kanserlerinden biri olup, PTK'ndan sonra 2. sıklıkta görülür. Differansiye tiroid karsinomlarının %15-20'sini oluşturur. Genellikle PTK'dan daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Kadın-erkek görülme oranı 3'e 1 ve ortalama görülme yaşı 50'dir (6). Endemik guatr bölgelerinde insidansı yüksektir. Ailesel veya Cowden Sendromunun bir parçası olarak da görülebilir. Dishormonogenezis ve radyasyon öyküsü predispozan faktördür (47).

Daha çok hematogen yolla yayılım gösterir, PTK gibi lenf nodu metastazı nadirdir. Uzak metastazlarına daha sık rastlanır. Akciğer, kemik, karaciğer ve santral sinir sistemi en sık metastaz yaptığı bölgelerdir. Metastazları genellikle I<sup>131</sup> konsantre etme yeteneğindedir. Akciğer grafisinde

parankimde büyük nodüler kitleler, santral sinir sisteminde çeşitli nörolojik sekel oluşturan kitleler, kemikte patolojik kırık oluşturan osteolitik kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler. Metastatik kitlelerde nadiren tiroid hormonu üretimi ve T3 tirotoksikozu gelişebilir (3). Bu tümörler sıklıkla radyoaktif iyot tutma ve Tg salgılama yeteneğini korumuş, nadir olarak T3 ve T4 sentezleyebilen tümörlerdir. Bu nedenle fonksiyonel tiroid kanserleri genellikle folliküler tiptedir. Bu özellik bu tip tümörlerin radyoaktif iyot tedavisine yanıt verme olasılığını artırmaktadır. Ölüm lokal yayılım ya da kemik, akciğer ve visseral dokulara yaygın metastaz nedeniyle olur (49).

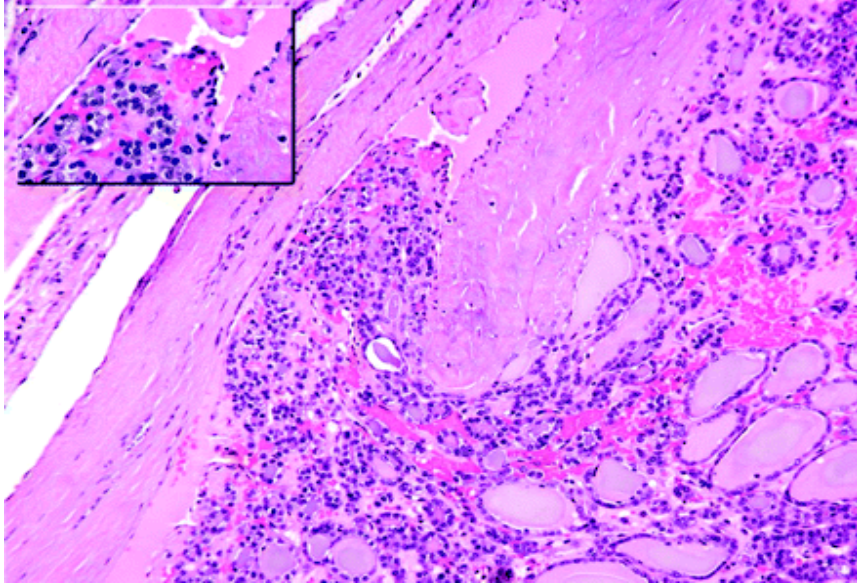
FTK'ları makroskopik olarak iyi sınırlı ya da infiltratif olabilirler. Genellikle kapsülle çevrili, solid, beyaz-açık kahve renklidir. Kanama, kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler de görülebilir. İyi sınırlı lezyonları adenomlardan makroskopik olarak ayırt etmek mümkün değildir.

FTK mikroskopik olarak birbirine çok yakın folliküler yapıların trabeküler veya solid şeritler oluşturması ile tanınır. Hücreler küboidal veya alçak kolumnar tiptedir. Koyu veya soluk boyanan yuvarlak nükleus yapısı bulunur, nükleolusları belirsizdir. Genellikle mitoz görülmez. Sitoplazma eozinofilik, oksifilik veya berrak görünümde olabilir. Multifokalite, kalsifikasyon ve desmoplastik reaksiyon nadirdir. Histopatolojik olarak folliküler adenomdan ayırımı için daha kalın ve düzensiz bir kapsüle sahip olması ve kapsül invazyonunun görülmesi gerekmektedir. Folliküler karsinomun 4 tipi mevcuttur.

**Minimal invazyon gösteren tip:** Kalın fibröz bir kapsülle sarılı, iyi sınırlı tümörlerdir. Kapsül folliküler adenomdan daha kalındır. Tanı için tümörün kapsül infiltrasyonunun ve/veya tümör kapsülü içinde veya komşuluğundaki bir kan damarına invazyonunun görülmesi gerekmektedir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup, prognozu iyidir.

**Yaygın invazyon gösteren tip:** Bu tip tümörlerde yaygın damar ve/veya çevre tiroid dokusu infiltrasyonu görülür. Genellikle kapsülsüz ve düzensiz yapıdadırlar. Mikroskopide hücrelerin çoğu solid alanlar, trabeküler tip, yüksek mitotik aktivite, belirgin çekirdek anaplazisi ve nekroz gibi malign hücre özellikleri gösterir. Lokal nüks ve uzak metastaz kapsüllü tiple (minimal

invaziv) karşılaştırıldığında çok daha sıktır. Klinik seyri daha agresif olup uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 civarındadır (47).



**Şekil-4:** Hematoksilen&eozin boyası ile FTK'nun mikroskopik görünümü; sol üstte kapsül damar endotelinin tümör hücreleri tarafından invazyonu mevcut

**Hurthle hücreli tip:** Mitokondriden zengin, büyük, eozinofilik sitoplazmalı folliküler epitel hücrelerinden oluşan tümördür. Hurthle hücreli karsinom denebilmesi için hücrelerin %75'inden fazlasının bu karakterde olması gerekir. Lokal nüks, lenf nodu metastazı ve tiroid dışına yayılım klasik folliküler karsinoma göre daha sıktır ve agresif seyirlidir. Radyoaktif iyot tutulumu daha azdır (49, 50).

**İnsular karsinoma:** Nadir görülen kötü differansiye invaziv bir tiptir. Hücreler düzenli görünümde ve küçüktürler. Genel olarak karsinoid tümörü andırabilir. Uzak organ ve bölgesel lenf nodlarına metastaz sıktır. Prognozu kötüdür (51).

**Tablo-3:** Minimal invaziv ve yaygın invaziv folliküler karsinomun karşılaştırılması (47)

	<b>Minimal invaziv tip</b>	<b>Yaygın invaziv tip</b>
<b>Yaş</b>	Daha genç (47-50 yaş)	Daha yaşlı (53-59 yaş)
<b>Lokal Nüks</b>	Nadir	Sık
<b>Bölgesel Lenf Bezlerine Yayılım</b>	Nadir (%3-4)	Daha sık (%13-24)
<b>Uzak Metastaz</b>	Nadir (%2-14). Hastalığın geç döneminde akciğer ve kemik metastazı.	Sık (%29-60) akciğer, kemik, beyin ve karaciğer
<b>Tanı Kriterleri</b>	Tamamı kapsülle çevrili, makroskopik invazyon yok. İnvazyon sadece histolojik incelemede belirlenir.	Makroskopik olarak tiroid dokusu invaze. Etrafını tamamen çevreleyen kapsül yok.
<b>Prognoz</b>	Uzun dönem takipte mortalite %3-5.	Uzun dönem takipte mortalite %30-50. Prognoz daha kötü.

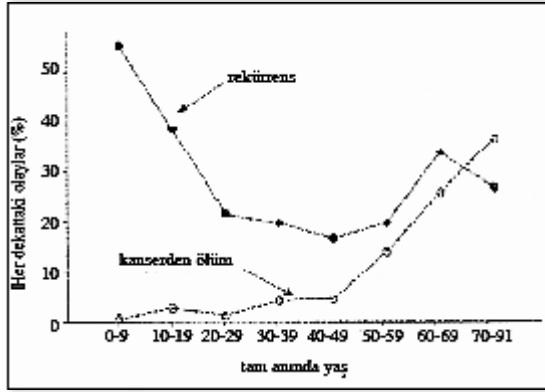
## **5. İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarında Prognostik Faktörler ve Evreleme**

### **5.1 Tiroid Karsinomlarında Prognostik Risk Faktörleri**

Tiroid karsinomunda mortalite için risk faktörlerini belirlemek, risk faktörlerine göre hastaya uygulanacak tedavi yöntemini saptamak tedavi ve takip açısından önemlidir. Bu sayede kötü prognoz açısından yüksek riskli hastalara daha agresif tedaviler planlanabilir, düşük riskli hastalara gereksiz tedavi ve tedaviye bağlı morbiditeden korunma sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda differansiye tiroid kanserleri için prognostik önemi olan bazı faktörler tespit edilmiştir.

**a)- Yaş ve Cinsiyet:** Yaş iyi diferansiye tiroid karsinomları için en önemli prognostik faktördür. 40 yaş üzerindeki hastalarda mortalitesi daha yüksektir. Rekürrens ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. Rekürrens oranı 20 yaş altında ve 60 yaş üzerinde çok daha yüksek olup, diğer yaşlarda hastaların

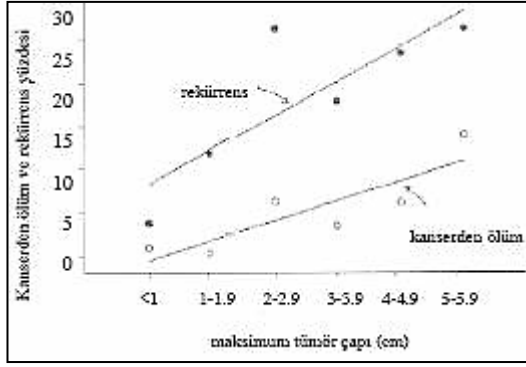
sadece %20'sinde rekürrens izlenir (52). Çocuklar ve adolosanlarda tümör rekürrensi çok daha sık olmakla birlikte mortalite oldukça düşük ve uzun dönem prognozları oldukça iyidir. Erkek cinsiyet de prognozu kötüleştiren durumlardandır (7).



**Şekil-5:** Yaş, rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki (53)

**b)- Tümör histopatolojisi:** PTK'unda tall cell, kolumnar hücreli veya diffüz sklerozan; FTK'unda ise az diferansiye tiplerde prognoz kötüdür (7). PTK'unda kapsül varlığı ve folliküler varyant iyi prognoz ile ilişkilidir. FTK'da yaygın invaziv tip, hurthle hücreli ve insular histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte (47, 50, 51). FTK'da damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir.

**c)- Tümör çapı:** PTK ve FTK için rekürrens ve kanser spesifik mortalite ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Yapılan birçok çalışmada tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ve ekstratiroidal yayılım göstermesinin kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (54). Tümör çapı 1 cm'nin altında olan papiller mikrokarsinomların rekürrens ve kanser spesifik mortalite oranları sıfıra yakındır, %20 oranında multifokal olup servikal lenf nodlarına sıklıkla metastaz yapar. Multifokal mikrokarsinomların nodal metastaz oranı yapılan bir çalışmada %60 olarak bildirilmiştir (55).



**Şekil-6:** Maksimum tümör çapı; rekürrens ve mortalite arasındaki ilişki (53)

**d)- Multifokalite-multisentrisite:** Multifokalite; aynı tiroid lobunda birden fazla tümör odağını, multisentrisite; her iki lobda birden fazla tümör odağını ifade etmek için kullanılan terimlerdir. Multifokal tümörlerde daha fazla lenf nodu metastazı, nüks hastalık, uzak metastaz görüldüğü ve bu özelliğin mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (56). Differansiye tiroid karsinomlarında %87,5 oranında multifokalite saptanmıştır (57). Multifokal tümör insidansı %17 ile %37 arasında bildirilmiştir (58). Multifokal hastalığın rezeke edilmemiş lobda rekürrens insidansı %4,6 ile %8 arasındadır (59).

**e)- Tümör grade ve DNA ploidi:** PTK için tümör grade'i önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğin verilerine göre anormal DNA içeriği hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (53).

**f)- Otoimmün tiroid hastalığı olması:** Graves hastalığı zemininde gelişen tiroid karsinomlarında prognoz daha kötü, Hashimoto hastalığı veya lenfositik tiroidit zemininde gelişenlerde ise daha iyidir (7).

**g)- Tiroid dışına invazyon:** %10 oranında differansiye tiroid karsinomlarında tiroid kapsülüne ve bazen kapsülü aşarak çevre yumuşak dokuya invazyon görülebilir. Bu durum morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. İnvaziv tümörü olan hastaların yaklaşık 1/3'ü ilk dekat içinde ölmektedir (60). Yumuşak doku invazyonu olmadan sadece tiroid kapsülüne sınırlı düzeyde invazyon da aynı şekilde prognozu kötüleştirebilir (53).

**h)- Lenf nodu metastazı:** Metastazlar tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın en çok alt juguler (düzey IV) lenf nodlarına olmaktadır (%52). Daha sonra sıklık sırasına göre düzey V (%45), düzey III (%33) ve düzey II (%30)

bölgelerine metastaz görülür. Tümörün tiroid içi yayılımında, isthmusu aşan veya nüks gelişen tümörlerde bilateral lenf nodu metastazı veya kontrolateral metastaz olasılığı yüksektir (47). Bazı çalışmalarda lenf nodlarına metastaz hem hastalık rekürrensi hem de kansere bağlı mortalite açısından çok önemli bir prognostik risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (60, 61). Bazı çalışmalarda ise lenf nodu metastazının rekürrens ve mortalite üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (62).

Bölgesel lenf nodu metastazı, tanı anında PTK'lu hastaların %20-90'ında, diğer histolojik tiplerde ise daha az oranda mevcuttur. Bazı çalışmalarda, düşük riskli hastalarda PTK'nda lenf nodu metastazının klinik olarak önemi olmadığı bildirilmesine rağmen, PTK'lu 9904 hastayı içeren izleme (Surveillance), epidemiyoloji (Epidemiology) ve son sonuçlar (End Results) (SEER) çalışmasında elde edilen sonuçlara göre; lenf nodu metastazı, >45 yaş, uzak metastaz ve büyük tümör boyutu kötü prognozu belirlemektedir. PTK için 14 yıllık sağ kalım lenf nodu metastazı olan hastalarda %79, olmayanlarda %82' dir ( $p < 0,05$ ). Bir diğer güncel SEER kayıt çalışmasında, servikal lenf nodu metastazının azalmış sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır, fakat bu sadece folliküler kanserli ve 45 yaş üstü papiller kanserli hastalar için geçerlidir. Ayrıca bölgesel nüks riski, lenf nodu metastazı olan hastalarda, özellikle birden çok metastaz ve/veya ekstrakapsüler nodal yayılım olan hastalarda yüksektir (44).

**I)- Uzak metastaz:** FTK'lar (%25) PTK'lara (%10) göre daha sık uzak metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Bu metastazların yaklaşık yarısı ilk tanı anında mevcuttur. Tümör histolojisine bakılmaksızın hastaların yaklaşık yarısı ilk beş yıl içerisinde ölmektedir. Bu nedenle uzak metastaz saptanması belirgin derecede mortalite artışı ile ilişkilidir (63). On üç çalışmanın ve 1231 hastanın değerlendirmeye alındığı bir metaanalizde tespit edilen uzak metastaz alanları akciğer (%49), kemik (%25), akciğer ve kemik (%15), santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokular (%10) olarak bildirilmiştir (63). Bir çalışmada uzak metastaz için hastanın yaşının, metastaz lokalizasyonunun, akciğer grafisindeki görünümünün ve  $I^{131}$  tutulumunun

prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Genç yaşta, akciğer metastazı olan, akciğer grafisinde lezyon saptanmayan, ancak  $I^{131}$  tüm vücut tarama sintigrafisinde (TVT) diffüz akciğer tutulumu izlenen hastalarda sağ kalım oranı yüksekken; kemik metastazı olan, büyük nodüler akciğer metastazı olan, akciğer grafisinde akciğerde patolojik görünüm izlenen, ancak  $I^{131}$  TVT'de tutulum izlenmeyen hastalarda sağ kalım oranının düşük olduğu gösterilmiştir (64). Akciğer grafisinde görülen ve  $I^{131}$  konsantre eden küçük nodüler metastazlarda ise sağkalım oranı bu ikisinin arasındadır (4).

**j)- Onkogenler:** RAS geni nokta mutasyonları, p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, p21 proteininin aşırı ekspresyonu, c-myc ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (53).

## **5.2 Tiroid Karsinomlarında Risk Grup Analizleri ve Skorlama Sistemleri**

Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) ve Kansere Karşı Uluslararası Birleşik Komitesi (International Union Against Cancer Committee (UICC)) her malign kanser için TNM olarak bilinen sistemi geliştirmişlerdir. "T" tümörü, "N" nodal yayılımı ve "M" uzak metastazı tanımlayan bu sistem ile hastalık evresi ve progresyon takibi tüm dünyada standardize edilmiştir. Yeni gelişmeler ışığında revize edilen TNM sınıflaması için son iki revizyon 2002 ve 2010 yılında yapılmıştır. İlgili revizyonlar ile tiroid kanser evrelemesinde AJCC (6. ve 7. Revizyon) tarafından değişiklikler ve eklemeler yapılmıştır (65, 66). Evrensel olarak kabul edilen TNM evreleme sistemi dışında tiroid kanserleri için çok sayıda prognostik faktörler ve risk grupları tanımlanmıştır. Tiroid karsinomları için 1965–2005 yılları arasında birbirine benzer özellikler bulunduran TNM sistemi dahil olmak üzere çok sayıda skorlama sistemi tanımlanmıştır (67). Bu skorlama sistemlerinin oluşturulma amacı yoğun tedavi edilecek yüksek riskli hastalarla, daha az yoğun tedavi edilecek düşük riskli hastaları ayırt edebilmek ve düşük riskli hastaları yoğun tedavi rejimlerinin olası tedavi komplikasyonlarından korumaktır. AJCC ve UICC'in postoperatif klinikopatolojik evreleme sistemi prognozu, mortalite oranını belirleme, takip planı oluşturma açısından tüm hastalara önerilmektedir. Bu sisteme göre risk



açısından hastalar 3 ana grup altında toplanır (Tablo-4).

**Tablo-4:** Differansiye tiroid karsinomlu hastalarda mortalite risk sınıflaması (44)

<b>DÜŞÜK RİSK</b>	<b>İNTERMEDİATE RİSK</b>	<b>YÜKSEK RİSK</b>
Lokal/uzak metastaz yok	İlk cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon	Makroskobik tümör invazyonu
Tümör makroskopik olarak total çıkarılmış	Servikal lenf nodu metastazi veya post ablasyon TVT'de tiroid lojunda tutulum saptanması	Tam olmayan tümör rezeksiyonu
Bölgesel dokulara tümör invazyonu yok	Agresif histolojide tümör veya vasküler invazyon	Uzak metastaz varlığı ya da ihtimalinin olması
Agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon yok		Tedavi sonrası TVT'lerle orantısız Tg yüksekliği olması
I <sup>131</sup> tedavisi almışsa tedavi sonrası TVT'de tiroid lojunda I <sup>131</sup> tutulumu izlenmemesi		

Birkaç tane skorlama sistemi vardır:

EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer): Tiroid karsinomlarında tüm histolojik tipleri kapsayan ilk evreleme sistemi 1979'da yayınlanmıştır. Tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi, tiroid dışı yayılım ve uzak metastaz varlığına göre verilen puanlarla hastalar gruplandırılmıştır.

AMES (Age, Metastases, Extent, Size): Lahey Kliniği tarafından geliştirilmiştir. Hem PTK hem de FTK için kullanılır. Yaş, uzak metastaz varlığı, tümör boyutu, tümörün kapsül invazyonu ve tiroid içi yayılımını içerir.

AGES (Age, Grade, Extent, Size): Yaş, tümör grade, tümör boyutu, lokal yayılım ve uzak metastazı içerir.

MACIS (Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size): Mayo Klinik tarafından geliştirilmiştir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün en büyük çapı, yapılan cerrahi girişimde tümöral dokunun tam çıkarılıp çıkarılmadığı,

tümörün çevre tiroid dokusuna lokal invazyonu ve uzak metastaz değerlendirilerek hastalar aldıkları puana göre gruplandırılırlar.

**Tablo-5:** Tiroid karsinomlarında EORTC, AGES, AMES ve MACIS evreleme sistemlerinin risk hesaplama metodları ve risk grubuna özel sağkalım oranları (65)

Evreleme Sistemi (Orijinal Ad - Kısaltma)	Risk Hesaplama Formülü	Sağ Kalım
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <sup>(7)</sup>	Toplam Skor: Hastanın yaşı + 12 erkekse + 10 az differansiye FTK ise + 15 kapsül invazyonu varsa + 15 bir uzak metastaz varsa + 30 iki veya fazla uzak metastaz varsa	<i>Kansere Özel 5 Yıllık Sağ Kalım</i>
	<b>Risk Grupları</b>	
	Grup 1: < 50	%95
	Grup 2: 50 - 65	%80
	Grup 3: 66 - 83	%51
	Grup 4: 84 - 108	%33
Grup 5: > 108	%5	
Mayo Klinik (Age, Grade, Extent, Size-AGES) <sup>(8)</sup>	Toplam Skor: 0,05 x 40 üzerindeki yaş + 1 Grade 2 ise / + 3 Grade 3 veya 4 ise + 1 tiroid dışı invazyon varsa + 3 uzak yayılım varsa + 0,2 x cm olarak tümörün en büyük çapı	<i>20 yıllık Sağ Kalım</i>
	<b>Risk Grupları</b>	
	Grup 1: < 4,00	%99
	Grup 2: 4,01 – 4,99	%80
	Grup 3: 5,00 – 5,99	%67
	Grup 4: ≥ 6,00	%13
Lahey Klinik (Age, Metastases, Extent, Size- AMES) <sup>(9)</sup>	<b>Düşük Risk Grubu:</b> a) uzak yayılımı olmayan genç hastalar (erkek < 41, kadında < 51 yaş) b) diğer tüm yaşlı hastalarda 1. tiroid içi papiller veya minör kapsüller invazyonu folliküler karsinom 2. < 5cm tümör çapı 3. uzak yayılım yok	%99
	<b>Yüksek Risk Grubu:</b> a) Uzak yayılımı olan tüm hastalar b) diğer tüm yaşlı hastalarda 1. major kapsüller yayılımı olan papiller veya folliküler karsinom 2. ≥ 5cm tümör çapı	%61
	<b>Risk Grupları</b>	
	Grup 1: < 6,00	%99
	Grup 2: 6,01 – 6,99	%89
	Grup 3: 7,00 – 7,99	%56
Grup 4: ≥ 8,00	%24	
Mayo Klinik (Metastases, Age, Complete resection, Invasion, Size-MACIS) <sup>(10)</sup>	Toplam Skor: 3,1 (yaş ≤ 39) / 0,08 x yaş (40 > ise) Hastanın yaşı + 12 erkekse + 0,3 x cm olarak tümörün en büyük çapı + 1 tam rezeksiyon yoksa + 1 lokal olarak invaze ise + 3 uzak metastaz varsa	<i>20 yıllık Sağ Kalım</i>
	<b>Risk Grupları</b>	
	Grup 1: < 6,00	%99
	Grup 2: 6,01 – 6,99	%89
	Grup 3: 7,00 – 7,99	%56
	Grup 4: ≥ 8,00	%24

FTK: Folliküler Tiroid Karsinomu

### 5.3 Tiroid Karsinomlarında Evreleme

Mevcut evreleme sistemleri arasında en çok kullanılan TNM evreleme sistemidir. AJCC tarafından 2010 yılında 7. revizyonu yapılan bu evreleme sistemi Tablo-6 ve 7’de gösterilmiştir (66).

**Tablo-6:** Tiroid kansinimleri TNM evreleme sistemi (American Joint Committee on Cancer-AJCC, 7. Basım; 2010) (66)

<i>TNM Evreleme</i>	
<b>Primer Tümör (T)</b> Tüm kategoriler soliter(s) ve multifokal (m) olarak ayrılabilir	
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait kanıt yok
<b>T1</b>	Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör
<b>T1a</b>	Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tümör
<b>T1b</b>	Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tümör
<b>T2</b>	Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör
<b>T3</b>	Tiroid ile sınırlı 4 cm ve altı tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumşak dokuya yayılım gibi)
<b>T4a</b>	<b>İlmi İlerlemiş Hastalık</b> Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumşak dokuya, larinke, trakeaya, özefagusu veya reküren laringeal sinire yayılım
<b>T4b</b>	<b>Çok İlerlemiş Hastalık</b> Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı veya karotid arter/mediastinal damarları kapaması
<b>Tüm Anaplastik Tümörler T4 olarak kabul edilir</b>	
<b>T4a</b>	Intratiroidal anaplastik kansinom
<b>T4b</b>	Belirgin tiroid dışı yayılımla anaplastik kansinom
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
<b>N1a</b>	Level VI da metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaryngeal/Delfian lenf nodları)
<b>N1b</b>	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarına metastaz
<b>Uzak Yayılım (M)</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

**Tablo-7:** Tiroid karsinomları TNM sınıflamasında evre grupları (American Joint Committee on Cancer-AJCC, 7. Basım; 2010) (66)

Evre	Histopatolojik Tip		
	Papiller/Folliküller (<45 yaş)	Medüller	Anaplastik
Evre I	T ve N'e bakılmaz M0		
Evre II	T ve N'e bakılmaz M1	Yaş Gruplaması Yok	Yaş Gruplaması Yok
	Papiller/Folliküller (≥45 yaş)		
Evre I	T1 N0 M0	T1 N0 M0	
Evre II	T2 N0 M0	T2 N0 M0	
		T3 N0 M0	Tüm Anaplastik Karsinomlar Evre IV kabul edilir
Evre III	T3 N0 M0	T1 N1a M0	
	T1 N1a M0	T2 N1a M0	
	T2 N1a M0	T3 N1a M0	
	T3 N1a M0		
Evre IVA	T4a N0 M0	T4a N0 M0	
	T4a N1a M0	T4a N1a M0	
	T1 N1b M0	T1 N1b M0	
	T2 N1b M0	T2 N1b M0	T4a Herhangi N M0
	T3 N1b M0	T3 N1b M0	
	T4a N1b M0	T4a N1b M0	
Evre IVB	T4b Herhangi N M0	T4b Herhangi N M0	T4b Herhangi N M0
Evre IVC	T ve N'e bakılmaz M1	T ve N'e bakılmaz M1	T ve N'e bakılmaz M1

## 6. İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarında Tanı

### 6.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Yavaş gelişen tümörler olduğundan uzun süre semptom vermezler. Tesadüfi saptanan tiroid nodüllerinde kanser insidansı yaklaşık olarak %3-5 civarındadır. Hastalar tiroid nodülünün yol açtığı boyunda ağrısız şişlik yakınması ile başvurabilmektedir. Solunum yolu obstrüksiyonu, ses kısıklığı, disfaji gibi lokal semptomlar tiroid kanseri vakalarının ancak %5'inde görülebilir. Nodüle eşlik eden ağrı, ses kısıklığı, disfaji, hemoptizi, çevre dokuya infiltrasyon ya da nodülde hızlı büyüme gibi bulguların hikayede olması malignite ve ilerlemiş hastalığı düşündürmektedir. Çocukluk çağında baş- boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, gelişen tiroid nodülünde malignite kuşkusunu artırır.

Fizik muayenede nodülün sert ve düzensiz olması, etraf dokuya yapışık olması, nodül ile aynı tarafta büyümüş lenf nodu varlığı, nodül çapında progresif büyüme malignite açısından şüphe uyandırmalıdır (68).

### 6.2 Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntülemelerle tiroidin anatomisi hakkında, sintigrafik

görüntülemelerle fizyolojisi hakkında bilgi edinilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden sıklıkla USG, nadiren de bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır.

**6.2.1 Radyografi:** Lateral ve ön arka akciğer grafisinde; tiroid glandı lojuna uyan bölgede kalsifikasyonlar, trakea deviasyonu, retrosternal yerleşimli tiroid patolojilerinde bu bölgede yoğunluk artışı gözlenebilmektedir. Akciğerdeki ve kemikteki metastatik lezyonlar direk grafilerle görüntülenebilmektedir.

**6.2.2 Ultrasonografi (USG):** Tiroid nodülünün saptanmasından sonra ilk başvurulacak tanı yöntemidir. Noninvaziv, uygulaması kolay, ucuz bir yöntem olması avantajlarıdır. Nodülün çevre tiroid parankimine göre hipoekojenik olması, artmış intranodüler vaskülarite göstermesi, nodülün düzensiz kenarlı olması, mikrokalsifikasyonlar içermesi, çevresinde halo işaretinin bulunmaması ve boyunun eninden daha büyük olması malign olma olasılığını artırır (44). Mikrokalsifikasyon %80-90 mevcut olup sıklıkla solid yapılarda izlenir. USG ile çevre dokulara invazyon tespit edilebilir. FTK'larında çevre dokulara invazyona PTK'larından daha sık rastlanır ve nodüllerin %60'ı izoekoiktir. Lenf nodunda yağlı hilusun izlenmemesi, hipoekojenite, kistik komponentin bulunması, kalsifikasyon ve periferik vaskülaritenin izlenmesi ve lenf nodunun yuvarlak şekilli olması da metastatik tutulumu akla getirmektedir (44). PTK'larında servikal lenfadenopatilere FTK'larından daha sık rastlanmaktadır (37).

**6.2.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Temel radyolojik görüntüleme yöntemi USG olsa da bazı durumlarda BT ve MRG de kullanılmaktadır. Tiroid dokusu fazla miktarda iyot bulundurması nedeniyle BT değerlendirmelerinde hiperdens olarak izlenir. Tiroid içi lezyonlar ise genellikle hipodens görünüm vermektedir. İyot içeren kontrast maddeler postoperatif radyoaktif iyot (RAİ) tedavisini etkileyebileceğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır. Kemik dokuların ve USG ile incelenemeyen retrosternal veya retrotrakeal alan gibi derin planların, mediasteninin, trakea ve servikal vasküler yapıların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. TVT'da odak gösterilemeyen, metastaz şüphesi olan hastalarda toraks BT ile akciğer metastazları tespit

edilebilir.

**6.2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Kullanım endikasyonları BT ile aynıdır. Tiroid kanserlerine spesifik bir görüntü elde edilememektedir. Hastalarda daha çok diğer tanı yöntemleriyle malign olduğu düşünülen lezyonun komşu dokularla ilişkisini göstermek için kullanılmaktadır. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığı için daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikleri ve olası RAİ kullanımını etkilemez (37).

### **6.3 Sintigrafi**

Genel olarak tiroid hastalıklarında sık kullanılan bir tetkiktir, tiroid fiziolojisi hakkında ve bir miktar anatomisi hakkında bilgi verir. Kolay ve ucuz bir tetkiktir, fakat kullanılan maddeler nedeniyle radyoaktif ışımaya maruz kalınması nedeniyle kullanımında bazı kurallara dikkat edilmesi gerekmektedir. Tiroid sintigrafisi için genelde üç radyonüklid kullanılır. Bunlar Tc-99m perteknetat,  $I^{123}$  ve  $I^{131}$ 'dir. Tiroid sintigrafisinde hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınlar gama kamera tarafından algılanıp şekil haline dönüştürülmektedir.  $I^{131}$  beta partikül ışınması, yüksek enerjisi ve uzun yarı ömrü nedeniyle günümüzde rutin görüntüleme için kullanılmamaktadır.  $I^{123}$ 'ün yarılanma ömrü kısadır ve diğer radyonüklidlere kıyasla daha pahalıdır. Tc-99m ise yarı ömrünün kısalığı (yaklaşık 6 saat), az radyasyon yayması ve ucuz oluşu nedeni ile günümüzde en yaygın kullanılan tiroid radyonüklid ajandır.

Tiroid sintigrafisinde nodüller radyoaktif maddeyi uptake düzeyine göre değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise tespit edilebilir. Sintigrafik görünümüne göre hipoaktif (soğuk), hiperaktif (sıcak) ve normoaktif (ılık) nodül olarak sınıflandırılmaktadırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, folliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Sintigrafide tiroid nodüllerinin %85'i soğuk olup bu lezyonların %10-25'inin malign tümör olma olasılığı vardır. Sıcak nodüllerdeki malign tümör riski ise %1 olup tüm nodüllerin de %5'i sıcak nodüldür (69). Multinodüler guatlarda malignite oranı %1-5 civarındadır. Bu tür hastalarda dominant soğuk nodül tespit edilmesi durumunda USG eşliğinde sitopatolojik

korelasyon mutlaka yapılmalıdır.

Bu üç ajan dışında özellikle tiroid kanserlerinin ve metastazlarının araştırılmasında Talyum 201 (TI-201) kullanılmaktadır. TI-201 malign tiroid nodüllerinde daha fazla tutulur. I<sup>131</sup> ile yapılan sintigrafide tespit edilemeyen tiroid kanserleri TI-201 ile tespit edilebilir (70, 71).

#### **6.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

18-Floro-deoksi-Glukoz (F18-FDG) en sık kullanılan PET radyofarmasötüğüdür. Malign dokularda glukoz tüketiminin artış göstermesi prensibi kullanılan malignite görüntüleme metodudur. Normal tiroid dokusunda FDG tutulumu ya hiç olmamakta ya da çok düşük yoğunlukta izlenmektedir. Tutulum diffüz ve yoğunsa öncelikle otoimmün tiroidit akla gelmelidir. Ancak fokal tutulum varlığında %30-50 gibi yüksek bir oranda primer tiroid kanseri olma ihtimali vardır (72). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, benign adenomlar, inflamatuvar lezyonlar ve normal tiroid dokusunun artmış FDG tutulumu gösterme olasılığı nedeniyle preoperatif dönemde önerilmemektedir (73).

Çalışmalarda, iyot taramalarının negatif, ancak Tg değerinin pozitif olduğu hastalarda FDG-PET'in lokal rekürrens ve metastazları saptamadaki sensitivitesinin %69,3-94,6, spesifitesinin %25-83, doğruluğunun ise %63,9-87,8 arasında olduğu saptanmıştır (6). Son yıllarda Tg değeri pozitif, iyot taraması negatif olan hastaların değerlendirilmesinde daha sık kullanılmaya başlanmış olup revize ATA (American Thyroid Association) kılavuzunda da kullanımı önerilmektedir (44, 74, 75).

#### **6.5 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Ötiroid bir hastada tiroid dokusunda nodül saptandığında ya da cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda cerrahi rezeksiyonun boyutunu belirlemek amacıyla nodülden İİAB yapılmalıdır. 2009 yılında ATA tarafından revize edilen tiroid nodül ve diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisi konusunda tiroid nodülleri için İİAB endikasyonlarını şu şekilde önermektedir;

- Yüksek riskli hikayesi olan (birinci derece akrabalarda tiroid kanseri hikayesi, radyasyon maruziyeti öyküsü, geçmişte tiroid kanseri nedeniyle hemitiroidektomi öyküsü, PET CT'de tiroide artmış aktivite tutulumu

görülmesi, MEN2/FMTC ilişkili RET protoonkogen mutasyonunun gösterilmesi ve kalsitonin >100 pg/ml) ve USG görünümü olarak kanser açısından riskli nodüllerde >5 mm nodüllere,

- Anormal servikal lenf nodu bulunan hastalardaki nodüllere,
- Mikrokalsifikasyon içeren  $\geq 1$  cm nodüllere;
- Hipoekoik solid >1 cm nodüllere,
- İzo- hiperekoik  $\geq 1-1,5$  cm nodüllere,
- USG görünümü olarak kanser açısından riskli mikst (solid-kistik komponenti olan) nodüllerde  $\geq 1,5-2$  cm nodüllere İİAB yapılmasını önermiştir (44). Multinodüler guatlarda dominant nodülden ve USG ile şüpheli bulguların mevcut olduğu nodülden İİAB yapılması uygun olmaktadır.

Biyopsiyi yapan hekim ve değerlendiren sitopatoloğun bu konudaki deneyimi İİAB sonucunu etkilemektedir. İİAB sonucu benign, malign, şüpheli veya yetersiz olarak tanımlanabilir (37). Şüpheli olguların %20'si maligndir. İİAB ile yanlış negatif veya pozitif sonuç olasılığı %5 kadardır (68, 76).

### **6.6 Tiroglobulin (Tg)**

Tg tiroide follikül epitel hücrelerinden salgılanan bir proteindir. Tiroid bezinde büyüme ile giden hastalıklar ve tiroid bezinin aşırı çalıştığı durumlarda kan düzeyi 10-1000 kat ve hatta daha fazla artabilir. Bu nedenle benign- malign hastalık ayırıcı tanısında kullanılamamaktadır. Total tiroidektomi ve RAİ redavisi sonrasında komplet remisyon durumunda Tg değerinin saptanamayacak miktarda olması beklenir ( $\leq 0,1$  ng/ml). Ancak differansiye tiroid kanseri metastazlarında Tg üretimi olması nedeniyle total tiroidektomi sonrası serumda Tg tespit edilmesi durumunda lokal rekürrens veya uzak metastaz düşünülmektedir. Bu sebeple differansiye tiroid karsinomları için spesifik, sensitif bir belirleyicidir ve tedavi sonrası takip aşamasında kullanılmaktadır. İmmünometrik assay yöntemiyle bakılan Tg değerinin doğruluğuna ancak anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorunun saptanmadığı durumlarda güvenilebilir. Anti-Tg antikorunun saptanması her ne kadar Tg'nin tümör belirteci olarak kullanılmasına engel olsa da, son ATA kılavuzuna göre anti-Tg değerinin pozitif olması da nüks/metastaz açısından anlamlı kabul edilmiştir (44).



Serum Tg düzeyi TSH uyarısı ile yükselir. TSH'yı arttırmak için de tiroid hormonunu kesmek veya rekombinant TSH (rhTSH) uygulamak gerekir. Levotiroksin ile serum Tg düzeyi baskı altında tutulur.

TSH endojen veya ekzojen olarak stimüle edildiğinde Tg değerinin 2 ng/ml ve üzerinde olması rekürrens veya metastatik hastalığı düşündürmektedir (44). Özellikle TSH'nın 30 mIU/L'nin üzerinde olduğu durumlarda Tg çok sensitif bir tümör belirteçidir. TSH >30 mIU/ml iken (levotiroksin ile supresyon tedavisi kesildikten sonra) Tg ölçüm duyarlılığı %85-95 iken, supresyon tedavisi altında bu oran %50'lere düşmektedir (76). TSH'nın baskılı olduğu dönemde saptanan herhangi Tg yüksekliği (>0,1 ng/ml) veya takip esnasında artış gösteren Tg değeri de akla nüks/metastazı getirmektedir (44).

Tg düzeyi tümör differansiyasyonu ve metastaz bölgesiyle değişiklik gösterir; Tg sentezi iyi differansiye tümörlerde kötü differansiye tümörlerden daha fazladır. Kemik ve akciğer metastazlarında lenf nodu metastazlarından daha fazla artış görülmektedir.

## **7. İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarında Tedavi**

Tedavideki temel prensip düşük riskli hastalarda agresif tedaviden ve agresif tedavinin getireceği komplikasyonlardan, yüksek riskli hastalarda eksik tedavi uygulamalarından kaçınmaktır.

Hastalara uygulanan tedavi basamakları şunlardır:

1. Cerrahi tedavi
2. Radyoaktif İyot tedavisi
3. Takip döneminde L-tiroksin ile supresyon tedavisi
4. Eksternal radyoterapi
5. Kemoterapi
6. Rekürrens/metastatik hastalığın tedavisi

### **7.1 Cerrahi Tedavi**

İİAB ile tiroid kanseri tanısı konan ya da kanser açısından şüpheli nodül olarak değerlendirilen tüm hastalarda ilk yapılacak tedavi cerrahidir.

Cerrahi öncesi İİAB sonucu, lenf nodu metastazı varlığı, ultrasonografik olarak tümör çapı ve tümör dışı kalan tiroid dokusu tekrar gözden geçirilmelidir. Bu hastalarda ve özellikle lenf nodu metastazı sık görülen PTK'lu hastalarda preoperatif servikal lenf nodu görüntülenmesi oranı yaklaşık %20-50'dir. Görüntüleme yöntemi hassasiyetine bağlı olarak mikrometastaz sıklığı %90'lara ulaşabilmektedir. Preoperatif yapılan bu değerlendirmeler sonucunda %20-31 oranında hasta popülasyonunun cerrahi yaklaşım planında değişiklik yapılmaktadır (77). Cerrahinin amacı tümör dokusunun ve metastatik lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Bu konuda cerrahın deneyimi önem kazanmaktadır.

Kullanılan cerrahi yöntemlerden biri olan total tiroidektomide (TT) isthmus ve piramidal lob dahil olmak üzere her iki lobun ekstrakapsüler olarak çıkarılması söz konusudur. Lobektomi veya hemitiroidektomide ise tümörün lokalize olduğu lob ve isthmus çıkarılırken, totale yakın tiroidektomide (TYT) tümörün olduğu tarafa total, karşı tarafa bu lobun posterolateral parçasının %5'inden daha az bir kısmı kalacak şekilde operasyon yapılması benimsenir (78).

Tiroid nodüllerinde lobektomi;

-İİAB sonucu inceleme için yetersiz materyal gelen ya da tanısal olmayan hastalara,

-İİAB sonucu kanser açısından şüpheli gelen hastalara,

-Yapılan seri İİAB sonuçları tanısal olmayan soliter nodülü olan hastalara (%5-10 oranında malignite riski nedeniyle)

- Tümör çapı küçük, tümörü izole, düşük riskli, intratiroidal papiller karsinomu olan ve servikal lenf nodu metastazı olmayan hastalara yapılabilir (77).

TT ya da TYT uygulanma endikasyonları ise;

-Primer tiroid karsinomunun boyutu 1-1,5 cm'den büyük ise,

-Tiroid karsinomu kesinleşmiş olup karşı lobda da nodül var ise,

-Bölgesel ya da uzak metastaz mevcut ise,

-Hastanın hikayesinde 1. derece akrabalarında iyi differansiye tiroid karsinom öyküsü var ise,

-45 yaş üstü hastalarda (yüksek risk grubuna dahil olma nedeniyle)

-İİAB sonucunda belirgin atipi saptanan büyük tümörlere (>4 cm)

-Yüksek riskli ve düşük riskli tüm hastalarda uygulanabilir. Çünkü yapılan primer cerrahinin genişliği düşük riskli hastalarda rekürrens oranını, yüksek riskli hastalarda ise sağ kalımı etkilemektedir (77).

Düşük riskli hastalardan (1685 hasta) oluşan retrospektif bir çalışmada 20 yıl sonrasındaki nüks oranı; lobektomi yapılanlarda %22 iken, TT yapılanlarda %8 olarak bulunmuştur (76, 79). Yüksek rekürrens oranı; servikal lenf nodu metastazı olan ve multisentrik tümörlerde gözlenmektedir. TT ya da TYT yapılması RAİ ablasyon tedavisini kolaylaştırmakta, nüks hastalık oranını azaltmakta ve postoperatif dönemde nükslerin saptanması için Tg'nin belirteç olarak kullanımını sağlamaktadır.

Rutin olarak boyun lenf nodu disseksiyonu uygulanmamaktadır. Ancak fizik muayene ve USG ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı olan vakalarda, peroperatif dönemde şüpheli görülen lenf nodu varlığında uygulanmaktadır. PTK'larında tanı anında yüksek oranda metastaz olasılığı mevcut olmasına rağmen diğer histolojik tip karsinomlarda bu oran daha düşüktür. Bu nedenle PTK'lu hastalar ve Hurthle hücreli karsinom şüphesi olan hastalara rutin santral lenf nodu disseksiyonu (kompartman VI disseksiyonu) yapılması uygun görülebilmektedir. TT ya da TYT yapılan ve santral lenf nodu disseksiyonu yapılmayan FTK'lu hastalarda postoperatif dönemde RAİ ablasyon tedavisi verilerek takip edilebilmektedir, bu durum papiller ve Hurthle hücreli karsinomlar için de geçerli olmakla birlikte alternatif bir yaklaşım oluşturmaktadır (77).

Tiroidektomi sonrası gelişen komplikasyonlar; rekküren laringeal sinir yaralanması, hipoparatiroidi, süperior laringeal sinir yaralanması, operasyon bölgesinde hematoma gelişmesidir. Komplikasyon gelişme olasılığı uygulanan cerrahinin büyüklüğü kadar deneyimle de ilgilidir (80).

Sınırlı cerrahi uygulanan ya da postoperatif patolojik tanısı karsinom olarak sonuçlanan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi gerekliliği değerlendirilmelidir. Konservatif bir ameliyatla kalan rezidü dokunun çıkarılması için yeni bir cerrahi girişim yerine önerilen I<sup>131</sup> ablasyon tedavisi

bazen başarılı olamamakta ve hasta tekrarlayan  $I^{131}$  dozlarına maruz kalabilmektedir (81). Genel olarak çapı <1cm, tek odaklı, düşük riskli, intratiroidal yerleşimli ve lenf nodu tutulumu göstermeyen tümörü olan vakalara tamamlayıcı cerrahi yapılmamaktadır. Başlangıçta TT ya da TYT gerekliliği olup kısmi cerrahi yapılan hastalarda endikedir (44). Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan hastalar değerlendirildiğinde; ilk operasyonda tümörün olduğu lobun karşı lobunda tümör saptanmasa da tamamlayıcı tiroidektomi patoloji sonucunda %30 oranında bir veya birkaç tümör odağı olduğu gösterilmiştir (78).

## 7.2 Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot fiziksel yarı ömrü 8 gün olan, beta ve gama ışını yayan bir radyonükliddir. Beta ışını hücrelerin DNA'sını bozarak hücre ölümüne neden olur. Gama ışını ise sintigrafik görüntüleme için kullanılır (82).

Ablasyon; TT veya TYT'den sonra geride kalan bakiye tiroid dokusunun  $I^{131}$  ile ortadan kaldırılmasıdır. Cerrahiden sonra çok fazla miktarda bakiye tiroid dokusu kalmışsa tamamlayıcı cerrahi düşünülmelidir. Tamamlayıcı cerrahi yapılmazsa bakiye dokunun ablasyonu için daha yüksek dozlarda radyoaktif iyot kullanılması gerekmektedir ve bu komplikasyon oranını arttırabilir. Radyoaktif iyot tedavisi ise tiroid yatağındaki bakiye tiroid kanseri, nüks hastalık veya metastazlar için verilen tedaviyi belirtmede kullanılır (9, 10).

Radyoaktif iyot ablasyon ile; varsa postoperatif kalan mikroskobik tümör odakları ve tiroid dokusu yok edilir. Böylece postoperatif dönemde tiroid dokusu kalmayacağından Tg ve  $I^{131}$  TVT ile hastaların takibi yapılabilmektedir. Ablasyon tedavisinden 5-8 gün sonra, tedavide kullanılan  $I^{131}$  dozuna bağlı olarak,  $I^{131}$  TVT ile varsa bölgesel ve uzak metastazlar tespit edilebilmektedir (83).

Radyoaktif iyotla rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu iyi differansiye tiroid kanseri olduğu kanıtlanmış her hastaya uygulanabilmekle birlikte endikasyonları şunlardır:

- Evre III veya evre IV hastalığı olan hastalara,
- Evre II hastalığı olup <45 yaşında olan tüm hastalara

-Evre II hastalığı olup >45 yaşında olan çoğu hastaya,  
-Özellikle evre I hastalıkta seçilmiş hastalara; multifokal hastalık, lenf nodu metastazı, ekstratiroidal veya vasküler invazyon, kötü prognozlu histopatoloji (77).

Retrospektif pek çok çalışmada ablasyon tedavisinin rekürrens ve mortalite oranını ciddi şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak düşük riskli grupta ablasyonun belirgin bir yarar sağladığı gösterilememiştir. Retrospektif uzun dönem çalışmalarla ablasyon sonrası nüks ve mortalite oranlarında azalma olduğu ortaya konmuştur. Mazzaferri ve ark. ları (84) 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1,5 cm'den büyük, multifokal, kapsül/lenf damar invazyonu olan tümörlerde, nüks oranını ablasyon tedavisinden sonra %16, sadece T4 tedavisi alanlarda ise %38 olarak belirtmişler, mortalite oranını sırayla %3 ve %8 olarak saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada 1599 hasta 43 yıl boyunca takip edilmiş; yaşam süresinin arttırılmasında ablasyon tedavisinin en kuvvetli prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (4).

RAİ tedavisi öncesi bayan hastalarda gebelik ve laktasyon durumu sorgulanmalıdır. Laktasyon esnasında radyoiodot tedavisi gerekli ise, anne sütündeki yüksek radyoiodot ekskresyonu nedeniyle emzirmeye ara verilmelidir (88). Etkin bir RAİ tedavisi için hastalara düşük iyotlu diyet önerilmelidir (<50 g/gün) (77).

TSH tiroid dokusunda iyot uptake'ini arttırdığından RAİ tedavi öncesi serum TSH'nın 30 mIU/ml değerine ya da üzerine ulaşması hedeflenir. Bu amaçla cerrahi tedavi sonrası iyottan fakir diyete alınarak en az 3 hafta beklenir. Levotiroksin alan hastalarda da ilaç RAİ tedavisinden 4-5 hafta önce kesilerek yerine T3 verilir. T3 de 2 hafta önce kesilir (85). Bu uygulamayla TSH düzeyinin arttırılmadığı veya tiroid hormon replasmanının kesilemediği hastalarda rhTSH kullanılabilir. Kas içine verilen (Thyrojen, 0,9 mg, 24 saat arayla 2 doz) rhTSH'dan 24 saat sonra oral yolla I<sup>131</sup> ablasyon tedavisi verilmektedir. rhTSH kullanımını gerektiren durumlar; tiroid hormonlarının kesilmesini takiben TSH'nın yeteri kadar yükselmesini engelleyecek miktarda tiroid hormon düzeyine sahip hastalar, hormon tedavisinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan hipotiroidizmi tolere edemeyen hastalar ve

hipofiz/hipotalamik yetmezliği olan hastalardır (86, 87). TSH yükseldiğinde hastalarda tiroid hormonları, TSH, tiroid otoantikörleri ve Tg düzeylerine bakılır, tanısal amaçlı I<sup>131</sup> TVT sintigrafisi çekilir. TSH 30 mIU/L üzerine ulaştığında I<sup>131</sup> ablasyon tedavisi verilir. TVT sintigrafisinde tiroid yatağında minimal tutulum var ve düşük riskli hastalığa sahip hastalara 30-100 mCi I<sup>131</sup> ile ablasyon tedavisi yapılır. Tiroid yatağında yüksek aktivite tutulumu mevcut veya saptanmış rezidü mikroskopik karsinom ve kötü prognozlu histolojik özelliklere sahip hastalara ise 100-200 mCi I<sup>131</sup> verilmektedir (77). Ablasyondan 1-2 gün sonra levotiroksin preparatına başlanır. Tedaviden 2-10 gün (özellikle 5.-7. gün) sonra postablasyon TVT yapılarak verilen radyoaktif iyodun tutulup tutulmadığı ve bilinmeyen metastaz olup olmadığı araştırılır.

Ablasyon tedavisinden 6-12 ay sonra ablasyon kontrolü yapılır. Endojen veya ekzojen olarak TSH stimülasyonu ile TSH'nın 30 mIU/L'in üzerine çıkması sağlanır ve düşük doz radyoaktif iyotun (2-5 mCi) oral verilmesinden 2 gün sonra tüm vücut tarama yapılır. Operasyon sonrası rezidüel tiroid dokusu büyük ise yapılan TVT sintigrafisinin sensitivitesi düşmektedir. Rezidüel doku radyoaktif iyotu tutacağından lenf nodu metastazları, üst mediastene metastazlar ve uzak organ metastazları görüntülenememektedir (77).

**Tablo-8:** AJCC TNM evreleme sistemine göre RAI ablasyon tedavi önerileri (44)

Faktör	Tanım	Beklenen fayda			RAİ genellikle önerilmekte	Kanıt derecesi
		Azalmış ölüm riski	Azalmış nüks riski	İlk evreleme ve takibe yardımcı		
T1	1 cm veya küçük, intratiroidal veya mikroskopik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
T2	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	I
T3	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>4 cm					
	<45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Evet	B
	≥45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Yetersiz veri	Evet	Seçici kullanım	I
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx, N0	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	<45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>45 yaş	Çelişkili veri	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

### 7.2.1 I<sup>131</sup> Tedavisinin Yan Etkileri

I<sup>131</sup>'in oral yoldan verilmesi ile akut herhangi bir yan etki görülmez. Bazı hastalarda bulantı-kusma ve birkaç gün sürebilen tiroid lojunda rahatsızlık hissi olabilir. Bazen rezidü dokunun büyük olduğu durumlarda akut dönemde radyasyon tiroiditi oluşur ve boyunda hassasiyet, geçici tirotoksikoz, disfaji ve kulak ağrısı gelişir. Bu olgulara salisilatlar, antienflamatuvarlar, kortikosteroid tedavisi verilir. Yine bazen geçici submandibuler veya parotis sialadeniti ile karşılaşılabilir. Rezidü tiroid dokusunun küçük olduğu durumlarda görülür. Tükürük bezlerinde ağrı, hassasiyet ve fonksiyon bozukluğu vardır. Tat alma duyusunda bozukluk ve ağız kuruması görülebilir. Genellikle tedaviden 6 gün sonra görülür ve ortalama 2 yıl içinde düzelir. Beyin ve omurilik metastazlarında I<sup>131</sup> tutulumu nedeni ile ödem ve buna bağlı nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, beyin metastazı olan vakalarda I<sup>131</sup> tedavisinden önce kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Geçici olarak, trombosit ve lökosit sayısında azalma görülebildiği gibi yine geçici olarak kemik iliği supresyonuna neden olabilir.

Kadınlarda geçici ovaryan yetmezlik, kısa süreli amenore ve geçici FSH ve LH yüksekliği gelişebilir. Erkeklerde testiküler germinal hücre hasarı, sperm sayısında azalma ve gonadotropinlerde yükselme saptanmıştır. Ancak bu durum geri dönüşümlüdür (89).

Akciğer metastazı nedeni ile RAİ tedavisi gören hastalarda akciğer fibrozisi nadiren gelişebilir. Bu durum 250 mCi'den fazla I<sup>131</sup> alan diffüz akciğer metastazı olan ya da devamlı RAİ alan hastalarda görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, radyoaktif iyot tedavisinden sonra iyi differansiye tiroid karsinomlarında %2-3 oranında anaplastik karsinoma dönüşüm olduğu saptanmıştır (90). Ancak henüz bu bulguyu destekleyen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Lösemi oluşma olasılığı da yine kümülatif doza bağlıdır. Brincker ve ark. larının yaptıkları çalışmada RAİ tedavisi verilen hastalarda lösemi insidansı %2 olarak bulunmuştur. Lösemi gelişen hastalarda verilen kümülatif dozun genelde 400 mCi'den fazla olduğu saptanmıştır (91). Sık aralıklarla I<sup>131</sup> verilmesi ve total dozunun 200 rad'dan fazla olması 10 yıl içinde akut

miyeloid lösemiye neden olabilir. Ancak lösemnin ömür boyu görölme oranının çok düşük (%0,3) olması ve nüks tiroid kanserlerinden ölüm oranının lösemiden fazla olması RAİ tedavisini ön plana çıkarmaktadır. Total alınan dozun düşük olması ve tedavi dozunun 6-12 aylık aralarla verilmesi lösemi riskini azaltmaktadır. Başka bir çalışma sonucunda da RAİ tedavisinden sonra lösemi riskinde artış saptanmamıştır (92).

### **7.3 Takip Döneminde L-tiroksin ile Supresyon Tedavisi**

İyi differansiye tiroid kanser hücreleri TSH reseptörü içerir ve TSH uyarısı tiroid kanserlerinin büyümesini uyarır. TSH supresyon tedavisi ile hastaların tiroid hormon düzeyleri belli bir aralıkta tutularak hipotiroidi önlenir, rezidüel karsinomun TSH bağımlı büyümesi engellenir (93). Yapılan çalışmalarda supresyon tedavisi gören hastalarda nüks ve ölüm oranlarının tedavi görmeyenlere göre daha az olduğu gösterilmiştir (52). Bu nedenle cerrahi ve RAİ tedavisinden sonra hastalara rutin olarak supresyon tedavisi uygulanmaktadır. Supresyon tedavisinde hastalara levotiroksin verilir, TSH salgısı normal değerin alt sınırına kadar baskılanır, hastalarda subklinik hipertiroidi oluşturulur. Orta ve yüksek riskli hastalarda TSH değerin 0,1 mIU/L'nin altında, düşük riskli hastalarda ise normal sınırın hafif altında tutulması (0,1-0,5 mIU/L) önerilmektedir. Buna benzer şekilde ablasyon almamış düşük riskli hastalarda da TSH'nin 0,1-0,5 mIU/L düzeyinde tutulması önerilir (44).

Supresyon tedavisinin bazı yan etkileri mevcuttur. Menopoz sonrası yapılan çalışmalarda yüksek doz supresyon tedavisi alan ve yaklaşık on yıl tedavi görmüş hastaların %9'unda osteoporoz görülebileceği ileri sürülmektedir (94, 95). Supresyon tedavisinin diğer önemli yan etkisi kardiyovasküler sistem üzerinedir. Tiroid hormonları kalpte miyosit hücrelerindeki protein sentezine ve hücre içi kalsiyum tutulmasına direk etki etmektedir (95). Ayrıca periferik hemodinami, oksijen kullanımı ve sempatoadrenal sistem üzerine de etkilidir. Supresyon tedavisi gören hastalarda çarpıntı, atrial aritmi(prematüre atrial kontraksiyon ve atrial fibrilasyon), septal ve posterior miyokard duvarında kalınlaşma görülebilmektedir (50).



#### **7.4 Eksternal Radyoterapi**

Eksternal radyoterapi; lokal invaziv veya unrezektabl olan radyoaktif iyotu konsantre etmeyen hastalarda palyatif tedavi sağlayabilmektedir. Cerrahi sonrasında büyük miktarda rezidüel doku kalmışsa ve yeterli derecede RAİ tutulumu sağlanamamışsa eksternal radyoterapi postoperatif ilk tedavi olarak düşünülebilir. Kemik metastazlarına bağlı ağrıyı gidermede ve cerrahi sonrası izole beyin metastazlarının tedavisinde endikedir.

#### **7.5 Kemoterapi**

İyi differansiye tiroid karsinomu tedavisinde kemoterapi kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Doksorubisin, bleomisin ve birçok kombine rejim etkinlik açısından az sayıda hastada denenmiş, bu ajan ve kombinasyonların çok etkin olmadığı gösterilmiştir. Doksorubisin tekli ajan olarak (60-75 mg/m<sup>2</sup>, her 3 haftada bir) kullanıldığında kısmi cevap veya stabil hastalık oranı %40 olarak belirlenmiştir. Güncel bir çalışmada TSH stimülasyonu ile (endojen veya rhTSH ile) carboplatinum ve epirubisin kombine olarak verilen hastalarda tam ve kısmi yanıt oranı %37 olarak saptanmıştır. Cevap oranı düşük olmasına karşın standart tedavilere dirençli ileri evre hastalıkta kemoterapi de bir seçenek olabilmektedir (77).

RET protoonkogeninin tiroid kanserinde etkinliği bilinmektedir, buna yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı konusunda ve RAS/RAF/MEK yolaklarının inhibisyonu konusundaki çalışmalar devam etmektedir (77).

İmmünomodülatörler kansere karşı bağışıklık yanıtını uyaran, antijen sunan dendritik hücrelerin aktivitesini artırır. Faz 1 çalışmalarında tiroid kanserleri için immunomodülatör tedavinin olası yararları gösterilmiştir (77).

Redifferansiyasyon tedavisi ile indifferansiye tiroid kanser hücrelerinin tekrar differansiye olması sağlanabilmektedir. Böylece iyot tutmayan, RAİ tedavilerinden fayda görmeyen hastalarda tümöral dokunun tekrar iyot konsantrasyon yeteneği kazanması sağlanabilir. 5 hafta süreyle 1,5 mg/kg/günlük retinoik asit verildiğinde %63 hastada daha öncesi iyot tutmayan tiroid karsinom dokusunun tekrar bu yeteneğini kazandığı gösterilmiştir (77).

#### **7.6 Rekürrens/Metastatik Hastalığın Tedavisi**

### 7.6.1 RAİ tedavisi:

İnoperabl tiroid kanserlerinde tiroidektomi sonrası kalan kanser odağının, lenf nodu veya uzak metastazların, nüks tiroid kanserlerinin RAİ ile tedavisine denmektedir. Rekürren kanserin  $I^{131}$  TVT ile saptanması ve iyodu tutuyor olması prognozu olumlu yönde etkileyen bir durumdur. Tüm tespit edilen rekürrensler mümkünse cerrahi olarak çıkarılmalı, ardından terapötik dozda  $I^{131}$  ile tedavi edilmelidir. Ancak cerrahi olarak çıkarılamayan tümörlere 6-9 ay arayla tekrarlayan dozlarda terapötik  $I^{131}$  uygulanmalıdır (53).

Ablasyon ve metastaz tedavisinde  $I^{131}$  tedavi dozunun ayarlanmasında 3 yöntem mevcuttur.

**-Standart sabit doz uygulaması:** En yaygın kullanılan metoddur. Rezidü veya metastatik lezyonun  $I^{131}$  tutma düzeyine bakılmadan doz ayarlaması yapılır. Lenf nodu metastazları için 100-175 mCi, kısmi rezeksiyon yapılan ve rezidü karsinomu olan hastalar için 150-200 mCi ve uzak metastazı olan hastalar için 200 mCi  $I^{131}$  verilir (97).

**-Kantitatif tümör  $I^{131}$  dozunun hesaplanması metodu:** Her ünite  $I^{131}$  uygulaması ile lezyona taşınan radyasyon miktarını tahmin etmek için kullanılan bir metoddur. Artık tiroid dokusu için 30.000 cGy, iyi differansiye tiroid karsinom dokusu için ise 8.500 cGy hesaplanarak verilen doz miktarıdır. Tedaviden önce artık tiroid dokusunun kitlesi,  $I^{131}$  tutulum yüzdesi ve sintigrafi ile 72 saatlik yüzde tutulumuna dayanarak hesaplanan etkin yarı ömür belirlenir. Bu hesaba dayanarak uygulanan tedavi dozunda %84 vakada tek dozda ablasyon olduğu bildirilmiştir (98).

**-Kan düzeylerinin ölçümü ile hesaplanan doz uygulaması:** Tiroid kanser hücrelerine giden radyasyon miktarı ölçülerek hastaya verilecek doz hesaplanır. Kanda maksimum 200cGy doz taşımak için hesaplanan dozun uygulanmasıdır (53).

Uygulamalarda daha çok standart sabit doz yöntemi tercih edilmektedir; etkili, kolay uygulanabilir olması ve daha az zaman alıcı olması avantajlarıdır. Diğer yöntemlerde ise hastalar daha uzun süre hipotiroidik düzeyde kalmaktadırlar.

Metastatik lezyonların tedavisinde; akciğerde makronodüler tek ya da

aynı lobda birden fazla çıkarılabilecek lezyonu olanlar opere edilir. Kemik metastazlarının  $I^{131}$  tutması sınırlıdır, bu nedenle palyatif (patolojik kırıkların ve kord basısının önlenmesi amacıyla) veya küratif amaçlı cerrahi uygulanır. Beyin metastazları nadir görülür, genellikle  $I^{131}$  tutarlar ama nörolojik semptomların varlığından ötürü cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.

Uzak metastazlarda, özellikle diffüz mikronodüler akciğer tutulumunda terapötik dozda  $I^{131}$  tedavisi uygulanır.  $I^{131}$  tedavisine PTK, FTK'ndan daha iyi yanıt vermektedir. Erişkin hastalarda 200mCi, 6-9 ayda tekrarlanabilir (53). Akciğer metastazları için tekrarlanan RAİ tedavilerinde kümülatif doz olarak 600 mCi'nin üzerine çıktığında pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ayrıca toplam dozun 800 mCi'yi geçtiği durumlarda da ciddi kemik iliği supresyonunun olabileceği akılda tutulmalıdır (99).

Eksternal radyoterapi unrezektabl tirod kanserlerinde ve kemik metastazlarında palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Kemoterapinin son evre hastalıkta net etkinliği gösterilememiş olsa da alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.

## **8. İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarında Takip**

İyi differansiye tiroid karsinomlu hastalar TT ya da TYT ve  $I^{131}$  ablasyon tedavisi sonrası olası nükslere karşı uzun dönemde takip edilmelidir. Yüksek riskli hastalar daha agresif takip edilmelidir, çünkü gelişebilecek nüks ve metastazların erken saptanması uygun ve etkin tedavi için bir fırsattır. Uzun dönem takibin diğer bir hedefi ise TSH supresyonunun etkin bir biçimde yapılmasıdır (44).

Uzun dönem takipte hastalarda nüks tümör yok diyebilmek için; klinik olarak, boyun USG ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tümörün olmadığını göstermek, anti-Tg antikorunu negatif iken TSH stimülasyonu ve supresyonu altında Tg değerlerinin ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğunu göstermek gerekir (44).

Hastalar uzun dönem takip sürecinde TT ya da TYT ve  $I^{131}$  ablasyon tedavisi aldıktan sonra mevcut bulgulara göre rekürrens ve gelişebilecek

metastazlar için düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli hastalar; lokal veya uzak organ metastazı olmayan, tüm tümörün makroskopik olarak çıkarıldığı, kötü prognozlu histopatolojik tip ya da vasküler invazyonun görülmediği, tiroid çevre dokularında tümöral invazyonun olmadığı, I<sup>131</sup> ablasyon tedavisi sonrası TVT'de tiroid yatağında tutulumun görülmediği hastalardır. Orta riskli hastalar; cerrahi sırasında peritiroidal yumuşak dokuda mikroskobik olarak tümör invazyonu olan veya kötü prognozlu histopatolojik tipte tümörü olan veya vasküler invazyonun görüldüğü hastalardır. Yüksek riskli hastalar ise; makroskopik tümör invazyonu olan, kısmi tümör rezeksiyonu yapılan, uzak metastazı olan veya I<sup>131</sup> ablasyon tedavisi sonrası TVT'nde tiroid yatağı dışında tutulumu olan hastalardır (77).

Düşük riskli hastalarda ablasyon tedavisinden sonraki ilk yıl boyun USG'de rezidü doku ve metastatik özellikte lenf nodu saptanmaz ise, TSH supresyonu altında ölçülemeyecek düzeyde düşük Tg değeri mevcut ise; nüks hastalığın olmadığını göstermek için levotiroksin kesilmesinden veya rhTSH verilmesinden sonra serum Tg değerine de bakılmalıdır. İlk yıl nüks hastalık olmadığı gösterilen düşük riskli hastalarda yıllık klinik takip ve tiroid hormon replasmanı altında Tg ölçümleri ile takip edilir. Ablasyon sonrası ilk diagnostik I<sup>131</sup> TVT 6. ayda yapılır. TVT sintigrafi sonucu negatif ise, boyun USG'de patoloji saptanmaz ise ve antiTg antikoru negatif iken Tg değeri de ölçülemeyen düzeyde ise sonraki takiplerde rutin I<sup>131</sup> TVT sintigrafisi önerilmemektedir (44).

Boyun USG, servikal lenf nodu metastazlarını saptamada yüksek sensitiviteye sahiptir. Son verilere göre, USG ile saptanan şüpheli lenf noduna yönelik yapılan İİAB materyalinde Tg ölçümü de yöntemin duyarlılığını arttırmaktadır. Serum TSH artmış iken kanda Tg değeri düşük olsa da USG'de servikal metastaz saptanabilmektedir. Cerrahi ve ablasyon tedavisinden sonra boyun USG ile tiroid loju ve lateral/santral kompartmanlardaki lenf nodlarının değerlendirilmesi 6-12 ayda bir yapılmalı, sonraki takiplerde periyodik olarak hastanın rekürrens riski ve Tg değerine göre takip edilmelidir. USG ile saptanan şüpheli lenf nodunun kısa aksı 5-8

mm'den büyük ise İİAB ile sitoloji ve biyopsi materyalinde Tg ölçümü yapılması önerilmektedir. Eğer kısa aksı 5-8 mm'den küçük lenf nodu saptanırsa, biyopsi yapılmadan takip edilebilir, boyutu büyürse ve vital yapıları tehdit ederse biyopsi düşünülmelidir (44).

Uzun dönemde hastalar TSH supresyonunun etkinliği açısından tiroid hormon düzeyleri ile takip edilmelidir.

### **8.1 TSH Supresyonu Takibi**

TSH supresyon tedavisinde L-T4 (levotiroksin) yaygın olarak kullanılır. Dozu 2,5 µg/kg/gündür (100). Orta ve yüksek riskli hastalarda TSH değerinin 0,1 mIU/L' nin altında, düşük riskli hastalarda ise normal sınırın hafif altında tutulması (0,1-0,5 mIU/L) önerilmektedir. Buna benzer şekilde ablasyon almamış düşük riskli hastalarda da TSH'nin 0,1-0,5 mIU/L düzeyinde tutulması önerilir (44).

### **8.2 Tiroglobulin**

Serum Tg ölçümü nüks tümörün belirlenmesinde kullanılan en hassas biyokimyasal yöntemdir ve iyi differansiye tiroid karsinomunun izleminde rutin olarak kullanılan değerli bir belirteçtir. Serum Tg düzeyi TSH uyarısı ile yükselir. TSH'yı arttırmak için de tiroid hormonunu kesmek veya rhTSH uygulamak gerekir. L-T4 ile serum Tg düzeyi baskı altında tutulur. Differansiye tiroid karsinomunun uzun süreli takibinde anti Tg negatif iken TSH ile uyarılmış Tg'nin 2 ng/ml'nin üzerinde bulunması hastalığın nüksünü %89 duyarlılık ve %96 özgüllük ile göstermektedir. Oysa aynı hastaların L-T4 ile tedavi sırasında ölçülen serum Tg duyarlılığı %22 bulunmuştur (12).

Anti-Tg antikoru Tg düzeylerinin ölçümünü etkilemektedir. Anti-Tg antikoru varlığı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Gittikçe artan antikor titrelerinin rezidü tümör varlığı ya da nüksü gösterdiği öne sürülmüştür (101).

### **8.3 Boyun USG**

Tiroid kanserli hastaların takibinde en çok fayda sağlayan görüntüleme yöntemidir. Özellikle PTK'ların %15-20'sinde lenf nodunda rekürrens gözlenmektedir. Postoperatif dönemde rezidüel tiroid dokusunun, lokal nüks ve lenfatik tutulumun belirlenmesinde ve gerek görülürse iğne biyopsilerinde kılavuz olarak USG'den çok sık yararlanılmaktadır (102).

#### **8.4 I<sup>131</sup> Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi**

Ablasyon tedavisi öncesi, radyoaktif iyot tedavisi sonrası ve uzun dönemde hastalığın takibinde kullanılmaktadır.

I<sup>131</sup> tüm vücut tarama sintigrafisinden önce yapılması gerekenler şöyledir; L-T4 4-6 hafta, T3 2 hafta öncesinde kesilmeli, 1-2 hafta önceden düşük iyot içerikli diyetle geçilmeli, iyot kullanılan tıbbi uygulamalardan uzak durulmalı ve doğru bir sintigrafi sonucu için TSH 30 mIU/L değerinin üzerinde olmalıdır.

Serum Tg'ni >2 ng/ml iken tüm vücut tarama sintigrafisinde herhangi bir odak saptanamadığında; anti-Tg antikor pozitifliği, TSH düzeyinin düşük olması, diyetle ya da herhangi bir nedenle yüksek doz iyot alınması, tümörün I<sup>131</sup> uptake'inin düşük olması veya tümör boyutlarının çok küçük olması gibi faktörler göz önüne alınmalıdır.

#### **8.5 Takipte Kullanılan Diğer Yöntemler**

Gerektiği takdirde Tc-99m MIBI (metoksiizobutirilizonitril), Tc-99m Tetrofosmin ve TI-201 tüm vücut sintigrafileri, akciğer grafisi, BT ve MRG gibi diğer tanı yöntemleri de kullanılmaktadır (103). Tc-99m MIBI'nin TI-201'e üstünlüğü akciğer lezyonlarını daha iyi görüntülemesidir (104). Tc-99m MIBI, Tc-99m Tetrofosmin ve TI-201 sintigrafileri, özellikle I<sup>131</sup> tüm vücut sintigrafisinin negatif, Tg'nin ise pozitif olduğu durumlarda tercih edilir (105).

BT akciğerdeki mikronodüler metastazların tespitinde kullanılır (106). MRG'nin differansiye tiroid karsinomunun vertebra metastazlarını teşhis etmede duyarlılığı %100'e yakındır. Beyin metastazlarının tanı ve takibinde MRG görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının tamamına yakını iskelet grafilerinde osteolitik görünümündedir. Kemik sintigrafisi iskelet grafilerine kıyasla kemik metastazlarını teşhis etmede daha duyarlıdır (107).

Son yıllarda Tg değeri pozitif, iyot taraması negatif olan hastaların değerlendirilmesinde PET CT kullanılmaya başlanmış olup revize ATA kılavuzunda da kullanımı önerilmektedir (44, 74, 75).

Bu çalışmada Ocak 2000–Ocak 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, iyi differansiye

tiroid kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen olgulara ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. İyi differansiye tiroid kanseri olgularına ait demografik ve klinik özellikler, uygulanan tedaviler, olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına Ocak 2000- Ocak 2011 tarihleri arasında iyi differansiye tiroid karsinomu tanısı ile başvuran, tedavi ve takibi yapılan 140 hasta dahil edildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma etik kurulundan onay alındı (25 Ocak 2011 tarih ve 2011-3/35 onay numarası ile). Verilerin elde edilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi arşivindeki hasta adına kayıtlı dosyalar kullanıldı.

Hastaların dosyaları;

- Demografik bilgileri
- Daha öncesi tiroid hastalıkları
- Operasyon öncesi tümörün USG görünümü, İİAB,
- Operasyon tipi, operasyon sonrası görülen komplikasyonlar, tamamlayıcı cerrahi yapıp yapılmadığı,
- Tümörün histopatolojik tipi, tümör çapı ve multisentrisitesi, invazyon durumu
- Lenf nodu metastazları
- Operasyon sonrası TSH supresyon tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise dozu,
- Operasyon sonrası RAİ ablasyon tedavisine yönlendirilene kadar geçen süreçte TSH, Tg, Anti-Tg değerleri,
- RAİ ablasyon tedavisi dozu ve sonrası alınan RAİ tedavi dozları,
- I<sup>131</sup> tedavisine bağlı gelişen yan etkiler,
- En son kontrolde elde edilen TSH, Tg, anti-Tg, boyun USG ve TVT sintigrafileri
- Hastaların son kontroldeki durumları açısından incelendi.

Tümör ile ilgili patoloji bilgilerine hasta dosyalarında kayıtlı patoloji raporlarından ulaşıldı.



## **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

- 1)- 18-75 yaş aralığında olan,
- 2)- PTK ya da FTK tanısı alan,
- 3)- Tedavi planı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim dalınca yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

## **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri;**

- 1)- <18, >75 yaşında olan,
- 2)- PTK ve FTK dışında; medüller karsinom, undifferansiye karsinom, anaplastik karsinom, lenfoma, angiosarkom gibi kötü differansiye tiroid karsinomu tanısı alan,
- 3)- Tedavi planı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim dalınca yapılmamış olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu.
- 4)- Takipten çıkan hastalar takipleri süresince çalışmaya dahil edildi.

## **1. Hastaların Değerlendirilmesi**

### **1.1 Hasta Seçimi ve Demografik Bilgiler**

Hastalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi arşiv sisteminden ICD-10 kodu olarak C.73\* kodu ile tarandı. Ocak 2000-Ocak 2011 tarihleri aralığında C.73\* kodu ile tanı ve öntanı alan 1003 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 441 tanesi iyi differansiye tiroid karsinomu tanısı ile klinik ya da polikliniğimize en az bir kez olmak üzere başvurmuştu. Uzun dönemde takibi olan, tanısı Ocak 2000-Ocak 2011 tarihleri arasında konan ve verileri yeterli olan 140 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların cinsiyet, tanı anındaki yaş, yaşadıkları yer ve tanı öncesi ya da sonrası başka malignite tanısı alıp almadığı değerlendirmeye alındı.

### **1.2 Daha Öncesi Tiroid Hastalığı Varlığı**

Tiroid karsinomu tanısı öncesinde hastalar tiroid patolojileri açısından araştırıldı. Geçirilmiş akut ve subakut tiroidit, Hashimoto hastalığı, hipotiroidi

ve nodüler guatr açısından değerlendirildi.

Hastaların operasyon öncesi tiroid hormon profili ve daha öncesi bakıldı ise tiroid otoantikoları (anti-Tg ve anti tiroid peroksidaz antikoru) kaydedildi.

### **1.3 Operasyon Öncesi Tümörün USG Görünümü, İİAB**

Hastalardan herhangi bir şikayetle ya da daha öncesi aldıkları tanı gereği yapılan tiroid USG'leri değerlendirildi. Postoperatif patoloji raporundaki karsinoma eşdeğer gelen USG'deki tiroid nodüllerinin yapısı, ultrasonografik ekojenitesi, nodül dışında kalan tiroid parankim dokusunun görünümü kaydedildi.

Tiroide nodül saptandıktan sonra hastalara yapılan İİAB'leri değerlendirildi. Sonuçlar malign, malignite açısından şüpheli, benign ve yetersiz materyal olarak gruplandırıldı.

### **1.4 Operasyon Tipi, Operasyon Sonrası Görülen Komplikasyonlar, Tamamlayıcı Cerrahi Yapılıp Yapılmadığı**

Tiroide nodül saptandıktan sonra ya da İİAB ile malign tanısı elde edildikten sonra yapılan operasyonun boyutu, operasyon sonrası görülen komplikasyonlar değerlendirmeye alındı. Hastalar cerrahi yöntem açısından lobektomi, TT/TYT, TT+lenf nodu diseksiyonu yapılanlar olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Operasyon sonrası rezidü dokusu RAİ ablasyonu ile ablate edilemeyecek ve cerrahi açıdan çıkarılabilecek düzeyde büyük olan hastalara yapılan tamamlayıcı tiroid cerrahileri kaydedildi.

### **1.5 Tümörün Histopatolojik Tipi, Tümör Çapı ve Multisentrisitesi, İnvazyon Durumu**

Tümörün histopatolojik tipi ve alt tipi hasta dosyalarındaki patoloji raporlarından elde edildi. En büyük tümör çapı, tümörün odak sayısı, tümörün kapsül içerip içermediği, kapsülü var ise kapsül invazyonu olup olmadığı, vasküler ve nöral invazyon durumu, tiroid çevre yapılara invazyon durumu değerlendirildi.

Tümör dışı tiroid dokusunun histopatolojik özellikleri kaydedildi.

### **1.6 Lenf Nodu Metastazları**

Cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodlarının kaç tanesinin metastatik lenf nodu olduğu kaydedildi.

Hastaların preoperatif yapılan görüntüleme tetkikleri ve postoperatif patoloji raporlarından yararlanılarak, AJCC 2010 TNM evreleme kılavuzu kullanılarak tanı anındaki hastalık evreleri belirlendi.

### **1.7 Operasyon Sonrası TSH Supresyon Tedavisi Uygulanıp Uygulanmadığı, Uygulandı ise Dozu**

Hastalara operasyon sonrası TSH supresyon tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, uygulanmadı ise ne sebeple uygulanmadığı değerlendirildi.

TSH supresyon tedavisi alan hastalarda son 6 ayda kullanılan L-T4 dozu kaydedildi.

### **1.8 Operasyon Sonrası RAİ Ablasyon Tedavisine Yönlendirilene Kadar Geçen Süreçte TSH, Tg, Anti-Tg Değerleri**

Hastaların RAİ ablasyon tedavisinin etkin olabilmesi için gereken TSH düzeyi 30 mIU/L üzerindeki değerlerde iken eş zamanlı ölçülen Tg ve Anti-Tg düzeyleri kaydedildi. RAİ ablasyon tedavisi almayan hastaların TVT sintigrafisi sırasında TSH düzeyleri 30 m IU/L üzerine çıktığında eş zamanlı ölçülen Tg ve Anti-Tg düzeyleri kaydedildi. RAİ ablasyon tedavisi almayan ve tanı anından itibaren TVT sintigrafisi yapılmayan hastalar değerlendirmeye alınmadı.

### **1.9 RAİ Ablasyon Tedavisi Dozu ve Sonrası Alınan RAİ Tedavi Dozları**

Rutin olarak ablasyon tedavisinden 10 gün öncesi başlamak üzere hastanın diyet içeriğinde aldığı iyot miktarına kısıtlama getirilmiş, iyotlu tuz ve iyot içerdiği bilinen her türlü yiyecek, içecek ve ilacı kullanmaması önerilmişti. Hastaların riskli özellikleri belirtilerek risk grubu tayin edilmiş, Nükleer Tıp uzman doktoru tarafından belirlenen dozda RAİ ablasyon tedavisi verilmişti. RAİ ablasyon tedavisi sonrası 7. günde çekilen TVT'leri kaydedildi. Uzun dönem takip sırasında Tg yüksekliği saptanan ve TVT'nde I<sup>131</sup> tutulumu olan hastalar ile nüks ya da metastaz saptanan hastalar tekrar RAİ tedavisi için Nükleer Tıp uzman doktoru tarafından değerlendirilmek üzere yönlendirilmişti. Uygun dozlarda RAİ tedavisi verilen hastaların tedavi dozları

kaydedildi.

### **1.10 I<sup>131</sup> Tedavisine Bağlı Gelişen Yan Etkiler**

Hastalarda RAİ ablasyon ya da tedavisi sonrası kısa ve uzun dönemde gelişen yan etkiler kaydedildi.

### **1.11 Son Kontrolde Elde Edilen TSH, Tg, Anti-Tg, Boyun USG ve TVT Sintigrafileri**

Takip sürecinde hastaların son poliklinik kontrolleri değerlendirilmeye alındı. Son kontrolde TSH baskılanması altında bakılan TSH, Tg ve Anti-Tg düzeyleri kaydedildi. TSH baskılanması yapılmayan ve TVT sintigrafisi çekimi öncesi TSH stimülasyonu yapılan hastaların değerleri değerlendirmeye alınmadı.

Hastalara son poliklinik kontrolünden 6 ay öncesine kadar yapılan görüntüleme yöntemleri değerlendirildi. Boyun USG'nde rezidü, nüks, metastatik lenfadenopati, reaktif lenfadenopati görünüşleri kaydedildi. Son yapılan TVT sintigrafisindeki radyoaktif madde tutulumu kaydedildi.

### **1.12 Son Kontroldeki Durum**

Hastaların tanı aldıkları andan itibaren gelişen nüks, metastaz, rezidü varlığı, yeniden operasyon gereksinimi, tekrar RAİ tedavisi gereksinimi, takip ve ölüm durumu değerlendirildi. Son poliklinik kontrolünde hastalık açısından remisyon, nüks ve metastaz durumları kaydedildi.

## **2. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel veriler SPSS 16.0 paket programı ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak, sürekli ölçümler ortalama ( $\pm$ standart sapma), ortanca değer (minimum–maksimum) olarak verildi.

Prognostik faktörlerin genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım süreleri üzerine etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Genel sağ kalım tanı tarihinden itibaren ölüme ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Hastalısız sağ kalım süresi ise tanı konup ilk cerrahi müdahaleden sonra rezidü tiroid dokusu olan hastalar için RAİ ablasyon tedavisinden itibaren hastalık progresyonuna, tedaviyle elde

edilen yanıtın yetersiz olduğu ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine kadar geçen sũre olarak kabul edildi. Cerrahi mũdahale sonrası rezidũ tiroid dokusu kalmayan hastalar ve RAİ ablasyon tedavisi almayan hastalarda ise ilk cerrahi mũdahaleden itibaren hastalık progresyonuna kadar geçen sũre olarak tanımlandı. Sağ kalım analizlerinde tek değişkenli analizler için Kaplan-Meier yũntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi kullanıldı. Tũm testlerde istatistiksel anlamlılık dũzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### 1. Hastalara Ait Özellikler ve Takip Bulguları

#### 1.1 Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına Ocak 2000-Ocak 2011 tarihleri aralığında Bursa ve civar bölgelerden başvuran 129 (%92,1) PTK'lu, 11 (%7,9) FTK'lu hasta alındı. PTK tanısı alan 129 hastanın 103'ü (%79,8) kadın, 26'sı (%20,2) erkek; FTK tanısı alan 11 hastanın ise 9'u (%81,8) kadın, 2'si (%18,2) erkekti. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 49 (20-74) yıl idi. PTK'lu hastaların yaş ortalaması  $47,9 \pm 1,1$ , FTK'lu hastaların yaş ortalaması ise  $45,6 \pm 1,4$  yılı. Ortanca yaşları ise PTK için 49 (20-74) ve FTK için 46 (26-68) yılı idi. Kadın cinsiyette ortalama tanı yaşı  $46,69 \pm 1,04$  ve ortanca 46 (20-74) yılı. Erkek cinsiyette ise ortalama tanı yaşı  $52,66 \pm 2,25$  ve ortanca 54 (24-74) yılı olarak saptandı.

Yüz kırk hastanın ortalama izlem süresi  $38,05 \pm 32,45$  ay, ortanca izlem süresi 23 (5- 140) ay idi.

Yüz kırk hastadan 128'i (%91,4) tanı öncesi ya da sonrası başka bir malignite tanısı almamıştı. Dört (%2,9) hastada meme kanseri, 2 (%1,4) hastada lenfoma, 1 (%0,7) hastada myeloproliferatif hastalık, 1 (%0,7) hastada kolon adenokarsinomu, 1 (%0,7) hastada üroepitelyal karsinom, 1 (%0,7) hastada ciltte squamoz hücreli karsinom, 1 (%0,7) hastada malign melanom ve 1 (%0,7) hastada ciltte bazal hücreli karsinom tanısı mevcuttu.

Bir (%0,7) hastamız radyoloji teknikeri idi ve mesleği gereği baş-boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü mevcuttu. Diğer hastalarda tiroid karsinomu yönünden herhangi bir etiyolojik faktör tespit edilmedi.

#### 1.2 Hastalar ve Preoperatif Nodül Özellikleri

Tanı öncesi hastaların tiroid hastalıkları değerlendirildi. On (%7,1) hastada daha öncesine ait tiroid hastalığı öyküsü mevcut değildi. Yüz yirmi (%85,7) hastada nodüler guatr, 2 (%1,4) hastada Hashimoto hastalığı, 1

(%0,7) hastada Graves hastalığı mevcuttu. Bir (%0,7) hasta tiroglossal kist nedeniyle cerrahi müdahale geçirmişti. Hastalarımızdan 6 (%4,3)'sının verilerine tam olarak ulaşılamadı.

Hastaların operasyon öncesi tiroid hormon düzeyleri değerlendirildi. Yüz kırk hastanın 103'ü (%73,6) ötiroidik, 2'si (%1,4) hipotiroidik, 12'si (%8,6) hipertiroidik, 5'i (%3,6) subklinik hipotiroidik, 6'sı (%4,3) subklinik hipertiroidik idi. Nodül supresyon tedavisi amaçlı L-T4'le subklinik hipertiroidi sağlanan 5 (%3,6) hasta, ötiroidi sağlanmak üzere L-T4 verilen, ötiroidi sağlanan 5 (%3,6) hasta ve ötiroidi sağlanmak üzere propiltiourasil verilen, ötiroidi sağlanan 2 (%1,4) hasta mevcuttu. Preoperatif hastaların 34'ünde (%24,3) anti tiroid peroksidaz antikoru bakılmış olup; 10 (%7,1) hastada pozitif, 24 (%17,1) hastada negatif değer saptanmıştı. Anti-Tg antikoru bakılan 33 (%23,6) hastanın değerlendirilmesinde; 12'sinde (%8,6) pozitif, 21'inde (%15) negatif değer elde edildi.

Preoperatif dönemde patoloji raporunda karsinom tanısı olan nodüle eşdeğer gelen nodülün ultrasonografik görünümüleri ve özellikleri Tablo-9'da görülmektedir.

Ultrasonografik olarak 96 hastada kanserli nodül boyutuna ulaşıldı. Nodül en büyük çapı ortalama  $22,5 \pm 13,44$  mm ve ortanca 18 (5,5-70) mm değerinde saptandı.

Preoperatif yapılan nodül İİAB'leri değerlendirildi. Yüz kırk hastanın tümüne İİAB yapılmıştı. Elli bir (%36,4) hastanın İİAB sonucu malign, 47 (%33,6) hastanın şüpheli, 34 (%24,3) hastanın benign ve 8 (%5,7) hastanın yetersiz materyal sitolojik bulgularıyla uyumluydu. Yetersiz materyal sitolojisi olan 8 hastanın 6'sında (%4,3) periferik kan elemanları gözlemlendiği ve 2'inde (%1,4) değerlendirmek için yetersiz tiroisit saptandığı görüldü.

**Tablo-9:** Preoperatif kanserli nodül özellikleri ve tiroid parankimi

Özellik	Hasta sayısı	%
<b>Nodül yapısı</b>		
-Solid	53	%37,9
-Kistik	3	%2,1
-Mikst	33	%23,6
-Yeterli veri yok	51	%36,4
Nodül içeriği homojen	9	%6,4
Nodül içeriği heterojen	48	%34,3
Bilinmiyor	83	%59,3
<b>Nodülün USG ekojenitesi</b>		
-İzoekoik	5	%3,6
-Hipoekoik	35	%25
-Hiperekoik	7	%5
-İzohipoekoik	9	%6,4
-İzohiperekoik	3	%2,1
-Yetersiz USG	81	%42,1
<b>Nodülde kenar düzensizliği</b>		
-Var	8	%5,7
-Yok	84	%60
-Yeterli veri yok	48	%34,3
<b>Kalsifikasyon ve diğer özellikler</b>		
-Özellik yok	63	%45
-Mikrokalsifikasyon	24	%17,1
-Periferik kalsifikasyon	4	%2,9
-Nekroz	1	%0,7
-Mikrokalsifikasyon+nekroz	1	%0,7
- Yeterli veri yok	47	%33,6
<b>Tiroid parankimi</b>		
-Homojen	9	%6,4
-Heterojen	19	%13,6
-Yeterli veri yok	112	%80

### 1.3 Yapılan Cerrahi Müdahale ve Postoperatif Dönem

Hastalara yapılan ameliyatlara ve sonrası görülen komplikasyonlar tablo-10'da gösterilmiştir.



**Tablo- 10:** Cerrahi müdahale ve postoperatif komplikasyonlar

	Hasta sayısı	%
<b>Operasyon</b>		
-Lobektomi	16	%11,4
-TT/TYT	112	%80
-TT+lenf nodu diseksiyonu	12	%8,6
<b>Tamamlayıcı cerrahi</b>		
-Yapılmış	34	%24,3
-Yapılmamış	106	%75,7
<b>Postoperatif komplikasyon</b>		
-Hipoparatiroidiye sekonder semptomatik hipokalsemi	7	%5
-Kalıcı hipoparatiroidi	7	%5
-Hematom ve reoperasyon	4	%2,9
-Hematom	2	%1,4
-Hipoparatiroidiye sekonder semptomatik hipokalsemi+vokal kord paralizisi	1	%0,7
-Gelişmedi	119	%85

#### 1.4 Tümöre Ait Özellikler

Hastaların patoloji raporlarından elde edilen verilerle tümörün histopatolojik tipi, tümör dışı tiroid dokusunun histopatolojisi, multisentrisitesi, multisentrikse odak sayısı, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, vasküler invazyon, nöral invazyon, muskuler invazyon, lenf nodu metastazı durumları tablo-11'de gösterilmiştir.

En büyük tümör çapı ortalama  $16,6 \pm 12,37$  mm ve ortanca 14 mm (1-70) olduğu görüldü. PTK'lu hastaların tümör çapı ortalama  $15,7 \pm 1,1$  mm ve ortanca 12 mm (1-60) ve FTK'lu hastaların tümör çapı  $28 \pm 1,75$  mm ve ortanca 20 (15-70) mm olarak saptandı.

**Tablo-11: Tumor patolojik özellikleri ve invazyon durumu**

Özellik	Hasta sayısı	%
<b>Tümör patolojisi</b>		
<b>-Papiller karsinom</b>	129	%92,1
• Klasik tip	71	%50,7
• Mikrokarsinom	30	%21,4
• Folliküler varyant	22	%15,7
• Makrofolliküler varyant	3	%2,1
• Normofolliküler varyant	1	%0,7
• Onkositer varyant	2	%1,4
<b>-Folliküler karsinom</b>	11	%7,9
• Klasik tip	1	%0,7
• Mikroinvaziv varyant	6	%4,3
• Onkositik varyant	1	%0,7
• Yaygın invaziv tip	1	%0,7
• Onkositer varyant	1	%0,7
• Hurthle hücreli varyant	1	%0,7
<b>Nonneoplastik tiroid dokusu</b>		
• Normal tiroid dokusu	34	%24,3
• Nodüler koloidal guatr	11	%7,9
• Nodüler hiperplazi	41	%29,3
• Hashimato tiroiditi	36	%25,7
• Nodüler koloidal guatr+ Hashimato tiroiditi	3	%2,1
• Nodüler hiperplazi+ Hashimato tiroiditi	15	%10,7
<b>Multisentrisite</b>		
• Var	44	%31,4
• Yok	95	%67,9
• Bilinmiyor	1	%0,7
<b>Tümör kapsül varlığı</b>		
• Var	59	%42,1
• Yok	77	%55
• Bilinmiyor	4	%0,7
<b>Kapsül dışı çevre doku invazyonu</b>		
• Var	21	%15
• Yok	119	%85

Özellik	Hasta sayısı	%
<b>Vasküler invazyon</b>		
• Var	9	%6,4
• Yok	131	%93,6
<b>Nöral invazyon</b>		
• Var	1	%0,7
• Yok	139	%99,3
<b>Çevre kas yapılarına invazyon</b>		
• Var	7	%5
• Yok	133	%95
<b>Lenf nodu metastazı</b>		
• Var	14	%10
• Yok	126	%90

Hastalar tümör odak sayısı açısından değerlendirildi. Tümör odak sayısı ortanca değeri 1 (1-5) olarak saptandı. Multisentrik tümörü olan 44 (%31,4) hasta mevcuttu. 44 hastanın 26'sında (%18,6) 2 odak, 12'sinde (%8,6) 3 odak, 4'ünde (%2,9) 4 odak ve 2'sinde (%1,4) 5 odaklı tümör dokusu tespit edildi.

Hastalarımızın 107'sinde (%76,5) operasyonda lenf nodu çıkarılmamıştı, 19 (%13,5) hastanın çıkarılan lenf nodları benign patolojiye sahipti ve 14 (%10) hastada lenf nodu metastazı saptandı. Metastazlı lenf nodu sayısı ortanca değeri 6,5 (1-11) olarak bulundu. Hastaların metastazlı lenf nodu sayıları; 1 lenf nodu olan 3 (%2,1), 2 lenf nodu olan 1 (%0,7), 4 lenf nodu olan 1 (%0,7), 6 lenf nodu olan 2 (%1,4), 7 lenf nodu olan 2 (%1,4), 8 lenf nodu olan 2 (%1,4), 10 lenf nodu olan 1 (%0,7) ve 11 lenf nodu olan 2 (%1,4) hasta mevcuttu.

Preoperatif yapılan tetkikler ve cerrahi işlem sonrası elde edilen patoloji raporları ile AJCC 2010 TNM evreleme kılavuzu kullanılarak hastaların tanı anındaki hastalık evreleri belirlendi. Yüz altı (%75,7) hasta evre I, 15 (%10,7) hasta evre II, 14 (%10) hasta evre III, 1 (%0,7) hasta evre IVA ve 1 (%0,7) hasta evre IVC olarak evrelendi. 3 (%2,1) hastanın verileri evrelendirme için yetersiz olduğundan evreleme yapılamadı. Tümör çapı ve çevre doku invazyonuna göre sınıflandırılan T evrelemesine göre; 49 (%35)

hasta T1a, 52 (%37,1) hasta T1b, 24 (%17,1) hasta T2, 11 (%7,9) hasta T3 olarak belirlendi, 4 (%2,9) hastada T evresi verilerin yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Lenf nodu metastazına göre belirlenen N evrelemesine göre; 124 (%88,6) hasta N0, 12 (%8,6) hasta N1a ve 2 (%1,4) hasta N1b olarak belirlendi, 2 (%1,4) hastada N evresi verilerin yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. İki (%1,4) hastamızda uzak organ metastazı tespit edildi. Bunlardan biri akciğere yaygın metastatik, diğeri karaciğere solid kitle şeklinde metastaz yapmıştı. Akciğere yaygın metastatik hastalığı olan hastamız <45 yaşında olması nedeniyle evre II hastalık olarak değerlendirildi.

### **1.5 Cerrahi Tedavi Sonrası RAİ Ablasyon Tedavisi ve Uzun Dönem Takip**

Hastalarda RAİ ablasyon tedavisi öncesi bakılan en yüksek TSH değeri ortalama  $64,32 \pm 38,08$  mIU/L olarak saptandı. Bu TSH ölçümleri ile eş zamanlı bakılan Tg değer ortalaması  $36,75 \pm 97,23$  ng/ml, ortanca 2,47 (0,08-616,5) ng/ml olarak hesaplandı.

Cerrahi sonrası hastaların 106'sına (%75,7) RAİ ablasyon tedavisi verilmişti. Yirmi dokuz (%20,7) hasta RAİ ablasyon tedavisi almamıştı. Beş (%3,6) hastanın RAİ ablasyon tedavisi ile ilgili verilerine ulaşılamadı. RAİ ablasyon tedavisi ortalama  $16,8 \pm 16,1$  haftada ve ortanca 12. haftada verilmişti.

RAİ ablasyon tedavisinden sonra nüks ya da metastaz nedeniyle tekrar RAİ tedavisi alan hasta sayısı 5 (%3,6) olup; 4 (% 2,9) hasta 1 kez ve 1 (%0,7) hastanın 2 kez RAİ tedavisi aldığı saptandı. RAİ ablasyon ve tedavisi için ortanca doz 100 (24-450) mCi olarak saptandı.

RAİ ablasyon tedavisi sonrası 7. günde TVT 96 (%68,6) hastaya çekilmişti. 10 (%7,1) hastanın tarama sintigrafisine ulaşılamadı. Doksan altı hastanın TVT sintigrafileri değerlendirildiğinde; 17'sinde (%12,1) rezidü ve tutulum olmadığı, 60'ında (%42,9) odak tarzında artmış aktivite tutulumunun olduğu ve 19'unda (%13,6) minimal düzeyde aktivite tutulumunun olduğu gözlemlendi.

$I^{131}$  tedavisine bağlı yanetki 2 (%1,4) hastada gözlemlendi. Bir hastada RAİ ablasyon tedavisi 48. saatinde radyasyon tiroiditi gelişti, kortikosteroid

tedavi ve antiinflamatuvar tedavi ile müdahale edildi. Diğer hastada ise I<sup>131</sup> tedavisinden 6 ay sonra oligomenore şeklinde adet düzensizliği gözlemlendi, yapılan tetkiklerinde adet düzensizliğine yönelik patoloji saptanmadı. Hastanın oligomenore semptomu 6 ay içinde kendiliğinden geriledi.

Postoperatif dönemde 2 (%1,4) hastaya ciddi kalp yetmezliği ve aritmi nedeniyle TSH supresyon tedavisi uygulanmamıştı. İki hasta haricindeki diğer tüm hastalara radyoaktif iyot taraması ve tedavisi dönemleri haricinde TSH supresyon tedavisi verildi. Metastatik hastalığı olan ve yüksek riskli hastalarda serum TSH düzeyi 0,1 mIU/L, metastatik hastalığı olmayan ve düşük riskli hasta grubunda ise serum TSH düzeyi 0,5 mIU/L olacak şekilde L-T4 verilmeye çalışılmıştı. Uygulanan hastalardaki son 6 ayda kullanılan günlük levotiroksin dozu ortalama 158,3 ± 37,11 mcg ve ortanca 150 (75-250) mcg olarak hesaplandı.

Hastaların uzun dönem takipleri değerlendirildiğinde 2 (%1,4) hasta exitus olmuştu. On üç (%9,3) hastanın takip verileri değerlendirme için yetersiz olduğu görüldü. Takip sürecinde son kontrolde TSH supresyonu altında iken ölçülen TSH, Tg, Anti-Tg düzeyleri değerlendirildi. Son poliklinik kontrolünde TVT hazırlığı ya da RAI ablasyon tedavisi hazırlığı nedeniyle TSH stimülasyonu yapılan ve L-T4 tedavisi kesilen hastalar hariç tutuldu. Son TSH düzeyleri ortalama 0,59 ± 1,99 mIU/L ve ortanca 0,08 (0,00-16,43) mIU/L saptandı. Bu TSH düzeyleri ile eş zamanlı bakılan Tg için ortalama 36,08 ± 361,4 ng/ml, ortanca 0,1 (0,1-3790) ng/ml ve Anti-Tg için ortalama 13,03 ± 60,38 IU/ml ve ortanca 1,3 (0,15-519,2) IU/ml olarak tespit edildi. TSH için en yüksek 16,43mIU/L ve Tg için en yüksek 3790 ng/ml değeri akciğer metastazlı, yaygın tümörü olan hastamıza aitti. Son boyun USG bulguları ve son TVT sintigrafi bulguları tablo-12'de gösterilmiştir.

**Tablo-12: Boyun USG ve son TVT sintigrafisi bulguları**

	Hasta sayısı (n, %)
<b>Boyun USG</b>	
• Rezidü yok, LAP yok	44 (%31,4)
• Rezidü mevcut	18 (%12,9)
• Rezidü+ metastatik LAP	1 (%0,7)
• Reaktif LAP	37 (%26,4)
• Metastatik LAP	2 (%1,4)
• Postoperatif değişiklikler	2 (%1,4)
• Metastaz şüpheli LAP	4 (%2,8)
• Brakial kleft kisti	1 (%0,7)
• Postoperatif değişiklikler+ reaktif LAP	1 (%0,7)
• Kistik lezyon; bx: benign	1 (%0,7)
• Bilinmeyen	29 (%20,7)
<b>Tedavi sonrası ilk TVT sintigrafisi</b>	
• Tutulum var	15 (%10,7)
• Tutulum yok	70 (%50)
• Bilinmiyor	55 (%39,3)
<b>Son 6 ayda yapılan TVT sintigrafisi</b>	
• Tutulum saptanmadı	68 (%48,6)
• Minimal aktivite tutulumu	4 (%2,9)
• Tiroid lojunda artmış aktivite	7 (%5)
• Metastaz	1 (%0,7)
• Bilinmiyor	60 (%42,9)

LAP: Lenfadenopati, bx: biyopsi

Hastaların uzun dönem takiplerinde ilk TVT'leri ortalama  $20,29 \pm 17,08$  ay ve ortanca 13,5 (5-96) ayda yapıldığı saptandı. TVT sintigrafisi öncesi ortalama TSH  $86,16 \pm 50,66$  mIU/L ve ortanca 76,6 (12,5-239,5) mIU/L idi. Eş zamanlı bakılan Tg için ortalama  $25,75 \pm 133,39$  ng/ml, ortanca 0,22 (0,1-1000) ng/ml ve Anti-Tg için ortalama  $18,16 \pm 88,36$  IU/ml, ortanca 1,35 (0,4-611,7) IU/ml olarak hesaplandı.

Uzun dönem takiplerde 82 (%58,6) hastada takip sırasında rezidü saptanmamış ve nüks ya da metastaz gelişmemişti. 8 (%5,7) hastanın son takibinde rezidü, nüks ya da metastaz gelişmemişti fakat son 1 yıldır

kontrollerine düzenli gelmemiş, hastalık takibinden çıkmışlardı. İki (%1,4) hastanın takibi exitus ile sonuçlanmıştı. Hastalardan birinde daha öncesine ait meme kanseri tanısı mevcut olup, bu hastalığa yönelik sistemik tedavisini almış, hastalık açısından remisyonda izlenirken T1BN0M1 evre IVc papiller tiroid karsinomu saptandı, tanı anında karaciğere metastazı mevcuttu. Operasyon ve RAİ ablasyon tedavisi sonrası takiplerinde Tg yüksek seyretti. Exitus öncesi çekilen PET CT'de yeni gelişen şüpheli kemik ve akciğer metastazları mevcuttu. Bu metastazların meme kanserine ya da tiroid kanserine bağlı olup olmadığının tespiti hastanın genel durumu elvermediği için yapılamadı. Tanıdan 30 ay sonra exitus oldu. Diğer hasta ise <45 yaşında erkek, tanı anında akciğere lenfanjitik yayılım tarzında metastazları olan ve akciğer biyopsisi papiller karsinom sonuçlanan, tiroide tümör çapının belirlenemediği birçok odak tarzında papiller karsinomlu hastaydı. Hastalık öncesi kontrol altına alınamayan hipertiroidi, Graves hastalığı mevcuttu. Operasyon ve RAİ ablasyon tedavisi yapıldı. Hastanın takiplerinde ciddi solunum yetmezliği bulguları gelişti. Tanıdan 40 ay sonra exitus oldu. Altı (%4,3) hastada takipte Tg yüksekliği saptanarak tetkik edilmişti, yapılan görüntüleme yöntemleri ile odak saptanamadı. Dokuz (%6,4) hastada rezidü tiroid dokusu boyun USG ile görüntülendi, takiplerinde Tg düzeyleri düşük saptandı. Düşük riskli hastalar olması nedeniyle ek cerrahi girişim düşünülmedi. Dokuz (%6,4) hastada takipler sırasında rezidü tiroid dokusu saptandı. 10 (%7,1) hasta operasyon sonrası RAİ ablasyon tedavisi için Nükleer Tıp Uzman Doktoruna yönlendirilmişti. Dört (%2,9) hastada takiplerinde rezidü tiroid dokusu tespit edildi fakat hastalar son 1 yıldır kontrollerine düzenli gelmemiş, hastalık takibinden çıkmışlardı. Takiplerde hastaların 4'ünde (%2,9) metastaz gelişmişti; 3 (%2,1) hasta boyun lenf nodlarına metastaz nedeniyle tekrar opere edildi, lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bir (%0,7) hasta rezidü ve nüks nedeniyle tekrarlayan dozlarda RAİ tedavileri almasına rağmen son takibinde karaciğer ve kemik metastazı saptandı. Tekrar RAİ tedavisine gönderildi. İki (%1,4) hasta rezidü dokuda nüks olabileceği düşünülerek tetkik edilmekte idi; bu hastalardan birinde malign melanom tanısı mevcut olup daha öncesi karaciğer ve kemik

metastazı mevcuttu, son kontrolünde çekilen PET CT'de tiroid lojunda şüpheli tutulum görülmesi nedeniyle tetkik edilmekte idi. Bir (%0,7) hasta rezidü tiroid dokuda kanser nüksü nedeniyle opere edildi, tekrar I<sup>131</sup> tedavisine yönlendirilmişti. Bir (%0,7) hastada rezidü tiroid dokusundan yapılan biyopside malignite nüksü sonucu ile tekrar opere edildi. 1 (%0,7) hastada Tg yüksekliği ve TVT sintigrafisinde belirgin aktivite tutulumu gelişmesi üzerine nüks düşünülerek RAİ tedavisine yönlendirildi. 1 (%0,7) hastanın takibine ulaşılamadı.

## 2. Sağkalım Analizleri

Hastaların ortanca takip süresi 23 (5-140) aydı. PTK'lu 2 hasta metastatik hastalık nedeniyle exitus oldu. Genel sağ kalım ortanca değerine ulaşılamadı. Genel sağ kalım tüm hastalar için ortalama  $136 \pm 2,7$  aydı (%95 güven aralığı=130-141). Tüm hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı %96 olarak saptandı. Tüm hastalar için genel sağkalım eğrisi şekil-7.1' de gösterilmiştir.

Tüm hastalar için hastaliksız sağ kalım süresi  $48,9 \pm 4$  aydı (%95 güven aralığı=40-56). Ortanca değer ise 40 ay olarak saptandı. Tüm hastalar için hastaliksız sağ kalım eğrisi şekil-7.2'de gösterilmiştir.

PTK için 2 yıllık genel sağkalım oranı %98, 5 yıllık genel sağkalım oranı %95 olarak bulundu. FTK'lu hastalarda exitus görülen hasta olmadığından genel sağ kalım oranı hesaplanamadı. PTK ve FTK'lu hastaların genel sağ kalım eğrileri şekil-7.3'de gösterilmiştir. PTK'lu hastalarda hastaliksız sağ kalım ortalama  $49,6 \pm 4,3$  ay olarak saptandı (%95 güven aralığı=40-58). Ortanca hastaliksız sağ kalım 39 aydı. FTK'lu hastalarda hastaliksız sağ kalım ortalama  $35,72 \pm 10,01$  ay olarak saptandı (%95 güven aralığı=16-55). Ortanca hastaliksız sağ kalım ise 24 aydı. PTK ve FTK'lu hastaların hastaliksız sağ kalım eğrileri şekil-7.4'de gösterilmiştir. PTK ve FTK'lu hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,225$ ).

TNM evrelemesinde önemi olan 45 yaş altı ve  $\geq 45$  yaş hasta grupları



genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri açısından karşılaştırıldı. Kırk beş yaş altı tanı alan hastalarda ortalama genel sağ kalım  $124,31 \pm 4,5$  aydı (%95 güven aralığı=115-133).  $\geq 45$  yaş tanı konan hastalar için genel sağ kalım süresi ortalama  $136,85 \pm 3,09$  aydı (%95 güven aralığı=130-142). Beş yıllık genel sağ kalım 45 yaş altı grupta %94,  $\geq 45$  yaş grubunda %97 olarak saptandı. Her iki grup için genel sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Her iki grup hastalıksız sağ kalım süreleri açısından karşılaştırıldı.  $< 45$  yaş tanı alan grupta hastalıksız sağ kalım süresi ortalama  $49,22 \pm 6,5$  ay (%95 güven aralığı=36-62) ve ortanca 42 aydı.  $\geq 45$  yaş tanı alan grupta hastalıksız sağ kalım süresi  $48,67 \pm 5,22$  ay (%95 güven aralığı=38-58) ve ortanca 39 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında hastalıksız sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,807$ ). Her iki grup açısından hastalıksız sağ kalım eğrisi şekil-7.5'de gösterilmektedir.

Cinsiyet açısından genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Kadın cinsiyette ortalama genel sağ kalım süresi  $129,78 \pm 2,1$  aydı (% 95 güven aralığı=125-134). Erkek cinsiyette ise genel sağ kalım süresi  $131,66 \pm 7,9$  aydı (%95 güven aralığı=116-147). Kadın ve erkek cinsiyet arasında genel sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,383$ ). Kadın cinsiyette 5 yıllık genel sağ kalım %97, erkek cinsiyette ise %91 olarak saptandı. Kadın cinsiyette hastalıksız sağ kalım süresi ortalama  $49,46 \pm 4,6$  aydı (%95 güven aralığı=40-58). Erkek cinsiyette ise hastalıksız sağ kalım süresi ortalama  $45,16 \pm 8,1$  aydı (%95 güven aralığı=29-61). Her iki grup arasında hastalıksız sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,668$ ). Şekil 7.6'da cinsiyet ve hastalıksız sağ kalım eğrisi gösterilmiştir.

Ortanca tümör çapı 14(1-70) mm olarak saptanması üzerine;  $< 14$  mm tümör ve  $\geq 14$  mm tümöre sahip hastalar olarak 2 grupta genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri açısından değerlendirildi.  $< 14$  mm tümörü olan hastalarda genel sağ kalım süresi ortalama  $136,55 \pm 3,38$  aydı (%95 güven aralığı=129-143).  $\geq 14$  mm tümörü olan hastalarda genel sağ kalım süresi ortalama  $127,36 \pm 4,5$  ay olarak saptandı. Her iki grup arasında genel

sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,705$ ). Beş yıllık genel sağ kalım oranı; tümör çapı  $<14$  mm olan hastalarda %96 ve tümör çapı  $\geq 14$  mm olan hastalarda %95 olarak saptandı. Hastaliksız sağ kalım süreleri;  $<14$  mm tümörü olan hastalarda ortalama  $64,15 \pm 6,3$  ay (%95 güven aralığı= $51-76$ ) ve  $\geq 14$  mm tümörü olan hastalarda ortalama  $32,66 \pm 4,5$  ay (%95 güven aralığı= $23-41$ ) olarak saptandı. İki grup arasında hastaliksız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, tümör çapı küçük olan grupta hastaliksız sağ kalım süresi daha uzun bulundu ( $p < 0,000$ ). Şekil-7.7'de tümör çapı ve hastaliksız sağ kalım süresi eğrisi görülmektedir. Tümör çapı  $<1$  cm olan hasta sayısı 30 (%21,4) idi. Bu hastalar; tümör çapı  $<6$  mm ve  $\geq 6$  mm olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tümör çapı  $<6$  mm olan hasta sayısı 17 ve hastaliksız sağ kalım süreleri  $99,78 \pm 14,36$  ay idi. Tümör çapı  $\geq 6$  mm olan hasta sayısı ise 13 ve hastaliksız sağ kalım süresi  $58 \pm 14,83$  ay idi. Her iki hasta grubu arasında hastaliksız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,068$ ). Şekil-7.8'de her iki hasta grubu ve hastaliksız sağ kalım sürelerini gösteren eğri görülmektedir.

Tümörde kapsül durumu genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım süreleri bakımından karşılaştırıldı. Kapsülü olan ve olmayan tümörler için genel sağ kalım süresi ortalama değerleri hesaplanamadı. Kapsülsüz tümörlerde genel sağ kalım oranı 3 yıllık %97 ve 5 yıllık %93 olarak saptandı. Şekil-7.9'da kapsül durumu ve genel sağ kalım süresi eğrisi görülmektedir. Kapsülsüz tümörlerde hastaliksız sağ kalım süresi  $53,49 \pm 6,03$  aydı (%95 güven aralığı= $41-65$ ). Kapsüllü tümörlerde ise hastaliksız sağ kalım süresi  $41,44 \pm 5,26$  aydı (%95 güven aralığı= $31-51$ ). Hastaliksız sağ kalım süreleri açısından 2 grup birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,165$ ). Şekil-7.10'da kapsül durumu ve hastaliksız sağ kalım eğrisi görülmektedir.

Kapsüllü tümörlerde kapsül invazyon durumuna göre genel sağ kalım süreleri istatistiksel olarak hesaplanamadı. Hastaliksız sağ kalım süreleri; kapsül invazyonu olan tümörlerde  $37,89 \pm 6,48$  ay (%95 güven aralığı= $25-50$ ) ve kapsül invazyonu olmayan tümörlerde  $46,75 \pm 8,29$  ay (%95 güven

aralığı=30-63) olarak saptandı. Her iki grup arasında hastaliksız sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,340$ ). Şekil-7.11'de kapsül invazyon durumu ve hastaliksız sağ kalım eğrisi görülmektedir.

Tümörde vasküler invazyon varlığı ile genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. Vasküler invazyonu olan ve olmayan hastalarda ortalama genel sağ kalım süreleri hesaplanamadı. Vasküler invazyonu olan tümörlerde ortalama hastaliksız sağ kalım süresi  $35,61 \pm 10,57$  ay (%95 güven aralığı=14-56), vasküler invazyonu olmayan tümörlerde ise  $50,21 \pm 4,37$  ay (%95 güven aralığı=41-58) olarak saptandı. Her iki grup birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,249$ ). Şekil-7.12'de vasküler invazyon varlığı ve hastaliksız sağ kalım eğrisi görülmektedir.

Tümör kapsülü dışına yayılım ve çevre tiroid dokusuna invazyon varlığı ile genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. Genel sağ kalım süreleri ortalama değerleri hesaplanamadı. Hastaliksız sağ kalım süreleri ise kapsül dışına yayılımı olan grupta ortalama  $40,54 \pm 10,01$  ay (%95 güven aralığı=20-60) ve yayılımı olmayan grupta ise ortalama  $50,34 \pm 4,45$  ay (%95 güven aralığı=41-59) olarak saptandı. Her iki grup arasında hastaliksız sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,427$ ). Kapsül dışına yayılım olan ve olmayan grupla hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişkiyi gösteren eğri şekil-7.13'de gösterilmiştir.

Hastalar yapılan cerrahi operasyon açısından değerlendirildi. Yirmi beş yaşında bir erkek hasta boyun orta hatta ağrısız kitle nedeniyle başvurmuş, tiroglossal ductus kisti saptanarak opere edilmişti, postoperatif patoloji raporuna göre tiroglossal ductus yapısında papiller karsinom saptandı, sonra total tiroidektomi yapıldı. On altı (%11,4) hastaya lobektomi, 112 (%80) hastaya TT/TYT, 6 (%4,3) hastaya TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu ve 6 (%4,3) hastaya TT+şüpheli lenf nodlarına diseksiyon uygulanmıştı. Hastaliksız sağ kalım süreleri; lobektomi uygulanan hastalarda  $48,54 \pm 10,19$  ay, TT/TYT uygulanan hastalarda  $52,15 \pm 4,76$  ay, TT+santral

boyun lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda  $12,08 \pm 4,22$  ay ve TT+şüpheli lenf nodlarına diseksiyon uygulanan hastalarda  $17,5 \pm 4,77$  ay saptandı. Lobektomi yapılan hastalar ile TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların hastalıksız sağ kalım süreleri arasında ( $p=0,037$ ) ve TT/TYT yapılan hastalarla TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların hastalıksız sağ kalım süreleri arasında ( $p=0,002$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Şekil-7.14'de cerrahi girişim ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişkiyi gösteren eğri verilmiştir. Tablo-13'de cerrahi girişim ve hastalıksız sağ kalım süreleri arasında ilişki gösterilmektedir.

**Tablo-13:** Cerrahi girişim ve hastalıksız sağkalım süreleri ile ilişkisi

	Hastalıksız sağkalım Ortalama $\pm$ SS (Ay)	Lobektomi	TT/TYT	TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu	TT+şüpheli lenf nodlarına diseksiyon
<b>Lobektomi</b>	$48,54 \pm 10,19$		$p=0,563$	$p=0,037^*$	$p=0,625$
<b>TT/TYT</b>	$52,15 \pm 4,76$	$p=0,563$		$p=0,002^*$	$p=0,322$
<b>TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu</b>	$12,08 \pm 4,22$	$p=0,037^*$	$p=0,002^*$		$p=0,284$
<b>TT+şüpheli lenf nodlarına diseksiyon</b>	$17,5 \pm 4,77$	$p=0,625$	$p=0,322$	$p=0,284$	

\* $p < 0,05$

Hastalarda operasyon sonrası, RAİ ablasyon tedavisi öncesi TSH  $>30$  mIU/L iken en yüksek ölçülen Tg değerleri 2 gruba ayrıldı. Tg  $<2$  ng/ml ve Tg  $\geq 2$  ng/ml grupları arası genel ve hastalıksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Ortalama genel sağ kalım süreleri istatistiksel olarak hesaplanamadı. Hastalıksız sağ kalım süresi Tg  $<2$  ng/ml olan grupta ortalama  $53,53 \pm 7,56$  (%95 güven aralığı=38-68) ay ve Tg  $\geq 2$  ng/ml olan grupta  $34,28 \pm 4,89$  (%95 güven aralığı=24-43) aydı. Her iki grup arasında istatistiksel analizde Tg  $<2$  ng/ml grubunda hastalıksız sağ kalım süresinin

daha uzun olduğu yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,029). Şekil-7.15'de hastaliksız sağ kalım süresi ile Tg grupları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalarda hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Lenf nodu metastazı olmayan tüm hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi ortalama  $52,63 \pm 4,39$  (%95 güven aralığı=44-61) ay ve lenf nodu metastazı olan grupta ortalama  $16,75 \pm 4,01$  (%95 güven aralığı=8-24) ay olarak saptandı. Hastaliksız sağ kalım süresi ile lenf nodu metastazı arasında lenf nodu metastazı olmayanlarda daha uzun hastaliksız sağ kalım süresi olduğu yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,000). Hastalar lenf nodu metastazı açısından, TNM evresinde kullanılan N lenf nodu metastazına göre genel ve hastaliksız sağ kalım süreleri açısından değerlendirildi. Genel sağkalım süreleri istatistiksel olarak hesaplanamadı. Hastaliksız sağ kalım düzeyleri ortalama N0 grubunda  $52,63 \pm 4,39$  (%95 güven aralığı=44-61) ay, N1a grubunda  $19,21 \pm 4,29$  (%95 güven aralığı=10-27) ay ve N1b grubunda  $2,0 \pm 1,0$  (%95 güven aralığı=0-3) ay olarak bulundu. N0 grubu ile N1a grubu arasında, N0 grubu ile N1b grubu arasında ve N1a grubu ve N1b grubu arasında hastaliksız sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,002, p= 0,000 ve p= 0,029). Şekil-7.16'da lenf nodu metastaz grupları ile hastaliksız sağ kalım süreleri arasındaki ilişki grafik olarak gösterilmiştir. Tablo-14'de lenf nodu metastaz grupları ve hastaliksız sağ kalım bilgileri verilmiştir.

**Tablo-14:** TNM evrelemesinde N lenf nodu metastaz gruplarının hastaliksız sağkalım süreleri ile ilişkisi

Lenf nodu metastazı (TNM evresine göre)	Hastaliksız sağkalım Ortalama $\pm$ SS (Ay)	N0	N1a	N1b
<b>N0</b>	$52,63 \pm 4,39$		p= 0,002*	p= 0,000*
<b>N1a</b>	$19,21 \pm 4,29$	p= 0,002*		p= 0,029*
<b>N1b</b>	$2,0 \pm 1,0$	p= 0,000*	p= 0,029*	

\*p< 0,05

İlk operasyon sonrası hastalarda rezidü doku nedeniyle tamamlayıcı

cerrahi yapıp yapılmadığı konusunda hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Genel sağ kalım süreleri ortalama değerleri hesaplanamadı. Hastaliksız sağ kalım süresi tamamlayıcı cerrahi yapılanlarda  $45,48 \pm 7,2$  (%95 güven aralığı=31-59) ay ve tamamlayıcı cerrahi yapılmayanlarda  $51,75 \pm 5,26$  (%95 güven aralığı=41-62) ay olarak hesaplandı. Tamamlayıcı cerrahi yapılması ile hastaliksız sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,345$ ). Genel sağ kalım süresi, hastaliksız sağ kalım süresi ve tamamlayıcı cerrahi girişim arasındaki ilişki şekil-7.17 ve şekil-7.18'de gösterilmiştir.

RAİ ablasyon tedavisi alan ve almayan hastalarda hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. RAİ ablasyon tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi ortalama  $33 \pm 2,82$  (%95 güven aralığı=27-38) ay ve almayan hastalarda ortalama  $20,3 \pm 2,2$  (%95 güven aralığı=16-24) ay olarak hesaplandı. RAİ ablasyon tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi daha uzundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p= 0,048$ ). Hastaliksız sağ kalım ve RAİ ablasyon tedavisi arasındaki ilişkiyi gösteren eğri şekil-7.19'da verilmiştir.

Tümörün multisentrik oluşu ile hastaliksız sağ kalım süreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Multisentrik tümörlerde ortalama hastaliksız sağ kalım süresi  $38,87 \pm 5,95$  (%95 güven aralığı=27-50) ay ve tek odaklı tümörlerde ortalama  $54,74 \pm 5,49$  (%95 güven aralığı=43-65) ay olarak bulundu. Multisentrik tümörlerde hastaliksız sağ kalım süresi daha kısa olup bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0,045$ ). Hastaliksız sağ kalım süresi ile multisentrisiteyi gösteren eğri şekil-7.20'de verilmiştir. Multisentrisite ile ilişkili genel sağ kalım ortalama ve ortanca değerleri hesaplanamadı. Fakat tek odaklı tümörlerde 5 yıllık genel sağkalım %97, multisentrik tümörlerde ise %94 saptandı.

Tümör çapı ortanca değerine göre küçük ve büyük tümörlerde cinsiyete göre hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Tümör çapı  $<14$  mm olan kadın hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi ortalama  $64,57 \pm 7,35$  (%95 güven aralığı=50-78) ay ve erkek hastalarda ortalama  $58,40 \pm 12,37$  (%95 güven aralığı=34-82) ay olarak hesaplandı. Ortanca değerden küçük

çaplı tümörlerde cinsiyet ile hastaliksız sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,771$ ). Tümör çapı  $\geq 14$  mm olan kadın hastalarda hastaliksız sağ kalım süresi  $33,83 \pm 5,19$  (%95 güven aralığı=23-44) ay ve erkek hastalarda  $26,78 \pm 8,63$  (%95 güven aralığı=9-43) ay olarak hesaplandı. Tümör çapı büyük olan hastalarda cinsiyet ile hastaliksız sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,524$ ).

Tümör çapı ortanca değerine göre küçük ve büyük tümörlerde tanı yaşı 45'den küçük ve büyük olan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Tümör çapı  $<14$  mm olan; tanı yaşı  $<45$  olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama  $69,87 \pm 11,47$  (%95 güven aralığı=47-92) ay ve tanı yaşı  $\geq 45$  olan hastalarda ortalama  $58,86 \pm 6,67$  (%95 güven aralığı=45-71) ay olarak hesaplandı. Tümör çapı küçük olan hastalarda tanı yaşına göre hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,529$ ). Tümör çapı  $\geq 14$  mm olan; tanı yaşı  $<45$  olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama  $29,52 \pm 6,01$  (%95 güven aralığı=17-41) ay ve tanı yaşı  $\geq 45$  olan hastalarda ortalama  $35,25 \pm 6,66$  (%95 güven aralığı=22-48) ay olarak saptandı. Tümör çapı büyük olan hastalarda tanı yaşına göre hastaliksız sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,691$ ).

Hastaların özellikleri ile genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım süreleri arasındaki ilişki tablo-15 ve tablo-16'da gösterilmiştir.

**Tablo-15:** Genel sağkalım süresi ve hasta özellikleri

	Genel sağkalım Ortalama $\pm$ SS (Ay)	p
Tüm hastalar	136 $\pm$ 2,7	
<45 yaş tanı alan	124,31 $\pm$ 4,5	p=0,786
$\geq 45$ yaş tanı alan	136,85 $\pm$ 3,09	
Kadın	129,78 $\pm$ 2,1	p=0,383
Erkek	131,66 $\pm$ 7,9	
<14 mm tümör	136,55 $\pm$ 3,38	p=0,705
$\geq 14$ mm tümör	127,36 $\pm$ 4,5	

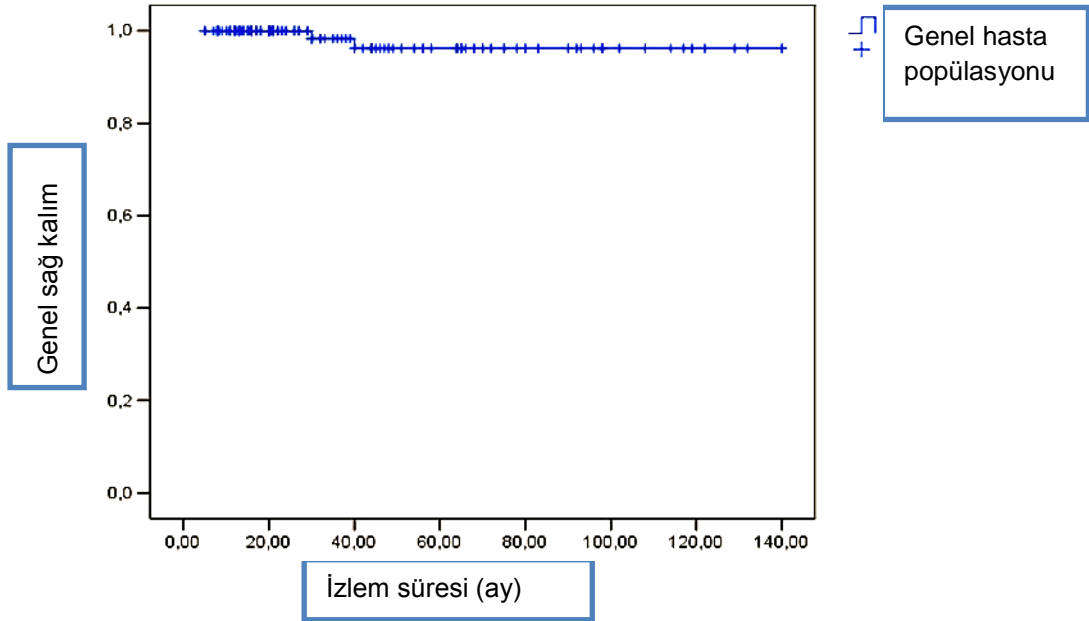
**Tablo-16:** Hasta özellikleri ve hastaliksız sağkalım süreleri arası ilişki

	Hastaliksız sağkalım Ortalama±SS (Ay)	p
Tüm hastalar	48,9 ± 4	
Papiller karsinom Foliküler karsinom	49,6 ± 4,3 35,72 ± 10,01	p= 0,225
<45 yaş tanı alan ≥45 yaş tanı alan	49,22 ± 6,5 48,67 ± 5,22	p= 0,807
Kadın Erkek	49,46 ± 4,6 45,16 ± 8,1	p= 0,668
<14 mm tümör ≥14 mm tümör	64,15 ± 6,3 32,66 ± 4,5	p< 0,000*
Papiller mikrokarsinom çapı • <6 mm (n=17) • ≥6 mm (n=13)	99,78 ± 14,36 58 ± 14,83	p= 0,068
Tümör kapsülü • Var • Yok	41,44 ± 5,26 53,49 ± 6,03	p= 0,165
Kapsül invazyonu • Var • Yok	37,89 ± 6,48 46,75 ± 8,29	p= 0,340
Vasküler invazyon • Var • Yok	35,61 ± 10,57 50,21 ± 4,37	p= 0,249
Postoperatif Tg • <2 ng/ml • ≥2 ng/ml	53,53 ± 7,56 34,28 ± 4,89	p= 0,029*
Lenf nodu metastazı • Var • Yok	16,75 ± 4,01 52,63 ± 4,39	p= 0,000*
Tamamlayıcı cerrahi • Yapılmış • Yapılmamış	45,48 ± 7,2 51,75 ± 5,26	p= 0,345
RAİ ablasyon tedavisi • Almış • Almamış	33 ± 2,82 20,3 ± 2,2	p= 0,048*

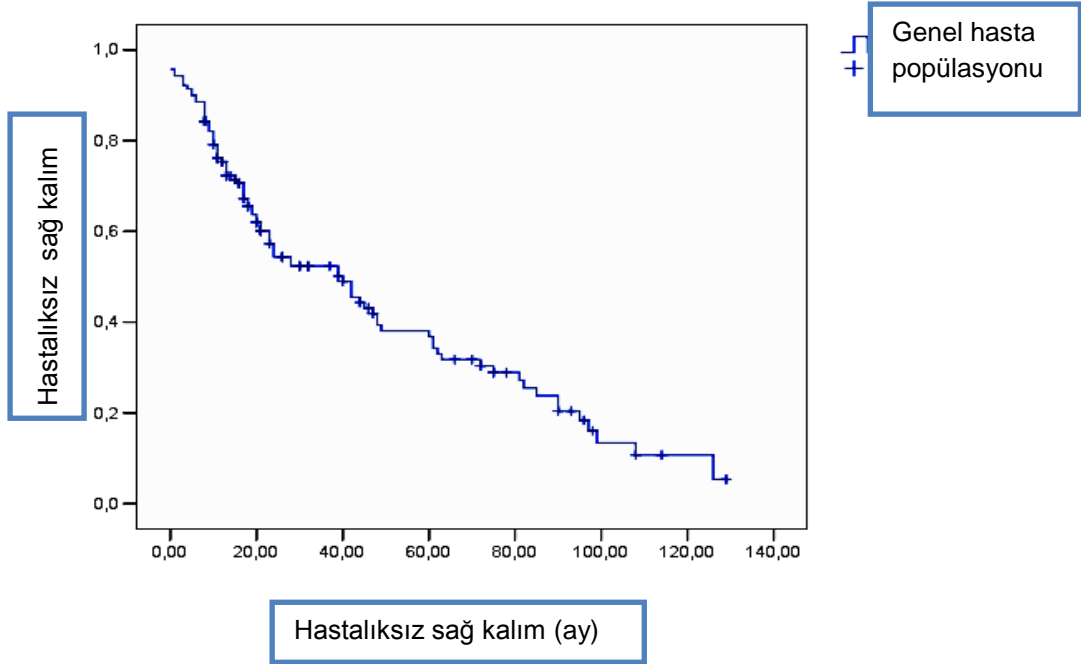


	Hastaliksız sağkalım Ortalama±SS (Ay)	p
Multisentrisite		
• Var	38,87 ± 5,95	p= 0,045*
• Yok	54,74 ± 5,49	
Tümör çapı <14 mm		
• Kadın	64,57 ± 7,35	p= 0,771
• Erkek	58,40 ± 12,37	
Tümör çapı ≥14 mm		
• Kadın	33,83 ± 5,19	p= 0,524
• Erkek	26,78 ± 8,63	
Tümör çapı <14 mm		
• Tanı yaşı <45	69,87 ± 11,47	p= 0,529
• Tanı yaşı ≥45	58,86 ± 6,67	
Tümör çapı ≥14 mm		
• Tanı yaşı <45	29,52 ± 6,01	p= 0,691
• Tanı yaşı ≥45	35,25 ± 6,66	

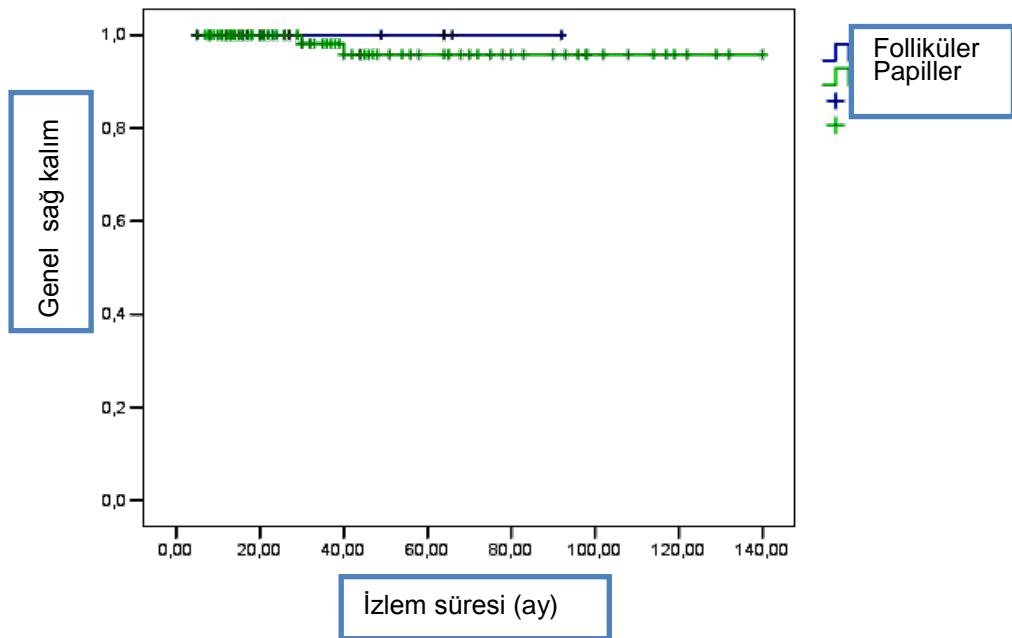
\*p< 0,05



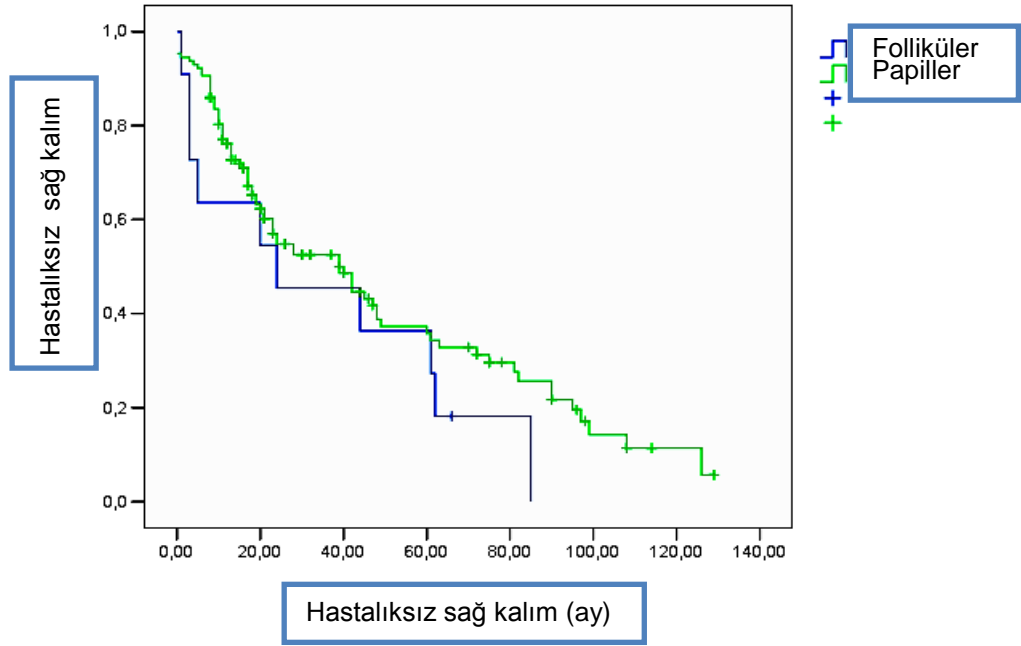
Şekil-7.1: Tüm grubun genel sağ kalım eğrisi



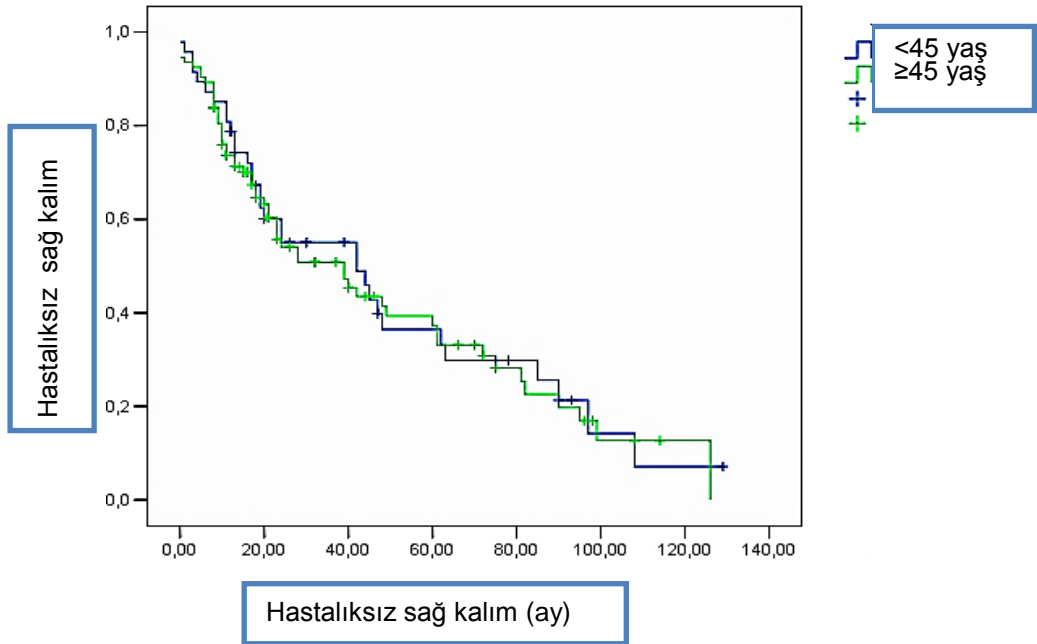
**Şekil-7.2:** Tüm grubun hastaliksız sağ kalım eğrisi



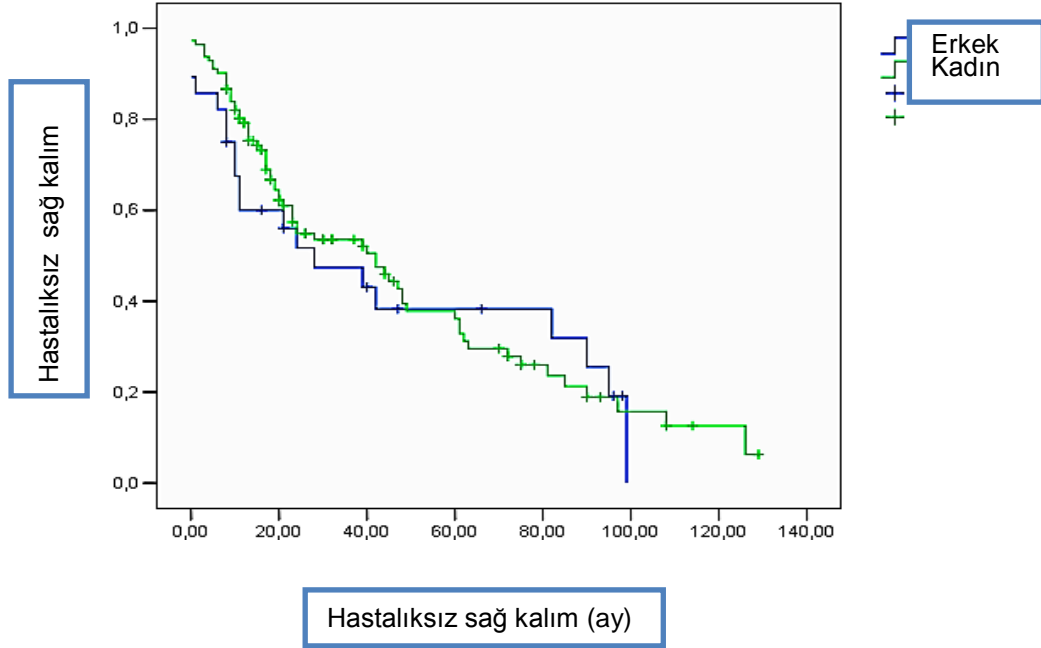
**Şekil-7.3:** Tümör histolojisi ile genel sağ kalım süresi arasındaki ilişki



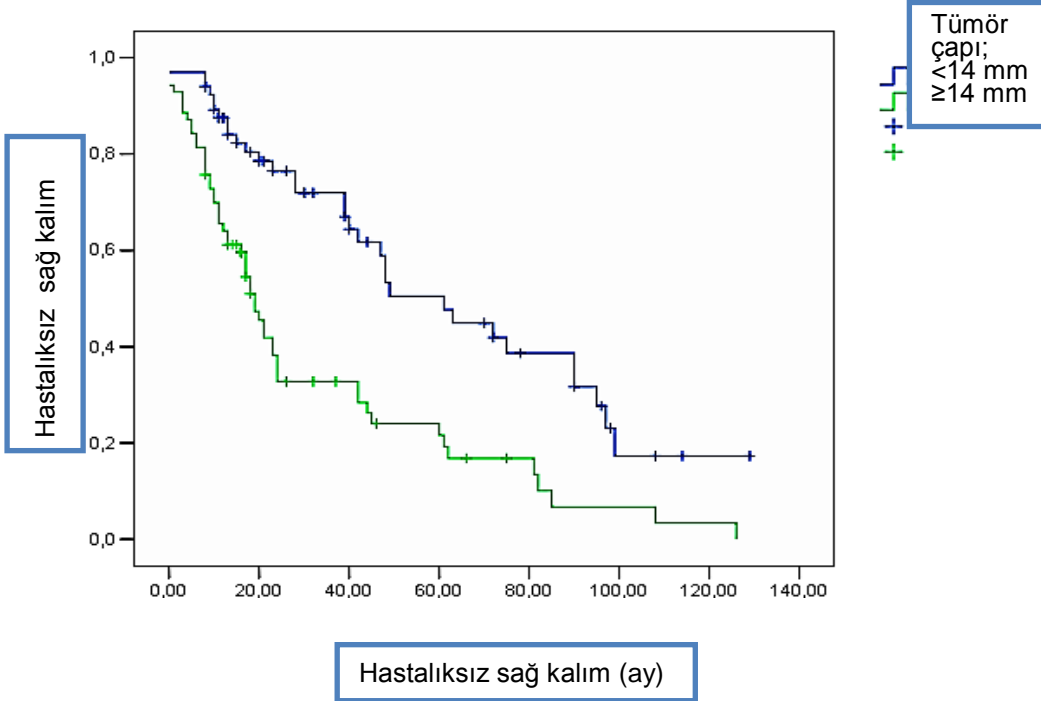
**Şekil-7.4:** Tümör histolojisi ve hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki



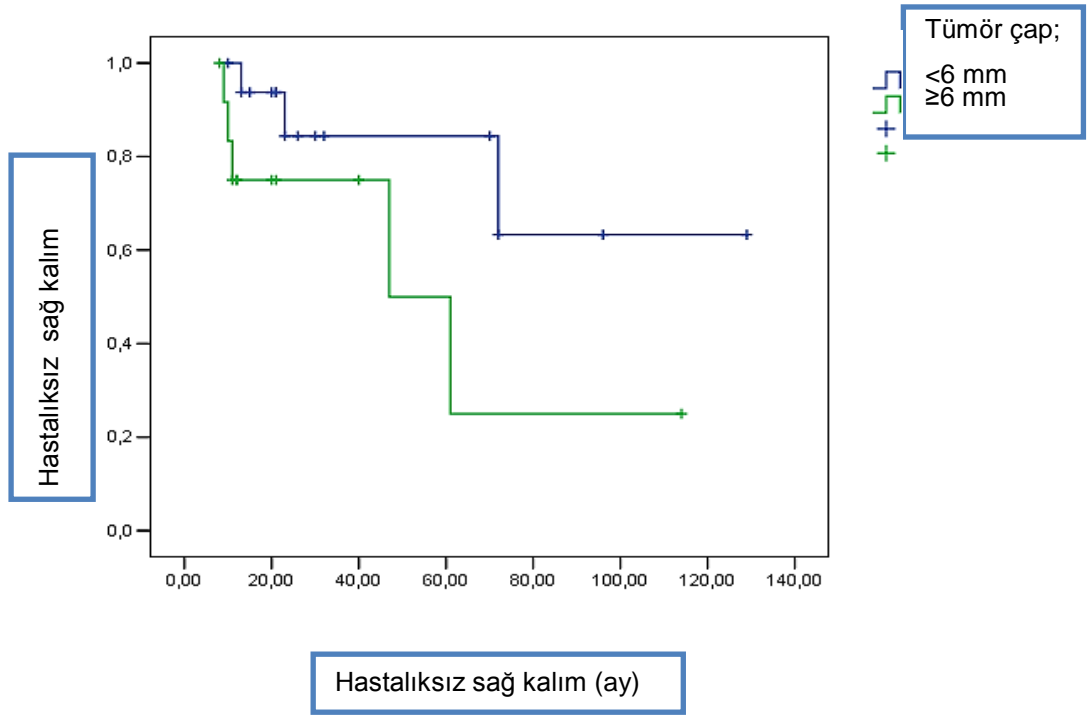
**Şekil-7.5:** Yaşa göre hastaliksız sağ kalım eğrisi



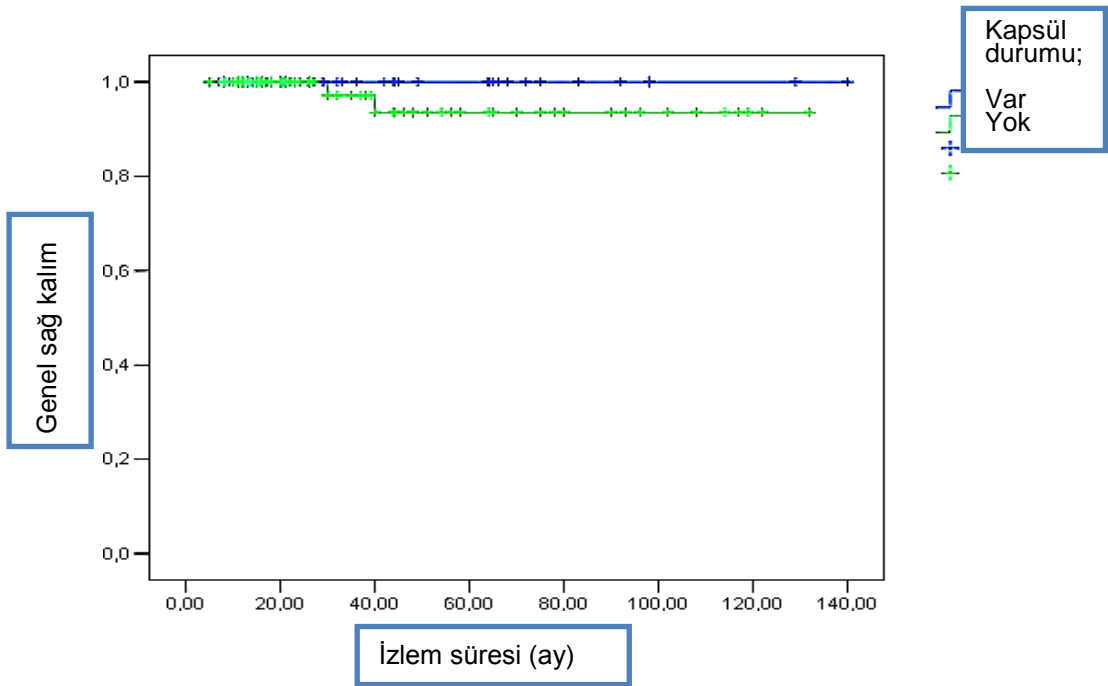
**Şekil-7.6:** Cinsiyet-hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki



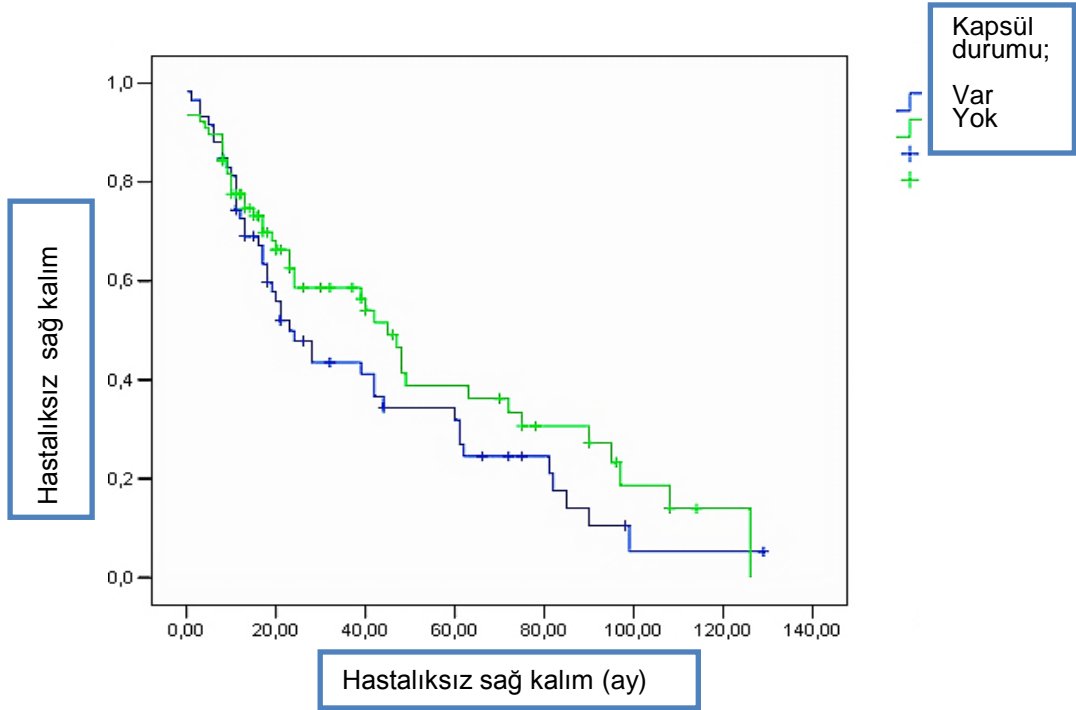
**Şekil-7.7:** Tümör çapı ve hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki



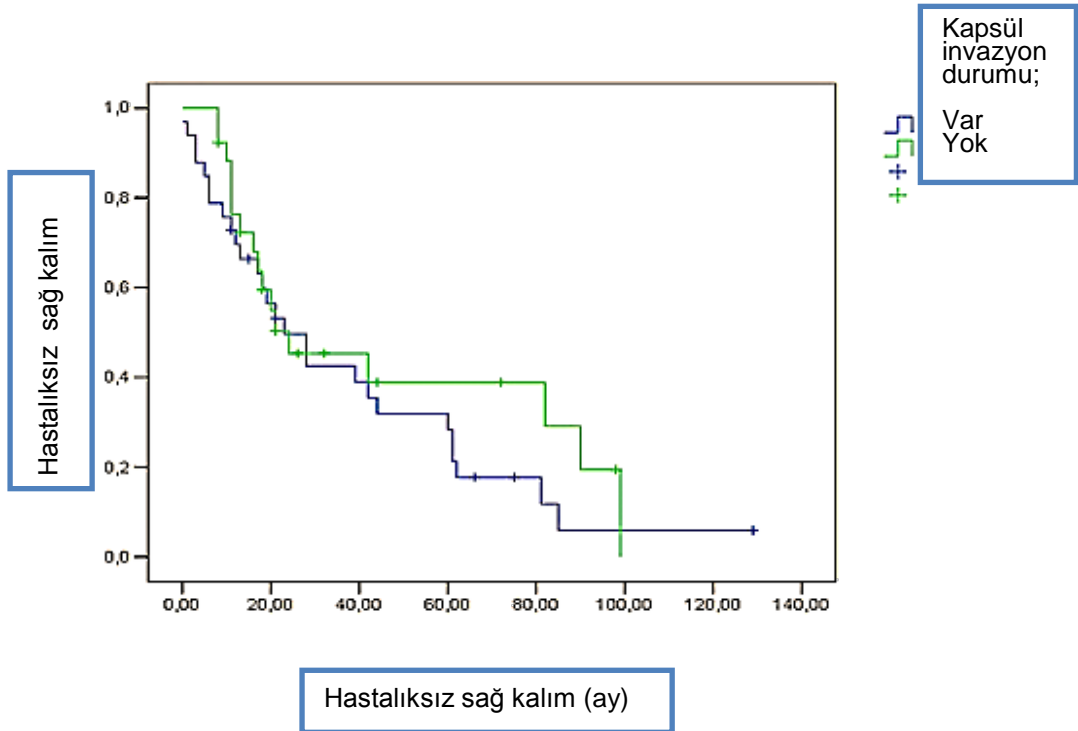
**Şekil-7.8:** Papiller mikrokarsinom için tümör çapı ve hastaliksız sağ kalım arası ilişki



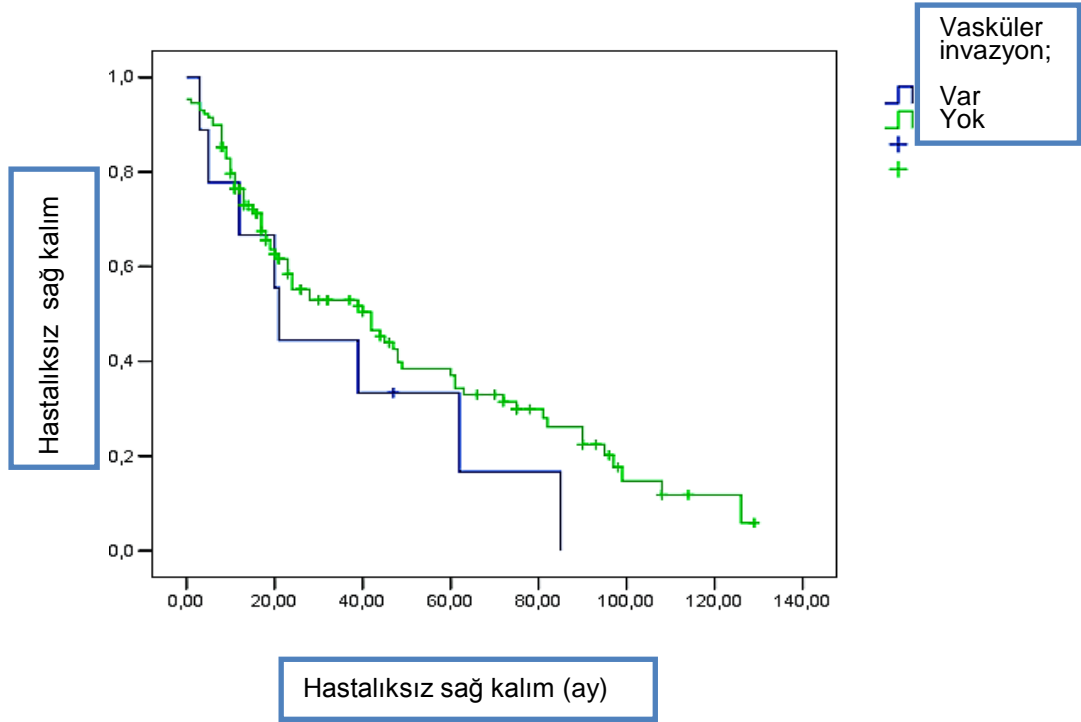
**Şekil-7.9:** Kapsül varlığı ve genel sağ kalım süresi arasındaki ilişki



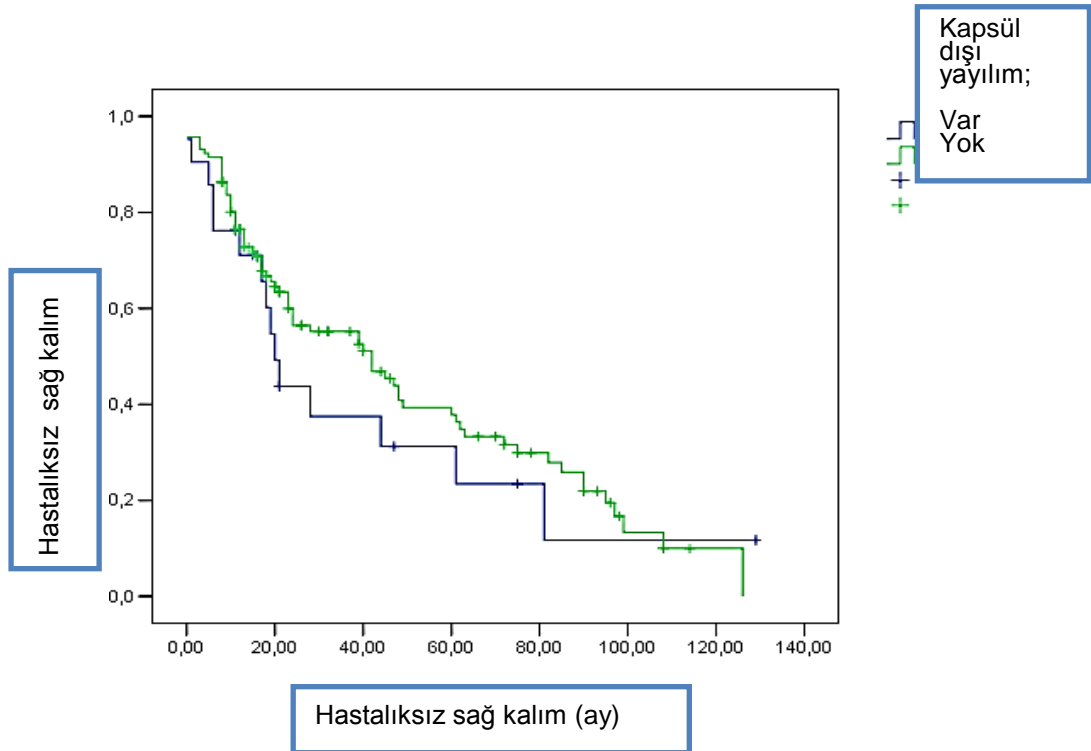
**Şekil-7.10:** Kapsül varlığı ve hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki



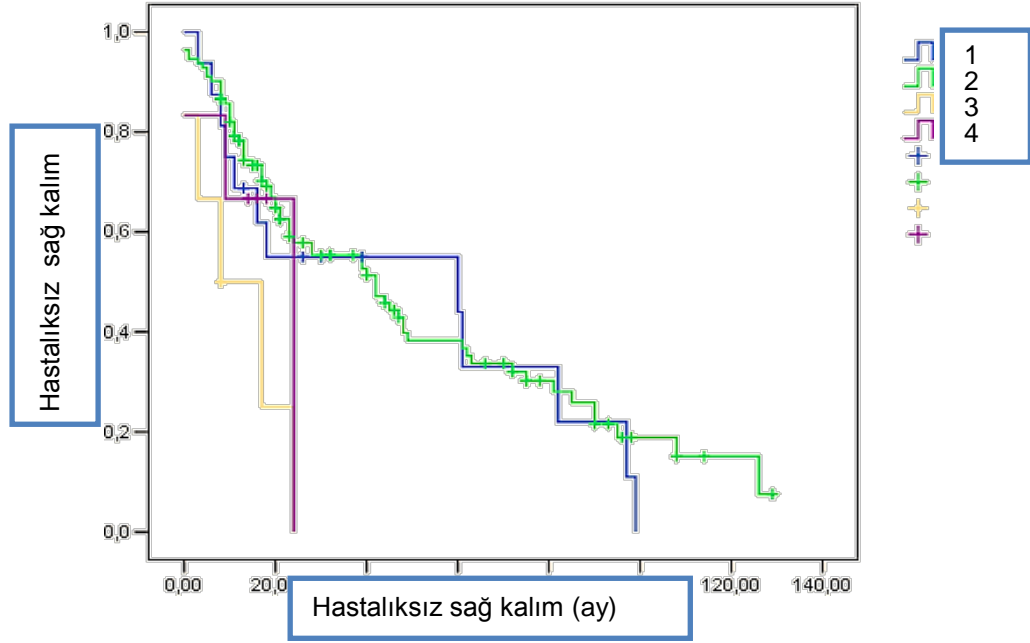
**Şekil-7.11:** Kapsül invazyon durumu ve hastaliksız sağ kalım eğrisi



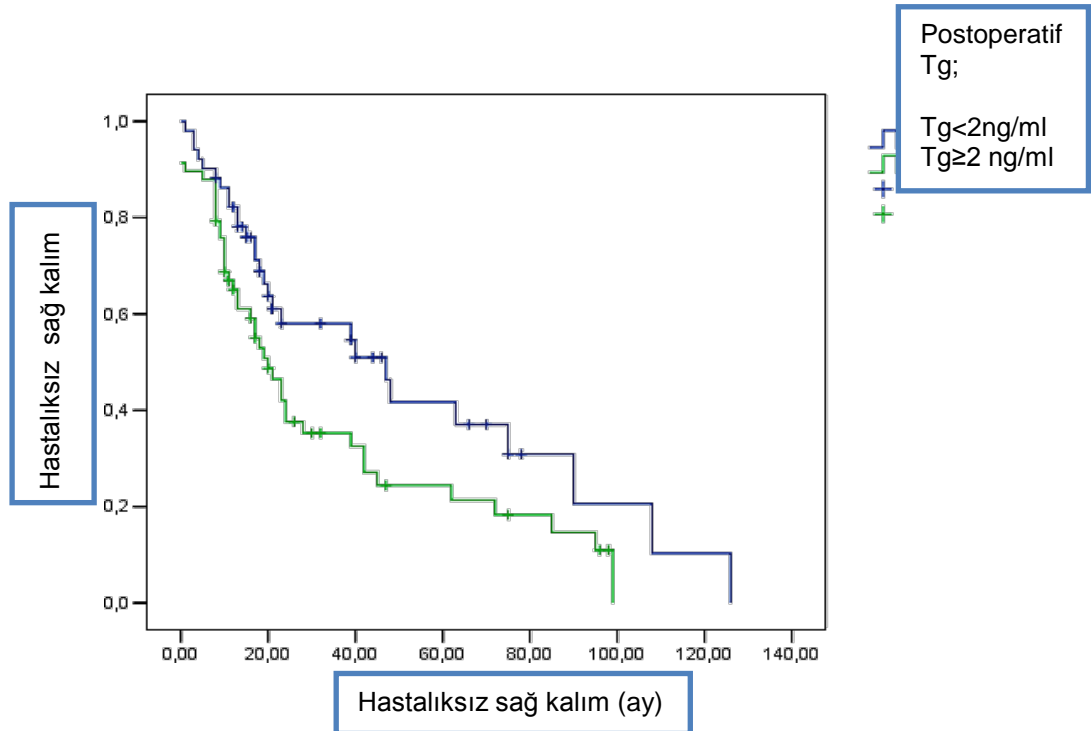
**Şekil-7.12:** Tümörde vasküler invazyon varlığı ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki



**Şekil-7.13:** Tümörün kapsül dışına yayılımı ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki

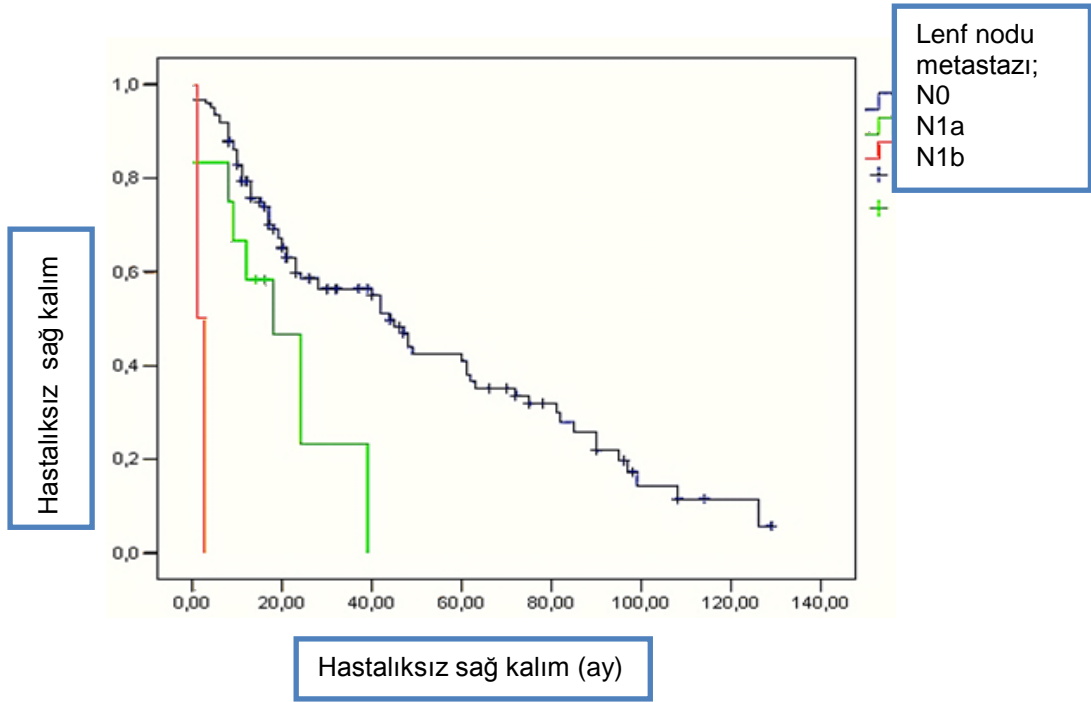


**Şekil-7.14:** Cerrahi girişim ve hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki; 1: Lobektomi, 2: TT/TYT, 3: TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu, 4: TT+şüpheli lenf nodu diseksiyonu

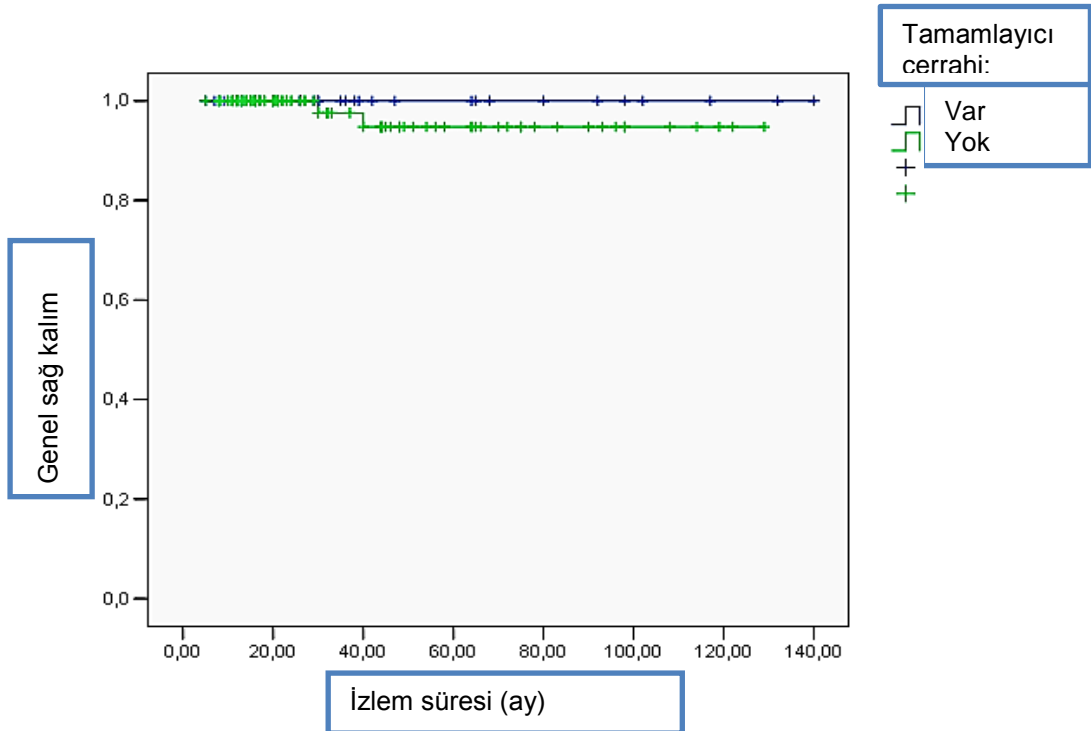


**Şekil-7.15:** Postoperatif Tg düzeyleri ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki

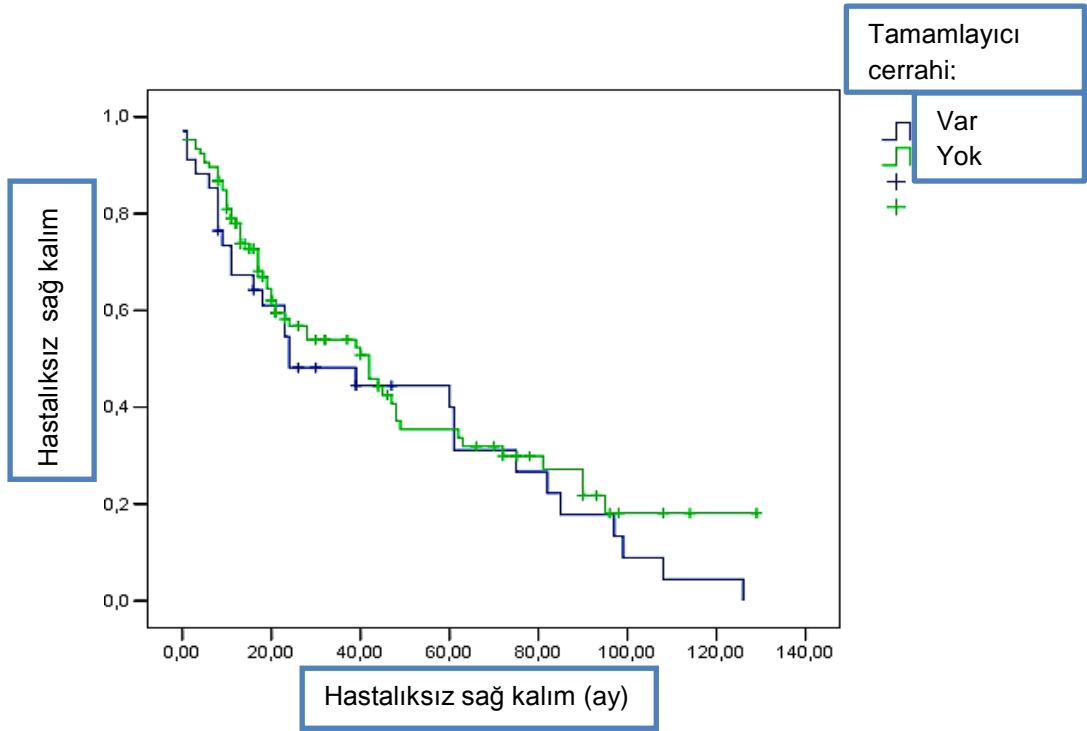




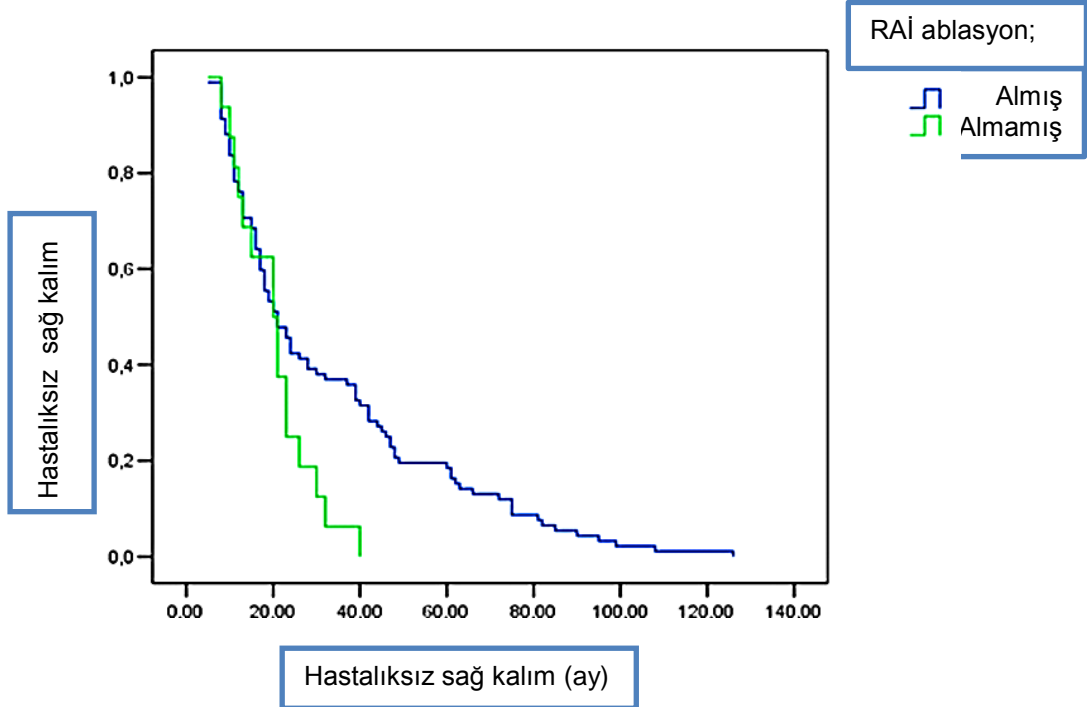
**Şekil-7.16:** Lenf nodu metastaz durumu ve hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki



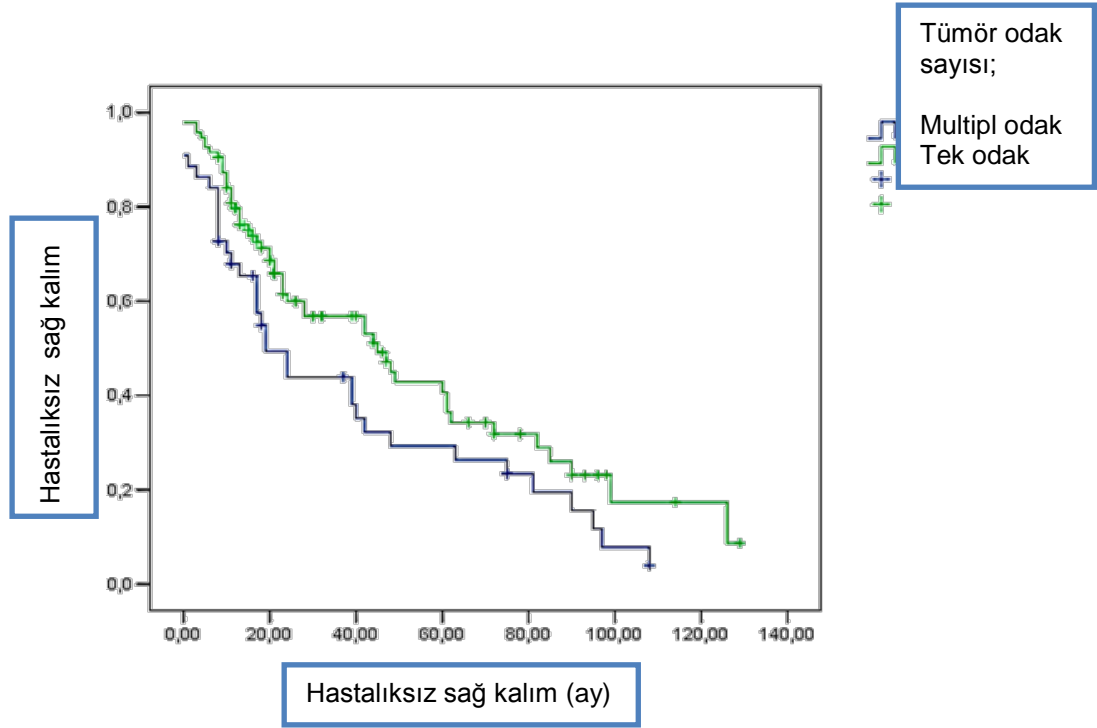
**Şekil-7.17:** Tamamlayıcı cerrahi uygulaması ve genel sağ kalım arasındaki ilişki



**Şekil-7.18:** Tamamlayıcı cerrahi uygulaması ve hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki



**Şekil-7.19:** RAİ ablasyon tedavi uygulaması ile hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki



Şekil-7.20: Multisentrisite ve hastaliksız sağ kalım arasındaki ilişki

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid karsinomları, en sık görülen malign endokrin tümörler olup, endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını, tüm kanserlerin ise %1'den azını oluşturmaktadır (1, 2). Tiroid nodülleri sık karşılaşılan klinik bir problemdir ve tiroid karsinomları da genellikle boyunda kitle ya da tiroide nodül zemininde gelişmektedir. İyot yetersizliği olmayan bölgelerde palpasyon ile saptanabilen tiroid nodülü sıklığının kadınlarda %5, erkeklerde ise %1 civarında olduğu bildirilmektedir. Genel popülasyonda dikkatli bir muayene ile %4-7 arasında nodül tespit edilebileceği gösterilmiştir (108). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise bu oran %2,8'den yüksek bulunmuştur (109). Otopsi serilerinde %50'den fazla bireyde nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan glandların çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanabilmesi nodüler guatrın yaygınlık ve önemini göstermektedir (110, 111). USG tarama çalışmalarında ise toplumda genelde tiroid nodülü sıklığının %19-67 arasında olduğu, kadınlarda ve ileri yaşlarda arttığı görülmüştür (44). Tiroid nodüllerinin klinik önemi nodül boyutuna bakılmaksızın tüm nodüllerde %5 oranında malignite görülmesidir. Tiroid nodüllerinde malignite olasılığını artıran risk faktörleri olarak; boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü, <20 yaş ve >60 yaşında olmak, erkek cinsiyet, hızlı büyüyen, sert ve çevre dokuya yapışık nodül ve nodüle eşlik eden sert yapıda servikal lenf nodularının olması sayılabilir. Ultrasonografik olarak hızla büyüme, hipoekojenite (%73), konturların düzensiz olması (%74), mikrokalsifikasyonların varlığı (%77), baskı ile şekil değiştirmeme, derinliğin genişlikten fazla olması (%73), halonun yokluğu ya da halo varlığında halonun kalın/düzensiz olması malignite açısından diğer nodüllere göre daha riskli bulunmuştur (112). Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller tip, daha az sıklıkla da folliküler tipte differansiye tiroid karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (31). Yoshida Shibata ve ark. larının (113) Çernobil kazası sonrası toplam 21601 çocuk üzerinde yaptığı USG

kontollerinde, şüpheli nodüllerden alınan biyopsilerde sadece 32 hastada tiroid kanseri saptanmış; sonuç olarak kaza sırasında 10 yaşından küçük olan çocuklarda tiroid kanser oranının arttığı gösterilerek bu hastaların için sürekli izlemine kolaylaştıracak küresel destek sistemi önerilmiştir. Tuncel ve ark. ları (115) tarafından 1996-2001 yılları arasında Güney Marmara bölgesinde tiroid nodülü saptanan 2225 hastaya yapılan 2012 İİAB'sinde 59 malign sonuç elde edilmiştir. Ertürk ve ark. larının (114) 1985-1995 yılları arasında aynı bölgede, yapılan tiroidektomilerin değerlendirildiği çalışması ile karşılaştırılmış ve PTK insidansında artış saptanırken, folliküler ve anaplastik karsinom insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. PTK/FTK oranındaki artışın 1986 yılında gerçekleşen Çernobil kazasında meydana gelen radyasyon serpinti etkisi ile olabileceği ileri sürülmüştür (115). Belfiore ve ark. (116) <30 yaş ve >60 yaş grubu hastalarda ve erkek cinsiyette kanser riskinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada 77 nodülü olan hasta USG görünümleri ve İİAB sonuçları ile değerlendirildiğinde 49 benign ve 28 malign nodül saptanmış olup nodülün sert kıvamlı, düzensiz kenarlı, hipoekoik olması ve mikrokalsifikasyon içermesi malignite ile ilişkili bulunmuştur (117). Papini ve ark. ları (118) palpe edilemeyen tiroid nodülleri ile USG eşliğinde yapmış oldukları İİAB çalışmasında düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik nodüllerde malignite olasılığının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Baier ve ark. ları (119) 944 tiroid nodülü olan hastada nodülün malign olma olasılığının genç ( $\leq 45$  yaş) ve solid nodüllü hastalarda artış gösterdiğini saptamışlardır. İki cm'den büyük kistik nodüller, hemorajik nodüller ve İİAB sonrasında tekrar ortaya çıkan nodüllerin malignite yönünden daha fazla risk taşıdığı bildirilmektedir. İİAB sonrasında aynı boyuta nüks eden nodüllerde tekrar İİAB yapılmalı veya tiroidektomi önerilmelidir (120). Yapılan güncel bir çalışmada kısmen kistik içeriği olan nodüllerde malignite oranı %5 olarak bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda radyasyon maruziyeti açısından değerlendirildiğinde sadece 1 hastada saptanabilen radyasyon maruziyeti mevcuttu. Bu hastada tek odaklı papiller karsinom saptanmıştı. Hastalarımızda tiroid kanserine predispozisyon oluşturacak genetik geçişli herhangi bir hastalık öyküsü bulunamadı. Yapılan

preoperatif USG bulguları değerlendirildiğinde; malign nodüllerin en sık solid yapıda olduğu, ikinci sıklıkta kistik içeriği olan solid yapıda nodüller olduğu görüldü. Yine bizim olgularımızda da malignite açısından riskli ultrasonografik görünüm olarak mikrokalsifikasyon, periferik kaba kalsifikasyon ve nodül kenar düzensizliği gözlemlendi. Heterojen içerikli nodüller iç yapı olarak solid-kistik yapılar, mikrokalsifikasyon, nekrotik yapı, kistik nodülde papiller yapılanmalar içerebilmektedir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda sıklıkla heterojen içerikli nodüllerin varlığı bu yapıların küçük nodüllerde net olarak tanımlanamamasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan bir çalışmada 1500 hastanın serum TSH düzeyi malign nodül varlığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş, TSH düzeyi arttıkça nodülün malign özellikler taşıma riski de artmıştır (122). Benzer bir çalışma tanı anında yüksek TSH düzeyinin daha ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir (123). Graves hastalığı ile PTK arasında ilişki olduğunu belirten araştırmalar olmasına rağmen bazı araştırmacılar Graves hastalığının PTK için koruyucu bir faktör olduğunu öne sürmektedir. Düren ve ark. larının (37) yaptığı bir çalışmada, 185 Graves hastasının 13 (%7)'ünde PTK saptanmıştır. PTK'lu hastaların tümörlerinin histopatolojik değerlendirmelerinde çeşitli derecelerde lenfositik infiltrasyon bulunması sık karşılaşılan bir durumdur. Hashimoto hastalığı ve PTK birlikteliğinden yola çıkarak; bazı araştırmacılar Hashimoto hastalığının premalign bir lezyon olduğunu savunarak bu hastalara TT önermişler, bazı yazarlar da Hashimoto hastalığının benign bir durum olduğunu ve yaşam boyu tiroid hormon replasman tedavisinin yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Hatta Hashimoto hastalığının PTK'ya değil, PTK'nın tiroidite neden olduğunu savunan araştırmacılar da vardır (37). Yapılan bir çalışmada PTK'lu hastalarda serum TSH düzeylerinden bağımsız olarak Hashimoto hastalığına daha sık rastlandığı, serum TSH yüksek düzeylerinin PTK ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (124). İyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatra sık rastlanan bölgelerde profilaktik iyodinizasyon ile folliküler ve anaplastik kanser insidansı azalmış, ancak PTK insidansı artmıştır. Bunun mekanizması halen açıklanamamıştır (35). Slowinska-Klencka ve ark. (125) ekzojen iyot

replasmanı ile yeterli iyot alımı sağlanan endemik guatr bölgelerinde İİAB ile folliküler neoplazm tanısının azaldığı, folliküler neoplazmdan folliküler kanser tanısının %15'ten %6'ya düştüğü, papiller/folliküler oranının %1,7'den %8'e çıktığı gösterilmiştir. İyot fazlalığı ile tiroid kanser ilişkisi net olarak ortaya konmuş, deniz ürünleri kısıtlanması ile tiroid kanser riskinin azaldığı, diyet ile alınan iyot miktarındaki artışın ise PTK ve tiroidit insidansını arttırdığı gösterilmiştir (36). İyot eksikliği olan endemik bölgelerde nodüler guatrın yaygın olduğu ve kadınlarda bu oranın %39 olduğu bildirilmiştir (126). Urgancıoğlu ve ark. ları (127), değişik yörelerden getirilen içme sularının %19'unda iyot konsantrasyonlarını düşük bulmalarından sonra değişik coğrafi bölgelerden 73750 kişiyi boyun palpasyonu ile taramışlar ve 1987 yılında Türkiye'deki guatr prevalansını %30,5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizin endemik guatr bölgesi olarak bilinen Karadeniz bölgesinde nodüler guatr prevalansı %5,2, Doğu Anadolu bölgesinde ise %1,4 olarak bulunmuştur (128). Yapılan birçok çalışmada serum TSH düzeyleri ile differansiye tiroid karsinomu arasında ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda kanser tanısı öncesi tiroid hastalıkları açısından değerlendirdiğimiz hastalarda en sık saptanan tanı nodüler guatr idi. 1 hastada Graves hastalığı, 2 hastada Hashimoto hastalığı mevcuttu ve tiroid hormon düzeyi çoğunlukla ötiroidik durumdu. 1 hastamızda tanı anında evre IV C hastalık saptanmıştı, fakat bu hastamız da preoperatif dönemde nodüler guatr tanısı ile izleniyordu. Ötiroidik hastalarımıza göre, görece sayı azlığı nedeniyle TSH düzeyi yüksekliğinin ya da düşüklüğünün differansiye tiroid karsinomuna predispozisyon oluşturduğunu söylemenin istatistiksel açıdan mümkün olmadığı kanaatindeyiz. USG'nin sık kullanılır olması ile tiroide nodül görülme oranının artması ve Türkiye' de endemik guatrın sık görülmesi bizim hasta grubumuzdaki nodüler guatr sıklığının fazla olmasını açıklamaktadır.

Nodüler guatrlı hastalarda %5-6,5 oranında tiroid kanseri görülmektedir (126). Arslan ve ark. (129) benign tiroid hastalığı nedeniyle izledikleri 505 hastaya TT uygulamış ve genel olarak tiroid kanseri oranını %10,9 (n= 55) olarak bulmuşlardır. En sık tiroid kanseri olarak %92,7 (n= 51)'lik oran ile PTK bulunurken %0,4 (n= 2) medüller, %0,2 (n= 1) FTK ve

%0,2 (n= 1) anaplastik kanser bildirmişlerdir. Bir çalışmada 1 yıllık sürede 241 nodüler guatrılı hastaya tiroid cerrahisi uygulanmış, malign tümör oranı %4,6 (11 hasta) olarak bulunmuş ve bu hastaların %4,2'sinde PTK, %0,4'ünde FTK-onkositik varyant saptanmıştır (130). 2009 yılında ATA tarafından revize edilen tiroid nodül ve differansiye tiroid kanserlerinin tedavisi konusunda tiroid nodülleri için İİAB endikasyonları belirlenmiştir (44). İİAB'sinin doğru alandan, doğru teknikle yapılması tanı koyma başarısını arttırmaktadır. Yaygın olarak hastalarda yapılan İİAB ile daha erken evrelerde kanser tanısı konmakta, erken tedavi ile hastalar agresif tedavi yaklaşımlarına maruz bırakılmamaktadır. İİAB duyarlılığı % 65-98, özgüllüğü % 72-100 arasında değişmekte, tanı doğruluğu ise % 95'ten yüksek bildirilmektedir (131). Ancak, yanlış negatif sonuçların malign tümörlerde cerrahi tedavinin gecikmesine yol açtığı, yanlış negatiflik oranlarının %0-26 arasında değiştiği, özellikle malign tümörlerin kistik bir lezyon içinde veya komşuluğunda yerleşmesinin, yanlış negatif sonuçların nedenleri olduğu bildirilmektedir (131, 132). Benign tiroid hastalıklarında tiroidektomi sonrası yüksek rastlantısal tiroid kanseri saptama oranları nedeniyle bu olgularda yeterli tedavi için son yıllarda TT daha sık tercih edilmektedir. Günümüzde TT morbidite ve mortalite oranları subtotal tiroidektomiye eşittir. Yapılan bir çalışmada 929 tiroid nodülüne İİAB yapılmış; %84,1 malignite negatif, %3,8 şüpheli malign, %2,3 malign ve %9,9 yetersiz materyal sitolojik bulguları elde edilmiştir (133). Güncel bir çalışmada 2000-2008 yılları arasında 927 cerrahi uygulanan hastanın preoperatif yapılan İİAB'leri ile postoperatif patoloji tanıları karşılaştırılmış; preoperatif İİAB'leri 5 grupta değerlendirilmiş; yetersiz materyal, benign, tanı için belirsiz, malignite şüpheli ve malign; tanı için belirsiz sitolojik bulgular saptanan hastalar da alt gruplara ayrılmış; yetersiz materyal olgularının (51 olgu) %5,88'i (3 olgu), benign tanı olgularının (319 olgu) %3,45'i (11 olgu) malignite şüpheli olguların (91 olgu) %84,62'si (77 olgu), malign olguların (172 olgu) %98,82'sinin (170 olgu) postoperatif tanılarının malign olduğu gözlenmiş ve tanı için belirsiz İİAB sonucu olan hastalarda da %17,35 malign sonuç elde edilmiştir (134). Tiroidektomilerin değerlendirildiği 11 yıllık retrospektif bir çalışmada; 2071 tiroidektomi



operasyonunun 78'inde (%3,77) malignite saptanmış ve malignite saptanan hastalarda kadın/erkek oranı 2/1 şeklinde bulunmuştur. Bu çalışmada histolojik tip olarak %49 PTK, %24 FKT, %10 indifferansiye karsinom, %10 metastatik karsinom ve %6 oranında medüller karsinom saptanmıştır. 11 yıllık sürecin son 4 yılında rutin nodül incelemesi olarak İİAB kullanılan bu merkezde son 4 yıl için tiroidektomi operasyonlarının sayısı yılda 201'den 130'a düştüğü, cerrahi olarak kanser tanısı oranının %2,85'den %7,65'e çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada nodüler tiroid hastalıklarının sık olmasının, İİAB ile benign-malign ayırımının çoğu kez yapılabilir olması nedeniyle yapılan cerrahi operasyon sayıları azalmasına neden olduğu ve buna göre göreceli olarak cerrahi sırasında kanser tanısı alan hasta oranlarının arttığı sonucuna varılmıştır (114). Başka bir çalışmada 781 hastaya yapılan 968 İİAB sonuçları değerlendirilmiş, %1,8'nin malign, %2,1'inin Hashimoto tiroiditi, %0,5'inin subakut tiroidit, %0,6'sının şüpheli folliküler proliferasyon, %17'sinin yetersiz materyal ve %80'inin benign lezyon olduğu saptanmıştır (135). Bizim çalışmamızda preoperatif 140 hastanın tümüne yapılan İİAB sonuçları; 51 (%36,4) malign, 47 (%33,6) şüpheli, 34 (%24,3) benign ve 8 (%5,7) yetersiz materyal olarak sitolojik bulgularla uyumluydu. Yetersiz materyal sitolojisi olan 8 hastanın 6'sında (%4,3) periferik kan elemanları gözlemlendiği ve 2'sinde (%1,4) değerlendirmek için yetersiz tiroisit olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda İİAB'si malignite açısından şüpheli olarak sonuçlanan hastaların postoperatif patoloji sonuçları yüksek oranda malign olarak sonuçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da malignite açısından şüpheli İİAB oranı yüksektir. Yine benign İİAB sonucu olan hastaların da oranı diğer gruplara göre göreceli yüksektir. Multinodüler guatrı olan hastalarımızda farklı bir küçük nodülden İİAB alınmış olabileceği ya da benign nodül sebebiyle yapılan cerrahi sonucu tesadüfi farklı bir odakta papiller mikrokarsinom saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Yine sonuçların değerlendirilmesinde patoloğun deneyimi de önem kazanmaktadır.

Differansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'i papiller, %10'u folliküler yapıda ve %3'ü Hurthle hücreli veya oksifilik tümörlerdir (44). Genç popülasyonda kadın-erkek oranı 4/1 iken, yaş arttıkça bu oran 1,5/1 olarak

değişmektedir (6). Her yaşta görülebilmekle birlikte medyan tanı yaşı kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (2). Tiroid kanseri tanısı alan 500 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı  $43,9 \pm 13,6$  yıl, bayan hastalarda ortalama tanı yaşı  $43,8 \pm 13,3$  iken erkek hastalarda  $44,3 \pm 14,8$  olarak tesbit edilmiştir (136). Tiroid kanserli 176'sı kadın, 41'i erkek olmak üzere toplam 217 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ortalama tanı yaşı kadınlarda  $42 \pm 12$ , erkeklerde  $46 \pm 13$  yıl olarak saptanmıştır (137). Merhy ve ark. larının (138) 2001 yılında yaptıkları başka bir çalışmada differansiye tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı 49 olarak saptanmıştır. Burgess'in yaptığı çalışmada (139) ise medyan tanı yaşı bayan hastalarda 41, erkek hastalarda 46 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 129 (%92,1) PTK'lu, 11 (%7,9) FTK'lu hasta mevcuttu. 140 hastanın ortalama izlem süresi  $38,05 \pm 32,45$  ay, ortanca izlem süresi 23 (5-140) ay idi. PTK tanısı alan 129 hastanın 103'ü (%79,8) kadın, 26'sı (%20,2) erkek; FTK tanısı alan 11 hastanın ise 9'u (%81,8) kadın, 2'si (%18,2) erkekti. Tüm kanserler için kadın/erkek oranı 4/1 olarak saptandı. Hastaların tanı anındaki ortanca yaşı 49 (20-75) idi. PTK'lu hastaların yaş ortalaması  $47,9 \pm 1,1$  yıl, FTK'lu hastaların yaş ortalaması ise  $45,6 \pm 1,4$  yıl idi. Kadın cinsiyette ortalama tanı yaşı  $46,69 \pm 1,04$  ve ortanca 46 (20-75) yıld. Erkek cinsiyette ise ortalama tanı yaşı  $52,66 \pm 2,25$  ve ortanca 54 (24-74) yıl olarak saptandı. İnsidans değerlerinde, kadın/erkek oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede dahi bölgeye, etnik popülasyona ve yaşa göre farklılıklar bulunabilmekte, bu farklılıkların genetik, çevresel, diyet alışkanlıkları ve tıbbi uygulama farklılıklarına bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Bir cm'den büyük tiroid kanseri olan hastalarda ilk cerrahi yaklaşım, kontrendikasyon olmadıkça TT veya TYT olmalıdır. Sadece lobektomi; 1 cm'den küçük, daha önce baş ve boyun radyoterapi hikayesi veya klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan, düşük riskli, unifokal, intratiroidal PTK'larında uygulanabilmektedir (44). Düşük riskli 1685 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada 20 yıl sonrasındaki nüks oranı; lobektomi yapılanlarda %22 iken, TT yapılanlarda %8 olarak bulunmuştur (76, 79). Clark (140), parsiyel tiroidektomi sonrası rastlantısal differansiye kanser

tanısı konan olgularda, papiller mikrokarsinom ve minimal invaziv folliküler karsinomlar dışındaki tüm olgulara tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasını önermektedir. ATA'nın tamamlayıcı tiroidektomi konusundaki önerileri şu şekildedir. İlk cerrahi öncesi malignite tanısı konmuş, TT veya TYT önerilen hastalarda olduğu gibi; benzer özellikler gösteren olgularda totale tamamlayıcı tiroidektomi önerilebilir. Bu, 1 cm'den küçük tümörlü, unifokal, intratiroidal, lenf nodu negatif, düşük riskli hastalar dışında tüm hastaları içerir. Klinik olarak santral lenf nodlarında metastaz düşünülürse santral lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir. Geride kalan lobun RAİ ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatiftir. Bu yaklaşımın uzun dönem sonuçlarının benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak tamamlayıcı tiroidektomi yerine rutin RAİ ablasyonu önerilmemektedir (44). Mazzaferri (141) ise başlangıç tedavisi olarak geniş cerrahi rezeksiyon yapılmasını; differansiye tiroid kanserlerinde rekürrens oranını azalttığı, yaşam süresini uzattığı, izlemi kolaylaştırdığı için önermekte, yetersiz doku ablasyonunun prognozu kötü etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu belirtmektedir. Parsiyel cerrahi yapılan olgularda tümör 1 cm'den büyük ise, rezidüel kanser olasılığının yüksek olması nedeni ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasının vasküler invazyonla rekürrensi azaltıp, yaşam süresini uzattığını belirtmektedir. Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan cerrahi girişimler; 16 (%11,4) hastaya lobektomi, 112 (%80) hastaya TT/TYT, 6 (%4,3) hastaya TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu ve 6 (%4,3) hastaya TT+şüpheli lenf nodlarına diseksiyon şeklindeydi. İİAB sonucu malign veya şüpheli gelen olgularda TT/TYT yapıldığı görüldü. İİAB sonucu benign sonuçlanan hastalar daha çok rastlantısal saptanan papiller mikrokarsinom tanısı almıştı. 32 (%24,3) hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştı. Lobektomi yapılan hastalarda diğer hastalara göre daha uzun hastaliksız sağ kalım süresi elde edildi. TT/TYT yapılan hastalarla TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde TT/ TYT yapılan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri daha uzundu (p= 0,002). Yine lobektomi yapılan hastalar ile TT+santral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar hastaliksız sağ kalım süreleri açısından değerlendirildiğinde

lobektomi yapılan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0,037). Cerrahi boyutu arttıkça (TT+santral lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda en kısa) hastaliksız sağ kalım süresinin kısaldığı görüldü. Bizim hastalarımızda cerrahiye bağlı ölüm ya da hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlar saptanmadı. Lenf nodu metastazları hastaliksız sağ kalım süresini kötü yönde etkilemekte, cerrahi girişimin boyutunun artırılması ile gelişmiş lenf nodu metastazlarının cerrahi olarak çıkarılması hedeflenmelidir. Bu bulgular ışığında lobektomi yapılan hastalarımızdaki uzun hastaliksız sağ kalım süreleri tümörün küçük, lenf nodu metastazı gelişmemiş olan tümörler olmasına bağlanmıştır. Cerrahi boyutunun artması ile hastaliksız sağkalım sürelerinin azalması; var olan lenf nodu metastazları ve tümörün yaygınlığı nedeniyle cerrahi öncesi ileri evre tümörler olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bir çalışmada, 242 hasta yapılan tiroid cerrahisi sonucunda gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmiş, operasyon türlerine göre; 106 (%43,8) hastaya TT, 57 (%23,6) hastaya bilateral subtotal tiroidektomi, 59 (%24,4) hastaya TYT ve 20 (%8,2) hastaya tek taraflı lobektomi ameliyatı yapılmıştır. Hastaların 195'inde (%80,6) ameliyat sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmemiş, 25 hastada (%10,3) geçici hipokalsemi, 17 (%7,0) hastada rekürren sinirin geçici felci, 3 (%1,2) hastada kalıcı hipokalsemi, 2 (%0,9) hastada ise rekürren sinirin kalıcı felci gelişmiştir (142). Yedi cerrahi seri değerlendirilmesi sonucu TT sonrası kalıcı rekürren laringeal sinir felci %3 ve hipoparatiroidi oranı ise %2,6 bildirilmiş; subtotal tiroidektomi sonrası bu oranlar sırasıyla %1,9 ve %0,2 olarak bulunmuştur (143). İyi differansiye tiroid karsinomlu 161 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada cerrahi komplikasyon oranı %15,5 olarak saptanmış ve hipoparatiroidiye sekonder hipokalsemi %8,7, vokal kord paralizisi %5, hematoma nedeniyle reoperasyon %0,6, ductus torasikus yaralanması %0,6 oranında saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 85'inde cerrahi açıdan herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır. En sık hipoparatiroidi ile karşılaşmıştır. Yapılan çalışmalarda en sık hipoparatiroidiye sekonder erken dönemde hipokalsemi ve rekürren sinir

paralizisi görülmekte olup bizim çalışmamızda erken dönemde hipoparatiroidi oranları literatürle uyumlu iken rekürren sinir paralizisi oranımız literatür oranlarına göre daha düşük bulunmuştur. Yine kalıcı hipoparatiroidi oranı bizim çalışmamızda literatür oranlarına göre yüksek saptanmış olup, cerrahi komplikasyon oranlarının cerrahın deneyimi, cerrahi alanın genişliği ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Differansiye tiroid kanserlerinin prognozunu etkileyen faktörler arasında; tümörün histopatolojik tipi, tümör çapı, lenf nodu metastaz varlığı, tümörün ekstratiroidal uzanımı, uzak metastaz varlığı, hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı ve tedavide gecikme, cerrahi rezeksiyonun boyutu, RAİ ablasyon tedavi uygulaması ve postoperatif dönemde TSH supresyon tedavisi, TNM sınıflamasına göre tümörün evresi sayılabilir (145). Mazzaferri ve ark. larının (52) 1355 differansiye tiroid karsinomu hastasını ortalama 15,7 yıl izledikleri çalışmada, 1,5 cm ve üstündeki tümör boyutunu ve tümörün lokal invazyon yapmış olmasını tedavi yanıtını bozan ve kanserden ölüm ihtimalini arttıran faktörler olarak bulmuşlardır. Sönmezoğlu ve ark. ları (146) tarafından 1962-1992 yılları arasında, ortalama takip süresi 8,4 yıl olan 737 differansiye tiroid karsinomu hastası değerlendirilmiş ve tanı anında ileri yaş, tümör boyutu >1,5 cm, tiroid dışına lokal invazyon ve uzak metastazların kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. PTK ve FTK için rekürrens ve kanser spesifik mortalite ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Yapılan birçok çalışmada tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ve ekstratiroidal yayılım göstermesinin kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (54). Yapılan çalışmalarda tümör boyutu ile yaşam süreleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PTK'larında büyük tümörlerde lokal-bölgesel ve uzak metastaz oranı daha yüksek bulunmuştur. Tümör çapı <1 cm olan hastalarda mortalite oranının diğerlerine göre çok daha düşük olduğu ve %0-2,2 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ancak tümör boyutu arttıkça nüks hastalık olasılığı ve kanser spesifik mortalite oranının ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada <1,5 cm tümörü olan hastalarda 30 yıllık kanser spesifik mortalite oranı %0,4 ve >4,5 cm tümörü olanlarda ise bu oran %22 olarak saptanmıştır (52, 147). Kadınlarla

karşılaştırıldığında erkeklerde daha yüksek oranda ekstratiroidal yayılımın olduğu (%39'a %51), daha fazla lenf nodu metastazının olduğu (%32'ye %40) ve uzak metastaz oranınının 2 kattan daha fazla olduğu gösterilmiştir (%4'e %9) (148). Bizim çalışmamızda kadınlardaki hastalıksız sağkalım süresi erkeklere göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. En büyük tümör çapı ortalama  $16,6 \pm 12,37$  mm ve ortanca 14 mm (1-70) olduğu görülmüştür. PTK'lu hastaların tümör çapı ortalama  $15,7 \pm 1,1$  mm ve ortanca 12 mm (1-60) ve FTK'lu hastaların tümör çapı  $28 \pm 1,75$  mm ve ortanca 20 (15-70) mm olarak saptanmıştır. Kapsüllü tümör %42,1 (59 hasta), kapsüllü tümörlerde kapsül invazyonu %24,3 (34 hasta), kapsül dışı çevre dokuya invazyon %15 (21 hasta), tiroid çevre kas yapılarına invazyon %5 (7 hasta), tümör içi vasküler invazyon %6,4 (9 hasta) ve lenf nodu metastazı %10 (14 hasta) olarak bulunmuştur. Yine papiller mikrokarsinomu olan 30 hasta tümör çaplarına göre 2 gruba ayrılarak; tümör çapı  $<6$  mm ve  $\geq 6$  mm olan hastalar, tümör çaplarına göre hastalıksız sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır. Bizim hastalarımızda cinsiyet, histolojik tip, yaş (45 yaşa göre), tümör kapsül varlığı, kapsül invazyonu, vasküler invazyon ve kapsül dışına yayılımı olan ve olmayan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tümör kapsül invazyonu olan, vasküler invazyonu olan ve kapsül dışına yayılımı olan tümörlerde hastalıksız sağkalım süresi bu özelliklerin olmadığı hasta grubuna göre daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu özelliklerin olduğu hasta sayısının azlığı ve ortalama takip süresinin literatürdeki takip çalışmalarına göre daha kısa olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasını açıklayabileceği düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda ortanca tümör çapı 14 mm olarak saptanmıştır. Ortanca tümör çapına göre hastalıksız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı görülmüştür. Papiller mikrokarsinom tanısı alan ve tümör çapı  $<6$  mm olan hastaların hastalıksız sağkalım süreleri daha uzun olmasına rağmen iki grup arasında hastalıksız sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0,068$ ).

Multifokal tümörlerde daha fazla lenf nodu metastazı, hastalık nüksü, uzak metastaz görüldüğü ve bu özelliğin mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (56). Differansiye tiroid karsinomlarında %87,5 oranında multifokal özellik saptanmıştır (57). Multifokal hastalığın rezeke edilmemiş lobda rekürrens insidansının %4,6 ile %8 arasında olduğu saptanmıştır (59). Bir çalışmada 648 PTK'lu hastadan 168'inde multifokal hastalık saptanmıştır. Multifokal tümörlerin erkeklerde daha sık görüldüğü, daha sık lenf nodu metastazı yaptığı, aile öyküsü ile ilişkili olduğu ve ekstratiroidal invazyonu daha sık yaptığı gösterilmiştir. Soliter PTK'larına göre multifokal PTK' larda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve önemli ölçüde prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). 522 hastanın ortanca 56 ay takip edildiği bir çalışmada, multifokal tümörü olan hastalarda lenf nodu metastazı olma oranının daha yüksek olduğu, hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin lenf nodu metastazı olan grupta belirgin olarak daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yapılan analizler sonucunda ise TT, postoperatif RAİ ablasyon tedavisi ve TSH supresyon tedavisi ile standart tedavisi yapılan ve lenf nodu metastazı olan hastalarda olmayanlara göre lokal ya da uzak metastaz geliştirme ihtimalinin 6 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150). Bazı çalışmalarda lenf nodlarına metastaz hem hastalık rekürrensi hem de kansere bağlı mortalite açısından önemli bir prognostik risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (60, 61). PTK'lu 9904 hastayı içeren SEER çalışmasının analizlerinde elde edilen sonuçlara göre; lenf nodu metastazı, >45 yaş, uzak metastaz ve büyük tümör boyutu kötü prognozu belirlemektedir. PTK için 14 yıllık sağ kalım, lenf nodu metastazı olan hastalarda %79, olmayanlarda ise %82'dir ( $p < 0,05$ ). Bir diğer güncel SEER kayıt çalışmasında, servikal lenf nodu metastazının azalmış sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmış, bu veri sadece folliküler kanserli ve 45 yaş üstü papiller kanserli hastalar için geçerli bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda multisentrik tümörü olan 44 (%31,4) hasta mevcuttu ve multisentrik tümörlerde hastaliksız sağ kalım süresi tek odaklı tümörlere göre daha kısa olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,045$ ). Çalışmamızda lenf nodu metastazı olan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri daha kısa olup lenf nodu metastazı olmayan

grubun hastaliksız sağ kalım süreleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir (p= 0,000).

Postoperatif dönemde RAİ ablasyon tedavisi ile; varsa postoperatif kalan mikroskopik tümör odakları ve tiroid dokusu yok edilmektedir. Retrospektif pek çok çalışmada ablasyon tedavisinin rekürrens ve mortalite oranını ciddi şekilde azalttığı gösterilmiştir. Mazzaferri ve ark. ları (84) 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1,5 cm'den büyük, multifokal, kapsül/lenf invazyonu olan tümörlerde, ablasyon tedavisinden sonra nüksün %16, sadece L-T4 tedavisi alanlarda ise %38 olduğunu, mortalitenin ise sırayla %3 ve %8 olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada 1599 hasta 43 yıl boyunca takip edilmiş; yaşam süresinin arttırılmasında ablasyon tedavisinin en kuvvetli prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda da RAİ ablasyon tedavisi alan hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri, RAİ ablasyon tedavisi almayan hastalara göre daha uzun olduğu görülmüş ve iki grup arasında hastaliksız sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p= 0,048).

Toubeau ve ark. larının yaptığı bir çalışmada (151) serum Tg düzeylerinin tiroidektomi yapılmış ve RAİ ablasyon tedavisi uygulanmış differansiye tiroid karsinomlu hastalarda hastalık progresyonunu belirlemedeki yeri araştırılmıştır. Çalışmada 212 (184 PTK, 28 FTK) uzak metastazı olmayan differansiye tiroid karsinomu tanılı hastanın RAİ ablasyon tedavisi öncesi ve tedaviden 6-12 ay sonra ölçülen Tg düzeyleri incelenmiş. Olguların primer cerrahi tedavi sonrası yapılan değerlendirmeleri ve izlemleri sırasındaki periyodik kontrollerinde (3 veya 6 aylık) serum Tg düzeyleri ölçülmüş. TSH supresyon tedavisi sonrası serum Tg düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. Primer cerrahi tedavi tamamlandıktan sonra ölçülen serum Tg düzeyleri ile lokal ve/veya uzak metastaz gelişme riski açısından olgular incelendiğinde; izlemleri sırasında lokal ve/veya uzak metastaz gelişen grubun ortalama serum Tg düzeyleri, metastaz gelişmeyen grubun ortalama serum Tg düzeylerine göre daha yüksek saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,01). Tüm nüksler primer cerrahi sonrası serum Tg düzeyi ortanca değerin üzerinde olan olgularda



izlenirken, serum Tg düzeyi ortanca değerin altında olan grupta nüks gözlenmemiştir (p= 0,01). Tiroidektomi sonrası, RAI tedavi öncesi ölçülen Tg değerleri tiroid yatağında artakalan dokuya rağmen metastatik hastalık hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bernier ve ark. ları (152) postoperatif iyi differansiye tiroid karsinomlu hastalarda ablasyon tedavisi günü I<sup>131</sup> verilmeden önce ve I<sup>131</sup> tedavisinin 5. gününde Tg ölçümü yaparak ablasyon tedavisinin sonuçlarını önceden haber veren önemli bilgilere ulaşmışlardır. Ablasyon tedavisi günü I<sup>131</sup> verilmeden önce Tg <5 ng/ml olması başarılı ablasyon için önemli bir gösterge iken yüksek değerler lenf nodu ya da uzak metastaza işaret etmekte olup başarısız ablasyon riskini artıran bir faktör olarak bulunmuştur. Lima ve ark. ları (153) tarafından iyi differansiye tiroid karsinomlu hastalarda tiroidektomiden yaklaşık 3 hafta sonra, RAI tedavisinden önce Tg ölçümü yapılmış; tiroide sınırlı kanserlerde Tg değerleri ölçülemeyecek seviyelerde bulunurken lokal servikal invazyon gösteren hastaların sadece birisinde Tg değeri ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur (Tg değeri: 5,2 ng/ml). Lenf nodu metastazı olan hasta grubunda Tg değerleri 3,4-16,8 ng/ml arasında değişirken uzak metastazı olan hasta grubunda ise Tg değerlerini 33-958 ng/ml arasında saptamışlardır. Ronga ve ark. ları (154) yaptıkları çalışmada tiroidektomi olmuş iyi differansiye tiroid karsinomlu hastalarda operasyondan yaklaşık 40 gün sonra (RAI tedavisinden önce) Tg ölçümleri yapmışlar ve metastazı olan hasta grubunda Tg değerlerini metastazı olmayan gruba göre belirgin yüksek bulmuşlardır. Metastazı olan grupta ortalama Tg değeri 258,9 ± 310,6 ng/ml iken olmayan grupta bu değeri 15,9 ± 19,6 ng/ml olarak saptamışlardır. Kalender ve ark. larının (155) çalışmasında ise tiroidektomiden yaklaşık 1 ay sonra ve RAI tedavisinden önce TSH >30 mU/l iken hastaların serum Tg ölçümlerini yapılmış; uzak metastazı olan hasta grubunda ortalama Tg değeri 307 ± 142 ng/ml iken metastazı olmayan hasta grubunda ortalama Tg değeri 8,5 ± 10,6 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında RAI tedavisi öncesinde bakılan Tg değerlerinin uzak metastaz tahmin etmede yol gösterici olabileceği düşünölmüştür. Bizim çalışmamızda da cerrahi tedavi sonrası, RAI ablasyon tedavisi öncesi TSH düzeyleri >30 mIU/L iken ölçülen Tg değerleri iki grup

halinde hastaliksız sağ kalım süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Tg <2 ng/ml olan hasta grubunda Tg ≥2 ng/ml olan hasta grubuna göre hastaliksız sağ kalım süresi daha uzun saptanmış ve gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,029).

Tiroglossal ductus kisti tiroglossal kanal artıklarından gelişen konjenital bir anomalidir ve genç erişkin popülasyonda %7 oranında görülür. Sıklıkla boyun ön-orta hatta ağrısız kitle olarak görülür ve lenfatik kökenli tümörler dışındaki boyun tümörlerinin %40'ını oluşturmaktadırlar. Tiroglossal ductus kistinde karsinom gelişimi oldukça nadirdir ve olguların %1'inden azında gözlenir. Genel olarak tiroglossal ductus kisti nedeniyle opere olan hastalarda operasyon materyalinde tesadüfi olarak kanser saptanmaktadır. Olguların %80'inde papiller karsinom, %9'unda mikst papiller ve folliküler karsinom, %7'sinde skuamöz karsinom, %2'sinde adenokarsinom, %1'inde folliküler karsinom ve %1'inde anaplastik karsinom kaydedilmiştir. Tiroglossal ductus kistinden gelişen malign lezyonların tedavisi kesinlik kazanmamıştır. Tiroglossal ductus kistinden gelişen papiller karsinomada Sistrunk ameliyatıyla %95'e varan kür oranları bildirilmektedir. Bu malignitenin gelişimi hakkında değişik hipotezler ortaya atılmaktadır. Bunlardan birinde tiroglossal ductus kisti skuamöz epitel ile döşeli olduğundan buradan gelişebilecek bir karsinomun ancak skuamöz tipte olacağı ve saptanan papiller karsinomun ancak tiroid bezindeki primer lezyonun metastazı olabileceği ve bunun için total tiroidektominin gerektiği öne sürülmüştür (156). Miccoli ve ark. (157) çalışmalarında tiroglossal ductus kistinden gelişen papiller karsinomada saptadıkları 18 vakanın 6 tanesinde birlikte tiroid malignitesi de saptamıştır. TT aynı zamanda I<sup>131</sup> sintigrafisi ve Tg düzeyi takibi ile rekürrenslerin gösterilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Sistrunk prosedürü ile birlikte TT hastalara operasyon sonrası takip, kalıcı ve etkin tedavi açısından mutlaka uygulanmalıdır (157). Tiroglossal ductus kistinden gelişen papiller karsinomların prognozu primer PTK ile benzer bulunmuştur (156). Bu şekilde literatürde yaklaşık 215 vaka bildiri bulunmektedir (158). Hastalarımızdan biri tiroglossal ductus kisti nedeniyle opere olmuş ve postoperatif patoloji sonucunda kist içeriğinde PTK olduğu saptanmıştı. Hastamız 25 yaşında,

boyun orta hatta ağrısız büyüyen kitle şikayeti ile başvurmuş, yapılan tetkiklerinde tiroglossal ductus kisti saptanmış ve opere edilmişti. Ameliyat sonrası tesadüfi saptanan patoloji sonucu papiller karsinom olarak gelmesi üzerine hastaya total tiroidektomi uygulanmış ve tiroide patolojik olarak kanser odağı saptanmamıştı.

Sonuç olarak tiroid bezinde, ultrasonografik görünümü riskli (solid, mikst ya da hipoekoik) ve tüm 1 cm ve üzerindeki nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi gerektiği, iyi differansiye tiroid karsinomu saptandıktan sonra tümör histopatolojisi, tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümörün invazyon durumu ve multisentrisitesi, tanı anında lenf nodu metastazı varlığının, tanı anındaki prognostik faktörler olduğu sonucuna varılmıştır. İyi differansiye tiroid kanserlerinin tedavi seçeneklerinin cerrahi ve RAI ablasyon tedavisi olduğu, temel tedavi sonrası tiroid hormon replasman tedavisi verilmesi ve tedavi sonrası serum Tg, anti-Tg düzeyleri, total vücut sintigrafisi ve tiroid-boyun ultrasonografisi ile hastaların düzenli aralıklarla izlenmesinin, ileride oluşabilecek nüks ve metastazları önleme açısından çok önemli olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th Edition. New York: The Mac Graw Hill Companies; 2005. ch 320, 2014-126
2. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Ch 34; 1502-19.
3. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In: Becker KL (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. ch 40, 382-402
4. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. Cancer 1998;83:2638-48.
5. Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER Stat. Database: Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, Released April 2004, based on the November 2003 submission. Tumors with only one primary and microscopically confirmed. National Cancer Institute, Bethesda, 2004;11-24.
6. Hussain HK, Britton KE, Grossman AB, Reznik RH. Thyroid cancer. In: Husband JE, Reznik RH (eds). Imaging in Oncology. 2nd edition. London, UK: Taylor and Francis; 2004. 669-709.
7. Oliveira MJ, de Oliveira, JMP. Treatment of differentiated thyroid carcinoma. In: Eary JF, Brenner W (eds). Nuclear Medicine Therapy. 1st edition. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. 45-75.
8. Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-symporter distribution in human thyroid tissues: An immunohistochemical study. J Clin Endocrinol Metab 1988;83:4102-6.
9. Nostrand DV. Prescribed activity for radioiodine ablation. In: Wartofsky L, Nostrand DV (eds). Thyroid Cancer. A comprehensive guide to clinical management. 2nd edition. Totowa, New Jersey: Humana Pres Inc; 2006. 273-82.
10. Reiners C. Radioiodine therapy of the thyroid: treatment of thyroid malignancies. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3rd edition. Philadelphia: Chuchill Livingstone; 2004. 393-401.
11. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:469-92.
12. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5047-57.

13. Shiga T, Tsukamoto E, Nakada K, et al. Comparison of F18-FDG, 131I-Na and 201-Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid cancer. *J Nucl Med* 2001;42:414-9.
14. Moore, Keith L. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çeviri editörleri). 6. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2002. 230-3.
15. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. Aytekin Y (çeviri editörü). 8.baskı. İstanbul: Barış Kitabevi; 1998. 387-406
16. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med* 2002;29:425-8.
17. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI (ed). *Principles of Surgery*. 7th Edition. New York: Mc Graw Hill; 1999. 1661–713.
18. Moore KL. The Neck. In: Moore KL (ed). *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. 783–852.
19. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Skandalakis JE (ed). *Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*. 1 st edition. Athens, Greece: Paschalidis Medical Publications; 2004. 1–116.
20. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. 1. Baskı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.
21. Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. İçinde: Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523-4.
22. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. İçinde: Gökhan N, Çavuşoğlu H (çeviri ed). *Tıbbi Fizyoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989. 1293-309.
23. Bouknight AL. Throid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Cli N Am* 2003;36:9-15.
24. İşgör A. Tiroit fizyolojisi. İçinde: İşgör A (ed). *Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 69-122.
25. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*. 3.baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi/W.B.Saunders; 1989. 1293-309.
26. Greenspon FS, Dong MD and BJ. Tiroid. İçinde: Trevor JA, Katzung BG, Masters SB (eds). *Temel ve Klinik Farmakoloji*. Altan M (çeviri editörü). 6. baskı, Ankara: Barış Kitabevi; 1995. 770-1.
27. DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *World Health Organization Classification of Tumours*. 1st edition. Lyon, France: IARC Press; 2004. 49-133.
28. Kosary J, Stefanovits-Banyai E, Cseke E, Novak-Fodor M, Boross L: The effect of environmental pollution on the function of enzymes of active skeleton muscle. Part 1: An adequate method to study the effect of metal ions on the activity of phosphofructokinase. *Pharmazie* 1995;50:489-90.
29. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141: 259-77.
30. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994,106:151-68

31. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Temel Patoloji. Çevikbaş U. (çeviri editörü) 6.baskı. Philadelphia: Published by W.B Saunders Company/Nobel tıp kitapevi; 2000.
32. I. Ross McDougall. The thyroid disease in clinical practice. Chapter 8. 1st edition. London Cambridge: Publish by Chapman and Hall; 1992.
33. Figge J. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. In: Wartofsky L (ed). Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management. 2nd edition. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2000. 57-75.
34. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. In: Falk SE (ed). Thyroid disease. 2nd edition. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997. 495-564.
35. Francheski S. The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog 1993;4:25-52.
36. Frich L, Akslen LA, Glatte E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian women married to fishery workers-a retrospective cohort study. Br J Cancer 1997;76:385-9.
37. Düren M: Tiroid Kanseri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp kitapevi; 2005.
38. Mack WJ, Preston S. Epidemiology of thyroid cancer. In: Fagin JA (ed), Thyroid Cancer. 1st edition. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1998. 1-25.
39. Mc Tiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer Res 1987;47:292-5.
40. Nikiforov YE. Molecular Diagnostics of Thyroid Tumors. Arch Pathol Lab Med 2011;135:569-77.
41. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. Cancer 1989;63:908-11.
42. Chan JK. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. Histol Histopathol 1990;5:241-57.
43. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 564-72.
44. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214
45. Evans HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986;85:77-80.
46. Johnson TL, Llyud RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988;12:22-7.
47. Düren M, Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji. İçinde: Tiroid Kanseri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp kitapevi; 2005. 35-48.
48. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. Hum Pathol 1997;28:47-53.
49. Gardner G.D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Arslan M. (çeviri editörü). 8.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. 270-8

50. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Pathol* 1998;22:1512-20.
51. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated "insular" thyroid carcinoma. Are interpretation of Langhans "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 1984;8:655-68.
52. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
53. Özdoğan M, Güllü S. Diferansiye tiroid kanserinin tanı, tedavi ve takibi. *Endokrinolojide Diyalog* 2006;2:107-19.
54. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990;19:545-76.
55. Moosa M, Mazzaferri EL. Occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1997;10:180-8.
56. 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
57. Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986;119(Suppl):1-15.
58. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-41.
59. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972;124:468-72.
60. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control: JMCC* 2000;7:229-39.
61. Sellers M, Benken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164:578-81.
62. Baker RR, Hyland J. Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:546-50.
63. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-88.
64. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F. Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:170-2.
65. Akıncı M. Tiroid Kanseri Evrelemesi. *J Clin Anal Med* 2011. Published online:02.08.2011; 1-3.
66. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010. 1-646.
67. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007;245:366-78.
68. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. In: DeGroot LJ, Jameson JL, Burger HG, et al, (eds). *Endocrinology*. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 1541-66.

- 69.** Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I<sup>131</sup> whole body scan. *Endocr Res* 2003; 29:9-15.
- 70.** Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, et al. Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. *Acta Med Okayama* 2004;58:75-83.
- 71.** Sharma R, Mondal A, Shankar LR, et al. Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004;29:534-7.
- 72.** Quon A, Fischbein NJ, McDougall IR, et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:58-67.
- 73.** Van den Bruel A, Maes A, De Potter T, et al. Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1517-20.
- 74.** Wartofsky L. Highlights of the American Thyroid Association guidelines for patients with thyroid nodules or differentiated thyroid carcinoma: The 2009 Revision. *Thyroid* 2009;19:1139-43.
- 75.** Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2006;36:194-205.
- 76.** Sherman SI. Thyroid Carcinoma (Seminar). *Lancet* 2003; 361:501-11
- 77.** Samuel AM. Guidelines in the Management of Thyroid Cancer. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:51-9
- 78.** Düren M. Tiroid Kanseri. İçinde: Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Cerrahi Tedavisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp kitabevi; 2005. 19-29.
- 79.** Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000;6:469-76.
- 80.** 2005 National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma v.1. 2005. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/thyroid.pdf).
- 81.** Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131-8.
- 82.** Meier DA, Brill DR, Becker DV. Prosedur guideline for therapy of thyroid disease with 131-iodine. *J Nucl Med* 2002;43:856-61.
- 83.** Parthasarathy KL, Crawford ES. Treatment of thyroid carcinoma: emphasis on high-dose I<sup>131</sup> outpatient therapy. *J Nucl Med Technol*. 2002; 30:165-71
- 84.** Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- 85.** Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-59.
- 86.** Ladenson PW. Rekombinant human Thyrotropin symposium: Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:429-43.



- 87.** Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human Thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-96.
- 88.** Yüksel D, Argon M, Atasever T ve ark. Diferansiyel tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot (I-131) ablasyonu ve tedavisi uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2001;10:23-7.
- 89.** Özata M. Tiroid Kanserleri. İçinde: Özata M, Yöntem A (editörler). *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006. 166-90.
- 90.** Pochin EE. Radioiodine therapy of thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 1971;1:503-15.
- 91.** Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital Experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-7.
- 92.** Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993;91:179-84.
- 93.** Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- 94.** Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
- 95.** Dillmann WH. Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations. *Ann Thorac Surg* 1993;56(1 Suppl):9-14
- 96.** Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-41.
- 97.** 2009 National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Thyroid Carcinoma, v.1 2009; 1-73
- 98.** Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685-718.
- 99.** Mettler FA, Guiberteau MJ (eds). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th edition. Pennsylvania, USA: Saunders Elsevier; 2006. 75-100.
- 100.** Burmeister LA. Thyroid hormone in the treatment of thyroid cancer. *Thyroid Today* 1994;17:1-9.
- 101.** Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
- 102.** Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of I-131 for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:28-37.
- 103.** Rmana L, Waxman A, Braunstein G. Thallium-201 scintigraphy in differentiated thyroid cancer: comparison with radioiodine scintigraphy and serum thyroglobulin determination. *J Nucl Med* 1991;32:441-6.

- 104.** Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:352-6.
- 105.** Ünal S, Mende Y, Adalet I, et al. Thallium 201, Technetium-99m-Tetrofosmin and Iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998;39:1897-902.
- 106.** Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-4.
- 107.** Schirrmester H, Buck A, Guhlmann A, Reske SN. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid* 2001;11:677-83.
- 108.** Tan GH, Gharib H. Thyroid Incidentalomas: Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31
- 109.** Erdoğan G. Tiroid glandının neoplastik hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990;10:427-42
- 110.** Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981;142:350-4
- 111.** Singer PA, Cooper DS, Daniels HG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-72
- 112.** Erdoğan N. Tiroid Bez Malign Neoplazilerinde Radyolojik Yaklaşım. *Klinik Gelişim-Radyoloji* 2010;23:52-6
- 113.** Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 2001;358:1965-6.
- 114.** Ertürk E, Tuncel E, Yerci O, Gürsoy N, İmamoğlu S, Koran N, Arinik A. A retrospective analysis of thyroid cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:245-9.
- 115.** Tuncel E, Ersoy C, Ertürk E, İmamoğlu Ş. Retrospective Analysis of the Histopathological Pattern of Thyroid Cancer in the Southern Marmara Region of Turkey and Comparison of the Data with the Data of Previous Decade. *Turk Jem* 2003;3:107-11
- 116.** Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9.
- 117.** Algin O, Algin E, Gokalp G, Ocakoğlu G, Erdoğan C, Saraydaroğlu O, Tuncel E. Role of Duplex Power Doppler Ultrasound in Differentiation between Malignant and Benign Thyroid Nodules. *Korean J Radiol* 2010;11:594-602.
- 118.** Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- 119.** Baier ND, Hahn PF, Gervais DA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: experience in a cohort of 944 patients. *AJR Am JRoentgenol*

2009;193:1175-9.

**120.** Ma MK, Ong GB. Cystic thyroid nodules. *Br J Surg* 1975;62:205-6.

**121.** Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, Kim MJ. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid* 2009;19:341-6.

**122.** Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-301.

**123.** Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809-14.

**124.** Kim KW, Park YJ, Kim EH, et al. Elevated Risk Of Papillary Thyroid Cancer In Korean Patients With Hashimoto's Thyroiditis. *Head Neck* 2011;33:691-5.

**125.** Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goiter: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* 2002;146:19-26

**126.** Özata M, Yöntem A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 95-166.

**127.** Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Uslu İ, et al. Endemik guatr taramalarının 2. değerlendirilmesi. *Klinik gelişim*. 1987;36-8

**128.** Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Yenici O, et al. Türkiye'de endemik guatr. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı yayın no: 14*. İstanbul. 1988;9-40

**129.** Arslan K, Eryılmaz MA, Eroğlu C, et al. Total tiroidektomi uygulanan benign tiroid hastalıklı olgularda rastlantısal tiroid kanseri riski; *Genel Tıp Derg* 2010;20:19-22

**130.** Bozkurt K, Sert Bektaş S. Şırnak İlinde Ameliyat Edilen Nodüler Guatr Olgularında Tiroid Kanseri Görülme Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37;363- 6

**131.** Abboud B, Allam S, Chacra LA, Ingea H, Tohme C, Farah P. Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters. *Head Neck* 2003;25:32-6.

**132.** Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM, Songun I, Fleuren GJ, van de Velde CJ. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. *World J Surg* 1998;22:575-9.

**133.** Şengöz T, Çubuk R, Kaya H, Arıbal E. Tiroid Nodüllerinde Ultrason Rehberliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11:26-32

**134.** Deandrea M, Ragazzoni F, Motta M, et al. Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation. *Thyroid* 2010;20:1077-83.

**135.** Ertürk E, Tuncel E, Yerci O, Gürsoy N, Imamoğlu S, Arinik A. Fine Needle Aspiration Biopsi In The Evaluation of Nodular Thyroid Disease. *Turk Jem* 1997;1:8-12.

- 136.** Tonbul T. A. Kliniğimizde Tedavi ve Takip Edilen 500 Diferansiye Tiroid Karsinomlu Olgu Örnekleminde Demografik Özellikler (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği; 2008.
- 137.** Saltaoğlu P. Kliniğimizde İzlenen Tiroid Kanseri Olgularının Retrospektif Analizi ve I<sup>131</sup> Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi ile F-18 FDG PET/BT'nin Klinik Takipteki Önemi (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı; 2010.
- 138.** Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 2001;11:1063-9.
- 139.** Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: An increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002;12:141-9.
- 140.** Clark O. Papillary Thyroid carcinoma: Rationale for Total Thyroidectomy. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E (eds). *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1997. 90-3.
- 141.** Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
- 142.** Çağlayan K, Çelik A. Benign tiroid hastalığında ameliyat yöntemleri ve komplikasyonların incelenmesi: Tiroidektomi ve komplikasyonları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2010;26:141-5
- 143.** Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:88-93.
- 144.** Aksoy S. İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler (Medikal Onkoloji Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2010.
- 145.** Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol* 2010;22:395-404.
- 146.** Sönmezoğlu K, Uslu İ, Önsel Ç, Hatemi HH, Kapıcıoğlu T, Urgancıoğlu İ. Papiller ve Folliküler Tiroid Kanseri 737 Olgunun Retrospektif Olarak İrdelenmesi. *TJNM* 1993;2:36-45.
- 147.** Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007;13:498-512
- 148.** Ries LAG, Harkins D, Krapcho D, Mariotto M, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlander N, Hayat M, Nankey BF, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1997-2003. SEER Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Stat Fact Sheets*. 1-7-2010. Ref Type: Electronic Citation
- 149.** Lin YK, Sheng JM, Zhao WH, et al. Multifocal papillary thyroid carcinoma: clinical analysis of 168 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2009;47:450-3.
- 150.** Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:825-8.
- 151.** Toubreau M, Touzery C, Arveux P, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid

cancer. J Nucl Med 2004;45:988-94.

**152.** Bernier MO, Morel O, Rodien P, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:1418-21.

**153.** Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 2002;25:110-5.

**154.** Ronga G, Filesi M, Ventroni G, Vestri AR, Signore A. Value of the first serum thyroglobulin level after total thyroidectomy for the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 1999;26:1448-52.

**155.** Kalender E, Çelen ZY, Elboğa U, Demir HD, Karaoğlan H, Yılmaz M. Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda radyoaktif iyot (RAI) tedavi öncesi tiroglobulin (Tg) düzeylerinin uzak metastazlarla ilişkisi. Gaziantep Med J 2012;18:11-3.

**156.** Kılıç M, Yoldaş Ö, Ertan T, Göçmen E, Koç M. Tiroglossal Kanal Kistinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisi İle Tanımlanan Papiller Karsinom. Fırat Tıp Dergisi 2005;10:187-9.

**157.** Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, Puccini M, Berti P. Extent of surgery in thyroglossal duct carcinoma: reflections on a series of eighteen cases. Thyroid 2004;14:121-3.

**158.** Eryılmaz MA, Toy H. Primary Papillary Thyroid Carcinoma in The Thyroglossal Cyst. Eur J Gen Med 2011;8:69-71.

## KISALTMALAR

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

ATA: American Thyroid Association

Anti-Tg: Anti tiroglobulin

BT: Bilgisayarlı tomografi

Bx: Biyopsi

DIT: Diiyodotirozin

F18- FDG: 18-Floro-deoksi-Glukoz

FTK: Folliküler tiroid karsinomu

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

LAP: Lenfadenopati

L-T4: Levotiroksin

MAPK: MAP Kinaz

MIBI: Metoksiizobutilizonitril

MIT: Monoiyodotirozin

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PTK: Papiller tiroid karsinomu

RAİ: Radyoaktif iyot

rhTSH: Rekombinant TSH

TBG: Tiroksin bağlayan globülin

TBPA: Tiroksin bağlayan prealbumin

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

Tg: Tiroglobulin

TI-201: Talyum 201

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TT: Total tiroidektomi

TVT: Tüm vücut tarama sintigrafisi

TYT: Totale yakın tiroidektomi

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

USG: Ultrasonografi

UICC: Kansere Karşı Uluslararası Birleşik Komitesi (International Union Against Cancer Committee)

UÜTF: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil No:</b>	<b>Sayfa No:</b>
<b>Şekil-1:</b> Tiroid bezinin histolojisi	3
<b>Şekil-2:</b> Tiroid bezinin anatomisi	5
<b>Şekil-3:</b> Hematoksilen& eozin boyası ile papiller tiroid karsinomu mikroskopik görünümü	15
<b>Şekil-4:</b> Hematoksilen&eozin boyası ile folliküler tiroid karsinomunun mikroskopik görünümü	20
<b>Şekil-5:</b> Yaş, rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki	22
<b>Şekil-6:</b> Maksimum tümör çapı; rekürrens ve mortalite arasındaki ilişki	23
<b>Şekil-7.1:</b> Tüm grubun genel sağ kalım eğrisi	74
<b>Şekil-7.2:</b> Tüm grubun hastalıksız sağ kalım eğrisi	75
<b>Şekil-7.3:</b> Tümör histolojisi ile genel sağ kalım süresi arasındaki ilişki	75
<b>Şekil-7.4:</b> Tümör histolojisi ve hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki	76
<b>Şekil-7.5:</b> Yaşa göre hastalıksız sağkalım eğrisi	76
<b>Şekil-7.6:</b> Cinsiyet-hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki	77
<b>Şekil-7.7:</b> Tümör çapı ve hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki	77
<b>Şekil-7.8:</b> Papiller mikrokarsinom için tümör çapı ve hastalıksız sağ kalım arası ilişki	78
<b>Şekil-7.9:</b> Kapsül varlığı ve genel sağ kalım süresi arasındaki ilişki	78
<b>Şekil-7.10:</b> Kapsül varlığı ve hastalıksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki	79
<b>Şekil- 7.11:</b> Kapsül invazyon durumu ve hastalıksız sağ kalım eğrisi	79
<b>Şekil-7.12:</b> Tümörde vasküler invazyon varlığı ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	80
<b>Şekil-7.13:</b> Tümörün kapsül dışına yayılımı ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	80
<b>Şekil-7.14:</b> Cerrahi girişim ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	81
<b>Şekil-7.15:</b> Postoperatif Tg düzeyleri ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	81



<b>Şekil-7.16:</b> Lenf nodu metastaz durumu ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	82
<b>Şekil-7.17:</b> Tamamlayıcı cerrahi uygulaması ve genel sağ kalım arasındaki ilişki	82
<b>Şekil-7.18:</b> Tamamlayıcı cerrahi uygulaması ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	83
<b>Şekil-7.19:</b> RAİ ablasyon tedavi uygulaması ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	83
<b>Şekil-7.20:</b> Multisentrisite ve hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki	84

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo No:</b>	<b>Sayfa No:</b>
<b>Tablo-1:</b> WHO Tiroid Tümörü Sınıflandırması	8
<b>Tablo-2:</b> Papiller Karsinom Alt Tipleri	16
<b>Tablo-3:</b> Minimal invaziv ve yaygın invaziv folliküler karsinomun karşılaştırılması	21
<b>Tablo-4:</b> Differansiye tiroid karsinomlu hastalarda mortalite risk sınıflaması	26
<b>Tablo-5:</b> Tiroid karsinomlarında EORTC, AGES, AMES ve MACIS evreleme sistemlerinin risk hesaplama metodları ve risk grubuna özel sağ kalım oranları	27
<b>Tablo-6:</b> Tiroid karsinomları TNM evreleme sistemi (American Joint Committee on Cancer- AJCC, 7. Basım; 2010)	28
<b>Tablo-7:</b> Tiroid karsinomları TNM sınıflamasında evre grupları (American Joint Committee on Cancer- AJCC, 7. Basım; 2010)	29
<b>Tablo-8:</b> AJCC TNM evreleme sistemine göre RAİ ablasyon tedavi önerileri	39
<b>Tablo-9:</b> Preoperatif kanserli nodül özellikleri ve tiroid parankimi	57
<b>Tablo-10:</b> Cerrahi müdahale ve postoperatif komplikasyonlar	58
<b>Tablo-11:</b> Tümör patolojik özellikleri ve invazyon durumu	59
<b>Tablo-12:</b> Boyun USG ve son TVT sintigrafi bulguları	63
<b>Tablo-13:</b> Cerrahi girişim ve hastalısız sağ kalım süreleri ile ilişkisi	69
<b>Tablo-14:</b> TNM evrelemesinde N lenf nodu metastaz gruplarının hastalısız sağ kalım süreleri ile ilişkisi	70
<b>Tablo-15:</b> Genel sağ kalım süresi ve hasta özellikleri	72
<b>Tablo-16:</b> Hasta özellikleri ve hastalısız sağ kalım süreleri arası ilişki	73

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgisi ve klinik deneyimi ile tez konusu belirleme ve tez yazımı sürecinde yardımcı olan, asistanlık sürecinde her zaman desteğini gördüğüm tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Ercan TUNCEL'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim sürecinde başta Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mustafa A. YURTKURAN üzere eğitimime katkıda bulunan, bilgi birikimi ve klinik tecrübeleri ile her zaman destek olan, yol gösterici olan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi hocalarımıza teşekkür ederim.

Tezimin verilerinin elde edilmesinde emeği geçen tüm Patoloji Ana Bilim dalı öğretim üyelerine ve verilerimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Biyoistatistik Ana Bilim dalından Uzm. Dr. Güven ÖZKAYA'ya teşekkür ederim.

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her daim desteklerini hissettiğim, sorularımı bıkmadan usanmadan yanıtlayan, bana bir ağabey ve abla gibi yol gösterici olan sevgili Uzm. Dr. Soner CANDER, Uzm. Dr. Özen ÖZ GÜL ve Uzm. Dr. Ediz DALKILIÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecinin yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz, sevinçlerimizi ve üzüntülerimizi paylaştığımız biricik arkadaşlarım Uzm. Dr. Serkan ŞAHİN, Uzm. Dr. Ayşe Nur BAYINDIR AKBAŞ, Uzm. Dr. Nizameddin KOCA, Dr. Ayşe HOYRAZLI, Dr. Celal ACAR, Dr. Atakan TEKİNALP ve Dr. Nihal YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Zamansız kaybettiğim biricik annem Kamuran ALKIŞ'a, yokluğunda hem anne hem baba olarak bizi yetiştiren ve hiçbir şeyi esirgmeden karşılıksız hep verici olan biricik babam Mehmet ALKIŞ'a, varlığıyla beni mutlu eden ve hayata bağlayan biricik kardeşim, emanetimi Gökçen ALKIŞ'a ve bana olan inançlarını hiçbir zaman kaybetmeyen tüm aile bireylerine sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

18. 12. 1983 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokulu 1989-1994 yılları arası Demirtaşpaşa İlkokulu'nda, ortaokulu 1994-1997 yılları arası Altıparmak Fethi Açançişek İlköğretim Okulu'nda okudum. 1997-2000 yılları arası lise öğrenimimi Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi'nde gerçekleştirdim. 2000 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hekimlik eğitimime başladım ve 2000-2006 yılları arası eğitimime burada devam ettim. 2006 Eylül ayında yapılan tıpta uzmanlık sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde İç Hastalıkları ihtisasına başladım. Ekim 2006'da başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim dalında halen çalışmaktayım.