

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Doç. Dr. Sercan AKSOY

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İYİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Doç. Dr. Sercan AKSOY

MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilüfer Güler
Doç. Dr. Evren Özdemir

ANKARA

2010

ÖZET

Aksoy S., İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Tezi, Ankara, 2010. Ocak 1990- Ekim 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümünde takip edilen iyi diferansiye tiroid kanserli olguların hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların demografik ve klinik özellikleri, tedavi modaliteleri ve olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırılmıştır.

Çalışmaya 130 (%80,7) papiller kanserli (PK), 31 (%19,3) folliküler kanserli (FK) toplam 161 olgu alınmıştır. PK'lı olguların (K/E:102/28) ortalama yaşı 39,0 (15-76), FK'lı olguların (K/E; 23/8) ise 49,0 (20-75)'du. Ortalama izlem süresi 44,0 aydı (1 – 363). En sık uygulanan cerrahi tipi total ya da totale yakın tiroidektomi (%38,5) ve subtotal tiroidektomi (%18,6) idi. Altmış iki (%38,5) olguya primer cerrahinin yetersiz olması nedeniyle tamamlayıcı cerrahi uygulandığı belirlendi. Olguların tamamına tiroksin ile hormon supresyon tedavisi uygulanmıştı. Kötü prognostik faktörlere sahip 15 olguya tedavi edici [ortalama doz 250 mCi (125-700)], 92 olguya ablatif [ortalama doz 150 mCi (100-1025)] amaçlı, toplam 107 olguya radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, [ortalama doz 150 mCi (100-1025)] uygulandı.

İzlemleri sırasında 7 olguda uzak metastaz, 11 olguda lokal nüks geliştiği tespit edildi. En sık uzak metastaz bölgeleri akciğer ve kemik idi. Uzak metastaz gelişene kadar geçen ortalama süre 36,0 (6-192), lokal nüks gelişene kadar geçen ortalama süre ise 66,0 aydı (6-110). İzlem süresinde PK'lı 2, FK'lı 2 olgu metastatik hastalık nedeniyle öldü. PK'lı olguların 5 ve 10 yıllık genel sağkalım (GS) oranları sırasıyla %99.1 ve %93.7 idi. FK'lı olguların 5 ve 10 yıllık GS oranı ise %90.9 ve %74.4 idi. PK'lı olguların ortalama hastalıksız sağkalım (HS) 274 ± 33 aydı (%95 GA; 209-339). FK'lı olgularda ise, ortalama HS 126 ± 18 aydı (%95 GA; 91-161). PK'lı olguların 5 ve 10 yıllık HS'leri sırasıyla %91,5 ve %80,5 idi. FK'lı olgularda 5 yıllık HS %67, 10 yıllık ise % 61,6 idi.

İyi diferansiye tiroid kanserli olgularımızda tümör boyutu, vasküler invazyon varlığı, cerrahi tedavi sonrası tiroglobulin düzeyi ve tanı yaşının HS için prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Kötü prognostik özellikler nedeniyle RAİ tedavisi

uygulanan hastaların iyi prognostik özelliklere sahip hastalarla benzer hastalıksız sağkalım süreleri göstermiştir. Bu bulgular RAI tedavisinin seçilmiş hasta grubunda etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: *İyi diferansiye tiroid kanseri, cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi, tiroksin supresyon tedavisi.*

ABSTRACT

Aksoy S., Prognostic Factors for well-differentiated thyroid carcinoma, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis of Medical Oncology, Ankara, 2010. We retrospectively evaluated the hospital charts of 161 adult patients with well-differentiated thyroid carcinoma treated between January 1990 and October 2005 at Hacettepe University Institute of Oncology, Department of Medical Oncology. Demographic and clinical findings along with patient-, tumor-, and treatment-related prognostic factors were analyzed.

Records of 130 patients (102 female, 28 male) with papillary carcinoma (PC) (80,7%) and 31 patients (23 female, 8 male) with follicular carcinoma (FC) (19,3%) were reviewed. Median age was 39,0 (range; 15-76) and 49.0 (range; 20-75) in patients with PC and FC, respectively.. Median follow-up was 44,0 months (range; 1–363 months). Most common types of surgery were near-total or total thyroidectomy (38,5%) and lobectomy or subtotal thyroidectomy (18,6%). Sixty-two patients (38,5%) underwent complementary surgery due to insufficient primary surgery. All patients were administered thyroxine suppression treatment. I-131 treatment was administered in a total of 107 patients [median dose 150 mCi (100-1025)]; with curative intent in 15 patients who had poor prognostic factors [median dosage 250 mCi (125-700)] and for thyroid ablation in 92 patients [median dosage 150 mCi (100-1025)].

During the follow-up period, 7 patients developed distant metastasis and 11 patients developed local recurrences. The most common sites of metastases were lung and bones. Median time for development of distant metastasis and local recurrence were 36,0 (range; 6-192) and 66,0 months (range; 6-110), respectively. Two patients with PC and 2 patients with FC died due to disease progression within the follow-up period. Five-year survival rate of the patients with PC and FC were 99.1% and 90.9%, respectively. Mean disease free survival (DFS) for patients with PC and FC were 274±33 months (95% CI; 209-339) and 126±18 months (95% CI; 91-161), respectively. Five-year and 10-year DFS rates were 91.5% and 80.5% in patients with PC and 67.1% and 61.6% in patients with FC, respectively.

In our study group, tumor size, vascular invasion, thyroglobulin levels after surgery and age at diagnosis were determined as prognostic factor for DFS. Disease free survival rates of the patients with poor prognostic factors who received I 131 therapy were similar compared to those with good prognostic factors not treated with I-131. These results indicate that I-131 is an effective treatment modality in selected patients.

Key words: *Differentiated thyroid carcinoma, surgery, radioactive iodine therapy, thyroxine suppressive therapy.*

KISALTMALAR

AGES	Age, Grade, Extent, Size
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMES	Age, Metastases, Extent, Size
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DTK	Diferansiye Tiroid Kanseri
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FTK	Foliküler Tiroid Kanseri
FK	Foliküler Kanser
GA	Güven Aralığı
GS	Genel sağkalım
HS	Hastalıksız sağkalım
I-131	İyot-131
MACIS	Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MIBI	Methoxyiso-butylisonitrile
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NCDB	National Cancer Data Base
NCI	National Cancer Institute
NCRP	National Council on Radiation Protection
NRC	Nuclear Regulatory Commission
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi

PK	Papiller Kanser
PTK	Papiller Tiroid Kanseri
RAİ	Radyoaktif İyot
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TG	Tiroglobulin
TI-201	Talyum 201
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TNM	Tumor, Lymph Nodes, Metastasis
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TVİT	Tüm Vücut İyot Taraması
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Etiyoloji	2
2.2. Genetik	5
2.3. Histopatoloji	6
2.3.1. Papiller Tiroid Kanseri	7
2.3.1.1. Makroskopik Görünüm	7
2.3.1.2. Mikroskopik Görünüm	7
2.3.1.3. Papiller Kanser Varyantları	8
2.3.2. Folliküler Kanser	8
2.3.2.1. Makroskopik Görünüm	8
2.3.2.2. Mikroskopik Görünüm	9
2.3.2.3. Minimal İnvazyon Gösteren Folliküler Kanser	9
2.3.2.4. Geniş İnvazyon Gösteren Folliküler Kanser	9
2.4. Klinik Bulgular	9
2.5. Tanı Yöntemleri	10
2.5.1. Radyolojik Görüntüleme:	10
2.5.2. Ultrasonografi (USG)	11
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	11
2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	12
2.5.5. Sintigrafi	12
2.5.6. Pozitron Emisyon Tomografisi	14
2.5.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)	15
2.5.8. Tümör belirleyicileri (Tiroglobulin)	15
2.6. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavisi	16
2.6.1. Cerrahi Tedavi	16
2.6.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi	18
2.6.2.1. RAİ Ablasyonu	18
2.6.2.2. RAİ Tedavisi	20
2.6.2.3. I-131 tedavisinin yan etkileri	21
2.6.3. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Supresyon Tedavisi	23
2.6.4. Eksternal Radyoterapi	24
2.6.5. Kemoterapi	24
2.7. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi ve Takip	26
2.8. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Uzak Metastazların Tedavisi	29

2.9. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler	30
2.9.1. EORTC	30
2.9.2. AMES ve DAMES	30
2.9.3. MACIS	31
2.9.4. AGES	32
2.9.5. TNM	32
3. OLGULAR ve YÖNTEM	35
3.1. Olgu Grubu	35
3.2. Olguların Değerlendirilmesi	36
3.3. Uygulanan Tedaviler	36
3.3.1. Cerrahi	36
3.3.2. Tiroksin Supresyon Tedavisi	36
3.3.3. Radyoaktif İyot Tedavisi	37
3.3.4. Diğer Tedavi Yöntemleri	37
3.4. Olguların Takibi	37
3.5. İstatistik Yöntem	38
4. BULGULAR	39
4.1. Olgu Özellikleri	39
4.2. Tümör Özellikleri	39
4.2.1. Etiyoloji	39
4.2.2. Histopatolojik Alt Grup	39
4.2.3. Tümör Boyutu	42
4.2.4. Evrelendirme Sistemi	42
4.2.5. Tanı Anında Metastatik Hastalık	42
4.3. Uygulanan Tedaviler	42
4.3.1. Cerrahi	42
4.3.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	43
4.3.3. Supresyon Tedavisi	45
4.3.4. Radyoterapi	45
4.3.5. İzlem Sırasında Cerrahi Tedavi	45
4.2.6. İzlem Sırasında Uzak Metastaz	45
4.2.7. İzlem Sırasında Lokal Nüksler	46
4.2.8. Olgularda İzlenen Diğer Malignansiler	46
4.4. Serum Tiroglobulin (TG) Düzeyleri	46
4.5. Tek Değişkenli Sağkalım Analizleri	47
4.5.1. Yaş ile Prognoz Arasındaki İlişki	51
4.5.2. Tümör Boyutu ile Prognoz Arasındaki İlişki	51
4.5.3. Kapsül İnvazyonu ile Prognoz Arasındaki İlişki	52
4.5.4. Vasküler invazyon ile Prognoz Arasındaki ilişki	52
4.5.4. Tanı Anındaki Metastaz ile Prognoz Arasındaki İlişki	56
4.5.5. Evre ile Prognoz Arasındaki İlişki	56
4.5.8. Prognoz ile Arasında Anlamlı İlişki Saptanmayan Değişkenler	57
4.6. Çok Değişkenli Sağkalım Analizi	57

5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	69
7.KAYNAKLAR	72

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Diferansiye Tiroid kanserlerinin sınıflamasında sık kullanılan Prognostik indeksler ve değişkenler	33
Tablo 2.2. Diferansiye Tiroid Kanserleri için TNM evreleme sistemi.....	34
Tablo 4.1. Olgu ve tümör özellikleri	40
Tablo 4.2. Olguların Tedavi Özellikleri	41
Tablo 4.3. Cerrahi Tedavi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar.....	44
Tablo 4.4. Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Görülen Yan Etkiler	44
Tablo 4.5. Cerrahi sonrası ve izlem sırasında ortanca serum tiroglobulin düzeyleri	47
Tablo 4.6. Olgularda Tespit Edilen Diğer Malignansiler	47
Tablo 4.7. Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli Hastalıksız Sağkalım Analizleri	58

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Tüm grubun genel sağkalım eğrisi	48
Şekil 4.2. Patolojik tanı ile genel sağkalım ilişkisi	49
Şekil 4.3. Tüm grubun hastalıksız sağkalım eğrisi	49
Şekil 4.4. Patolojik tanı ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkisi	50
Şekil 4.5. Tanı anındaki yaş ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	51
Şekil 4.6. Tümör boyutu ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki.....	52
Şekil. 4.8. Vasküler ivazyon ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki	55
Şekil 4.9. Primer cerrahi tedavi sonrası ortanca serum tiroglobulin değerine göre hastalıksız sağkalım ilişkisi.....	55
Şekil 4.10. Evre ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkisi	57

1. GİRİŞ

Tiroid kanserleri, endokrin organ kanserleri arasında en sık görülenidir. Folliküler hücre kaynaklı tiroid kanserleri, diferansiye (papiller ve folliküler) ve indiferansiye (anaplastik) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Medüller tiroid kanserleri ise nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişir. Tiroid kanserlerinin %90'ını diferansiye 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. Diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan papiller ve folliküler tip oldukça iyi prognoza sahip olmasına rağmen medüller ve anaplastik tiroid kanserlerinde prognoz oldukça kötüdür. On yıllık yaşam şansı papiller tipte %93, folliküler tipte %85'dir [1].

Bu çalışmada 1990 - 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde iyi diferansiye tiroid kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen erişkin olgulara ait hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. İyi diferansiye tiroid kanseri olgularında;

1. Demografik ve klinik özellikleri,
2. Uygulanan tedaviler,
3. Olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırılmıştır.
4. Yaşam analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezinden köken alan kanserler en sık görülen endokrin tümörler olup, yaşam boyu tiroid kanserine yakalanma riski %1'dir (kadınlar için %0,65 erkekler için ise %0,25). Bu risk kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha yüksektir. Tiroid kanserleri her yaşta görülebilmelerine karşın insidansı kadınlarda 40, erkeklerde ise 60 yaş civarında pik yapar [2]. Amerika National Cancer Data Base (NCDB)'den alınan bilgilere göre 1985-1995 yılları arasında tedavi edilen 53,856 tiroid kanserli hastanın histopatolojik dağılımları; %80 papiller kanser, %11 folliküler kanser, %3 Hürthle hücreli kanser, %4 medüller kanser ve %2 anaplastik kanserlerdir [1].

İlginç olarak tiroid kanserleri kadınlarda daha sık görülmesine rağmen mortalite hızı erkeklerde daha yüksektir. Tanı anında erkeklerin daha ileri yaşta olmaları veya kadınların daha sık sağlık kontrollerine gitmeleri nedeniyle, daha erken dönemde tanı konulabilmesi bunun nedeni olabilir [2, 3]. Tiroid kanseri insidansı 1972 ve 1992 yılları arasında yaklaşık olarak %28 artmıştır, ancak mortalite oranı %23 azalmıştır [2]. Bu istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin nedenleri tam olarak bilinmemesine karşın; radyasyona bağlı tiroid kanseri insidansının artması bir neden olabilir [4]. Bu duruma hastaların bilinçlenmesi, tanı araçlarının, özellikle ultrasonografi (USG) ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TİİAB) rutin kullanıma girmelerinin katkısı da olabilir. Buna karşın iyi diferansiye tiroid kanserlerinin mortalite oranındaki düşme ise etkin tedavi seçeneklerinin kullanılabilir olması ve hastalara daha erken evrelerde tanı konulması ile ilişkili olabilir [5].

2.1. Etiyoloji

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK)'nin büyük çoğunluğunda herhangi bir etiyolojik faktör bulmak mümkün olmayabilir. Genetik faktörler etkili olmakla

birlikte (Cowden hastalığı, Gardner sendromu, multiple endokrin neoplazileri [MEN]), herhangi bir sorumlu gen henüz tanımlanamamıştır.

Baş boyun bölgesine alınan radyasyon, iyi diferansiye tiroid kanserleri (papiller ve folliküler) gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Tiroid bezi özellikle çocukluk döneminde, iyonize radyasyonun karsinogenik etkisine karşı çok hassastır. Winship ve Rosvoll tiroid kanserli çocukların %76'sının timik hiperplazi, adenoid vejetasyon, skalp hemanjiomları gibi nedenlerle daha önceden radyasyon aldıklarını göstermişlerdir [6]. Çocukluk çağında tiroid bezi diğer organlara göre kanser geliştirme açısından en yüksek riske sahiptir. Ron ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tiroid bezi, 0.10 Gy ile karsinogenik etki arasında ilişki kurulan tek organdır [4].

Baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastaların %40-80'inde 10 yıllık takipte sonunda tiroid kanseri geliştiği saptanmıştır. Tiroid bölgesine radyasyon alan 5 yaşın altındaki bir çocukta, tiroid kanseri gelişme riski daha büyük çocuklara göre 5 kat, erişkinlere göre ise 8 kat arttığı rapor edilmiştir [7]. Radyasyonun ülkemizdeki tiroid kanseri oluşumuna katkısı net olarak bilinmemekle birlikte, 1940'lı yıllarda hiperplazik timus, tonsil, adenoid veya akne vulgarisin tedavisini takiben geliştiği bilinmektedir. Ülkemizde ise bu endikasyonlarla nadir olarak radyoterapi uygulanmıştır. Radyasyona bağlı tiroid kanseri gelişme riski; bayanlarda, Yahudi toplumunda ve ailesinde tiroid kanserleri öyküsü olanlarda daha yüksektir [8]. Bu bulgular genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Radyasyon sonrası ilk 5 yıl içinde yeni nodül gelişme oranı yılda %2,5'dir. En yüksek insidansa radyasyon sonrası ilk 30 yıl içerisinde ulaşılır ve 40 yıl süresince bu oran yüksek kalır [4, 9].

Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda eksternal gama radyasyonun I-131'e göre tiroid kanseri geliştirme açısından daha etkili olduğu belirtilmektedir [10]. Ancak bu çalışmaların çoğu tiroid kanseri geliştirme açısından daha düşük riski olan erişkinlerde yapılmıştır [11].

Benign ya da malign tiroid hastalıklarının, I-123 daha önemlisi I-131 taraması sonrasında arttığına dair kanıtlar yetersizdir. 1986'da meydana gelen Chernobyl Nükleer Reaktör faciasına maruz kalan çocuklarda, agresif tipte papiller kanser insidansında artış dikkat çekmiştir. İyot ve diğer kısa ışıma süresine sahip olan radyo-iyotlarda özellikle 10 yaş altındaki maruziyetlerde tiroid kanserleri gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [12]. Radyasyona bağlı gelişen tiroid papiller kanserleri histolojik olarak daha agresif ve yüksek nüks oranlarına sahip olmalarına karşın spontan gelişen tümörlere göre sağkalım açısından belirgin bir fark gösterilememiştir [13, 14].

İyot yetersizliği ve buna bağlı olarak endemik guatrın yaygın olduğu İsviçre ve Paraguay'da iyodinizasyon programları sonrasında folliküler ve anaplastik kanser insidansı azalmış ancak papiller kanserleri insidansı artmıştır. Buna karşılık iyot fazlalığı ile DTK arasındaki ilişkisi Norveç, Hawaii ve Kuzey İtalya'da yapılan araştırmalarda net olarak ortaya konmuştur. Diyetle alınan iyot miktarındaki artış, papiller tipte tiroid kanserleri ve tiroidit insidansını artırmaktadır [15].

DTK riskini artıran diğer çevresel faktörler ise heksaklorobenzen ve tetraklorodibenzo-p-dioksin ile oluşan çevre kirliliği ve volkanik bölgede yaşamaktır [16].

Papiller tiroid kanserli (PTK) hastaların tümörlerinin histopatolojik değerlendirmelerinde çeşitli derecelerde lenfositik infiltrasyon bulunması sık

karşılaşılan bir durumdur. Hashimoto tiroiditi ve PTK birlikteliğinden yola çıkarak; bazı yazarlar Hashimoto tiroiditinin premalign bir lezyon olduğunu savunarak bu hastalara total tiroidektomi önermişlerdir. Hashimoto tiroiditinin benign bir durum olduğunu ve yaşam boyu tiroid hormon replasmanı tedavisinin yeterli olduğunu belirten yazarlar da vardır. Hatta Hashimoto tiroiditinin PTK'ya değil, PTK'nın tiroidite neden olduğunu savunan yazarlar da vardır [17].

Graves Hastalığı ile PTK arasında ilişki olduğunu belirten araştırmalar olmasına rağmen bazı araştırmacılar ise Graves Hastalığının PTK için koruyucu bir faktör olduğunu öne sürmektedir. Düren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 185 Graves hastasının 13 (%7)'ünde PTK saptanmıştır [17].

2.2. Genetik

RET proto-onkogenini (10q11.22) kapsayan ve transmembran reseptör tirozin kinaz molekülünü aktive eden düzenlemeler radyasyona bağlı gelişen tiroid kanserleri yaygındır. Chernobyl kazasından sonra görülen pediatrik tiroid kanserlerinin %60'ından fazlasında bu mutasyon gösterilmiştir. RAS mutasyonu pediatrik tiroid kanserlerinde minör bir rol oynamaktadır. RET geninin germline düzeydeki nokta mutasyonu MEN 2A sendromlu hastaların %85'ten fazlasında kodon 634'te yer alır. MEN 2B sendromlu hastalardaki mutasyonların %95'e yakını Met918 -->Thr içerir. Genetik taramalarla herediter meduller tiroid kanserleri vakalarının %95'i saptanabilir.

Çeşitli tiroid neoplazmlarında karsinogenez ilişkili olabilecek çok sayıda moleküler değişim saptanmıştır. Ancak geniş ölçekli genetik taramalar yeni birçok bilgi ortaya koymuş olsalar da karsinogenezi açıklayacak net moleküler bir model oluşturulamamıştır. Genel olarak kabul edilen karsinogenetik süreç farklı birçok

basamaktan oluşur, deneysel bilgiler tek bir onkojenik mutasyonun malign transformasyona neden olamayacağını göstermektedir [18].

Elde olan kanıtlar, benign bir lezyonun nasıl malign bir lezyona dönüştüğünü, malign bir lezyonun ise nasıl invaziv bir potansiyel kazandığını açıklayacak kadar yeterli değildir. Daha önce bahsedildiği gibi tiroid tümör karsinogenezi iyonize radyasyon, diyet, genetik ve epigenetik olayların etkileşimi sonucunda gelişir. Folliküler tiroid kanserleri (FTK) ve PTK gelişiminde çeşitli moleküler yollar tanımlanmıştır. Diyetteki iyot eksikliği, ras ve diğer onkogenlerdeki aktivasyon ve p16 or Pax-8 gibi tümör supresör genlerin inaktivasyonu sonucunda FTK gelişebilir. Diğer taraftan iyonize radyasyon ile kesin olarak ilişkisi olan birçok membran RTKs (ret, trk, met)'ın genetik rearanjmanları (rearrangements) PTK gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca ras/MEK/MAP Kinase yollarının tiroid karsinogenezinde asıl mekanizma, FVPTC ve BRAF mutasyonların da bu gelişimden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak ek diğer yollar ölümsüzlük (immortalization) (telomeraz aktivasyonu) ve apoptosis (bcl2, fas-ligand), tümör supresör genleri (p53), doku invazyonunda ilişkili olan genler E-cadherin, CD44 tümörün klinik davranışı ve tümörün dediferansiasyonu, metastatik hastalık gelişimi ile ilişkili olabilir [18].

2.3. Histopatoloji

Tiroidin malign tümörleri histopatolojik özelliklerine ve klinik davranışlarına göre 6 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; PTK, FTK, hurthle hücreli tiroid kanseri, meduller tiroid kanseri, anaplastik tiroid kanseri ve tiroidin diğer tümörleridir (lenfoma, sarkomlar vb.). Tiroid bezinin folliküler hücrelerinden köken alan papiller, papiller-folliküler, saf folliküler ve hurthle hücreli kanserleri diferansiye tiroid kanseri (DTK) olarak adlandırılmaktadır.

2.3.1. Papiller Tiroid Kanseri

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre "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 diferansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür". Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler ya da kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir [19].

2.3.1.1. Makroskopik Görünüm

Papiller kanserler tipik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdır. Beyaz-kahverengi renklerde olup papiller yapılardan dolayı granüler görünümdedirler. Kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyondan dolayı kumlu görünümde olabilir. Hastalığın birden fazla odakta (multifokal) olması sıktır (~%65). Başlangıçta multifokal lezyonlar intraglandüler metastaz olarak düşünülmüş olsa da yapılan moleküler analizlerin sonucunda bu odakların birbirinden bağımsız tümörler olduğu izlenimini vermiştir. Daha az sıklıkla tümörler düzgün şekilde çevrelenmiş, hatta kapsüllü olabilirler.

2.3.1.2. Mikroskopik Görünüm

Gerçek papilla tek ya da çok sıralı küboidal veya alçak kolumnar epitel ile döşeli santral, fibrovasküler saptan oluşur. Papiller yapılar kompleks dallanmalar şeklindedir. Geniş ve içinde makrofajların, adipoz hücrelerin, küçük neoplastik foliküllerin oluşturduğu fibroelüler, ödematöz veya hiyalinize doku bulunan papiller yapılar da görülebilir [20]. Psammom cisimcikleri yapraksı, kalsifiye yapılardır ve olguların yaklaşık %50'sinde görülür. Bu cisimcikler papiller yapıların uç

kısımlarında, fibröz stromada veya tümör hücreleri aralarında bulunabilirler. Pratikte tiroid dokusunda görüldüğünde papiller karsinom için patognomoniktir [21].

Hücrelerin çekirdeği tipik olarak geniş, oval ve buzlu cam görünümünde olup membranı belirgindir. Çekirdekçiği küçük belirgindir ve periferik yerleşimlidir. Berrak çekirdekte marginal çekirdekçik çizgi roman karakteri olan *Orphan Annie gözü* olarak adlandırılan görünüme sebep olur [22].

2.3.1.3. Papiller Kanser Varyantları

Papiller kanserinin birçok (~15) varyantı tanımlanmasına rağmen sadece bazılarının prognostik açıdan önemli olduğu anlaşılmıştır.

Kapsüllü ve papiller mikrokarsinom varyantlarının prognozu klasik papiller kanserden daha iyidir. Uzun hücreli (tall cell), Hürtle (oksifilik) hücreli, trabeküler varyantlı tümörlerin prognozu ise klasik papiller kanserden daha kötüdür [17].

2.3.2. Folliküler Kanser

Folliküler kanserleri, follikül yapıları oluşturan hücreler ya da mikrofollikül yapıları içeren kordon veya geniş adalar şeklinde yerleşmiş hücrelerin oluşturduğu ve papiller kanserin karakteristik özelliklerinin olmadığı malign epitelyal tümörlerdir.

2.3.2.1. Makroskopik Görünüm

Folliküler adenom ile minimal invazyon gösteren folliküler kanseri makroskopik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Tümör boyutları 1 cm'den küçük olabileceği gibi 10 cm'den büyük de olabilir. Folliküler kanser genel olarak kapsülle çevrili, solid, beyaz-açık kahve renkli olabilir. Kanama, kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler de görülebilir. Geniş invazyon gösteren folliküler kanserli olgularda tümör etrafını çevreleyen kapsül her zaman bulunmaz.

2.3.2.2. Mikroskopik Görünüm

Mikroskopik görünümde tümör, birbirine çok yakın folliküler yapıların oluşturduğu trabeküler veya solid şeritler şeklindedir. Hücreler küboidal veya alçak kolumnar tiptedir ve koyu veya soluk boyanan, çekirdekçikleri belirsiz yuvarlak çekirdek yapısı bulunur. Genellikle mitoz görülmez. Sitoplazma eosinofilik, oksifilik veya berrak görünümde olabilir.

Folliküler kanser ‘‘minimal invazyon gösteren’’ veya ‘‘geniş invazyon gösteren’’ olmak üzere iki kategoride incelenir.

2.3.2.3. Minimal İnvazyon Gösteren Folliküler Kanser

Maksroskopik olarak tümör kapsülle çevrilidir. Sıklıkla bu kapsül adenomları çevreleyen kapsülden daha kalındır. Kapsüler veya vasküler invazyon genellikle sadece histolojik incelemede görülür. Lokal nüks ve uzak metastaz nadirdir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup, prognozu iyidir.

2.3.2.4. Geniş İnvazyon Gösteren Folliküler Kanser

Bu tip tümörlerde yaygın damar ve/veya çevre tiroid dokusu infiltrasyonu görülür. Sık olarak kapsülle çevrili değil ve düzensiz yapıdadırlar. Lokal nüks ve uzak metastaz kapsüllü tipte (minimal invaziv) karşılaştırıldığında çok daha sıktır. Klinik seyri daha agresif olup uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 civarındadır.

2.4. Klinik Bulgular

Genel olarak iyi diferansiye tiroid kanserleri uzun süre belirti vermezler. Hastalar genellikle soliter tiroid nodülünün neden olduğu boyunda ağrısız şişlik yakınması ile başvurumaktadırlar. Solunum yolu obstrüksiyonu, ses kısıklığı, disfaji gibi lokal semptomlar tiroid kanseri vakalarının ancak %5’inde görülebilir.

Ancak malignansiye değerlendirmek çok zordur, çünkü benign nodüller çok sık olmasına karşın tiroid kanserleri oldukça nadirdir. Bunun da ötesinde hem benign hem de malign tiroid nodülleri genellikle asemptomatiktir. Yaklaşık olarak malign tiroid nodüllerinin yarısı rutin fizik muayene sırasında tespit edilir. Dolayısı ile diğer yarısı hastalar tarafından tespit edilmektedir [23]. Üzücü olarak diferansiye tiroid kanserlerinin tipik yavaş seyiri, tanının geç konmasına ve hastalığın daha ileri evrelerde tespit edilmesine neden olur [3].

2.5. Tanı Yöntemleri

Tiroid ultrasonografisi palpe edilemeyen nodüllerin saptanmasında, bazen de nodülün benign malign ayırımında yardımcıdır. Tiroid bezinin görüntüleme çalışmalarında, tiroid kanseri metastazlarının tanı ve tedavisinde en sık olarak I-131 sintigrafisi kullanılmaktadır. Tiroid nodülleri sintigrafide iyodu konsantre etme yeteneklerine göre ‘sıcak, soğuk ve ılık’ olmak üzere üç gruba ayrılır. Çocuklarda tiroid nodülü görülme sıklığı %0.2-1.2 olarak bildirilmiştir. Hung ve arkadaşlarının çalışmasında çocuklardaki hipoaktif nodül oranı %77.4, hipoaktif nodllerdeki kanserleri oranı ise %25.5 olarak bulunmuştur. Soğuk nodüller çoğunlukla malign olmakla beraber sıcak ve ılık nodüller de malign olma potansiyeline sahiptir [24].

2.5.1. Radyolojik Görüntüleme:

Tiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanılan radyolojik tetkiklerin başında ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Sınırlı olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG)’de kullanılmaktadır.

Radyolojik görüntülemeler ile anatomik bilgi, sintigrafik yöntemlerle tiroidin fizyolojisi hakkında bilgi edinilebilir. Bu iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde tiroid patolojisi hakkında daha güvenilir değerlendirmeler yapılabilir.

Tiroid hastalıklarında bir diğer radyolojik görüntüleme yöntemi ise lateral ve ön arka akciğer grafisidir. Bu filmde tiroid glandı lojuna uyan bölgede kalsifikasyon, trakea deviasyonu, retrosternal yerleşimli tiroid patolojilerinde bu bölgede yoğunluk artışı gözlenebilecek bulgulardır.

2.5.2. Ultrasonografi (USG)

USG non-invaziv, uygulaması kolay, ucuz bir görüntüleme yöntemidir. USG kistik ve solid yapıların ayırımında kullanılan çok etkin bir görüntüleme yöntemidir. Diferansiye tiroid kanserlerinde nodüller USG’de genelde hipoekojen, konturları ve periferik halosu düzensiz olarak gözlenir. Mikrokalsifikasyon %80-90 mevcut olup sıklıkla solid yapılarda izlenir ve çevre dokulara invazyon tespit edilir. Folliküler tiroid kanserlerinde çevre dokulara invazyona papiller kanserlerinden daha sık rastlanır ve nodüllerin %60’ı izoekoiktir. USG ile servikal lenfadenopatiler tespit edilebilir. PTK’larında servikal lenfadenopatilere folliküler kanserlerinden daha sık rastlanır [17].

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid bezinin değerlendirilmesinde primer radyolojik görüntüleme yöntemi USG’dir. Ancak bazı durumlarda BT ve MRG de kullanılır. Tiroid kanlanması oldukça iyi olan bir dokudur. Ayrıca parankiminde fazla miktarda iyot olması nedeniyle BT değerlendirmelerinde tiroid dokusu hiperdens olarak izlenir. Kontrastlı yapılan tetkiklerde de tiroid çevre dokulardan daha hiperdens olarak izlenir. Tiroid içi lezyonlar ise hipodens görülür. İyot içeren kontrast maddeler postoperatif RAI tedavisini etkileyeceğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır.

Diferansiye tiroid kanserinde BT, mediastinal, servikal lenfadenopati tespitinde, lezyonun çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde trakea ve

servikal vasküler yapılar gibi çevre organlara bası, evreleme ve retrosternal gibi anatomik olarak farklı yerleşmiş lezyonların tespitinde kullanılır. Malign lezyonlar düzensiz konturlu, homojen değildir. Papiller kanserlerde ise tümör dokusunda kalsifikasyonlar tespit edilebilir [25].

2.5.4. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin DTK'larda kullanım endikasyonları BT ile aynıdır. MRG'de ne T1 ne de T2 ağırlıklı kesitlerde tiroid kanserlerine spesifik bir görüntü elde edilemez. MRG daha çok diğer radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle malign olarak değerlendirilen hastalarda lezyonun komşu dokularla ilişkisini göstermede kullanılır. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığı için daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikleri ve olası RAI kullanımını etkilemez [17].

2.5.5. Sintigrafi

Genel olarak tüm tiroid hastalıklarında sintigrafik tetkikler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Sintigrafik tetkikler, lezyonun anatomik yerleşiminin yanı sıra fizyolojisi hakkında da bilgi verir.

Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan yöntem hastaya verilen radyonüklidlerden yayılan ışınların gama kamera tarafından algılanıp şekilsel hale dönüştürülmesidir. Teknik olarak ucuz ve kolaydır. Ancak kullanılan maddelerin radyasyon yayması ve radyoaktif ışıma maruz kalmaları nedeniyle kullanımlarında bazı kurallara uyulması gerekir.

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m pertechnetate, I-123 ve I-131'dir. Bu üç maddeden yarılanma ömrü en kısa olan I-123'dür. I-131 ise uzun yarı ömrü ve fazla radyasyon yayma özelliğinden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Tc-99m ise yarı ömrünün

kısalığı, az radyasyon yayması ve ucuz oluşu nedeni ile günümüzde en yaygın kullanılan tiroid radyofarmasötik ajandır. Yarı ömrü 6 saat olup hastaya yüksek dozda verilebilmesi nedeni ile injeksiyondan 20 dakika sonra tiroid sintigrafisi çekilebilir.

I-131 diğer iki radyofarmasötikten farklı olarak tedavi amaçlı da kullanılabilmektedir. Özellikle iyi diferansiye tiroid kanseri metastazlarının tespitinde ve tedavisinde kullanılır.

Tiroid sintigrafisinde sıklıkla kullanılan bu üç ajan dışında özellikle tiroid kanserlerinin ve metastazlarının araştırılmasında Talyum 201 (TI-201) kullanılmaktadır. TI-201 malign tiroid nodüllerinde daha fazla tutulur. I-131 ile yapılan sintigrafide tespit edilemeyen tiroid kanserleri TI-201 ile tespit edilebilir [26, 27].

Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) da tiroid kanseri metastazlarının tanısında kullanılan bir radyonüklittir. Bunların dışında özellikle indifferansiye tiroid kanserlerinin tespitinde lezyonda tutulum gösteren Ga-67 ve Tc (V) DMSA da kullanılmaktadır [28].

Sintigrafide nodüler yapılar genelde 8 milimetrenin üstünde ise tespit edilebilmektedir. Tiroidin sintigrafik tetkikinde yorum bezdeki tutulum oranına göre yapılır; nodüler yapılar sintigrafiye göre soğuk (hipoaktif), sıcak (hiperaktif) veya ılık (normoaktif) olarak değerlendirilir.

Soğuk nodüllerde radyoaktif ajanla işaretli iyodun transport ve organifikasyonu bozuktur. Bu nedenle lezyon bölgesinde birikim çevre tiroid dokusundan daha azdır. Sintigrafide tiroid nodüllerinin %85'i soğuk olup bu lezyonların %10-25'inde kanser gelişme riski vardır. Sıcak nodüllerden kanser

gelişme riski ise %1 olup tüm nodüllerin de %5'i sıcak nodüllerdir [29]. Multinodüler guatrlerde malignansi oranı %1-5 civarındadır. Bu tür hastalarda dominant soğuk nodül tespit edilmesi durumunda sitopatolojik korelasyon mutlaka USG eşliğinde yapılmalıdır.

2.5.6. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde, benign adenomlar, inflamatuvar lezyonlar ve normal tiroid dokusunun artmış FDG tutulumu gösterme olasılığı nedeniyle preoperatif dönemde önerilmemektedir [30]. Almanya'da, 220 diferansiye tiroid kanserli hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada, seçilmemiş hasta grubunda FDG-PET'in metastaz saptanmasındaki duyarlılığı %75 iken, sadece I-131 sintigrafisi negatif olan hasta grubunda bu oran %85'e yükselmektedir. Bu çalışmanın sonucunda tiroglobulin seviyesi yüksek ve I-131 sintigrafisi negatif olan DTK'lı hastalarda FDG-PET'in diğer görüntüleme yöntemlerinden (BT, MR, I-131, Tl-201, Tc-99m, Tc-99m-MIBI sintigrafileri gibi) daha üstün olduğudur. Metastaz veya lokal nüks şüphesi olan diferansiye tiroid kanserli hastaların bazılarında I-131 tutulumu olmasına rağmen patolojik FDG tutulumu saptanmazken bazılarında da tam tersi ortaya çıkmaktadır. FDG ve I-131 tutulumu arasında görülen ve 'flip flop (şip-şop) fenomen' olarak adlandırılan bu ters ilişkiye hastaların %31-74'ünde rastlanmaktadır. Bu fenomen, iyi diferansiye tümörlerin I-131 tutma kapasitelerine rağmen FDG tutulumu göstermemesi, tümör dokusundaki dediferansiasyonla birlikte FDG tutulumunun artması ve iyot tutma yeteneğinin kayboluşu ile açıklanmaktadır [31]. Kötü diferansiye tümörlerde glukoz taşıyıcı genlerdeki (özellikle GLUT1) artışa bağlı glukoz metabolizmasının arttığı buna karşılık radyoaktif iyod tutulumunun azaldığı

kabul edilen görüştür [32]. Tümör dokusundaki FDG tutulum mekanizmalarının TSH ile ilişkisinin normal tiroid dokusundan farklılık gösterebileceği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş ise de son dönemde yapılan bazı çalışmalar TSH seviyesi yüksek tiroid kanserli hasta grubunda FDG-PET'in doğruluğunun daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır [33].

2.5.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Tiroidin nodüler hastalıklarının tanısında ve cerrahi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Biyopsiyi yapanın ve değerlendiren sitopatoloğun bu konudaki deneyimi sonucu etkileyen önemli faktörlerdir. Benign lezyonlar için yalancı negatiflik oranı %6, malign lezyonlar içinse %4 olarak saptanmıştır. Gerek benign gerekse malign lezyonlar açısından tanısal doğruluk oranı %95'tir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin komplikasyonu yok denecek kadar azdır. Çocuklarda kooperasyon ve sedasyon güçlüğü, boyunun daha küçük olması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi erişkinlere göre daha zordur. Bu nedenle küçük çocuklarda servikal lenf nodu biyopsisi veya açık biyopsi önerilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu benign, malign, şüpheli veya yetersiz olarak tanımlanabilir [17].

2.5.8. Tümör belirleyicileri (Tiroglobulin)

Tiroglobulin (TG) tiroid bezinde folliküler hücrelerden salınan bir proteindir. Serum TG diferansiye tiroid kanserleri için spesifik ve sensitif bir belirleyicidir. Sağlıklı erişkinde immünolojik yöntemlerle saptanabilir, ancak normal serum düzeyi 30 ng/ml ve altındadır. Tiroid bezinde büyüme ile giden hastalıklar ve tiroid hiperaktivitesinde kan düzeyi 10-1000 kat ve hatta daha fazla artabilir. Bu nedenle benign-malign hastalık ayırıcı tanısında kullanılmaz. Ancak diferansiye tiroid kanseri

metastazlarında TG üretimi olması nedeniyle total tiroidektomi sonrası serumda TG tespit edilmesi lokal rekürrens veya uzak metastaz göstergesidir. Diferansiye tiroid kanserleri TG miktarı tümör diferansiyasyonu ve metastaz bölgesiyle değişiklik gösterir; TG sentezi iyi diferansiye tümörlerde kötü diferansiye tümörlerden daha fazladır. Kemik ve akciğer metastazlarında lenf nodu metastazlarından daha fazladır. TG sekresyonu tirotropin hormonunun kontrolü altındadır. Supresif doz tiroid hormon tedavisi alan hastalarda TG seviyeleri düşer. TG ölçümünün tiroksin tedavisinin kesilmesinden sonra, belirgin hipotiroidi olduğu dönemde yapılması sensitivitesini artırır. TG düzeyinin metastazları göstermedeki sensitivitesi %88, spesifitesi ise %92'dir [17].

2.6. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavisi

2.6.1. Cerrahi Tedavi

DTK kuşkusu olan ya da DTK tanısı konan vakalarda ilk başvurulacak tedavi şekli cerrahi girişimdir. Cerrahi girişimden önce TİİAB sonucu, lenfadenopati varlığı ve ultrasonografik olarak ölçülmüş tümör çapı gözden geçirilmelidir. DTK'nın cerrahi tedavisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır. Total tiroidektomide her iki lob ve isthmus çıkartılır. Totale yakın tiroidektomide ise her iki lob ve isthmus çıkarılarak karşı lobun posterolateral kısmında %10'luk (<3 gr) bir kısım bırakılır. Lenf metastazı olan vakalarda metastaz bölgesine modifiye radikal boyun disseksiyonu uygulanır. Bu tedavi şekillerinin amaçları, nüks oranının azaltılması, hastaların RAİ ablasyonunun kolaylaştırılması ve TG ile takibin sağlanmasıdır. Tiroidektomiden sonra fazla miktarda rezidü dokunun kalması RAİ ablasyonunu güçleştirmektedir [34]. Ayrıca bu tedaviler, %30-80 oranında rastlanan multifokal mikroskopik tiroid kanserleri ve daha sonra dediferansiyasyon sonucu

oluşabilecek anaplastik kanserleri ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır. Unifokal, tiroid içinde olan ve klinik olarak lenf metastazı tespit edilmeyen 1.5 cm'den küçük papiller (okült, minimal veya mikrokarsinom) ve minimal invazyonlu folliküler kanserlerinin nüks oranı total tiroidektomi uygulanmış olanlardan istatistiki olarak farklı bulunmadığından bu hastalarda ipsilateral lobektomi ve istmektomi yeterli olmaktadır [3]. Multifokal veya lenf metastazı olan okült PTK'larda total tiroidektomi uygulanır. Nadir olarak özellikle minimal invazyonlu folliküler kanserlerinde uzak metastaz görüldüğünden akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi ile uzak metastazlar araştırılır. Metastaz tespiti durumunda total tiroidektomi uygulanır. TİİAB ile benign olduğu belirlenen, fakat klinik olarak kanserleri kuşkusu olan hastalarda cerrahi tedavi olarak lobektomi ve istmektomi uygulanır. TİİAB sonucu şüpheli gelen vakalarda cerrahi girişimin genişliği, frozen inceleme sonucu ile yönlendirilir. Cerrahi sırasında uygulanan frozen incelemenin kesin güvenilir bir yöntem olmadığını unutmamak gerekir. Frozen inceleme ile benign bulunan ya da yorumlanamayan folliküler ve Hürthle hücre neoplazmi düşündüren vakalarda lobektomi, kanserleri düşündüren vakalarda ise total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır. Hürthle hücreli kanserlerde lenf nodu metastazı yaygın olması nedeni ile bu vakalarda total tiroidektomiye ek olarak bölgesel lenf bezleri de çıkarılır. Frozen inceleme sonucunda net yorum yapılamayarak lobektomi uygulanmış hastalara, daha sonra elde edilen patolojik sonuç kanseri gösterirse, tiroidektomiden 2-3 gün veya 6 hafta sonra total tiroidektomi uygulanır. Akciğer, kemik veya başka organlarda tespit edilen uzak metastazlarda tedavi yine cerrahi rezeksiyondur. Bu tedavinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Tiroid kanserlerinin cerrahi tedavisinde cerrahi

eksizyonun genişliğine paralel olarak morbidite artışı izlenir. En sık görülen komplikasyonlar, hipoparatiroidi ve rekürren larengeal sinir zedelenmesidir.

2.6.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi

Okült papiller ve minimal invazyon gösteren folliküler tiroid kanserleri dışında total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmış olan hastaların çoğuna prognostik özellikleri göz önünde bulunarak RAİ tedavisi uygulanır. RAİ tedavisi, DTK'nın lokal, bölgesel ve uzak metastazların tedavisinde önemli rolü olan bir tedavi şeklidir. Yapılan çalışmalarda, RAİ ile tedavi edilen hastalardaki nüks oranı ve kansere bağlı ölüm ihtimalinin, yalnız supresyon tedavisi veya supresyon ile radyoterapinin birlikte uygulandığı hastalardan çok daha iyi olduğu ve yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir [3].

I-131, β ve γ ışını içeren bir radyonükliddir. β ışını follikül hücrelerini ortadan kaldırarak tedavide, γ ışını ise sintigrafik görüntülemeye kullanılır. Böylece, tedavi amacı ile verilen I-131'in vücuttaki tutulum yerleri, yani metastazlar γ ışınından yararlanarak kolaylıkla görüntülenebilmektedir. I-131 tedavisi ikiye ayrılır: *RAİ ablasyonu* ve *RAİ tedavisi*. *RAİ ablasyonu*, total tiroidektomiden sonra normal artık tiroid dokusu'nun, *RAİ tedavisi* ise bilinen tiroid kanseri odağının veya metastazlarının ortadan kaldırılması işlemine denilmektedir.

2.6.2.1. RAİ Ablasyonu

RAİ ablasyon tedavisinin amacı; artık tiroid dokusunun ortadan kaldırılmasıdır. Bu tedavinin sonucu olarak multifokal, multisentrik ve rezidüel mikroskopik hastalığı ortadan kaldırmaktadır. Rezidüel tiroid dokusu I-131'i diferansiye tiroid kanserinden daha yoğun tutmaktadır. Ablasyon mevcut olan metastazların görüntülenmesine de olanak sağlamaktadır. En önemlisi ablasyon,

endojen olarak artık tiroid dokusu tarafından salgılanan TG'i ortadan kaldırarak hastaların TG ile takibini kolaylaştırmaktadır.

Ablasyon tedavisi düşük ve yüksek doz olarak iki şekilde verilebilir. Her iki dozun da avantajları ve çekinceleri mevcuttur. Düşük doz 30 miliCurie (mCi)'ye kadar olan dozlardır. Düşük dozlar verilen hastalar Nuclear Regulatory Commission'a göre ayaktan takip edilebilmektedir. Yüksek doz 80-150 mCi olarak verilir ve hastalar hasta yakınlarına verilen radyasyon dozu nedeni ile yatarak takip edilir. Düşük doz verilen hastalarda çok defa yetersiz ablasyon nedeni ile ablasyon dozu tekrarlanmaktadır. Bu durum hastaların uzun süreli gereksiz hipotiroidi periodlarına sokulmasına neden olmaktadır. Yüksek doz verilen hastalarda ablasyon daha kısa zamanda oluştuğundan daha az hipotiroidi periodu oluşmaktadır. Bir çalışmada, düşük dozlardaki ablasyon oranı %81 iken yüksek dozlarda %84 olarak bulunmuştur [35]. Diğer bir çalışmada ise düşük dozlardaki ablasyon oranının %77 olarak saptanmıştır [36]. Mazzaferri ve arkadaşları tiroidektomiden sonra I-131 tedavisi ile sadece supresyon ve supresyon artı eksternal radyoterapiyi karşılaştırmışlar, I-131 tedavisinin nüks ve kanserden ölüm riskini yarıyarıya azalttığını göstermişlerdir [3]. Buna karşın bazı araştırmacılar, düşük risk grubu (tümör çapı <5 cm, uzak metastazı olmayan, erkeklerde <41yaş, kadınlarda <51 yaş, tiroid içi papiller kanserleri ve minimal kapsül invazyonlu folliküler kanserleri) olan hastalarda yaşam süresini uzatmadığı düşüncesi ile tiroidektomiden sonra I-131 tedavisi ve supresyon tedavisi uygulamamaktadırlar [37]. Ancak, genel olarak birçok araştırmacı Mazzaferri ve arkadaşları gibi düşünmekte ve tiroidektomiden sonra I-131 ablasyonu ve tedavisi uygulamaktadırlar.

2.6.2.2. RAİ Tedavisi

Bu tedavi, inoperabl tiroid kanserlerinde, tiroidektomiden sonra artık tiroid kanserlerinde, lenf ve uzak metastazlarda, tiroid kapsülü invazyonlarında ve nüks tiroid kanserlerinde endikedir.

RAİ tedavisinde, ölçümlene dozimetrik yöntem ve standart sabit doz yöntemi olmak üzere iki yaklaşım mevcuttur. Ölçümlene dozimetrik yöntemde, tiroid kanserleri hücrelerine giden radyasyon miktarı ölçülerek hastaya verilecek doz hesaplanmaktadır. Bunun için hastaya 1m Ci I-131 verildikten sonra 8 gün süre ile günlük idrardaki ve kandaki RAİ miktarı ölçülmekte ve kana mCi başına verilen radyasyon miktarı ölçülmektedir. Böylece kana 200 rad'dan daha fazla radyasyon vermeyen I-131 dozu hesaplanmaktadır [38]. İkinci bir ölçümlene yönteminde ise artık tiroid dokusu için 30.000 cGy, DTK dokusu için ise 8.500 cGy hesaplanarak verilen doz miktarıdır. Bunun için, 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 dozundan sonra %84 vakada tek dozda ablasyon olduğu bildirilmiştir [39]. Standart sabit doz yönteminde tiroid yatağında bulunan artık doku için 100 mCi, lenf bezi metastazı için 150 mCi ve uzak metastazlar için ise 175 mCi uygulanmaktadır [40]. Bu yöntem etkili, emin ve daha az zaman alıcı bir yöntemdir. Ölçümlene yöntemleri ise zaman alıcı olduğundan hastaların uzun müddet hipotiroidide kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu yöntemler, rezeke edilemeyen tiroid kanseri olanlarda ve yaygın ekstrapulmoner metastazlarda uygulanmaktadır.

2.6.2.3. I-131 tedavisinin yan etkileri

Erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Erken etkiler

i) Radyasyon tiroiditi

Artık doku fazlalığında ve yüksek doz I-131 verildikten 48 saat sonra görülür. Boyun ağrılı, şiş ve hassastır. Tedavi olarak salisilatlar, antienflamatuvarlar veya düşük doz kortikosteroid tedavisi uygulanır.

ii) Sialadenit

Özellikle artık tiroid dokusunun küçük olduğu durumlarda görülür. Tükürük bezlerinde ağrı, hassasiyet ve fonksiyon bozukluğu vardır. Ayrıca tat bozukluğu ve ağız kuruması görülebilir. Genellikle tedaviden 6 gün sonra görülür ve ortalama 2 yıl içinde düzelir.

iii) Nörolojik komplikasyonlar

Beyin ve omurilik metastazlarında I-131 tutulumu nedeni ile ödem ve buna bağlı nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, beyin metastazı olan vakalarda I-131 tedavisinden önce kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.

iv) Gastrointestinal komplikasyonlar

Bazı hastalarda geçici olarak bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler görülebilir. Bu semptomlar I-131 alındıktan 2 saat sonra başlar ve 1-2 gün sürer.

v) Hematolojik komplikasyonlar

Geçici olarak, trombosit ve lökosit sayısında azalma görülebildiği gibi yine geçici olarak kemik iliği supresyonuna neden olabilir.

2. Geç etkiler

i) Gonadlar

RAİ tedavisi yaşlı kadınların %27'sinde ilk yıl geçici olarak amenore'ye neden olur [41]. Erkeklerde, alınan RAİ miktarına bağlı olarak kalıcı testis harabiyetine ve sperm azalmasına neden olabilir [42]. MIRD (Medical Internal Radiation Dose)'e göre tahmin edilen radyasyon dozu testisler için 0.084 rad/mCi'dir [43]. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında spermatogenezde tahmin edilen tolere edilebilen sınır 15-33 rad olarak bulunmuştur. 150 mCi verilen hastalarda testislere verilen doz 12.6 rad olacağına göre testis fonksiyonlarının bu dozlarda etkilenmesi mümkündür. RAİ tedavisinden sonra 19 yıl takip edilmiş hastaların çocuklarında gözlenen infertilite, prematürite ve büyük konjenital anomali oranlarının genel popülasyon oranlarından farklı olmadığı görülmüştür. Yine, RAİ almış 30 yaşın altında olan kadınlarda doğurganlığın normal olduğu ve yüksek doz almış erkeklerin de çocuk sahibi olabileceği bildirilmektedir [44].

ii) Kemik iliği supresyonu

RAİ tedavisinin en önemli geç komplikasyonudur. Bu komplikasyon doza bağlı olarak gelişmektedir. Bir çalışmada 1000 mCi'den fazla I-131 alan hastalarda mesane kanseri ve lösemi oluşumu genel popülasyon prevalansından yüksek bulunmuştur. Sık aralıklarla I-131 verilmesi ve total kan dozunun 200 rad'dan fazla olması 10 yıl içinde akut miyeloid lösemiye neden olabilir. Ancak lösemnin ömür boyu görülme oranının çok düşük (%0.3) olması ve nüks tiroid kanserlerinden ölüm oranının lösemiden 4-40 defa fazla olması RAİ tedavisini ön plana çıkarmaktadır. Total alınan dozun düşük olması ve tedavi dozunun 6-12 aylık aralardan sonra verilmesi lösemi riskini azaltmaktadır. Yine, başka bir çalışmaya göre RAİ tedavisinden sonra lösemi riskinde artış olmadığı bildirilmiştir [45].

iii) Akciğer fibrozisi

Nadir olarak akciğer metastazı nedeni ile RAİ tedavisi gören hastalarda oluşur. Bu durum 250 mCi'den fazla I-131 alan diffüz akciğer metastazı olan ya da devamlı RAİ alan hastalarda görülmektedir.

iv) Solid kanser oluşumu

Nadir olarak yüksek doz alan hastalarda mesane ve meme kanserine rastlanmıştır. Ancak bu tümörlerin RAİ sonucu oluşup oluşmadığı tartışmalıdır.

v) Anaplastik kansere dönüşüm

RAİ tedavisinin iyi diferansiye tiroid kanserlerinin anaplastik kansere dönüştürmesi tartışmalıdır. Anaplastik kansere dönüşüm onkosüpresör p53 gen miktarında azalma veya fonksiyon kaybında görülmektedir. Bu genin mutasyonunun RAİ tedavisine veya başka nedenlere bağlı olabileceği düşünülse bile bu hususta herhangi bir kanıt yoktur [45].

2.6.3. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Supresyon Tedavisi

Birçok DTK hücresi, özellikle folliküler tip kanserler fonksiyonel TSH reseptörü içermekte ve TSH uyarısı tiroid kanserlerinin büyümesine neden olmaktadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda supresyon tedavisi gören hastalarda nüks ve ölüm oranlarının tedavi görmeyenlere nazaran daha az olduğu gösterilmiştir [3]. Bu nedenle cerrahi ve RAİ tedavisinden sonra hastalara rutin olarak supresyon tedavisi uygulanmaktadır. Supresyon tedavisinde, TSH salgılanması normal değerlerin altına inecek şekilde yani hastada subklinik hipertiroidi yapacak şekilde T4 (Levotiroksin) verilir. Bu değerler yüksek riskli tiroid kanserlerinde 0.05 mU/L'nin altında, düşük riskli kanserlerde ise 0.05-0.1 arasında olmalıdır [46]. Bunun için T4 miktarı 1.62-2.11 mg/kg/gün arasında değişmektedir [47]. Supresyon

tedavisinin bazı yan etkileri mevcuttur. Menopoz sonrası yapılan çalışmalarda yüksek doz alan ve yaklaşık on yıl tedavi görmüş hastaların %9'unda osteoporoz görülebileceği ileri sürülmektedir [48, 49]. Supresyon tedavisinin diğer bir önemli yan etkisi ise kardiovasküler sistem üzerinedir. Tiroid hormonları kalpteki miyosit protein sentezine ve hücre içi kalsiyum tutulmasına direk etki etmektedir [49]. Ayrıca, periferik hemodinami, oksijen kullanımı ve sempatoadrenal sistem üzerine etki etmektedir. Supresif tedavi gören hastalarda çarpıntı, atrial aritmi (premature atrial kontraksiyon ve atrial fibrilasyon), septal ve posterior miyokard duvarda kalınlaşma görülebilmektedir [50].

2.6.4. Eksternal Radyoterapi

Eksternal radyoterapi, lokal olarak invaziv ve unrezaktabl olan radyoaktif iyotu konsantre etmeyen veya yanıt vermeyen hastalarda iyi bir palyasyon sağlayabilir. Cerrahi sonrasında büyük miktarda rezidüel doku kalmışsa ve yeterli derecede RAİ tutulumu sağlanamamışsa eksternal radyoterapi postoperatif ilk tedavi olarak düşünülebilir. Eksternal radyoterapi kemik metastazlarına bağlı ağrıyı giderme ve lokal hastalığın kontrolünde etkindir. Cerrahi tedaviden sonra izole beyin metastazlarının tedavisinde eksternal radyoterapi endikedir.

2.6.5. Kemoterapi

İyi diferansiye tiroid kanserli hastaların tedavisinde kemoterapi kullanımı ile ilgili çok az sayıda kontrollü çalışma vardır. Doksorubisin, bleomisin ve birçok kombine rejim etkinlik açısından az sayıda hastada denenmiş, bu ajan ve kombinasyonların çok etkin olmadığı gösterilmiştir. Tek ajan doksorubisin (45-75mg/m² 3 haftada bir) ile ilgili ilk çalışma 30 refrakter tiroid kanserli hastada yapılmış ve 10 papiller-foliküler kanserli hastanın 3'ü, 5 hurtle hücreli kanserleri

2'sinde cevap görülmüştür. Doksorubisin tedavisine yanıt veren grubun ortanca yaşamı 11 yıl, cevap vermeyen grubun ise 4 yıl olarak bildirilmiştir. Kümülatif doz olarak 550mg/m^2 doksorubisin alan 3 hastada dilate kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir [51]. Shimaoka ve arkadaşları Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından yürütülen ileri evre tiroid kanserli 84 hastanın tedavi sonuçlarını bildirmişlerdir. Hastalar 3 haftada bir tek ajan doksorubisin 60 mg/m^2 veya doksorubisin 60mg/m^2 'ye ek olarak sisplatin 40mg/m^2 ile tedavi edilmişlerdir. Bu hastalardan 35'i iyi diferansiye tiroid kanserlidir (3 tanesi hurtle hücreli karsinom). Sadece doksorubisin ile tedavi edilen 16 hastanın hiçbirinde tam yanıt bildirilmemiştir. Beş (%31) hastada ise parsiyel yanıt saptanırken 11 (%69) hastada herhangi bir yanıt gözlenmemiştir. Doksorubisin ve sisplatin ile tedavi edilen 19 hastanın 2 (%11)'sinde tam yanıt, 1 (%5)'inde parsiyel yanıt saptanırken 16 (%84) hastada yanıt elde edilememiştir [52]. Maheshwari ve arkadaşları I-131'i tutmayan rekürren tiroid kanserli 13 hastayı doksorubisin ile tedavi etmişler ve 4 tanesinde parsiyel yanıt gözlenirken diğer 9 hastada yanıt elde edilememiştir [53]. Kim ve Leeper radyoterapi ile eşzamanlı doksorubisin tedavisini lokal ileri evre tiroid kanserlerinde prospektif olarak çalışmışlardır. Hastalara radyoterapi ile eş zamanlı haftalık doksorubisin 10 mg/m^2 , günlük 200 cGy 5gün/hafta olacak şekilde total 5600 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Başlangıçta %91 hastada tam yanıt elde edilirken uzun dönem tam yanıt ise %77 olarak bildirilmiştir. Ortanca sağkalımın 4 yıl olarak bildirildiği bu çalışmada; hastaların akciğer, beyin ya da karaciğer metastazlarından kaybedildiği belirtilmiştir [54].

Özet olarak DTK'da tek ya da kombine ajanlara cevap oranı çok düşük olmasına karşın standart tedavilere yanıt vermeyen ileri evre hastalarda kemoterapi de bir seçenek olabilir.

2.7. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi ve Takip

Daha önce de belirtildiği gibi tiroidektomiden sonra hastalar iyotsuz diyetle 1.5 ay kadar bekletilir. Bu zaman içinde operasyon yarasının iyileşmesi ve hastaların hipotiroidi semptomlarından korunması için yarılanma süresi kısa olan T3 preparatı (Tiromel, Cynomel) bir ay süre ile sabah akşam 25 µgm verilebilir. Bu süre sonunda tiroid hormonları, TSH, iyod uptake, TG ve tiroid antikorları ölçülür ve tanısal I-131 tüm vücut sintigrafisi çekilerek hastalar değerlendirilir. Hastaların RAİ tedavisinden yararlanabilmesi ve metatazların ortaya çıkarılabilmesi için TSH düzeyinin 30 mU/L'nin üstünde olması gerekir [40]. Anti-tiroglobulin antikor ölçümleri TG'nin değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Tiroid antikorlarının müsbet olduğu durumlarda TG ölçümlerinin yanlış pozitif veya yanlış negatif bulgu verebileceği unutulmamalıdır [55]. TSH'nın yeterli miktarda yükselmediği ve I-131 uptake'inin yüksek olduğu durumlarda hasta tekrar ameliyat edilmek üzere yeniden değerlendirilir. Değerlendirme sonucu, yüksek ablasyon dozu veya tedavi dozu verilecek hastalar özel olarak yapılan RAİ tedavi odaları'nda radyasyon korunması göz önüne alınarak 3-5 gün süre ile yatırılırlar. RAİ verildikten sonra, hastane personeli ve hasta yakınlarının radyasyondan korunması amacı ile önceden NRC (Nuclear Regulatory Commission) ve NCRP (National Council on Radiation Protection)'nin belirlediği talimatlara göre hastalar ziyaret edilir. Hasta odalarının girişinde asılı olarak bulunan listelerde hangi mesafeden ve ne kadar zaman hasta yanında durulacağı belirtilmektedir. Günlük takip edilen aktivite 30 mCi'nin altına veya bir metreden ölçülen eksternal radyasyon oranı 5 mR/saat'e düşünce hastalar

taburcu edilirler. Aile fertlerinin hasta ile yakın temas kurmalarına, ortalama radyasyon oranının değişik mesafelerden ölçümleri sonucu 2 mR/saat altına düştükten sonra izin verilir. Buna göre hastalar, taburcu oldukları ilk gün aile fertleri ve yakınları ile 1m uzaklıktan ve çok az bir zaman, 2-4. günlerde ise hamile kadınlar ve küçük çocuklar 1 m uzaklıktan temas kurmalıdırlar. Beşinci ve yedinci günlerde ise sınırlama yoktur [55]. RAİ tedavisinden sonra ilk 5.-10. günlerde RAİ tüm vücut sintigrafisi çekilerek yeni metastaz odakları aranır [56]. Tedavi sonrası sintigrafisi özellikle TG'nin yüksek olduğu ve tanısal RAİ sintigrafisinin negatif olduğu durumlarda metastaz odaklarının tespiti için önemlidir. Hastalar, RAİ ablasyonu veya tedavi dozlarından sonra ablasyon veya tedavi oluncaya kadar 6-12 ay süreler ile hormon supresyon tedavisi altında takip edilirler. Değerlendirme için bir ay önce T4 preparatı kesilerek 15 gün süre ile sabah akşam 25 µgm T3 preparatı verilir. Geri kalan on beş gün ise ilaçsız bırakılarak yukarıda belirtilen tetkikler tekrarlanır. TG düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması, I-131 uptake'in <%1 olması ve 2-5 mCi RAİ tüm vücut sintigrafisinde tiroid yatağında aktivitenin görülmemesi ablasyonun başarılı olduğunu gösterir. Bu durumda hastalar tekrar supresyon tedavisi ile 6-12 ay süreler ile takip edilir. Bu takip sırasında supresyon tedavisi kesilmeden serum TG ölçümleri yapılır. Serum TG'nin 5 ng/mL'den yüksek olduğu ya da fizik muayenede kuşkulu kitle palpe edildiği durumlarda hasta yeniden değerlendirilir. Bunun için akciğer grafisi çekilerek metastaz aranır, supresyon tedavisi kesilerek 15 gün süre ile T3 tedavisi uygulanır. Daha sonra hastalar 15 gün ilaçsız bırakılır. Bu süre sonunda I-131 uptake ve I-131 tüm vücut sintigrafisi yapılarak nüks araştırılır. Supresyon altında serum TG düzeyi 10 ng/ml'nin üzerinde veya supresyon kesildikten sonra 40 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda I-131 uptake'i %1'den düşük olsa bile hastaya

100-150 mCi RAİ verilir ve tedavi sonrası I-131 sintigrafisi çekilerek metastaz aranır. Total tiroidektomi ve ablasyon olmamış vakaların takip ve değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu hastalarda TG'nin 10 ng/ml'nin altında olması durumunda supresyon altında 6-12 ay aralar ile takip edilir. TG'nin 10 ng'ın üzerine yükselmesi halinde metastaz aranır. Bunun için önce akciğer grafisi değerlendirilir. TSH <0.1 ise supresyon tedavisi kesilerek tanısal I-131 sintigrafisi çekilir. RAİ tutulumu olan vakalarda reoperasyon uygulanarak ablasyon ya da tedavi dozu verilir ve supresyonla hastalar takip edilir. RAİ tutulumu olmayan vakalarda ise BT, Tl-201 veya Tc-99m MIBI tüm vücut sintigrafileri yada tiroid USG yapılır. Tümör tespit edildiği zaman operasyon uygulanır. Tümör tespit edilemeyen ve artık tiroid dokusu olanlarda TG >30 ng/ml ve TSH <0.1 mU/ml ya da TG >40 ng/ml ve TSH >30 mU/ml ise reoperasyon; TG <40 ng/ml ve TSH >30 mU/ml ise T4 dozu artırılarak supresyon tedavisi uygulanır. Total tiroidektomi ve ablasyondan sonra bazı hastalarda yüksek TG ölçümleri (>5 ng/mL) ile birlikte negatif I-131 sintigrafisine rastlanmaktadır. Bu duruma, tespit edilemeyen diffüz metastazların olması, TG sekrete eden ancak yeterli miktarda I-131 tutmayan tiroid kanseri oluşumu, daha önce soğuk iyod alınması, metastazı gizleyen normal tiroid dokusunun olması ve TG düzeyinin yanlış pozitif olarak yükselmesi gibi değişik açıklamalar getirilmiştir. TG yüksekliğinden emin olduğu takdirde tedavi amacı ile RAİ verilmelidir. Total veya totale yakın tiroidektomiden sonra RAİ ablasyonu olmuş supresyon altındaki hastaların serum TG ölçümlerinin %94 vakada 5 ng/mL, %98 vakada ise 10 ng/mL'nin altında olduğu görülmüştür. Dolayısıyla supresyon altındaki hastalarda <10 ng/mL TG ölçümü %98 duyarlılıkla nüks olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, supresyon kesildikten sonraki ölçümlerde %23 vakada TG >5 ng/mL, %10 vakada ise >10 ng/mL'nin

üzerinde bulunmuştur. Supresyon tedavisi kesildikten sonra nüks tespitinde TG ölçümü daha duyarlı olmasına rağmen yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir [57].

2.8. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Uzak Metastazların Tedavisi

Gençlerde I-131 tutan akciğer metastazlarında RAİ tedavisi oldukça etkilidir. RAİ tutulumu olan ve akciğer grafilerinde mikronodüler metastaz görülen PTK'lı hastaların prognozunun RAİ tutulumu olmayan diğer hastalardan ve akciğerdeki makronodüler metastazlardan daha iyi olduğu gösterilmiştir. En iyi sonuç, akciğer grafisinde ve BT'de görülmeyen akciğer metastazlarının I-131 ile saptanan hastalarda elde edilmektedir. Geç görülen akciğer metastazları sıklıkla parsiyel tiroidektomiden sonra (%11) oluşmaktadır. Geç akciğer metastazları en az total tiroidektomi ve RAİ tedavisinden sonra (%1.3) görülmektedir. Yalnız tiroidektomi olan hastalarda geç akciğer metastazları %3, sadece parsiyel tiroidektomi olmuş ve RAİ tedavisi görmüş hastalarda ise %5'dir [58]. Kemik metastazları'nın, %29'u vertebrada, %22'si pelviste, %21'i kostalarda, %15'i femurda, %13'ü kalvaryumda yerleşir ve %75 vakada ise çok sayıda metastaz olarak görülür [59]. Kemik metastazlarının RAİ tedavisine verdiği cevap, yaşam süresini artırmasına rağmen, diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılması durumunda bile oldukça yetersizdir.

Kemik metastazlarının kemoterapiye cevap vermediği, RAİ ve eksternal radyoterapiden ise cevap alındığı bildirilmiştir [60]. Kemik metastazlarının RAİ tedavisinde birkaç noktayı göz önünde bulundurmak gerekir. Büyük hacimli kemik metastazları RAİ tedavisini zorlaştırmaktadır. RAİ, kemik metastazlarını tedavi etmeyebilir ancak palyasyon sağlar. Radyoterapi RAİ ile birlikte kullanıldığı zaman aynı sonucu verir [61].

2.9. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Günümüzde DTK'lı hastaların nüks ve ölüm risklerinin önceden belirlenebilmesi için çeşitli prognostik sistemler tanımlanmıştır. Son 30 yılda tanımlanan bu sistemlerden herhangi birisinin diğerlerine üstünlüğü konusunda bir konsensus oluşmamıştır [62]. En sık kullanılan prognostik sistemler AMES [37, 63], AGES [64], MACIS [65], EORTC [65] ve UICC-TNM'dir [66, 67]. Kullanılan bu prognostik faktörler ile hastaların uzun dönem prognozları hakkında doğru tahminler oluşturulabilmektedir. Ancak bu prognostik faktörlerin klinik uygulamalarında hastaların gerçek klinik prezentasyonları, erken tanı ve tedavi sonuçlarının kestirimi konusunda yeterli katkı sağlayamadıkları için eksikleri vardır. Bu prognostik faktörler Tablo2.1'de topluca gösterilmiştir.

2.9.1. EORTC

1979 yılında European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) tarafından, çok değişkenli analiz sonuçlarına dayanan prognostik bir indeks tanımlanmıştır. Bu indekste çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik karsinomlar beraber değerlendirildiği için yaygın biçimde kullanılamamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör (yükü) evresi ve metastatik odaklardır.

2.9.2 AMES ve DAMES

AMES klasifikasyonu ilk olarak Lahey Clinic Foundation'da DTK'lı hastalarda üç prognostik faktörü analiz etmiştir. Bunlar yaş (sınır değer; erkekler için 40, bayanlar için ise 50), cinsiyet ve histolojik tiptir (folliküler vs papiller). AMES evreleme sistemini kullanarak yapılan ilk yayında düşük riskli grupta 20 yıllık sağkalım %100, orta riskli grupta %84 ve yüksek riskli grupta ise %54 olarak

bildirilmiştir [68]. Aynı merkezden ikinci yayında ise [37] prognoz için önemli iki parametre; tümör boyutu ve hastalığın lokal ya da uzak yayılımı değerlendirmeye katılarak düşük ve yüksek riskli gruplar ayrılmaya çalışılmıştır. 1988 yılında ikinci evreleme klasifikasyonunda tümör boyutunun $> 5\text{cm}$ ve uzak metastaz varlığı olarak belirlenmiştir [37].

Pasieka ve arkadaşlarının. tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenerek DAMES biçiminde uygulanmasını önermişlerdir [69]. AMES sistemini modifiye ederek; AMES sisteminde düşük riskli olan ve nükleer DNA içeriği euploid olan grubu düşük riskli, euploid tümörü olan ve AMES ile yüksek riskli olan grubu orta riskli, polyploid tümörü ve AMES sınıflaması ile yüksek riskli olan hastaları ise yüksek riskli olarak sınıflanmıştır. Bu çalışmada DAMES sınıflamasına göre düşük riskli olan 48 hastanın sadece 4 (%8)'ünde orta riskli 22 hastanın 12 (%55)'sinde, yüksek riskli 3 hastanın 3'ünde lokal nüks ve/veya uzak metastaz gelişği bildirilmiştir. Yazarlar İİAB'nin nükleer DNA içeriği açısından cerrahi spesimen ile korele olduğunu göstermişler ve nükleer DNA içeriğinin cerrahi öncesi çalışılarak tedavinin riske göre modifiye edilebileceğini belirtmişlerdir [69].

2.9.3. MACIS

Bu sınıflama sistemi, standart sağkalım analizleri kullanılarak DTK'lı hastalarda ilk tedavi sonrasında sağkalım oranlarını tahmin etmek için planlanmıştır (Hay et al. 1993). Belirli prognostik faktörler gözden geçirilerek sağkalıma etkisi olduğu genel kabul gören 5 değişken tanımlanmıştır. Bunlar yaş (sınır değeri; 40), tümör boyutu, cerrahi rezeksiyonun yeterliliği, ekstratiroidal invazyon ve uzak metastazdır. Bu prognostik değişkenlerin ışığında 4 farklı prognostik grup (0–6.9,

7.0–7.9, 8.0–8.9, 9.0+) tanımlanarak 20 yıllık mortalite oranları hesaplanmaktadır. MACIS skora göre yapılan değerlendirme sonuçlarında düşük riskli grupta (skore 0–6.9) 20 yıllık genel sağkalım %94, yüksek riskli grupta (9+) ise %58 olarak bulunmuştur.

2.9.4. AGES

Bu sınıflamada yaş, histolojik grade, tiroid dışı invazyon veya metastazlar ve tümör boyutu prognostik değişkenler olarak alınmıştır. AGES sınıflamasına göre yapılan 860 hastalık bir çalışmada %85'i düşük risk grubunda bulunup mortalite %2,%15'i yüksek risk grubunda olup mortalite %46 olarak tespit edilmiştir. Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır. Yine unrezektabl tümörler de kötü prognoza sahiptir. Tiroid kapsülüne ve çevre dokuya olan lokal invazyon intratiroidal tümörlerle karşılaştırıldığında mortaliteyi 10 kat arttıran bir faktördür.

2.9.5. TNM

TNM sınıflamalarında tiroid kanserlerinin bütün histolojik alt tiplerinin birleştirilmesi, ancak papiller ve folliküler tiroid kanserlerinin evrelemesinin birlikte yapılması önerilmektedir. Tablo 2.2'de tiroid kanserleri için TNM evreleme sistemi gösterilmiştir.

Değerlendirmeye alınan parametreler yaş (sınır değer, 45), tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazdır. TNM sınıflaması ile değerlendirilen bir hasta grubunda 20 yıllık sağkalım evre I'de %100 iken evre IV olan hastalarda ise 20 yıllık sağkalım gözlenmediği bildirilmiştir [70].

Tablo 2.1. Diferansiye Tiroid kanserlerinin sınıflamasında sık kullanılan Prognostik indeksler ve değişkenler

	TNM	EORTC	AGES	AMES	DAMES	MACIS
Histoloji		Evet				
Diferansiyasyon		Evet				
Lenf Nodu Metastazı	Evet					
Yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Tümör Boyutu	Evet		Evet	Evet	Evet	Evet
Uzak Metastaz	Evet	Evet				Evet
Cinsiyet		Evet		Evet	Evet	
Grade			Evet			
Uzanim			Evet	Evet	Evet	
İnvazyon		Evet				Evet
Tümörün Tam Rezeksiyonu						Evet
Nükleer DNA Kontenti					Evet	
Risk Grupları	Evre I	1		Düşük	Düşük	1 (0–6.9)
	Evre II	2		Yüksek	Yüksek	2 (7.0–
	Evre	3				7.9)
	III	4				3 (8.0–
	Evre	5				8.9)
	IV					4 (9.0+)

EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer

Tablo 2.2. Diferansiye Tiroid Kanserleri için TNM evreleme sistemi

Primer Tümör (T)		
Not: Bütün katagoriler iki alt gruba bölünebilir: (a) soliter tümör, (b) multifokal tümör (En büyük olan tümör boyutu evrelemeyi belirler)		
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.	
T0	Primer tümör yok	
T1	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 1cm ya da daha küçük olan tümör	
T2	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 1-4 cm olan tümör	
T3	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 4 cm'den büyük olan tümör	
T4	Tiroid kapsülünü aşmış herhangi bir boyuttaki tümör	
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
Bölgesel lenf nodları servikal ve mediastinal lenf nodlarıdır.		
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var	
	N1a İpsilateral servikal lenf nodunda metastaz var	
	N1b Bilateral, orta hat, kontrolateral ya da mediastinal lenf nodu metastazı var	
Uzak Metastaz (M)		
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
Papiller ya da Folliküler Kanserleri		
	< 45 YAŞ	≥ 45 YAŞ
Evre I	Herhangi Bir T, Herhangi Bir N, M0	T1, N0, M0
Evre II	Herhangi Bir T, Herhangi Bir N, M1	T2, N0, M0
		T3, N0, M0
Evre III		T4, N0, M0
		Herhangi Bir T, N1, M0
Evre IV		Herhangi Bir T, Herhangi Bir N, M1

3. OLGULAR ve YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde Ocak 1990 - Ekim 2005 tarihleri arasında iyi diferansiye tiroid kanserleri tanısı ile izlenen 161 erişkin olgunun arşiv dosyaları değerlendirildi.

Olguların dosyaları, olgunun demografik bilgileri, ilk başvuru anındaki yakınmaları, tümörün histopatolojik tipi, derecesi ve evresi, yapılmış olan cerrahinin tipi ve komplikasyonları, RAİ tedavisi alma durumları, aldıkları RAİ dozları, RAİ tedavisine bağlı toksisiteler, metastaz yeri ve tedavisi yönünden incelendi. Patoloji bilgilerine, dosyalardaki patoloji raporlarından ulaşıldı. Eksik bilgiler, diğer hastane kayıtları, olgular veya birinci derece yakınları ile telefonla görüşülerek tamamlanmaya çalışıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1-Histopatolojik olarak iyi diferansiye tiroid kanserleri tanısının olması,
- 2-Olguların tedavi planının Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nce yapılmış olması,
- 3-Olguların Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nün takibinde olması.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1-16 yaşın altında olma,
- 2-Tedavi planının Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nce yapılmamış olması

3-Olguların Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nün takibinden çıkmış olması

3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Olgular tanı aldıktan sonra öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, serum tiroglobulin düzeyi, iki yönlü akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ile değerlendirilmişti ve AJCC evrelendirme sistemine göre evrelendirildi. Olgular, Medikal Onkoloji Bölümü, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından takip edilmişti.

3.3. Uygulanan Tedaviler

3.3.1 Cerrahi

Olguların 159'una cerrahi tedavi uygulandı. Pimer cerrahinin yetersiz olduğu hasta grubuna tamamlayıcı cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrasında cerrahiye bağlı komplikasyonlar olgu dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri kayıt sistemi yardımıyla değerlendirildi.

Cerrahi, RAİ ve tiroksin supresyon tedavilerine yanıt klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve serum tiroglobulin ölçümleri ile değerlendirildi. Genellikle var olan ağrının azalması, tümör boyutunun küçülmesi, eğer yüksek ise serum tiroglobulin düzeyinin azalması veya normale dönmesi tedavi yanıtı lehine kabul edildi.

3.3.2. Tiroksin Supresyon Tedavisi

Olgulara tüm vücut iyot taraması ve RAİ tedavisi dönemleri dışında tiroksin supresyon tedavisi verildi. Tiroksin dozu metastatik ve yüksek riskli olgularda serum

TSH düzeyi 0,1 U/ml, metastatik olmayan ve düşük riskli grupta ise TSH 0,5 U/ml olacak şekilde ayarlandı.

3.3.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

Diferansiye tiroid kanseri olgularında RAİ tedavisinin amacı cerrahi tedaviyi (tiroidektomi) takiben rezidü tiroid dokusunun ya da metastaz bölgelerinin ablasyonudur.

Radyoaktif iyot tedavi dozu nükleer tıp, medikal onkoloji ve patoloji uzmanları tarafından hastanın klinik durumu, tümörün histopatolojisi ve hastalığın yayılımına göre kararlaştırıldı. Tedavi öncesinde hastaların tiroksin tedavisini 4-6 hafta kesmesi ve 30 gün düşük iyotlu diyet alması önerildi. Yeterli endojen TSH düzeyine ulaşıldıktan sonra ≥ 30 U/ml, rezidüel dokusu ya da metastazı olan hastalara I-131 tedavisi uygulandı.

3.3.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Eksternal radyoterapi lenf nodu tutulumu olup, tiroid dışına uzanımı olan papiller tiroid kanserinde lokal nüksü azaltabilir. Rezeksiyon yapılamayan ve RAİ tutmayan hastalara uygulanabilir. Eksternal radyoterapi kemik ve beyin metastazlarında da palyasyonu sağlamak amacıyla kullanılabilir.

3.4. Olguların Takibi

Olgular, cerrahi uygulamasından sonra, genellikle ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 4-6 ayda bir, 5 yıldan sonra yılda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı, kan biyokimyası, iki yönlü akciğer grafisi, tiroid fonksiyon testleri, tiroglobulin, anti-tiroglobulin ve 3 kez (6.ay, 1,5 yıl, 2,5 yıl) üst üste negatif çıkana kadar yılda bir tüm vücut iyot taraması (TVİT) yapıldı.

3.5. İstatistik Yöntem

Prognostik faktörlerin, genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım (HS) üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi.

GS, tanı tarihinden ölüme kadar veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. HS, histopatolojik tanı tarihinden hastalık progresyonuna veya tedaviyle elde edilen yanıtın yetersiz olduğuna ve tedavi yaklaşımının değiştirilmesine karar verildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Sağkalım analizleri; tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier yöntemi, grup içi karşılaştırmalar için Log Rank testi ile yapıldı. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi için, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olgu Özellikleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Bölümü'nde Ocak 1990 - Ekim 2005 tarihleri arasında 130 (%80.7) papiller kanserli (PK), 31 (%19.3) folliküler kanserli (FK) toplam 161 olgu alınmıştır. PK olguların 102 (%78,5)'si kadın ve 28 (%21,5)'i erkekti. FK 31 olgunun 23 (%74,2)'ü kadın, 8 (%25,8)'i erkekti. Olguların ortalama yaşı 40 (15-76) idi. PK olguların ortalama yaşı 39 yıl (15-76), FK olguların ise 49 (20-75) yılı. Ortalama izlem süresi 44,0 (1 – 363) aydı. Çalışmaya alınan 161 olgunun özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Olguların en sık hastaneye başvuru şikayetleri, sırasıyla; boyunda kitle (%82), metastaza bağlı bulgular (%8) ve ses kısıklığı (%2) idi. Yetmiş iki olgunun tanı aşamasında yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçlarına ulaşıldı. Bunların %69'u malignansi ile uyumlu, %17'si şüpheli malignansi ve %14'ü ise benign sitolojik bulgularla uyumlu idi.

4.2. Tümör Özellikleri

4.2.1. Etyoloji

Papiller kanser tanısı ile izlenen olguların birinde boyun bölgesine RT alma öyküsü vardı. Diğer olgularda herhangi bir etyolojik faktör tespit edilmedi.

4.2.2. Histopatolojik Alt Grup

İyi diferansiye tiroid kanserli 161 olgunun 130'u papiller, 31'i ise folliküler tipte idi. Papiller kanserli olguların histopatolojik alt tipleri; 35 olgu folliküler, 4 olgu klasik, 3 olgu ise uzun (tall) hücreli varyantı. Diğer olgularda histopatolojik alt varyant belirtilmemişti.

Tablo 4.1. Olgu ve tümör özellikleri

	Papiller Kanseri n (%)	Foliküler Kanseri n (%)	Genel n (%)
Hasta sayısı	130 (%80,7)	31 (%19,3)	161 (%100)
İzlem Süresi (ay) Ortalama Ortanca	56,0±58,8 42,0	60,8± 58,6 57,5	57,2±58,6 44,0
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	39,0 (15-76)	49,0 (20-75)	40 (15-76)
Cinsiyet Erkek Kadın	28 (%21,5) 102 (%78,5)	8 (%25,8) 23 (%74,2)	36 (%22,4) 125 (%77,6)
Ekstratiroidal uzanım Yok Var Belirtilmemiş	68 (%52,3) 18 (%13,8) 44 (%33,9)	15 (%48,4) 3 (%9,7) 13 (%41,9)	83 (%51,5) 21 (%13,0) 57 (%35,5)
Lenf nodu metastazı Yok Var Belirtilmemiş	73 (%56,2) 28 (%21,5) 29 (%22,3)	15 (%48,4) 1 (%3,2) 15 (%48,4)	88 (%54,7) 29 (%18,0) 44 (%27,3)
Tanıda Uzak Metastaz Yok Var	125 (%96,2) 5 (%3,8)	19 (%61,3) 12 (%38,7)	144 (%89,4) 17 (%10,6)
Tanı Anında Uzak Metastaz Bölgeleri Akciğer Kemik Beyin Akciğer ve kemik Akciğer, KC ve kemik	3 - 2 - -	3 4 1 3 1	6 4 3 3 1
Tümör çapı (ortanca, 1.8 cm) ≤ 1 cm > 1 cm Belirtilmemiş	25 (%19,2) 52 (%40) 53 (%40,8)	3 (%9,7) 11 (%35,5) 17 (%54,8)	28 (%17,4) 63 (%39,1) 70 (%43,5)
Multifokal hastalık Yok Var Belirtilmemiş	64 (%49,2) 22 (%16,9) 44 (%33,9)	15 (%48,4) 3 (%9,7) 13 (%41,9)	79 (%49,1) 25 (%15,5) 57 (%35,4)
AJCC/TNM Evre I II III IV Belirtilmemiş	85 (%65,4) 24 (%18,5) 5 (%3,8) 3 (%2,3) 13 (%10,0)	11(%35,5) 7 (%22,6) 1 (%3,2) 8 (%25,8) 4 (%12,9)	96 (%59,6) 31 (%19,3) 6 (% 3,7) 11 (% 6,8) 17 (% 10,6)

AJCC: American Joint Committee on Cancer, KC: Karaciğer

Tablo 4.2. Olguların Tedavi Özellikleri

	Papiller Kanser n (%)	Foliküler Kanser n (%)	Genel n (%)
Hasta Sayıları	130 (%80,7)	31 (%19,3)	161 (%100)
Tiroid Cerrahisi			
Total/Totale yakın tiroidektomi	51 (%39,2)	11 (%35,5)	62 (%38,5)
Subtotal tiroidektomi	22 (%17,0)	8 (%25,7)	30 (%18,6)
Total/Subtotal	28 (%21,5)	6 (%19,3)	34 (%21,1)
Total+Boyun Diseksiyonu	19 (%14,6)	2 (%6,5)	21 (%13,0)
Lobektomi	4 (%3,1)	2 (%6,5)	6 (% 3,8)
Cerrahi yapılmayan	-	2 (%6,5)	2 (% 1,2)
Bilinmiyor	6 (%4,6)	-	6 (% 3,8)
Tamamlayıcı cerrahi			
Yok	82 (%63,1)	17 (%54,8)	99 (%61,5)
Var	48 (%36,9)	14 (%45,2)	62 (%38,5)
Radyoaktif iyot tedavisi			
Yok	46 (%35,4)	8 (%25,8)	54 (%33,5)
Var	84 (%64,6)	23 (%74,2)	107 (%66,5)
Radyoaktif iyot tedavisi			
Tedavi edici	4 (%4,8)	11 (%47,8)	15 (%14,0)
Ablatif	80 (%95,2)	12 (%52,8)	92 (%86,0)
Tedavi edici (Toplam RAİ dozu)			
Ortanca mCi	200	375	250
Aralık	(125-400)	(150-700)	(125-700)
Ablatif (Toplam RAİ dozu)			
Ortanca mCi	150	112,5	150
Aralık	(100-1025)	(100-250)	(100-1025)
Eksternal Radyoterapi			
Yok	125 (%96,2)	25 (%80,6)	150 (%93,2)
Var	5 (%3,8)	6 (%19,4)	11 (% 6,8)
Son Kontrolde Tiroksin Dozu			
Ortanca µgr/gün	200	150	200
Aralık	(100-350)	(100-275)	(100-350)
İzlemde Uzak Metastaz			
Yok	126 (%96,9)	28 (%90,3)	154 (%95,6)
Var	4 (%3,1)	3 (%9,7)	7 (% 4,4)
İzlemde Uzak Metastaz Bölgeleri			
Akciğer	4	-	4
Kemik	-	2	2
Yumuşak doku, akciğer, kemik	-	1	1
İzlemde Lokal Nüks			
Yok	122 (%93,8)	28 (%90,3)	150 (%93,1)
Var	8 (%6,2)	3 (%9,7)	11 (% 6,9)
Ek Cerrahi Müdahale			
Yok	126 (%96,9)	23 (%74,2)	149 (%92,5)
Var	4 (%3,1)	8 (%25,8)	12 (% 7,5)

4.2.3. Tümör Boyutu

Primer tümör boyutu incelendiğinde papiller kanserli olgularda ortalama tümör boyutu 1.8 cm iken folliküler kanserli olgularda 2.2 cm ve genel ortalama tümör boyutunun ise 1.8 cm olduğu görüldü.

4.2.4. Evrelendirme Sistemi

AJCC evrelendirme sistemine göre tanı anında olguların çoğu evre I (%59,6) ve II (%19,3) idi. Olguların %3,7'si evre III, %6,8'i ise evre IV olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

4.2.5. Tanı Anında Metastatik Hastalık

Tanı anında toplam 17 (%10,6) olguda uzak metastaz saptandı. Bunların 12'si folliküler kanserli, 5'i papiller kanserli olgulardı. Uzak metastazı olan folliküler kanserli 12 (%38,7) olgunun 4'ünde sadece kemik, 3'ünde sadece akciğer, 1'inde sadece beyin, 3'ünde akciğer ile kemik, 1'inde ise kemik, akciğer ve karaciğer metastazları vardı. Uzak metastazı olan papiller kanserli 5 (%3,8) olgunun 3'ünde akciğer, 2'sinde ise beyin metastazı vardı (Tablo 4.1).

4.3. Uygulanan Tedaviler

4.3.1. Cerrahi

Çalışmamızdaki 161 olgunun 159'una (%98,8) cerrahi tedavi uygulanmıştı. Tüm papiller kanserli olgulara cerrahi tedavi uygulanmış olduğu görüldü. Bu olguların 51 (%39,2)'ine total veya totale yakın, 22 (%17,0)'sine bilateral subtotal, 28 (%21,5)'ine tümörün olduğu loba total, karşı loba ise subtotal tiroidektomi, 19 (%14,6) olguya total tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu yapıldığı belirlendi. Dört (%3,1) olguya cerrahi tedavi olarak sadece lobektomi yapıldığı saptanırken 6 (%4,6) olguda ise yapılan cerrahinin tipi hakkında bilgiye ulaşılamadı. Cerrahi

tedavinin yetersiz uygulandığı 48 (%36,9) papiller kanserli olguya primer cerrahi tedaviyi takiben tamamlayıcı cerrahi tedavi uygulanmış olduğu görüldü.

Foliküler kanserli olguların 2 (%6,5)'sine komorbidite nedeniyle cerrahi tedavi yapılamadı. Olgulardan birinin eş zamanlı hodgkin dışı lenfoma (NHL) tanısı vardı. Performans durumu kötü olması nedeniyle cerrahi yapılamadı. Diğer olguya ise ileri evre kalp yetmezliği nedeniyle cerrahi uygulanamamıştı. Onbir (%35,5) olguya total ya da totale yakın, 8 (%25,7) olguya bilateral subtotal, 6 (%19,3) olguya ise tümörün olduğu loba total, karşı loba ise subtotal tiroidektomi uygulandığı saptandı. İki (%6,5) olguya tiroidektomiyle birlikte boyun diseksiyonu, 2 (%6,5)'sine ise sadece lobektomi yapıldığı belirlendi (Tablo 4.1). Primer cerrahi tedavi sonrası folliküler kanserli hastaların 14 (%45,2)'üne tamamlayıcı cerrahi tedavi yapılmıştı (Tablo 4.2).

Olgularımızda tamamlayıcı cerrahiler de göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede; 159 olguya 221 cerrahi müdahale yapıldığı saptandı. Papiller kanserli 130 olguya 178, folliküler kanserli 29 olguya ise 43 cerrahi müdahale yapıldığı belirlendi. Olgularımızda cerrahi tedavilere bağlı komplikasyonlar incelendiğinde; papiller kanserli 21, folliküler kanserli 4 olguda cerrahiye bağlı komplikasyon geliştiği saptandı. En sık komplikasyonlar hipoparatiroidiye ikincil hipokalsemi ve vokal kord paralizi idi (Tablo 4.3) Cerrahiye bağlı komplikasyon gelişimi açısından tamamlayıcı cerrahi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

4.3.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Primer cerrahi tedavisi tamamlanan olgulardan endikasyon konan papiller kanserli 83, folliküler kanserli 24, toplam 107 olguya RAI tedavisi uygulandı.

İzlemleri sırasında papiller kanserli 22 olguya, folliküler kanserli 9 olguya ek RAİ tedavisi uygulandı. RAİ tedavisi primer cerrahi tedavinin tamamlanmasından ortalama 12 hafta sonra uygulandığı saptandı. RAİ tedavisi verilen 4 olguda uygulama sonrasında yan etki gözlemlendi. Dokuz yüz mCi alan bir olguda transfüzyon gerektiren pansitopeni, 900 mCi alan diğer bir olguda dakriosistit ve konjunktivit geliştiği saptandı. Bir olguda sialoadenit ve 1 olguda ise allerjik reaksiyon gözlemlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.3. Cerrahi Tedavi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

	Papiller Kanser n (%)	Folliküler Kanser n (%)	Genel n (%)
Komplikasyon			
Yok	109 (%83,8)	27 (%87,1)	136 (%84,5)
Var	21 (%16,2)	4 (%12,9)	25 (%15,5)
Hipoparatiroidiye ikincil hipokalsemi	11	3	14 (%8,7)
Vokal kord paralizi	7	1	8 (%5,0)
Horner Sendromu	1		1 (%0,6)
Duktus torasikus yaralanması	1		1 (%0,6)
Hematom ve reoperasyon	1		1 (%0,6)

Tablo 4.4. Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Görülen Yan Etkiler

	n (%)
Yan Etki	
Yok	79 (%95,2)
Var	4 (%4,8)
Sialoadenit (150 mCi)	1
Allerjik Reaksiyon (Anjioödem) (150 mCi)	1
Dakriosistit, Konjunktivit (900 mCi)	1
Pansitopeni (900 mCi)	1

4.3.3. Supresyon Tedavisi

Olguların tamamına radyoaktif iyot taraması ve tedavisi dönemleri haricinde tiroksin supresyon tedavisi verildi. Metastatik hastalığı olan ve yüksek riskli olgularda tiroksin dozu serum TSH düzeyi 0,1 U/ml, metastatik hastalığı olmayan ve düşük riskli hasta grubunda ise serum TSH düzeyi 0,5 U/ml olacak şekilde tutulmaya çalışıldı. Olguların son kontrolünde tiroksinin ortalama dozu 200 µgr/gün (100-350)'dü. Papiller kanserli olgular için ortalama doz 200 µgr/gün (100-350), folliküler kanserli olgular için ise ortalama doz 150 µgr/gün (100-275)'di.

4.3.4. Radyoterapi

Papiller kanserli 130 olgunun 5'ine izlemleri sırasında eksternal radyoterapi uygulandı. Bu olguların tümüne lokal hastalığı (nüksü) kontrol amacıyla radyoterapi verildiği belirlendi. Folliküler kanserli 31 olgunun 6'sına izlemleri sırasında eksternal radyoterapi uygulandı. Bu olgulardan 3'üne lokal hastalık kontrolü amacıyla, 2'sine kemik metastazı ve 1'ine ise beyin metastazı nedeniyle radyoterapi verildiği saptandı (Tablo 4.3.2.).

4.3.5. İzlem Sırasında Cerrahi Tedavi

İzlemleri sırasında 12 olguya cerrahi tedavi uygulandı. Papiller kanserli 4 olguya lokal nüks nedeniyle cerrahi tedavi uygulanırken, folliküler kanserli 2 olguya lokal nüks, 5 olguya kemik metastazı, 1 olguya ise beyin metastazı nedeniyle ek cerrahi tedavi yapıldı.

4.2.6. İzlem Sırasında Uzak Metastaz

İzlemde 7 (%4,3) olguda uzak metastaz saptandı. Papiller kanserli olguların 4'ünde, folliküler kanserli olguların ise 3'ünde uzak metastaz gelişti. Papiller kanserli olgularda izlenen metastazların hepsi akciğerdeydi. Folliküler kanserli

olguların 2'sinde kemik, 1'inde ise yumuşak doku, akciğer ve kemik metastazları gelişti. Uzak metastaz saptanana kadar geçen ortalama izlem süresi 36,0 aydı (6-192).

4.2.7. İzlem Sırasında Lokal Nüksler

İzlemleri sırasında 11 (%6,8) olguda lokal nüks tespit edildi. Lokal nüks tespit edilen olguların 8'i papiller, 3'ü ise folliküler kanserli olgulardı. Lokal nüks saptanana kadar geçen ortalama süre 66,0 aydı (6-110).

4.2.8. Olgularda İzlenen Diğer Malignansiler

Primer tiroid malignansisi dışında ikincil bir malignansi saptanan 6 olgudan biri prostat, rektum kanserleri ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastasıydı. Bu olguyla birlikte 3 olguda ise NHL tespit edildi. Diğer bulgular Tablo 4.6. özetlenmiştir.

4.4. Serum Tiroglobulin (TG) Düzeyleri

Olguların primer cerrahi tedavi sonrası yapılan değerlendirmeleri ve izlemleri arasındaki periyodik kontrollerinde (3 veya 6 aylık) serum tiroglobulin seviyeleri ölçüldü. Tablo 4.7.'de görüldüğü gibi TNM sınıflamasına göre evre arttıkça primer cerrahi sonrası serum TG düzeylerinin arttığı tespit edildi. Olguların tamamı hormon supresyon tedavisi aldı. Hormon supresyon tedavisi sonrası serum TG düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gözlemlendi.

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 $219,2 \pm 138,2$ IU iken, metastaz gelişmeyen grubun ortalama serum TG düzeyleri $35,8 \pm 79,4$ IU idi ($p=0.01$). Olguların tamamının primer cerrahi sonrası serum TG düzeyleri incelendiğinde ortalama değerin 5,6 IU olduğu saptandı. Tüm nüksler serum

TG düzeyi ortalanca değerin üzerinde olan olgularda izlenirken, serum TG düzeyi ortalanca değerin altında olan grupta nüks gözlenmedi ($p=0.01$)(Şekil 4.4).

Tablo 4.5. Cerrahi sonrası ve izlem sırasında ortalanca serum tiroglobulin düzeyleri

TNM Evre	CS.TG	1.Kontrol TG	2.Kontrol TG	3.Kontrol TG	4.Kontrol TG
I	5,5±75,9	0,5±3,7	0,5±11,2	0,8±17,9	0,5±0,7
II	3,1±89,9	0,5±65,9	0,5±104,9	1,7±0,2	0,5±4,7
III	4,4±57,3	0,8±12,7	0,7±10,2	1,0±8,9	0,8±6,6
IV	283,3±40,8	173,0±152,4	40,8±138,0	1,7±41,6	3,3±2,3

CS: Cerrahi sonrası, TG: Tiroglobulin

Tablo 4.6. Olgularda Tespit Edilen Diğer Malignansiler

	Papiller Kanseri n (%)	Foliküler Kanseri n (%)	Genel n (%)
Diğer Malignansiler			
Yok	126 (%96,9)	29 (%93,5)	155 (%96,3)
Var	4 (%3,1)	2 (%6,5)	6 (%3,7)
Prostat Kanseri*	1		1
Rektum Kanseri*	1		1
NHL*	3		3
Glial Tümör	1		1
Renal Hücreli Kanseri		1 1	1 1
Endometrium Kanseri			

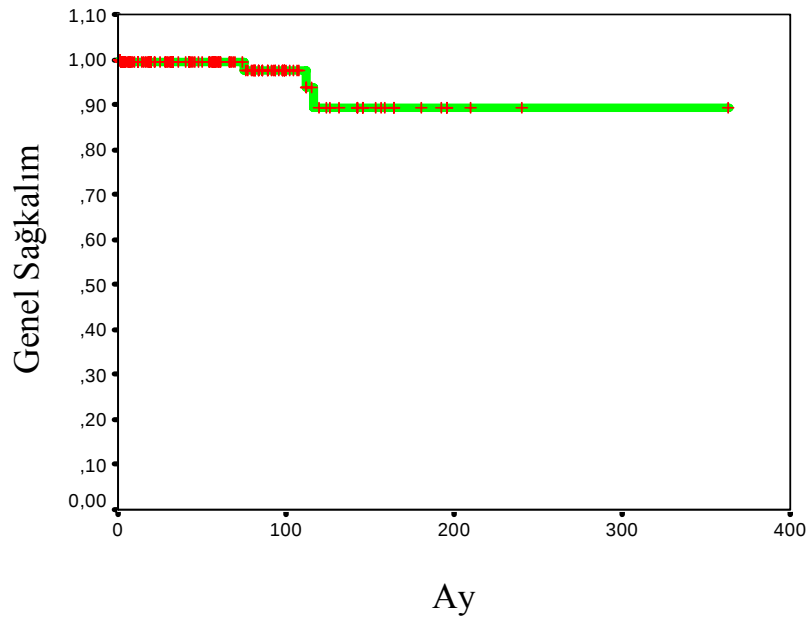
*Olgulardan biri Prostat, Rektum kanseri ve NHL hastasıdır.

4.5.Tek Değişkenli Sağkalım Analizleri

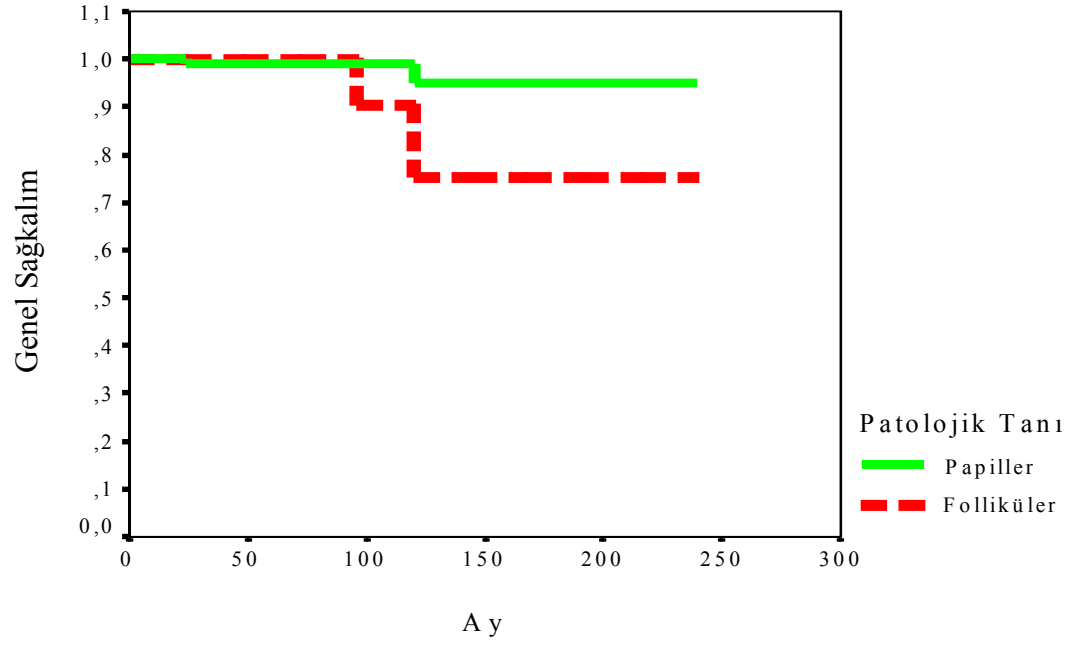
Olguların ortalanca takip süresi 44.0 aydı (1 – 363). Papiller kanserli 2, folliküler kanserli 2 olgu metastatik hastalık nedeniyle exitus oldu. Genel sağkalım (GS)'da ortalanca süreye ulaşılmadı. Ortalama GS ise 335±15 aydı (%95 güven aralığı [GA] =

305- 364). Papiller kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %99.1, 10 yıllık GS oranı ise %93.7'di. Folliküler kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %90.9, 10 yıllık GS oranı ise %74.4'dü (Şekil 4.4).

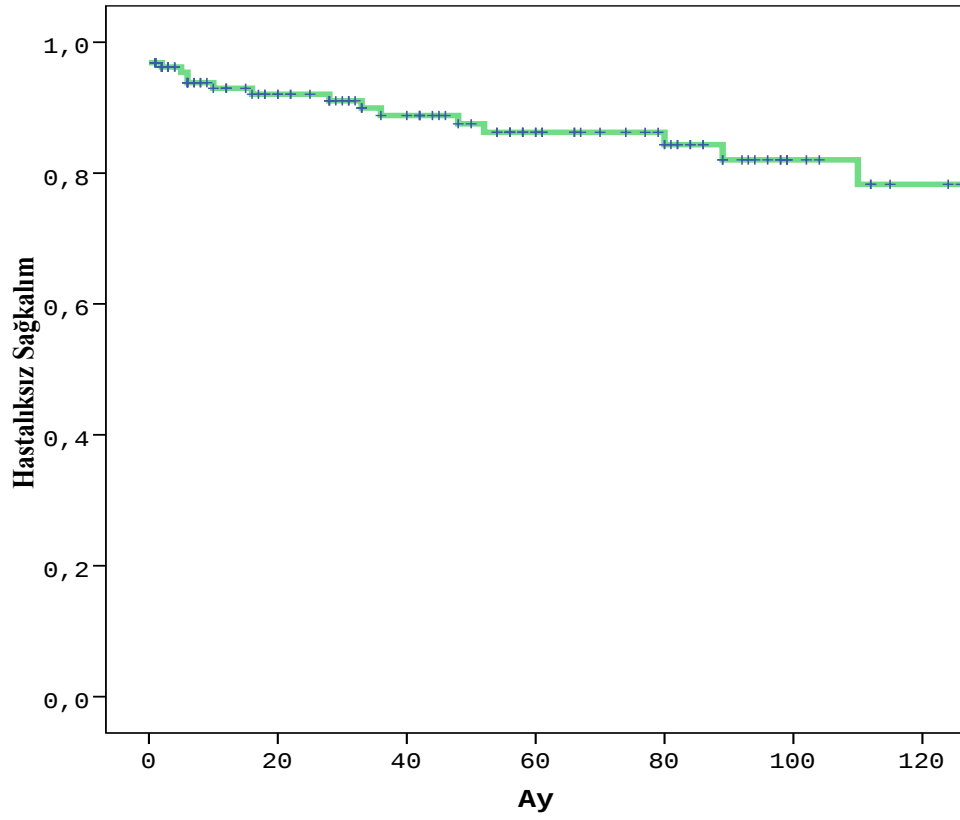
Papiller kanserli olgularda hastalıksız sağkalım (HS) için ortancaya ulaşılmadı. Ortalama HS ise 274 ± 33 aydı (%95 GA = 209-339). Folliküler kanserli olgularda ise ortanca HS 192 ay, ortalama HS ise 126 ± 18 aydı (%95 GA=91-161) ($p=0.0001$). (Şekil 4.4). Papiller kanserli olguların 5 yıllık HS %91,5 ve 10 yıllık HS ise %80,5'di. Folliküler kanserli olgularda 5 yıllık HS %67, 10 yıllık HS ise % 61,6 idi.



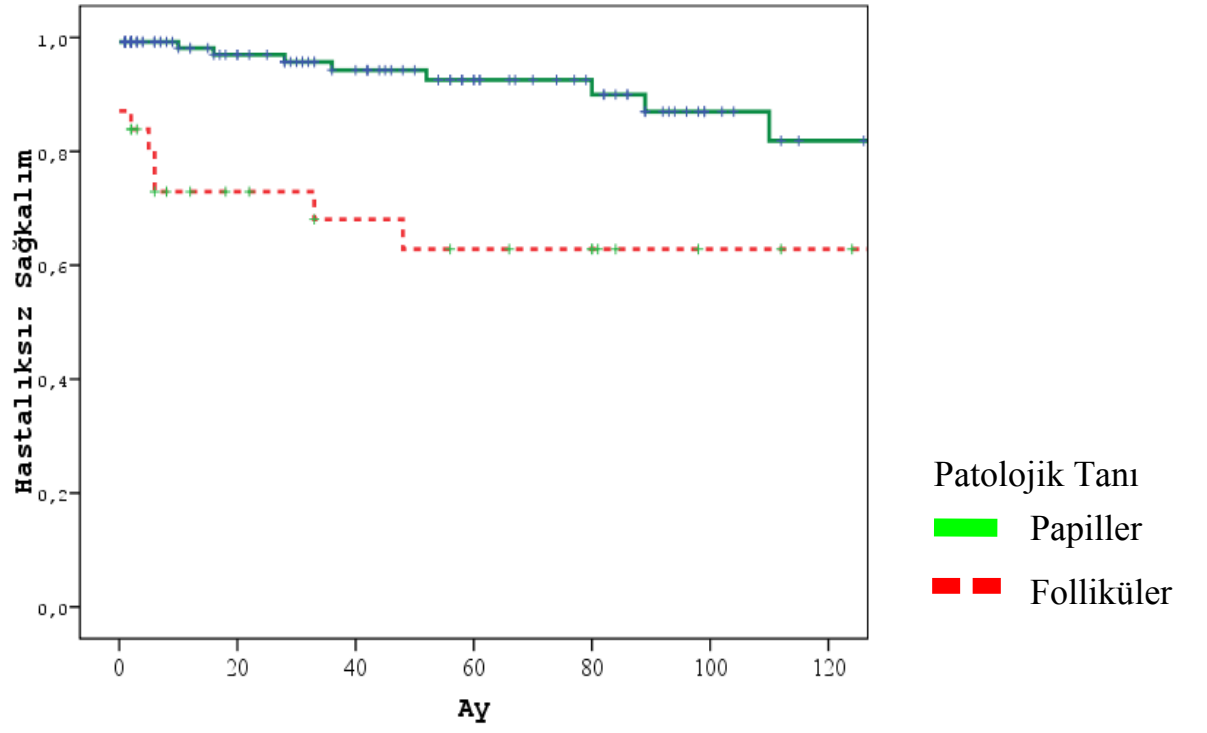
Şekil 4.1. Tüm grubun genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Patolojik tanı ile genel sağkalım ilişkisi



Şekil 4.3. Tüm grubun hastaliksız sağkalım eğrisi



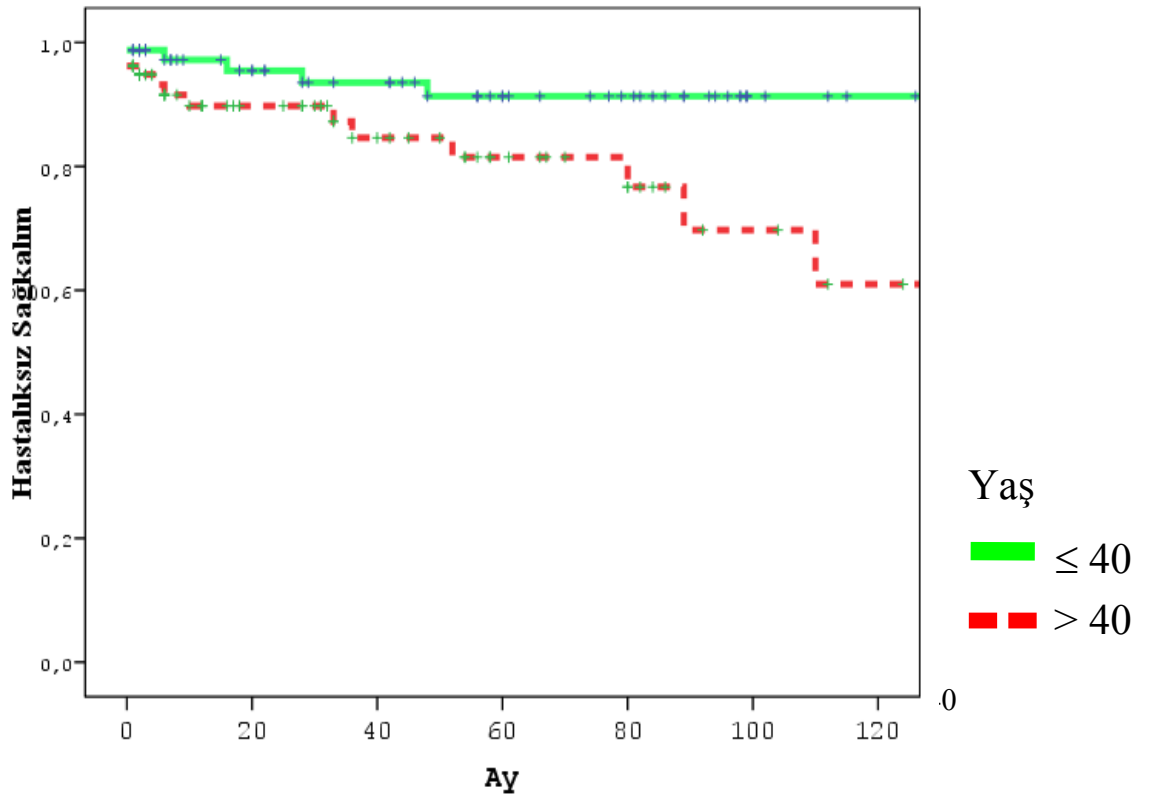
Şekil 4.4. Patolojik tanı ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişkisi

4.5.1. Yaş ile Prognoz Arasındaki İlişki

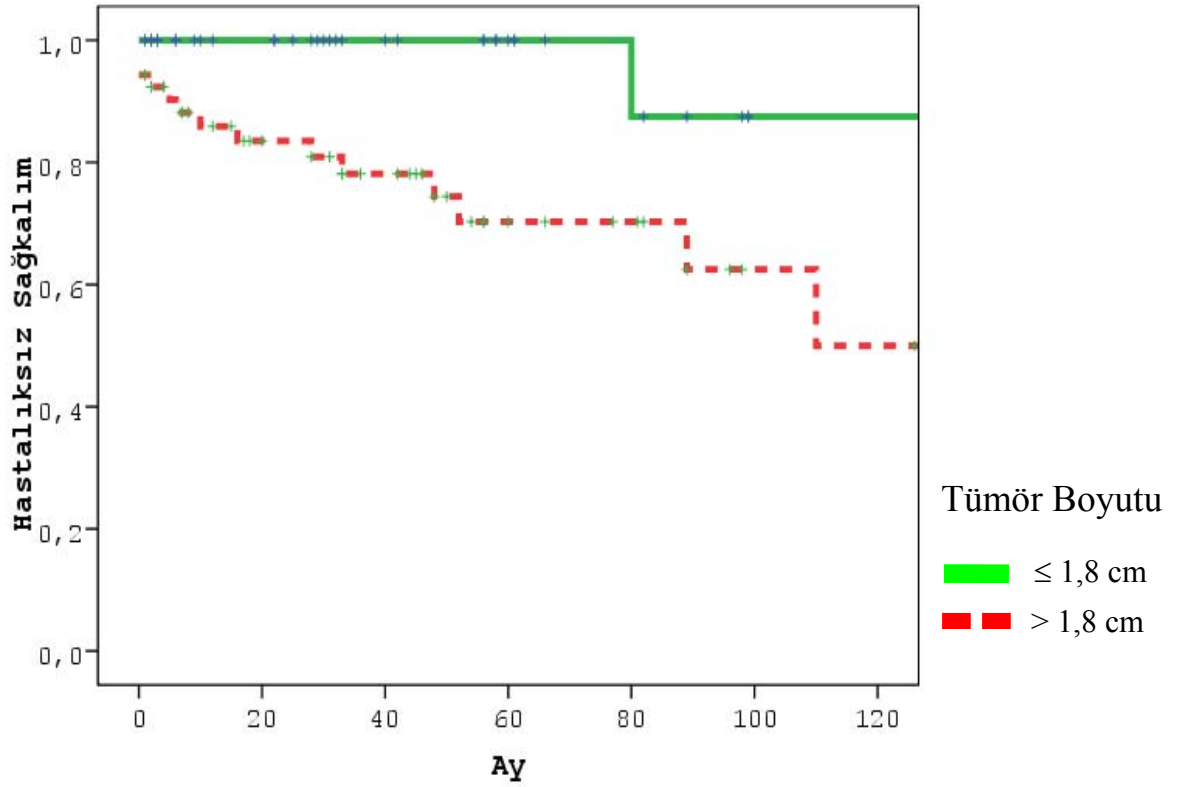
Olguların tanı anında ortalama yaşı 40 (15-76)'tı. Yaşı ortalama değerin altında veya eşit (≤ 40) olan grupta ortalama HS 307 ± 27 ay (%95 GA = 255-359) iken, diğer grupta ise 123 ± 10 aydı (%95 GA = 104-143) ($p=0.01$).

4.5.2. Tümör Boyutu ile Prognoz Arasındaki İlişki

Olguların ortalama tümör boyutu 1,8 cm idi. Olgular 1,8 cm baz alınarak iki gruba ayrıldığında tümör boyutu $>1,8$ cm olan grubun ortalama HS 192 ay iken, tümör boyutu $\leq 1,8$ cm olan grupta ortalama HS ise 194 ± 15 aydı (%95 GA=164-224). Tümör boyutunun 1,8 cm'den büyük olması ile HS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.0018$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Tanı anındaki yaş ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 4.6. Tümör boyutu ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki

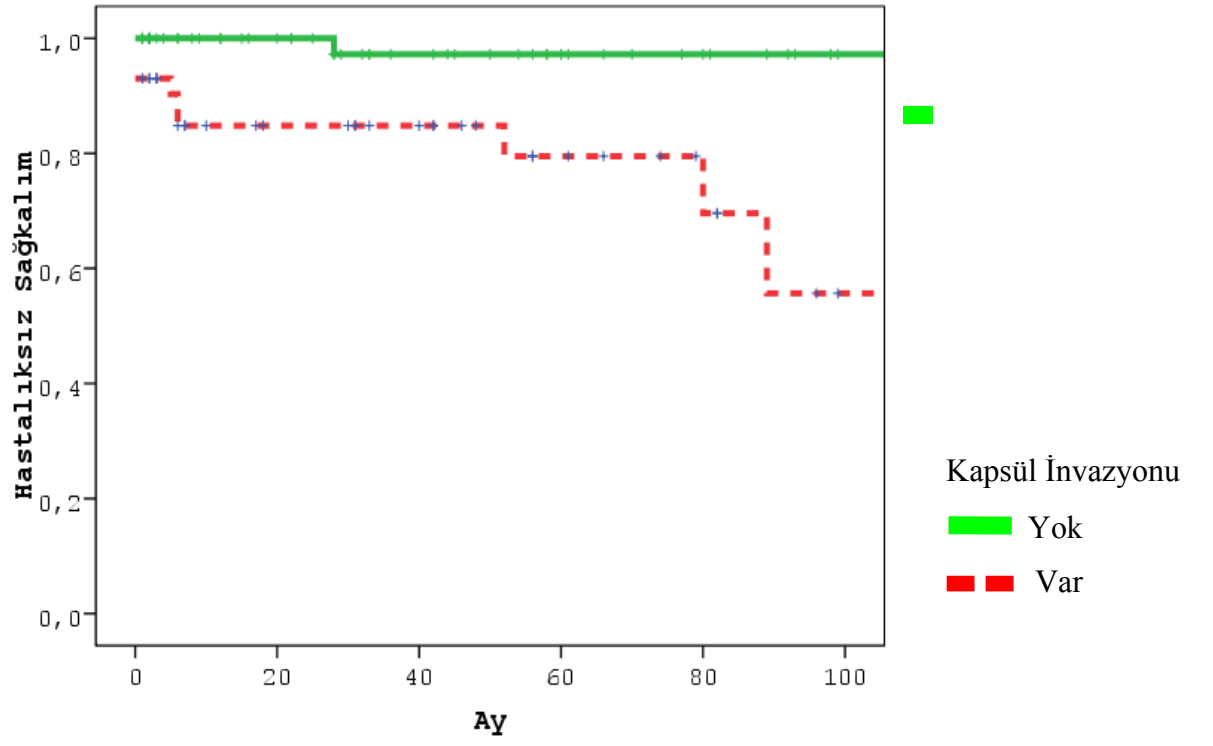
4.5.3. Kapsül İnvazyonu ile Prognoz Arasındaki İlişki

Kapsül invazyonu olan ve olmayan grupta ortalama hastalıksız sağkalıma ulaşılmadı. Kapsül invazyonu olan olguların ortalama HS 125 ± 17 ay (%95 GA = 92-157), kapsül invazyonu olmayan grupta ise ortalama HS 189 ± 15 aydı (%95 GA = 158-219). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.0023$) (Şekil 4.7).

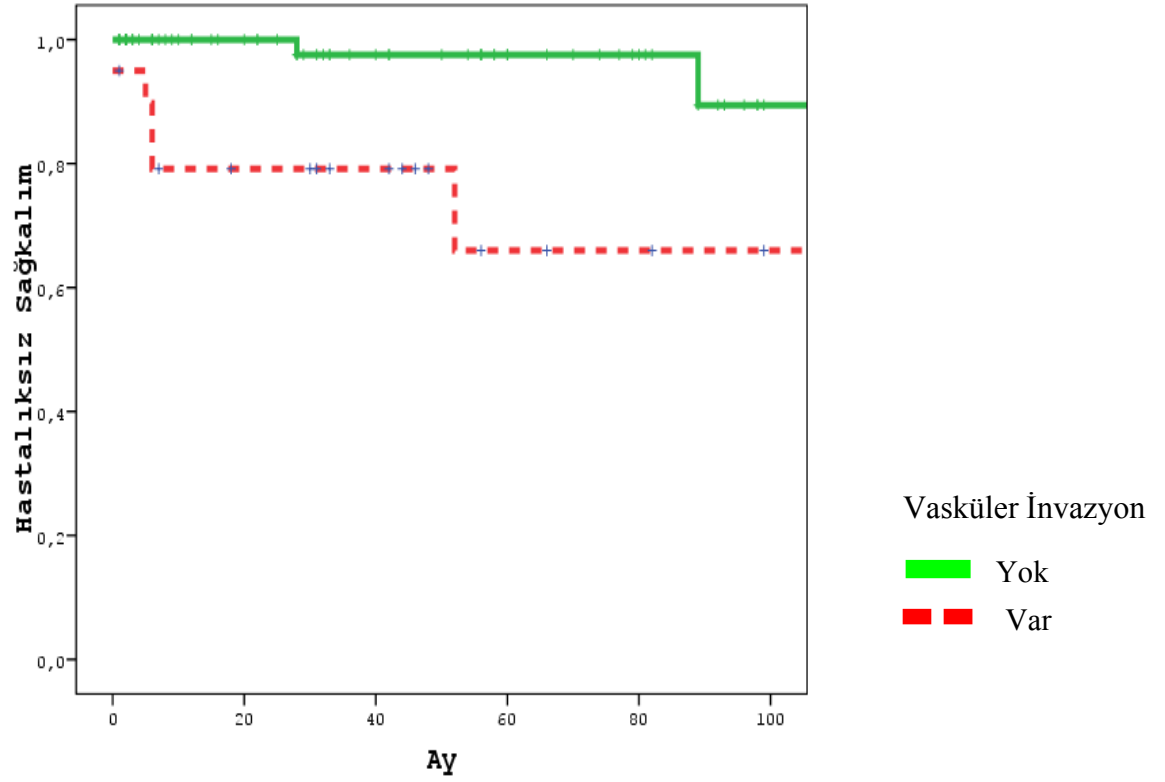
4.5.4. Vasküler invazyon ile Prognoz Arasındaki ilişki

Vasküler invazyonu olan olguların ortalama HS 110 ay iken vasküler invazyon tespit edilemeyen olgularda ortalancaya ulaşılmadı. Vasküler invazyonu olmayan

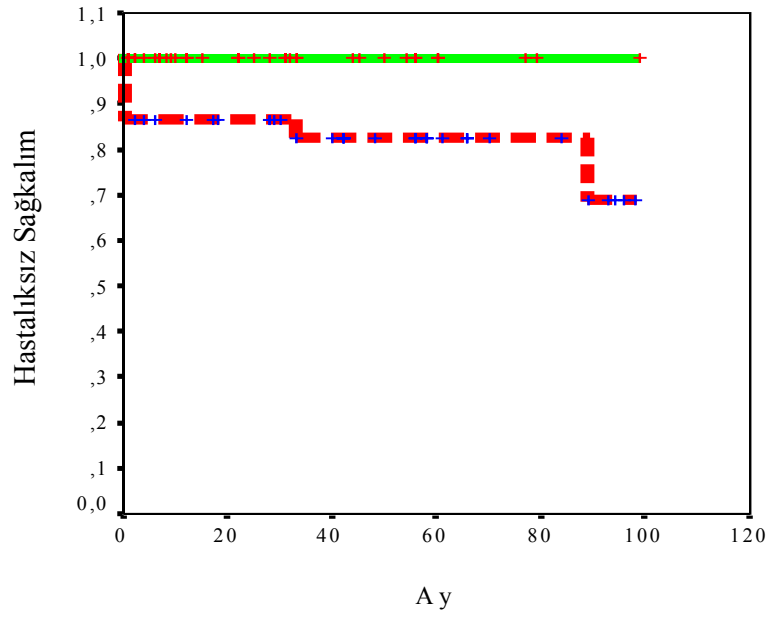
olguların ortalama HS 169 ± 8 aydı (%95 GA =153-184). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.0001$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Kapsül İnvazyonu ile hastalıklızsız sağkalım arasındaki ilişki



Şekil. 4.8. Vasküler ivazyon ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki



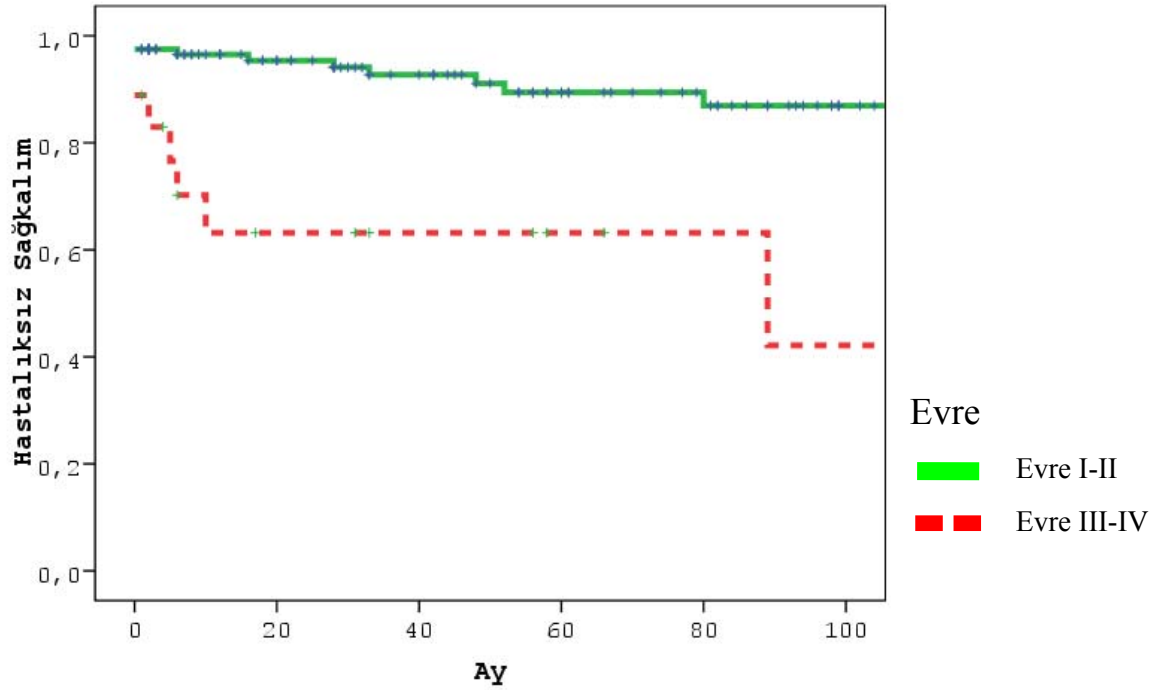
Şekil 4.9. Primer cerrahi tedavi sonrası ortalama serum tiroglobulin değerine göre hastaliksız sağkalım ilişkisi

4.5.4. Tanı Anındaki Metastaz ile Prognoz Arasındaki İlişki

Tanı anında metastazı olan ve olmayan olguların GS ortancalarına ulaşılmadı. Tanı anında metastazı olan olguların ortalama GS'i 121 ± 15 aydı (%95 GA=93-150). Uzak metastaz olmayan olguların ortalama GS'i 351 ± 12 aydı (%95 GA=327-374). Tanı anında uzak metastaz varlığı ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p < 0.0001$).

4.5.5.Evre ile Prognoz Arasındaki İlişki

Olguların sadece 4'ü exitus olduğu için evre ve GS istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Evre ile HS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ortanca HS, evre I'de 281 ± 35 ay (% 95 GA= 213-349), evre II'de 102 ± 18 ay (% 95 GA= 67-137), evre III'de 89 ± 0 ay iken evre IV ise 56 ± 22 aydı (% 95 GA= 12-99) ($p < 0.0001$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Evre ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkisi

4.5.8. Prognoz ile Arasında Anlamlı İlişki Saptanmayan Değişkenler

Tamamlayıcı cerrahi, RAİ tedavisi uygulanması, cinsiyet, tümörde multisentrik dağılım, tümörün tiroid dışına uzanımı ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.6. Çok Değişkenli Sağkalım Analizi

Olgularda izlem süresince gözlenen olay sayısı (nüks ve eksitus) az olması nedeniyle çok değişkenli analiz yapılamadı.

Tablo 4.7. Prognostik Faktörlerin Tek Değişkenli Hastalıksız Sağkalım Analizleri

	Hastalıksız Sağkalım Ortalama $\pm$ SS (Ay)	p
Yaş ≤ 40 > 40	276 $\pm$ 34 123 $\pm$ 10	0.010*
Cinsiyet Kadın Erkek	266 $\pm$ 33 152 $\pm$ 16	0.153
Patolojik Tanı Papiller Foliküler	274 $\pm$ 33 126 $\pm$ 18	0.0001*
Servikal Lenf Nodu Metastazı Var Yok	159 $\pm$ 19 187 $\pm$ 12	0.173
Primer Tümör Boyutu > 1,8 cm ≤ 1,8 cm	125 $\pm$ 16 194 $\pm$ 15	0.0018*
Ekstratiroidal uzanım Var Yok	78 $\pm$ 8 174 $\pm$ 14	0.0724
Kapsül invazyonu Var Yok	125 $\pm$ 17 189 $\pm$ 15	0.0023*
Tümörün multisentrik olması Var Yok	161 $\pm$ 19 152 $\pm$ 11	0.557
Vasküler invazyon Var Yok	80 $\pm$ 12 169 $\pm$ 8	0.0001*
Cerrahi sonrası serum TG düzeyi ≤ 5,6 IU > 5,6 IU	-** 81 $\pm$ 6	0.0151*
Tamamlayıcı cerrahi Var Yok	299 $\pm$ 22 172 $\pm$ 10	0.700
Radyoaktif iyot tedavisi Var Yok	304 $\pm$ 16 157 $\pm$ 14	0.860
AJCC/TNM Evre I II III IV	313 $\pm$ 26 102 $\pm$ 18 89 $\pm$ 0 56 $\pm$ 22	<0.0001*

SS: Standart Sapma *p <0.05, **Bu grup olgularda nüks tespit edilmediği için ortalama hesaplanamadı

5. TARTIŞMA

Diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan papiller ve folliküler tip iyi prognoza sahiptir. Ancak histopatolojik nedenlerden kaynaklanan farklılıkların yanı sıra, vakalara özgü farklılıklar da klinik seyiri etkileyebilir. Önceden tanımlanmış uluslararası prognostik sınıflamalarda (EORTC, AGES, AMES, MACIS ve TNM gibi) hastanın tanı sırasındaki yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, histolojik özellikleri, ekstratiroidal yayılımı ve klinik evresi prognozu belirleyen temel faktörlerdir.

Diferansiye tiroid kanserleri için standart tedavi; total tiroidektomi, radyoaktif iyot (I-131) ile ablasyon tedavisi ve hormone supresyon tedavisinden oluşmaktadır. Diferansiye tiroid kanserli vakaların çoğunda bu standart yaklaşım ile tam kür sağlanmakta ancak hastaların %20'sinde izlemde rekürrens gelişmektedir [71].

Bizim hasta grubumuzda ortalanca takip süresi 44.0 aydı (1 – 363). Papiller kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %99.1, 10 yıllık GS oranı ise %93.7'di. Folliküler kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %90.9, 10 yıllık GS oranı ise %74.4'dü. Papiller kanserli olguların 5 yıllık HS %91,5 ve 10 yıllık HS ise %80,5 idi. Folliküler kanserli olgularda 5 yıllık HS %67, 10 yıllık HS ise % 61,6 idi.

En önemli iki prognostik faktör tanı anındaki tümörün evresi ve hastanın tanı yaşıdır [3, 72-74]. Birçok çalışma yaştan kanser mortalitesi için önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Tiroid kanserleri 40 yaşından sonra daha ölümcüldür, 60 yaşından sonra ise mortalite dramatik olarak artmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda da yaş önemli bir prognostik faktör olarak görülmektedir. Ortanca tanı yaşı olan 40'dan genç olan grubun ortalama hastalıksız sağkalımı 276 ay iken yaşı 40'ın üzerinde olan grupta ise hastalıksız sağkalım 123 aydı ($p=0.010$). AJCC'nin

diferansiye tiroid kanserleri evreleme kılavuzuna; tümör, lenf nodu metastazı, uzak metastazın (TNM) yanısıra yaş da (< 45 yaş, ≥ 45 yaş) dahil edilmiştir (Tablo 2.2).

Hastalarımızın tanı anındaki evreleri ile HS'ları incelendiğinde evre I'de 281 ± 35 ay (% 95 GA= 213-349), evre II'de 102 ± 18 ay (% 95 GA= 67-137), evre III'de 89 ± 0 ay iken evre IV ise 56 ± 22 aydı (% 95 GA= 12-99) ($p < 0.0001$). Bu bulgular da genel literatür ile uyumlu idi.

Tümör rekürrens hızları değişik yaş gruplarında belirgin farklılık göstermektedir. Nüks oranlarının en yüksek olduğu yaşlar 20 yaş altı ve 60 yaş üzeridir (%40). Diğer yaş gruplarında nüks oranı bu oranın yaklaşık yarısı kadardır [3, 72-74]. Hasta grubumuzda tespit edilen nükslerin %54,5'i 20 yaşından genç veya 60 yaşın üzerinde idi. Hastalarımızda nispeten kısa izlem süresinde genel nüks oranı % 13,7 idi.

Diferansiye tiroid kanserli çocuklar tipik olarak ileri evre hastalık ile başvururlar ve tedavi sonrasında ise nüks oranları yüksektir. Ancak genel sağkalım göz önüne alındığında ise prognozları yaşlılara göre daha iyidir [75, 76]. Schlumberger ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada çocukluk çağı DTK'nın uzun dönem prognozunun iyi olmasına rağmen (20 yıllık genel sağkalım %90), mortalite beklenenden sekiz kat daha yüksek gerçekleşmiştir [77]. Dolayısı ile bazı yazarlar genç yaşta tanı alan hastalarda; yaşın iyi prognostik özelliği göz önüne alınarak bu hastaların tedavisinin tümör özelliklerine göre yeterli yapılmadığını savunmaktadır [37, 65, 78].

Erkek cinsiyetin prognozu kötü yönde etkilediğini belirten yayınlar vardır, ancak bu fark çok belirgin değildir. Muzaffer ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada; cinsiyetin sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör ve

erkeklerde ölüm riskinin kadınlara göre iki kat yüksek olduğu belirtilmiştir [3, 37]. Bu nedenle 50 yaşın üzerindeki erkek hastalar daha dikkatli takip ve tedavi edilmelidir. Bizim çalışma grubumuzda cinsiyet prognostik bir faktör olarak tespit edilmemiştir. Bunun nedeni olarak çalışma grubumuzun aradaki küçük farkı gösterecek kadar büyük olmaması ve takip süresinin nispeten kısa olması olabilir. Bazı tümör özelliklerinin de prognoz üzerine belirgin etkileri vardır [79, 80]. Bunlardan en önemlileri tümörün histolojisi, primer tümörün boyutu, lokal invazyon ve uzak metastazdır.

Tipik papiller kanserlerin sağkalım oranları çok iyi olmasına karşın, kansere bağlı mortalite değişik histolojik alt gruplarda belirgin olarak farklılık gösterir [23]. Papiller kanserlerin yaklaşık %10'unda iyi sınırlı kapsül vardır ve bu iyi bir prognostik özelliktir. Kötü prognostik özellikler;

- 1) 10 yıllık mortalitenin %25 ulaştığı anaplastik tümör transformasyonu ve uzun-hücreli varyant
- 2) Tümörün çok hızlı büyüdüğü ve mortalitenin %90'a ulaştığı kolumnar varyant
- 3) Tiroid glandının tamamını infiltre eden diffüz sklerozan varyant [81].

Foliküler varyant ile saf papiller lezyonlara göre prognostik açıdan bir farklılık tespit edilmemiştir [81, 82]. Hasta grubumuzda papiller kanserlerin alt tipleri konusunda patoloji raporlarında yeterli bilgi olmaması nedeniyle yorum yapılması yanıltıcı olabilir.

Foliküler kanserler tipik olarak soliter kapsüllü bir tümörlerdir ve papiller kanserlerden daha agresif seyreder. Foliküler kanser tanısı, foliküler hücreler tarafından kapsül ve/veya damar invazyonu varlığında konabilir. Damar invazyonu

olan grubun prognozu daha kötüdür [83]. Çalışma grubumuzda hem papiller kanserli hem de folliküler kanserli olgularda vasküler invazyon varlığının hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (PK için $p=0.04$ FK için $p=0.02$).

Bir santimetreden küçük olan papiller kanserler ‘mikrokarsinom’ olarak tanımlanır ve genel olarak benign nedenlerden dolayı cerrahi planlanan hasta grubunda tespit edilir. Bu olgularda nüks ve kansere bağlı mortalite oranları sıfıra yakındır [84, 85]. Gerçekte hem papiller hem de folliküler kanserli olgularda primer tümör boyutunun artması ile nüks, kansere bağlı mortalite de artmaktadır [5, 86, 87]. Bilindiği gibi tanının geçikmesi daha büyük tümöre ve yüksek oranda uzak metastaz saptanmasına neden olmaktadır. Uzak metastaz yapma kapasitesini artıran primer tümör boyutu net olarak tanımlanmamıştır. 366 PK ve 134 FK’lı hastanın dahil edildiği bir çalışmada FK hastaların tümörleri tanı anında PK hastalarinkinden yaklaşık iki kat daha büyük olduğu (39.9 vs. 20.6 mm; $p < 0.001$) ve uzak metastaz oranlarının bu grupta daha yüksek tespit edildiği (17.9% vs. 6.3%; $p < 0.001$) bildirilmiştir. Tümör boyutunun uzak metastaza katkıda bulunması ile kümülatif risk hesaplandığında ise ilginç olarak PK ve FK’lı hastalar için aynı tümör boyutunun buna katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar uzak metastaz geliştirme riskinin ise > 20 mm’nin üzerinde tümör çapı olan hastalarda belirgin olarak arttığını belirtmişlerdir [88].

Olgularımızda genel ortanca tümör boyutu 1,8 cm’dir. Primer tümör boyutunun 1,8 cm’den büyük olmasının hastalıksız sağkalım üzerine olumsuz etkisi vardır ($p=0.0018$). Papiller kanserli olgularımızda tümör boyutunun 1,8 cm’den büyük olması lokal ya da uzak metastaz gelişme riskini belirgin olarak artırmaktadır ($p=0.013$). Folliküler kanserli olgularımızda ise tümör boyutu ile lokal ya da uzak

metastaz gelişme açısından sınırda bir ilişki vardı ($p=0.092$). Olgularımızın tamamı değerlendirildiğinde tanı anında uzak metastazla başvuranlar hastaların ortalama tümör boyutu $3,9\pm1,8$ cm iken tanı anında metastazı olmayan grupta ise $2,0\pm1,7$ cm olarak tespit edildi ($p=0.026$).

Genel sağkalım ve lokal rekürrens üzerine etkili olduğu düşünülen diğer bir değişken ise lokal lenf nodu metastazıdır. Beşyüz yirmi iki hastanın ortanca 56 ay takipleri ile elde edilen verilerin sunulduğu bir çalışmada multifokal tümörü olan hastalarda lenf nodu metastazı olma oranının daha yüksek olduğu ve HS ve GS'nin lenf nodu metastazı olan grupta belirgin olarak daha kısa olduğu belirtilmiştir. Yapılan multivariate analiz sonucunda ise total tiroidektomi, postoperatif RAİ tedavisi ve 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 [89]. Bizim hasta grubumuzda lenf nodu metastazı olan grubun ortalama HS'si 159 ± 19 ay iken olmayan grubun ise 187 ± 12 aydı, bu aradaki fark ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı ($p=0.173$).

Tiroid kanserleri kadınlarda erkeklerden 2-3 kat fazla oranda görülür . Grubumuzda bu oran 3,4 (125/36) kat olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan iki çalışmada bu oran 1,5 ve 3,4 olarak bildirilmiştir [90, 91]. Tiroid kanserleri en sık 7-20 ve 40-65 yaşları arasında görülür. Çalışmamızda ortanca tanı yaşı 40'tı ve olguların %50'si 32-50 yaş (%25-75 persentil) arasında idi. Papiller kanserli hastalarda tipik olarak lenfatik yayılım sonucu lenf nodu tutulumu ve akciğer metastazları daha sık rastlanırken, folliküler kanserli hastalarda hematojen yolla kemik metastazı görülme riski daha yüksektir. Bizim çalışmamızda papiller kanserli

olgularda %27,7 oranında lokal lenf bezi tutulumu tespit edilirken, folliküler kanserli olgularda bu oran %6,3 olarak bulundu.

Nishida ve arkadaşlarının vasküler invazyonun prognoz üzerine etkisinin araştırdığı bir çalışmada DTK'lı 256 hasta incelenmiş ve bunlardan 120 hastada vasküler invazyon olduğu saptanmış. Vasküler invazyonlu hastaların daha sık nüks ettikleri ve HS'ın bu grup hastada daha kısa olduğunu bildirmişlerdir (15.6 +/- 1.8 vs 20.5 +/- 0.9 yıl, $p = 0.0001$). Yapılan multivariate analizde ise vasküler invazyonun HS için bağımsız bir risk faktörü olmasına karşın GS üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir [92].

I-131 tedavisi iyi diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde cerrahi sonrası fonksiyonel tiroid remnantların ve boyun ve uzak bölgelerdeki fonksiyonel metastazların ablasyonunda kullanılır. Rezidü tiroid dokusunu ablate etmek için gerekli I-131 tedavi dozu tartışmalıdır. Başlangıçta 100 mCi I-131 dozunun rezidü tiroid dokusunun %85'ini ablate ettiği gösterilmiştir [93]. Hasta grubumuzda tümörün histopatolojik karakteri ve fonksiyonel metastazlarda I-131 uptake'i hastalara verilecek dozu etkileyen ana unsurlardı. Hasta grubumuzda ortalama RAİ dozu 150 mCi, olguların %50 sine 100-200 mCi (%25-75 persentil) RAİ verilmişti.

Tiroid kanserli hastaların tedavisinde kullanılan RAİ tedavisinin geç etkilerini belirlemek, farklı merkezlerde takip edilen hasta sayılarının az olması nedeniyle güçtür. Fransa, İtalya ve İsveç'te takip edilen en az 2 yıl yaşamış 6841 iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda ikincil kanser riskini belirlemek için yapılan bir çalışmada izlem süresince 576 hastada ikincil kanser tespit edilmiş ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında ikincil kanser sıklığının %27 (%95 GA: 15-40) arttığı tespit bildirilmiştir. Bu artış hem lösemi hem de solid tümörlerde tespit edilmiştir. RAİ

tedavisi ile kemik, yumuşak doku, kolorektal ve tükürük bezi kanserleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [94]. Hastalarımızda ikincil malignansi sıklığı %3,7 (n=6/161) idi. Primer tiroid malignansisi dışında ikincil bir malignansi saptanan 6 olgudan biri prostat, rektum kanserleri ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastasıydı. Bu olguyla birlikte 3 olguda ise NHL tespit edildi.

Bernier ve arkadaşlarının retrospektif olarak ablatif RAİ tedavisi sonrasında serum TG düzeylerinin tedavinin etkinliği ve prognostik önemini araştırdıkları çalışmada 407 hastanın kayıtları incelenmiş. RAİ tedavisinden hemen önce (TGD0) ve 5.gününde (TGD5) serum tiroglobulin seviyeleri ölçülmüş. Multivariate lojistik analizde TGD0 <5 ng/ml ve TGD5/TG0 oranı ≥ 20 ablasyon tedavisinin etkin olduğunu bildirmişlerdir. TGD5/TGD0 oranının 20'den büyük olması %97 oranında RAİ ablasyonun etkili olduğunu predikt etmiştir. Yazarlar bu verilere dayanarak TGD5/TGD0 oranının RAİ ablasyon tedavisinin etkinliğini göstermede önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir [95].

Toubeau ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada serum tiroglobulin seviyelerinin cerrahi yapılmış ve RAİ tedavisi uygulanmış diferansiye tiroid kanserli hastalarda hastalık progresyonunu belirlemedeki yeri araştırılmıştır. Çalışmada 212 (184 PK, 28 FK) uzak metastazı olmayan DTK hastanın RAİ tedavisi öncesi ve tedaviden 6-12 ay sonunda ölçülen TG seviyeleri incelenmiş. Cerrahi tedavi öncesi için ve sonrasında ki TG üst limitleri sırasıyla 30 ve 10 ng/mL olarak belirlenmiş [96] Olguların primer cerrahi tedavi sonrası yapılan değerlendirmeleri ve izlemleri sırasındaki periyodik kontrollerinde (3 veya 6 aylık) serum tiroglobulin seviyeleri ölçüldü. Hormon supresyon tedavisi sonrası serum TG düzeylerinin belirgin olarak

azaldığı gözlemlendi. 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 $219,2 \pm 138,2$ IU iken, metastaz gelişmeyen grubun ortalama serum TG düzeyleri $35,8 \pm 79,4$ IU idi ($p=0.01$). Olguların tamamının primer cerrahi sonrası serum TG düzeyleri incelendiğinde ortalama değerin 5,6 IU olduğu saptandı. Tüm nüksler serum TG düzeyi ortalama değerin üzerinde olan olgularda izlenirken, serum TG düzeyi ortalama değerin altında olan grupta nüks gözlenmedi ($p=0.01$).

Clark, parsiyel tiroidektomi sonrası diferansiye kanser tanısı konan olgularda, okült papiller ve minimal invaziv foliküler kanserler dışındaki tüm olgulara tamamlayıcı total tiroidektomi yapılmasını önermektedir [97]. Benzer yaklaşım başka yazarlar tarafından da önerilmektedir [98-100]. Bu yazarlar yüksek multisantriste oranını tamamlayıcı tiroidektominin en önemli gerekçesi olarak bidirmişlerdir. Mazzaferri ise diferansiye tiroid kanserlerinde, rekürens oranını azalttığı, surviyi iyileştirdiği, takibi kolaylaştırdığı için, başlangıç tedavisi olarak geniş cerrahi rezeksiyon yapılmasını önermekte, yetersiz doku ablasyonunun prognozu kötü etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu belirtmektedir. Mazzaferri parsiyel cerrahi yapılan olgularda tümör 1 cm den büyük ise, rezüdüel kanser olasılığının yüksek olması nedeni ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasının lenfatik ve hematojen rekürensi azaltıp, surviyi iyileştirdiğini belirtmektedir [101].

Papiller kanserde yüksek multifokalite oranının hastalığın seyri üzerine çok etkili olmadığı belirtilmiş ise de [102], Cady ve arkadaşları düşük risk grubu olarak tanımladıkları olgularında lobektomi sonrası rekürens oranını %11, bu olgularda

reküren tiroid kanserine bağılı ölüm oranını ise % 33 olarak bildirmişlerdir [68]. Grant ve ark ise uzun dönemli izleme dayanan çalışmalarında risk (AGES) skorundan bağımsız olarak tek yanlı lobektomide 10, 20 ve 30 yıllık izlemde, lokal rekürensın sırası ile % 7, 14, ve 14 olduğunu bulmuşlardır, ki; bu oranlar total tiroidektomi yapılan olgulara göre oldukça yüksektir (sırası ile % 1,5, 2 ve 4). Bu çalışmada bilateral rezeksiyon yapılan hastalarda, total tiroidektomi, bilateral subtotal tiroidektomiye oranla belirgin şekilde düşük rekürens ile sonuçlanmıştır [103]. Metastatik hastalığın saptanması ve ablasyonunda radyoaktif iyot kullanımına olanak sağlaması, tiroglobulin ile izlemeyi mümkün kılması, bırakılan dokuda kanser odaklarının bulunma olasılığını ortadan kaldırması, bu odaklarda anaplastik değişimlerin engellenmesi ve yaşam süresinin daha iyi olması total tiroidektominin diğer olumlu yanları olarak bildirilmektedir [104]. Russell ve arkadaşlarının, tiroidolojide sıkça atıf yapılan bir çalışmalarında, tiroid kanserinin primer odaktan, intratiroidal lenfatiklerle, bezin tüm kısımlarına yayılım oranı %87.5 olarak rapor edilmiştir [105]. Pacini ve arkadaşları, lobektomi sonrası papiller tiroid kanseri nedeni ile tamamlayıcı tiroidektomi uyguladıkları 182 olgularını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, 80 (%44) olguda kalıntı tiroid dokusunda bir veya daha fazla odakta kanser odağı, 22 olguda ise lenf nodu metastazı saptadıklarını, kalıntı dokuda kanser odağı saptamadıkları 10 olguda ise lenf nodu metastazı saptadıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar olgularında bilateralite oranının, olgular ‘ düşük’ veya ‘ yüksek’ risk grubu olarak ayrıştırıldığında farklılık göstermediğini de belirtmişlerdir. Bu bulgularla, yazarlar, eğer papiller kanser tanısı ameliyat öncesinde konmuş ise total tiroidektomi yapılmasını, parsiyel tiroidektomi sonrası konmuş ise bunun totale tamamlanmasını önermişlerdir [99]. Kalıntı tiroid dokusu ve servikal lenf

nodüllerinde tümör bulunma olasılığının, yaş (40 yaş üstü), ilk ameliyat sonrasında 20 ng/ml. değerinden yüksek tiroglobulin düzeyi, multifokal tümör varlığı, yumuşak doku invazyonu, peritiroidal tümör yayılım varlığı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir [106].

Çalışmamızda tamamlayıcı tiroidektomiye gitme oranı yaklaşık %.40 kadardır. Bu oran hastaların preoperatif dönemde yeterli şekilde değerlendirilmemesi ve tiroid cerrahisi konusunda deneyimsiz cerrahlar tarafından cerrahi yapılması nedeniyle yüksek olabilir.

İyi diferansiye tiroid kanserli olgularımızda tümör boyutu, vasküler invazyon varlığı, cerrahi tedavi sonrası tiroglobulin düzeyi ve tanı yaşının HS için prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Kötü prognostik özellikler nedeniyle RAİ tedavisi uygulanan hastaların iyi prognostik özelliklere sahip hastalarla benzer hastalısız sağkalım süreleri göstermiştir. Bu bulgular RAİ tedavisinin seçilmiş hasta grubunda etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca son on yılda kullanıma giren hedefe yönelik ajanların olumlu sonuçları RAİ tedavisine dirençli hastalarda da bildirilmektedir. Bu hasta grubuna multidisipliner yaklaşım çok önemli ve gereklidir. Hastanemizde uygulandığı gibi hastaların cerrah, patoloji uzmanı, nükleer tıp uzmanı ve medikal onkoloğun bulunduğu multidisipliner toplantılarda değerlendirilip tedavisinin planlanmasının hasta bakım kalitesine olumlu etkileri olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Ocak 1990 ile Ekim 2005 tarihleri arasında iyi diferansiye tiroid kanseri tanısı ile izlenen 161 erişkin olgu alındı. Olguların demografik ve klinik özellikleri, olguya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Olguların 130 (%80,7)'si papiller kanser, 31 (%19,3)'ü folliküler kanser idi.
2. Papiller kanserli olguların 102 (%78,5)'i kadın ve 28 (%21,5)'i erkek, folliküler kanserli 31 olgunun 23 (%74,2)'si kadın, 8 (%25,8)'i erkek idi.
3. Olguların ortalama tanı yaşı 40 (15-76) idi. Papiller kanserli olguların ortalama tanı yaşı 39,0 (15-76), folliküler kanserli olguların ise 49,0 (20-75) idi.
4. Olgularda ortalama tümör boyutu 1,8 cm (0,1-10 cm) idi.
5. Tanı anında olguların %65,4'ü evre I, %18,5'i ise evre II'de idi. Olguların %3,8'i evre III, %2,3'ü ise evre IV'de idi.
6. Tanı anında 12'si folliküler kanserli, 5'i papiller karinomalı toplam 17 (%10,6) olguda uzak metastaz saptandı. En sık metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, kemik ve beyindi.
7. Çalışmamızdaki 161 olgunun 159 (%98,8)'ine cerrahi tedavi uygulanmıştı. Primer cerrahi tedavisi yetersiz olan 62 (%38,5) olguya tamamlayıcı cerrahi tedavi uygulanmıştı.

8. Olguların 15 (%14,0)'üne tedavi edici, 92 (%86,0)'sına ablatif amaçlı toplam 107 (%66,5) olguya RAI tedavisi verildi.
9. Olguların hepsine tiroksin supresyon tedavisi uygulandı. Olguların son kontrolünde ortalama tiroksin dozu 200 µgr/gün (100-350) idi.
10. Ortanca izlem süresi 44,0 (1 – 363) aydı.
11. Olguların izlemleri sırasında 7 olguda uzak metastaz, 11 olguda ise lokal nüks gelişti.
12. İzlemleri sırasında olgulardan 11 (%6,8)'ine eksternal radyoterapi, 12 (%7,5)'sine ise ek cerrahi müdahale uygulandı.
13. Cerrahi sonrası 25 olguda komplikasyon gelişti. En sık komplikasyonlar 14 (%8,7) olguda hipoparatiroidi ve 8 (%5) olguda görülen vokal kord paralizisi idi.
14. Papiller kanserli 2, folliküler kanserli 2 olgu metastatik hastalık nedeniyle öldü. Papiller kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %99.1, 10 yıllık GS oranı ise %93.7 idi. Folliküler kanserli olguların 5 yıllık GS oranı %90.9, 10 yıllık GS oranı ise %74.4 idi.
15. Papiller kanserli olguların 5 yıllık HS %91,5 ve 10 yıllık HS ise %80,5'di. Folliküler kanserli olgularda 5 yıllık HS %67, 10 yıllık HS ise % 61,6 idi.
16. Olguların tanı anında ortalama yaşı 40 (15-76)'ti. Yaşı ortalama değerin altında veya eşit (≤ 40) olan grupta ortalama HS 307 ± 27 ay (%95 [GA] = 255-359) iken, diğer grupta ise 123 ± 10 aydı (%95 GA; 104-143) ($p=0.01$).

17. Olguların ortanca tümör boyutu 1,8 cm idi. Tümör boyutunun 1,8 cm'den büyük olması ile HS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p=0.001$)

18. Kapsül invazyonu olan olguların ortalama HS 125 ± 17 ay (%95 GA = 92-157), kapsül invazyonu olmayan grupta ise ortalama HS 189 ± 15 aydı (%95 GA = 158-219) ($p=0.002$).

19. Vasküler invazyonu olan olguların HS vasküler invazyon olmayan gruba göre daha kısa idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.0001$).

20. Tanı anında uzak metastazı olan olguların ortalama GS'ı 121 ± 15 aydı (%95 GA=93-150). Uzak metastazı olmayan olguların ortalama GS'ı 351 ± 12 aydı (%95 GA=327-374) ($p<0.0001$).

21. Tanı anında evre ile HS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Evre arttıkça HS kısalmakta idi ($p<0.0001$).

22. Cinsiyet, tamamlayıcı cerrahi, tümörün multisentik olması, radyoaktif iyot tedavisi, tümörün tiroid dışına uzanımı ile hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

23. RAI tedavisi, seçilmiş kötü prognostik özelliklere sahip hasta grubunda sağkalıma olumlu katkı sağlamaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. 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**(12):2638-2648.
2. 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**(7):489-490.
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM: **Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer**. *Am J Med* 1994, **97**(5):418-428.
4. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr.: **Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies**. *Radiat Res* 1995, **141**(3):259-277.
5. Mazzaferri EL, Jhiang SM: **Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy**. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994, **106**:151-168; discussion 168-170.
6. Winship T, Rosvoll RV: **Childhood thyroid carcinoma**. *Cancer* 1961, **14**:734-743.
7. Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C: **Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus**. *Cancer* 2000, **88**(6):1470-1476.
8. Wong FL, Ron E, Gierlowski T, Schneider AB: **Benign thyroid tumors: general risk factors and their effects on radiation risk estimation**. *Am J Epidemiol* 1996, **144**(8):728-733.
9. Schneider AB, Bekerman C, Leland J, Rosengarten J, Hyun H, Collins B, Shore-Freedman E, Gierlowski TC: **Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation**. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82**(12):4020-4027.
10. Hall P, Holm LE: **Radiation-associated thyroid cancer--facts and fiction**. *Acta Oncol* 1998, **37**(4):325-330.
11. Ron E: **Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology**. *Radiat Res* 1998, **150**(5 Suppl):S30-41.
12. Jacob P, Goulko G, Heidenreich WF, Likhtarev I, Kairo I, Tronko ND, Bogdanova TI, Kenigsberg J, Buglova E, Drozdovitch V *et al*: **Thyroid cancer risk to children calculated**. *Nature* 1998, **392**(6671):31-32.
13. Schneider AB: **Radiation-induced thyroid tumors**. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990, **19**(3):495-508.
14. Nikiforov YE, Nikiforova M, Fagin JA: **Prevalence of minisatellite and microsatellite instability in radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas**. *Oncogene* 1998, **17**(15):1983-1988.
15. 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**(3):385-389.

16. Kung TM, Ng WL, Gibson JB: **Volcanoes and carcinoma of the thyroid: a possible association.** *Arch Environ Health* 1981, **36**(5):265-267.
17. Duren M: **Tiroid Kanseri.** İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.
18. Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA: **Molecular pathogenesis of thyroid cancer.** *Surg Oncol* 2003, **12**(2):69-90.
19. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH: **The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition.** *Cancer* 1989, **63**(5):908-911.
20. Gnepp DR, Ogorzalek JM, Heffess CS: **Fat-containing lesions of the thyroid gland.** *Am J Surg Pathol* 1989, **13**(7):605-612.
21. Vickery AL, Jr., Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M: **Papillary carcinoma.** *Semin Diagn Pathol* 1985, **2**(2):90-100.
22. Chan JK: **Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants.** *Histol Histopathol* 1990, **5**(2):241-257.
23. Mazzaferri EL: **Management of a solitary thyroid nodule.** *N Engl J Med* 1993, **328**(8):553-559.
24. Hung W, Anderson KD, Chandra RS, Kapur SP, Patterson K, Randolph JG, August GP: **Solitary thyroid nodules in 71 children and adolescents.** *J Pediatr Surg* 1992, **27**(11):1407-1409.
25. Yousem DM: **Parathyroid and thyroid imaging.** *Neuroimaging Clin N Am* 1996, **6**(2):435-459.
26. Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y: **Differentiation of thyroid nodules using Tl-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy.** *Acta Med Okayama* 2004, **58**(2):75-83.
27. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, Chopra MK, Kashyap R: **Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans.** *Clin Nucl Med* 2004, **29**(9):534-537.
28. Bigsby RJ, Lepp EK, Litwin DE, Wilkinson AA, Matte GG: **Technetium 99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and thallium 201 in detecting recurrent medullary carcinoma of the thyroid.** *Can J Surg* 1992, **35**(4):388-392.
29. 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-131 whole body scan.** *Endocr Res* 2003, **29**(1):9-15.
30. Van den Bruel A, Maes A, De Potter T, Mortelmans L, Drijkoningen M, Van Damme B, Delaere P, Bouillon R: **Clinical relevance of thyroid fluorodeoxyglucose-whole body positron emission tomography incidentaloma.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(4):1517-1520.
31. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W *et al*: **Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study.** *Eur J Nucl Med* 1999, **26**(12):1547-1552.

32. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, Schlumberger M: **Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**(9):3228-3234.
33. Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH: **Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, **29**(5):641-647.
34. Arad E, O'Mara RE, Wilson GA: **Ablation of remaining functioning thyroid lobe with radioiodine after hemithyroidectomy for carcinoma.** *Clin Nucl Med* 1993, **18**(8):662-663.
35. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O: **Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer.** *J Nucl Med* 1991, **32**(2):252-254.
36. Maxon HR, 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Smith H, Cummings D, Aden MD: **Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients.** *J Nucl Med* 1992, **33**(6):1132-1136.
37. Cady B, Rossi R: **An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma.** *Surgery* 1988, **104**(6):947-953.
38. Leeper RD, Shimaoka K: **Treatment of metastatic thyroid cancer.** *Clin Endocrinol Metab* 1980, **9**(2):383-404.
39. 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**(3):685-718.
40. Beierwaltes WH: **Radioiodine therapy of thyroid disease.** *Int J Rad Appl Instrum B* 1987, **14**(3):177-181.
41. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, Vallee G: **Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine.** *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69**(1):186-190.
42. Handelsman DJ, Turtle JR: **Testicular damage after radioactive iodine (I-131) therapy for thyroid cancer.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983, **18**(5):465-472.
43. **MIRD/Dose Estimate Report No. 7. Summary of current radiation dose estimates to humans from 123I, 124I, 126I, 130I, and 131I as sodium rose bengal.** *J Nucl Med* 1975, **16**(12):1214-1217.
44. Edmonds CJ, Smith T: **The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine.** *Br J Radiol* 1986, **59**(697):45-51.
45. 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**(1):179-184.
46. Dulgeroff AJ, Hershman JM: **Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma.** *Endocr Rev* 1994, **15**(4):500-515.

47. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH: **Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer.** *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75**(2):344-350.
48. 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**(4):350-356.
49. Dillmann WH: **Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations.** *Ann Thorac Surg* 1993, **56**(1 Suppl):S9-14; discussion S14-15.
50. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P: **The thyroid and the heart.** *Circulation* 1993, **87**(5):1435-1441.
51. Shimaoka K: **Adjunctive management of thyroid cancer: chemotherapy.** *J Surg Oncol* 1980, **15**(3):283-286.
52. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R: **A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma.** *Cancer* 1985, **56**(9):2155-2160.
53. Maheshwari YK, Hill CS, Jr., Haynie TP, 3rd, Hickey RC, Samaan NA: **¹³¹I therapy in differentiated thyroid carcinoma: M. D. Anderson Hospital experience.** *Cancer* 1981, **47**(4):664-671.
54. Kim JH, Leeper RD: **Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy.** *Cancer* 1987, **60**(10):2372-2375.
55. Culver CM, Dworkin HJ: **Radiation safety considerations for post-iodine-131 thyroid cancer therapy.** *J Nucl Med* 1992, **33**(7):1402-1405.
56. Clark OH, Hoelting T: **Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobulin levels and negative radioiodine scans.** *Thyroid* 1994, **4**(4):501-505.
57. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ: **Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer.** *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79**(1):98-105.
58. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F: **Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment.** *Cancer* 1984, **53**(4):982-992.
59. Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, Lefebvre J, Decoulx M, Wemeau JL, Fossati P *et al*: **Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine?** *World J Surg* 1992, **16**(4):640-645; discussion 645-646.
60. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C: **Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma.** *J Clin Endocrinol Metab* 1986, **63**(4):960-967.
61. Greenler DP, Klein HA: **The scope of false-positive iodine-131 images for thyroid carcinoma.** *Clin Nucl Med* 1989, **14**(2):111-117.

62. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH: **Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome.** *Thyroid* 2004, **14**(6):453-458.
63. Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, Salzman FA: **Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma. Prognostic factors and results of therapy.** *Arch Surg* 1988, **123**(5):569-574.
64. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM: **Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system.** *Surgery* 1987, **102**(6):1088-1095.
65. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: **Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989.** *Surgery* 1993, **114**(6):1050-1057; discussion 1057-1058.
66. Hermanek P: **[1992 tumor classification/developments].** *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1992:40-45.
67. Sobin LH: **Cancer staging: future directions for the TNM classification.** *Semin Surg Oncol* 1992, **8**(2):107-110.
68. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J: **Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer.** *Cancer* 1979, **43**(3):810-820.
69. Pasieka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Hoog A, Lundell G, Wallin G, Backdahl M: **Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer.** *Surgery* 1992, **112**(6):1154-1159; discussion 1159-1160.
70. Mazzaferri EL, Kloos RT: **Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions.** *Thyroid* 2000, **10**(9):767-778.
71. **AAACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology.** *Endocr Pract* 2001, **7**(3):202-220.
72. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR: **Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991.** *Cancer* 1997, **79**(3):564-573.
73. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW *et al*: **Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group.** *Cancer* 1998, **83**(5):1012-1021.
74. 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**(2):375-388.

75. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L: **Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients.** *J Nucl Med* 1997, **38**(5):669-675.
76. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH: **Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer.** *J Nucl Med* 1998, **39**(9):1531-1536.
77. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M: **Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **65**(6):1088-1094.
78. Shaha AR, Loree TR, Shah JP: **Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid.** *Surgery* 1995, **118**(6):1131-1136; discussion 1136-1138.
79. LiVolsi VA, Fadda G, Baloch ZW: **Prognostic factors in well-differentiated thyroid cancer.** *Rays* 2000, **25**(2):163-175.
80. Mazzaferri EL: **Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy.** *Semin Oncol* 1987, **14**(3):315-332.
81. LiVolsi VA: **Unusual variants of papillary thyroid carcinoma.** *Adv Endocrinol Metab* 1995, **6**:39-54.
82. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW: **Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study.** *Cancer* 1994, **73**(2):424-431.
83. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS: **Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy.** *Surgery* 1992, **112**(6):1130-1136; discussion 1136-1138.
84. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lombroso JD, Parmentier C, Schlumberger M: **Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience.** *Cancer* 1998, **83**(3):553-559.
85. Moosa M, Mazzaferri EL: **Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women.** *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82**(9):2862-2866.
86. Hay ID: **Papillary thyroid carcinoma.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990, **19**(3):545-576.
87. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM: **Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome.** *Mayo Clin Proc* 1991, **66**(1):11-22.
88. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: **The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma.** *Cancer* 2005, **103**(11):2269-2273.
89. 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**(7):825-828.
90. Altınbaş M BI, Alkis N.: **Tiroid Kanserlerinin Dağılımı-Ankara Onkoloji Hastanesi Sonuçları.** *T Klin Tıp Bilimleri* 1997, **17**:120-124.

91. Tukek T, Akkaya V, Sozen AB, Demirel S, Kudat H, Orhan Y, Korkut F: **Tiroid kanserli hastalarda prognoza etkili olan faktörlerin incelenmesi.** *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 1999, **4**(5):447-449.
92. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M: **The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma.** *Am J Surg* 2002, **183**(1):80-86.
93. Beierwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C, Lloyd RV, Eyre P, Mallette S: **An analysis of "ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: experience at University of Michigan.** *J Nucl Med* 1984, **25**(12):1287-1293.
94. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schvartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M: **Second primary malignancies in thyroid cancer patients.** *Br J Cancer* 2003, **89**(9):1638-1644.
95. Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, Jeanguillaume C, Bigorgne JC, Jallet P: **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**(12):1418-1421.
96. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F: **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**(6):988-994.
97. Clark O: **Papillary Thyroid carcinoma: Rationale for Total Thyroidectomy.** In: *Textbook of Endocrine Surgery*. Edited by Clark OH DQe. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1997: pp 90-93.
98. Duren M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH: **Recurrent or persistent thyroid cancer of follicular cell origin.** *Curr Treat Options Oncol* 2000, **1**(4):339-343.
99. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A: **Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients.** *Thyroid* 2001, **11**(9):877-881.
100. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, Al Sobhi S, Ingemansson S, Ahmed M, Al Mahfouz A: **Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer.** *J Endocrinol Invest* 2002, **25**(6):526-531.
101. Mazzaferri EL: **An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma.** *Thyroid* 1999, **9**(5):421-427.
102. Schroder DM, Chambors A, France CJ: **Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price?** *Cancer* 1986, **58**(10):2320-2328.
103. Grant CS, Hay D: **Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy.** *Wien Klin Wochenschr* 1988, **100**(11):342-346.

104. Kilic YA SI: **Diferansiye tiroit karsinomlarının tedavisinde tamamlayıcı tiroidektominin yeri.** In: *Tiroit hastalıkları ve cerrahisi.* Edited by İşgör A. İstanbul: İstanbul, Avrupa Tıp Kitapevi; 2000: 405-409.
105. Clark RL, White CE, Russel WO, Ibanez ML: **Clinicopathologic studies in 218 total thyroidectomies for thyroid cancer.** *Arq Patol* 1966, **38**(1):25-29.
106. Alzahrani AS, Al Mandil M, Chaudhary MA, Ahmed M, Mohammed GE: **Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer.** *Surgery* 2002, **131**(4):443-449.