



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİNE BAŞVURAN  
DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN  
KARAKTERİSTİK ÖZELİKLERİ PROGNOSTİK  
FAKTÖRLER VE PROGRESYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed AYDEMİR

KAYSERİ – 2020



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİNE BAŞVURAN  
DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN  
KARAKTERİSTİK ÖZELİKLERİ PROGNOSTİK  
FAKTÖRLER VE PROGRESYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed AYDEMİR

Danışman

Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK

KAYSERİ – 2020

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında araŐtırmamı destekleyen, zaman ayırarak çalıŐmamın her aŐamasını takip eden, yardımını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Yasin Şimşek'e,

Asistanlık eğitimim sũresince kıymetli bilgi ve tecrũbeleriyle eğitimimize katkı sağlayan hocam Prof. Dr. Ali ihsan Gũnal'a,

Tezimin istatistik aŐamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Deniz Avcı' ya,

Yardımlarıyla tezimde emeği olan Nũkleer Tıp Kliniği bũlũm baŐkanı hocam Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş'a,

EĞitimimde desteğini gũrdũĐũm hocalarıma, abilerime ve ablalarıma,

Asistanlık dũneminde birlikte zaman geçirdiğim çalışma arkadaŐlarıma,

Beni ȳzveri ve sabırla yetiŐtiren, her tũrlũ fedakarlığı ve desteği veren bugũnlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve kardeŐlerime,

Hayatım boyunca benden desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili eŐim Munise Aydemir'e,

Dũnyada en çok sevdiğim canım kızlarım Hafsa Sultan Aydemir ve AyŐe Ahsen Aydemir'e teŐekkũr ederim.

Dr. Muhammed AYDEMİR

KAYSERİ-2020

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. TİROİD KANSERİ.....	3
2.1.1. Tiroid kanserinde Epidemiyoloji ve Risk faktörleri.....	3
2.1.2. Tiroid Kanseri Tipleri.....	5
2.1.2.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri .....	7
2.1.2.1.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	7
2.1.2.1.2. Foliküler Tiroid Kanseri.....	11
2.1.2.1.3. Hurtle Hücreli Karsinom.....	12
2.1.2.1.4. Az Diferansiye Tiroid Karsinomları .....	13
2.1.2.2. Anaplastik Karsinom .....	13
2.1.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu .....	13
2.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı .....	14
2.1.4. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler; .....	16
2.1.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tedavi .....	21
2.1.6. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Takip.....	25
2.1.7. Tiroid Kanserinde Uzak Metastaz ve Tedavi Yaklaşımları .....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
3.1. Olguların Seçimi ve Gruplandırılması .....	34
3.2. İstatistiksel Analiz.....	35
3.3. Etik Kurul Onayı.....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>

4.1. Tiroid Kanserlerinin Demografik Bulguları.....	36
4.2. Papiller Tiroid Kanserinin Varyantları.....	40
4.3. Foliküler Tiroid Kanserinin Varyantları .....	44
4.4. Malign Nodullerin Karakteristikleri.....	46
4.5. RAI Dozlarının Karşılaştırmalı Bulguları .....	47
<b>5. TARTIŞMALAR .....</b>	<b>51</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>58</b>



## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AGES</b>	: Age, Grade, Extent of disease, Size
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>AMES</b>	: Age, Metastasis, Extent of disease, Size
<b>Anti-Tg</b>	: Anti- tiroglobulin
<b>ATA</b>	: American Thyroid Association
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DTK</b>	: Diferansiye Tiroid Kanseri
<b>eFVPTK</b>	: Enkapsüle non-invazif folliküler varyant papiller karsinomu
<b>FAP</b>	: Familyal Adenomatöz Polipozis
<b>FTK</b>	: Foliküler Tiroid Kanseri grade
<b>HHK</b>	: Hurtle Hücreli Karsinom
<b>KPTK</b>	: Klasik varyant papiller tiroid kanser
<b>MACIS</b>	: Metastasis, Age, Completeness surgery, Invasion of cancer, Size
<b>MEN</b>	: Multipl Endokrin Neoplazi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MTK</b>	: Medüller Tiroid Kanseri
<b>NIFTP</b>	: Noninvaziv Foliküler Tiroid Neoplazi
<b>OVPTK</b>	: Onkositik varyant papiller tiroid kanser
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PMK</b>	: Papiller mikrokarsinom
<b>PTK</b>	: Papiller Tiroid Kanseri
<b>RAI</b>	: Radyoaktif İyot
<b>RAS</b>	: Rat sarcoma oncogen
<b>SEER</b>	: Sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar
<b>TCPTK</b>	: Tall-cell papiller tiroid kanseri
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin

<b>TI-RADS</b>	: Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi
<b>TİİAB</b>	: Tiroid ince iğne aspirasyon ve biyopsi
<b>TNM</b>	: Tümör boyutu, Lenf nodu tutulumu, Metastaz
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TTx</b>	: Total tiroidektomi
<b>TVS</b>	: Tüm vücut tarama sintigrafisi (TVS)
<b>UICC</b>	: Union International Control Cancer
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YİFTK</b>	: Yaygın invaziv folliküler tiroid kanseri

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Tiroid Kanserleri, 2017 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması (19) .....	6
<b>Tablo 2.</b> Tiroid histopatolojisini bildirmek için 2017 Bethesda sistemi (47). .....	16
<b>Tablo 3.</b> DTK’de TNM Sınıflaması- 7.AJCC/TNM Sınıflaması-2010 [12]. .....	20
<b>Tablo 4.</b> Diferansiye Tiroid Kanserinde Evreleme [12].....	21
<b>Tablo 5.</b> Diferansiye Tiroid Kanserinin Risk Sınıflaması [12] .....	23
<b>Tablo 6.</b> Tiroid Kanserlerinin Demografik Bulguları .....	38
<b>Tablo 7.</b> Papiller Tiroid Kanseri Varyantları .....	42
<b>Tablo 8.</b> Papiller Tiroid Kanseri Varyantları devamı.....	43
<b>Tablo 9.</b> Foliküler tiroid kanserinin varyantları .....	45
<b>Tablo 10.</b> Malign nodüllerin karakteristikleri .....	46
<b>Tablo 11.</b> RAI dozlarının karşılaştırmalı bulguları .....	49
<b>Tablo 12.</b> RAI sonrası metastaz durumu.....	50

## ÖZET

**Amaç:** Merkezimizde takip edilen Diferansiye Tiroid kanser tanısı olan hastalardaki patolojik ve radyolojik özelliklerinin saptanması, prognostik faktörlerinin araştırılıp değerlendirilmesidir.

Hastanemize başvuran Diferansiye tiroid kanserlerinin demografik özelliklerinin çıkarılması, Radyoaktif İyot dozlarının progresyona katkısının belirlenmesi ve böylece gereksiz Radyoaktif İyot verilmesi yada gerektiğinden az veya çok verilmesinin önüne geçilmesi, Papiller Mikrokarsinom olgularının metastaz oranları saptamak.

**Metod:** Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Merkezimize başvuran Diferansiye Tiroid Kanseri tanısı olan hastalar değerlendirildi. Olguların histopatolojik tanıları, tedavileri ve takipleri Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğindeki hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik arşivi incelenerek tamamlandı. Radyoaktif İyot tedavisi düşük (30-50) mci, orta (51-149) mci, yüksek (150 ve üstü) mci doz olarak gruplandırıldı. Diferansiye tiroid kanserleri Papiller Mikrokarsinom, Papiller Tiroid Kanseri, Foliküler Tiroid Kanseri, Hurtle Hücreli Karsinom ve az diferansiye karsinom olmak üzere 5 alt grupta incelendi. Gruplar karşılaştırılarak, parametreler ve tanımlar arasında istatistiksel anlamlılığın varlığı incelendi. Çalışmamızda herhangi bir sonlandırılma kriteri bulunmamaktadır.

**Bulgular:** Diferansiye tiroid kanser tanısı almış 358 olgu saptandı. Histopatolojik olarak olgular 5 tanı grubuna ayrıldı. 1) 79 kişi Papiller Mikrokarsinom, 2) 245 kişi Papiller Tiroid Kanseri, 3) 22 kişi Foliküler Tiroid Kanseri, 4) 8 kişi Hurtle Hücreli Karsinom ve 5) 3 kişi Az diferansiye karsinom grubundan oluşmaktaydı. 358 olgu arasında cerrahi tedavinin ardından 96 kişi düşük doz, 153 kişi orta doz ve 88 kişi yüksek doz Radyoaktif İyot tedavisi almıştır. 89 kişi Radyoaktif İyot tedavisi almayan grubu oluşturmuştur. Papiller Mikrokarsinom olgularının % 16,5' unda (13/79) LAP metastazı, % 1,3' ünde (1/79) akciğer metastazı, % 1,3' ünde (1/79) akciğer ve kemik metastazı gözlemlendi.

Malign nodullerin %54' ü (80/150) hipoekoik, % 21,8' i (32/150) izoekoik, % 2,7' si (4/150) hiperekoik, %21,5' i karışık ekoda (32/150) saptandı.

Malign nodullerin % 55,7' sinde (34/61) mikrokalsifikasyon, % 29,5' inde (18/61) makrokalsifikasyon, %14,8' inde yumurta kabuğu kalsifikasyonu saptandı.

Radyoaktif İyot tedavisi almayan grupta, takiplerde %5 (1/20) oranında akciğer metastazı, %5 (1/20) oranında akciğer ve kemik metastazı gelişti.

**Sonuç:** Papiller Mikrokarsinom olgularında kan damar invazyonu oranı % 2,2, uzak metastaz oranı % 2,6 olarak saptandı. Çalışmamızda Papiller Mikrokarsinomun diğer Diferansiye tiroid kanser alt gruplarına göre daha az metastaz yaptığı tespit edildi. Bundan dolayı Papiller Mikrokarsinom olgularına Radyoaktif İyot tedavisi verirken bu bilgiler ışığında hareket edilmesi uygun olabilir. Çalışmamızda Diferansiye Tiroid Kanseri olgularının toplam uzak metastaz oranı % 7,5 (27/358) oranında saptandı. En fazla organ metastazı akciğere ikinci en sık metastaz akciğer ve kemiğe geliştiği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye tiroid kanseri, Papiller mikrokarsinom, Papiller Tiroid kanseri, Radyoaktif iyot

## ABSTRACT

**Purpose:** Pathologic and radiologic features detection of the patients, followed in our centre and having Differential Thyroid Cancer diagnosis and being researched and evaluated the prognostic factors. To be taken out demographic features of Differential Thyroid Cancer patients who apply to our Hospital, to be determined the contribution to progression of Radioactive Iodine dosages and so to be avoided to be given unnecessary more or less than necessary Radioactive Iodine, and to determine metastasis rates of Papillary Micro carcinoma cases.

**Method:** Our study is a retrospective study. The patients applying to our hospital, who has Differential Thyroid Cancer diagnosis, were evaluated. Histopathologic diagnosis of the cases, treatments and follows were researched from patient files of Kayseri City Teaching Hospital Nuclear Medical Clinic and electronic archive of our hospital and completed. Radioactive Iodine treatment was classified as low (30-50) mci, medium (51-149) mci, high (150 - and upper) mci dosages. Differential Thyroid Cancer were researched in 5 subgroups as Papillary Micro carcinoma, Papillary Thyroid Cancer, Follicular Thyroid Cancer, Hurtle Locular Carcinoma and little Differential Carcinoma. The groups were compared and existence of the statistical meaningfulness between the parameters and diagnosis were studied. Any desistence criterion in our study has not been absent.

**Symptoms:** 358 cases being Differential Thyroid Cancer diagnosis were determined. The cases as Histopathologic were classified 5 diagnosis groups. It consists of those groups that 1) 79 People are Papillary Micro carcinoma, 2) 245 People are Papillary Thyroid Cancer, 3) 22 People are Follicular Thyroid Cancer, 4) 8 people are Hurtle Locular Carcinoma and 5) 3 people are little Differential Carcinoma. After surgical treatment between 358 cases, 96 people received low dose, and 153 people received medium dose and 88 people received high dose Radioactive Iodine treatment. 89 people composed the group not receiving the Radioactive Iodine treatment. LAP metastasis in %16,5 (13/79), lung metastasis in %1,3 (1/79), lung and bone metastasis in %1,3 (1/79) of Papillary Micro carcinoma cases were spied on. Hypoechoic were determined in %54 (80/150) of malign nodules, and isoechoic were determined in %21,8 (32/150) of malign nodules, and hyperechoic were determined in %2,7 (4/150) of malign nodules, and mixed eco were determined in %21,5 (32/150) of malign nodules.

Microcalcification were determined in %55,7 (34/61) of malign nodules, and Macrocalcification were determined in %29,5 (18/61) of malign nodules, and eggshell calcification were determined in %14,8 of malign nodules. In the group not received the Radioactive Iodine treatment, lung metastasis was developed in %5 (1/20), and lung and bone metastasis was developed in % 5 (1/20).

**Result:** In Papillary Micro carcinoma cases, blood vessel invasion rate was determined as %2,2 and distant metastasis rate was determined as %2,6. In our study, it is determined that Papillary Micro carcinoma makes less metastasis than other Differential Thyroid Cancer subgroups. For this reason, while giving Radioactive Iodine treatment to Papillary Micro carcinoma cases, it may be suitable to be conducted in the light of those information. In our study, total distant metastasis rate of Differential Thyroid Cancer is determined as %7,5 (27/358). The most organ metastasis was determined to develop in lung, and the second most metastasis was determined to develop in lung and bone.

**Keywords:** differentiated thyroid cancer, papillary thyroid microcarcinoma, papillary thyroid cancer, radioactive iodine

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrinolojik malignite olup, dünyada tüm kanser tanılarının %2,1' ini oluşturmaktadır (1). Tiroid kanserlerinin insidansı son otuz yılda artış göstermektedir, 1973 yılında yüzbinde 3,6 olan insidans, 2002 yılında yüzbinde 8.7' ye yükselmiştir (2).

Histolojik alt tipine göre tiroid kanserleri papiller (%80,2), foliküler (%11,4), hurtle hücreli (%3,1), medüller (%3,5) ve anaplastik (%1,7) olarak gruplandırılırlar (3). Papiller tiroid karsinomları (PTK) en sık görülen türü olup tüm tiroid kanserlerinin % 80' inden fazlasını oluştururlar. Her ne kadar iyi bir prognoza sahip olsa da uzun dönem mortalite oranı %10' a kadar yüksek olabileceğinden ömür boyu takip gerektirir (4). Tiroid cerrahisi sonrası PTK tümör boyutu  $\leq 10$  mm ise papiller mikrokarsinom (PMK) olarak tanımlanmış olup, hastalığa özgü mortalite oranlarının  $< 1\%$ , uzak nüks oranının ise %1-2 olduğu bildirilmiştir (5). Prognozu etkileyen faktörlerden başlıcaları; yaş, erkek cinsiyet, tümör boyutu, histolojik alt tip, tanı anındaki evre ve metastaz varlığıdır (6).

Primer tedavide vakaların büyük bir kısmında total tiroidektomi±lenf nodu disseksiyonu uygulanmaktadır. Cerrahi sonrası hastaların büyük bir kısmına remnant doku ablasyonu ve rezidü/metastatik hastalığı tedavi amaçlı radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilmektedir. Takipte hastalara hayat boyu levotiroksin (LT4) replasman tedavisi ile tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu ve tiroglobulin (tg) takibi yapılmaktadır (7).

Diferansiye tiroid karsinomları genellikle iyi seyirlidir. Ancak riskli hastalarda uzak metastazlara rastlanmaktadır. Diferansiye tiroid karsinomunda tüm metastazların %49' unu akciğer metastazları, % 24' ünü kemik metastazları %19' unu yaygın metastazlar, %8' ini soliter diğer organ metastazları oluşturur (8).

Bu çalışmadaki amacımız merkezimizde takip edilen, Papiller tiroid kanseri (PTK), Foliküler tiroid kanseri (FTK), Hurtle hücreli karsinom (HHK) ve az diferansiye tiroid kanser tanısı olan hastalardaki patolojik ve radyolojik özelliklerinin saptanması, prognostik faktörlerinin araştırılıp değerlendirilmesidir.

1. Hastanemize başvuran Diferansiye Tiroid Kanserlerinin demografik özelliklerinin çıkarılması

2. Patoloji sonucu çıkan alt tipler, lenfovasküler invazyonu, kapsul invazyonu, lenf nodu invazyonu ile uzak metastaz oranlarının belirlenmesi

3. Düşük, orta, yüksek RAI dozunun progresyona katkısının belirlenmesi ve böylece gereksiz RAI verilmesi yada gerektiğinden az verilmesinin önüne geçilmesi

4. Papiller Mikrokarsinom olgularının metastaz oranları saptamak



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD KANSERİ

#### 2.1.1. Tiroid kanserinde Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitedir. Ancak tiroidin diğer sık rastlanan patolojileriyle karşılaştırıldığında oldukça az görülmektedirler. Toplumda görülme sıklığı %4 olup, her geçen yıl sıklığı biraz daha artmaktadır. 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde görülen tüm yeni kanser vakalarının %1.18'i tiroid kanserleridir (9). 2030 yılında ABD' de tiroid kanserlerinin kolorektal kanserin yerini alarak dördüncü en sık tanı konulan kanser olası beklenmektedir (10). Türkiye' de kadında memeden sonra ikinci sıklıkta görülür ve erkeklere göre kadında dört kat sıklıktır. En sık 30-70 yaş arasında ve kadınlarda görülmektedir. Kadınlardaki malignitelerin %1,5' inden, erkeklerde ise %0.5'inden sorumludur (10,11). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, kadın ve erkekte tiroid kanser insidansını 2014 yılı için kadında 20,4, erkekte 5,5 olarak vermektedir (12).

50 yaş üstü insanların %50'sinde tiroid nodülü saptandığı bildirilmektedir. Çoğunlukla benign olmakla birlikte nodüllerin %7-15'inde malignite riski mevcuttur. Son yıllarda ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak insidental tiroid nodüllerinin sıklığı artmaktadır. Tiroid kanseri insidansı artmasına rağmen mortalite azalmıştır veya aynı düzeylerde sebat etmektedir. Bunun nedeninin iyot eksikliğinde belirgin azalma, erken tanı ve cerrahi ve/veya I131 ile efektif tedavi yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Soliter nodüllerde malignite kriterleri aşağıdaki gibidir (9);

1. Erken veya ileri yaş (<20 ve >60),
2. Aile öyküsü,
3. Erkek hasta
4. Çocukluk çağında baş boyun bölgesine uygulanan radyasyon
5. >3 cm olan soliter nodüller,
6. Kitlede hızlı büyüme ve ağrı,

7. Coğrafi dağılım, (iyot eksikliği olan bölgeler)

8. Beraberinde olan ses kısıklığı, kilo kaybı,

9. Boyunda ayrı bir kitle, lenf nodu varlığı.

Tiroid kanserleri her yaş grubunda görülmekle beraber papiller tiroid kanseri (PTK) en sık 25-40 yaş arası, foliküller tiroid kanser (FTK) 35-50 yaş arası ve anaplastik karsinom ise 60 yaş üstü görülmektedir (9). Kadınlarda erkeklere oranla üç kat sık görülür. Bu durum etiyojolojiye yönelik menstüreal siklus, menapoz gibi çeşitli hormonal nedenlerin araştırılmasına neden olmuş, fakat herhangi bir neden ortaya konulamamıştır (14).

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller ve folliküler ana gruplarında sınıflandırılır. Bu grup tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur. Papiller tiroid kanseri oldukça yavaş gelişen, daha sık genç erişkinde rastlanan ve % 80 sıklık ile en sık görülen diferansiye tiroid kanseridir. Prognozu en iyi olan tiroid kanseridir. Radyasyon sonrası görülme sıklığı artmaktadır. Daha çok lenfojen yolla yayılırlar. 10 yıllık sağ kalım oranları % 85' in üzerindedir. Kendi içerisinde kötü prognozlu olabilecek histolojik varyantları mevcuttur (15).

Yavaş seyirli ve ileri yaşlarda ortaya çıkma eğiliminde olan FTK tiroid karsinomlarının %15' ini oluşturmaktadır. 50 yaş üstü kadınlarda ve endemik guatr olan iyot eksikliği sık görülen bölgelerde sık rastlanır. Daha çok büyük nodüllerden gelişip hematojen metastaz eğilimi vardır. Tanı anında uzak metastaz varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, damar-kapsül invazyonu, yüksek grade, multifokal lezyon ve invazyon kötü prognostik faktörlerdir. Bu hastaların %80' inin düşük risk grubunda olması nedeniyle 10 yıllık yaşam beklentisi %90' lardadır. Kötü prognostik faktör varlığı bu oranı düşürmektedir (13, 16, 17).

Tiroidin kalsitonin salgılayan (parafoliküler) C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid kanserleri (MTK) tüm tiroid kanserlerinin %4' ünü oluşturur. Hastaların %20-25' inde rastlanan medüller tiroid kanseri, otozomal dominant geçişli MEN sendromlarına işaret edebilmektedir. Bu tablodan sorumlu olan, RET protoonkogeninde "germ-line" aktive edici mutasyonlardır. Medüller tiroid kanseri %65-75 oranında sporadiktir. Fakat sporadik olguların % 6-7 sinin herediter hastalığa işaret eden "germline" RET mutasyonu taşıdığı bilinmelidir. Tanı sırasında ileri yaş, büyük primer

tümör kitlesi, çok yüksek kalsitonin düzeyleri, tanı sırasında lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz yönde etkiyen faktörlerdir. Anaplastik tiroid karsinomu, en saldırgan seyre sahip tümörlerden birisidir. Seyrek rastlanır fakat tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Klinik başvuru çoğunlukla tiroid bezinde hızlı büyüyen kitledir. Prognozu oldukça kötüdür. Tanı sonrasında median sağ kalım oranı 4-12 ay olarak bildirilmektedir (15).

Tiroidin tiroid lenfoması gibi en çok bilinen bu tiroid kanserlerinin dışında seyrek olarak rastlanılan kanserleri de vardır. Tiroid lenfoması tiroid kanserlerinin %4' ünü ve ektranodal non- Hodgkin lenfomaların %2' sini oluşturmaktadır. Tiroidin skuamöz hücreli karsinomu ise oldukça seyrek olarak %1' den az görülür (9).

Son yıllarda onkogenlerin kanser oluşumundaki etkileri pek çok malign tümörde gösterildiği gibi tiroid kanserlerinden papiller ve folliküler karsinomların bir kısmında genetik faktörlerin etkisi gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde RAS onkogeni ve p21 varlığı ile lenf nodu metastazı ilişkisi gösterilirken, gsp onkogeni varlığı ise uzak metastaz varlığı ile ilgili bulunmuştur. Papiller tiroid kanserinde kromozom 10 da RET/PTC1 ve PTC3 yeniden düzenlemesi saptansa da, RET germ line ve somatik mutasyonu en iyi medüller tiroid kanserde tespit edilmektedir. RET/PTC mutasyonu özellikle genç, radyasyon maruziyeti olan hastalarda rastlanır. RET/PTC1 özellikle klasik tip papiller kanserde, RET/PTC3 ise daha agresif seyirli nadir solid varyantta görülür. Ret protoonkogenlerine %70 oranında rastlanmış ve özellikle MEN 2A ve MEN2B ile birlikte görülen medüller tiroid kanserlerinde RET protoonkogenlerinde nokta mutasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca tiroid kanserlerinin % 55' inde Retinoblastoma (Rb) alellerinde mutasyon saptanmıştır. Myc ve p53 gen mutasyonu saptanması ise kötü prognoz olarak tespit edilmiştir (18).

### **2.1.2. Tiroid Kanseri Tipleri**

Tiroid kanserleri primer kanserler ve sekonder kanserler olarak iki ana başlıkta sınıflandırılır. Primer kanserler ise epitelyal ve nonepitelyal kanserler olarak iki ana başlıkta sınıflandırılır.

**Tablo 1.** Tiroid Kanserleri, 2017 Yılı WHO “Tiroid Tümörleri” Sınıflaması (19)

**1. Primer kanserler**

A) Epitelyal

- Papiller kanser
- Foliküler kanser
- Az diferansiye kanser
- İndiferansiye (anoplastik) kanser
- Medüller kanser
- Hurthle (onkositik) hücreli kanser
- Medüller-foliküler mikst kanser
- Squamöz hücreli kanser
- Mukoepidermoid kanser
- Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid kanser
- Müsinöz kanser
- Tiroid adenomu ve benzer tümörler
- Foliküler adenom
- Mikro/makro/normo foliküler
- Taşlı yüzük hücreli
- Berrak hücreli
- Lipoadenom
- Atipik adenom
- Hyalinize Trabeküler adenom

B)Non-epitelyal

- Teratom
- Primer lenfoma ve plasmositom
- Ektopik timoma
- Angiosarkom
- Düz kas kanserleri
- Periferik sınır kılıfı kanserleri
- Paraganglioma
- Soliter fibröz kanser
- Foliküler dentritik hücreli kanser
- Langerhans hücreli histiyositozis

**2. Sekonder kanserler**

### **2.1.2.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri**

Tiroid bezi, tümörlerin ortaya çıktığı iki farklı hormon üreten hücre tipine sahiptir; folliküler hücreler ve nöroendokrin parafolliküler C hücreleri. Folliküler hücreler, tiroid hormonu salgırlar ve beş tip tiroid kanserinin kökenidir: Papiller tiroid kanseri, Folikuler tiroid kanseri, Hurthle hücreli tiroid kanseri (HHK), az diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri. Medüller tiroid kanseri ise kalsitonin salgılayan parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanır.

Papiller tiroid kanserinin; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, “hobnail” hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskopik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK ’nın (konvansiyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere) minimal invazif ve yaygın invazif formları vardır. PTK ve FTK’nın prognozları her evre için benzerdir. Ancak, PTK için yüksek silendirik hücreli, prizmatik hücreli, “hobnail” hücreli alt tipler, folliküler kanser için ise yaygın invazif form ve az differansiye karsinom kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır. Papiller tiroid kanserinin solid hücreli ve diffüz sklerozan tipleri de çalışmalarda kötü prognozlu kabul edilebilir. Enkapsüle non-invazif folliküler varyant papiller karsinomu (eFVPTK) ile minimal invazif folliküler karsinom iyi prognozlu olarak tanımlanmıştır (12).

Diferansiye tiroid kanserler papiller ve folliküler kanserlerden oluşur ve ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte tüm tiroid kanserlerinin %80-90’ nını oluştururlar.

#### **2.1.2.1.1. Papiller Tiroid Kanseri**

Papiller tiroid kanseri tiroid maligniteleri içinde en sık görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80’ ini oluşturur. Kadınlarda insidans 3-4 kat fazladır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımlamasına göre; “papiller ve folliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş, berrak, derin girintiler ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı) olduğu, folliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür”. Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir (20). Radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir.

Özellikle çocukluk çağında baş ve boyuna uygulanan radyasyon tedavisinden 5–20 yıl sonra PTK görülme riski artmaktadır (21).

Papiller tiroid kanseri yavaş büyüme eğilimindedir. Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. PTK' ler en sık lenfojen yolla metastaz yapmaktadır. Önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına metastaz görülür. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir, %10-15 sıklıkla görülür ve küçük metastazlarda iyot131 tedavisine yanıt %70'tir. Uzak metastaz sık değildir (22). Diğer tiroid kanserlerine göre daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte 45 yaşından sonra tanı alanlarda agresif seyir gösterebilmektedir (23)

Papiller Tiroid Kanseri 2004 WHO sınıflamasına göre aşağıdaki varyantlara ayrılır;

Foliküler Varyant PTK

Makrofoliküler Varyant PTK

Onkositik Varyant PTK

Clear Cell Varyant PTK

Diffüz Sklerozan Varyant PTK

Tall Cell Varyant PTK

Columnar Cell Varyant PTK

Solid Varyant PTK

Kribriiform Varyant PTK

Fasciitis benzeri stromalı PTK

Fokal insüler komponent içeren PTK

Squamoöz hücreli PTK veya Mukoepidermoid Karsinom

İğsi ve Dev hücreli alanlar içeren PTK

Kombine Papiller ve Medüller Karsinom

Papiller Mikrokarsinom

## **Papiller Tiroid Kanserinin Patolojik Alt Tipleri**

Klasik tip; makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdır. Beyaz kahverengi renkli olup kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyon nedeniyle kumlu görünümde olabilir. Hastalığın multifokal bulunması sıktır (%65). Daha az sıklıkta kapsüllü olabilirler. Hastalığın birden fazla odakta (multifokal) olması sıktır. Nadiren tümörler düzgün şekilde çevrelenmiş, hatta kapsüllü olabilirler (24).

## **Papiller Mikrokarsinom**

Papiller tiroid kanseri tümör boyutu 1 cm ve altında olduğu zaman papiller mikrokarsinom (PMK) olarak adlandırılmaktadır. Papiller mikrokarsinom insidansı gün geçtikçe artmaktadır (25). Çoğu PMK' lar okült olup, başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. İnsidental mikrokanserlerin insidental olmayanlara göre daha düşük persistans ve rekürrens oranına sahip olduğu gösterilmiştir (26).

Otopsi serilerinde PMK insidansı %25 olarak bulunmuştur (27). Papiller mikrokarsinomun prognozu daha iyi olarak bilinir (28).

Tümör çapının rekürrens ya da persistan hastalıkla ilişkisi bulunmamasına rağmen, lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılımın tümör boyutu küçüldükçe daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir (29). Vakaların yaklaşık %20'si multifokaldır. Yüzde 60' ında servikal lenf nodu metastazı vardır. Akciğer metastazı nadirdir. Rekürrens ve mortalite sifira yakındır (13).

Bazı PMK' lar agresif seyir gösterebilirler (29). Papiller mikrokanserlerde de multifokalite, ekstratiroidal yayılım, tanı sırasında lenf nodu metastazı, Graves hastalığı, ileri yaş ve erkek cinsiyet rekürrens için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. PMK' larda cerrahi sonrası I-131 tedavisi; tümör multisentrik, lenf nodu pozitif, kapsül ya da damar invazyonu varsa önerilmektedir (26).

## **Enkapsüle Varyant**

Papiller tiroid kanserinin büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip, PTK' nın klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognoza sahiptir (13). Geçmişte, vasküler veya tümör kapsülü invazyonu için kanıt bulunmayan papiller tiroid kanserinin

kapsüllemiş foliküler varyantı, papiller tiroid kanserinin invaziv olmayan varyantları olarak kabul edildi (30).

Bununla birlikte, papiller tiroid kanserinin noninvazif kapsüllemiş foliküler varyantları çok düşük malignite potansiyeline sahiptir ve lobektomi ile eşit şekilde tedavi edilir. Çok düşük malignite potansiyeli nedeniyle, bu tipin papiller benzeri nükleer özelliklere (NIFTP) sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı olarak yeniden adlandırıldığı, bu tümörün malignite yerine neoplazm olarak yönetilebileceğini vurguladı (31). Dünya Sağlık Örgütü, isimlendirmedeki bu değişikliği onaylamıştır (32).

### **Foliküler Varyant**

Genelde kapsülsüzdür. Bu alt tipin mikrofolliküler yapısal paterni folliküler kanserden ayırt edilemez; ancak papiller kanserin tipik çekirdek özellikleri ayırt etmeye yardımcıdır. Metastazı da Psammom cisimcikleri içerir ve papiller kanserinin tipik özelliklerini gösterir. Bu tipte, multisentrisite, vasküler invazyon ve nodal yayılım yanı sıra, uzak metastaz da sık gözlenir (13).

### **Onkositik (Oksifilik) Varyant**

Küçük ya da büyük poligonal onkositik (Hurthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller karsinoma özgüdür, dar ya da geniş folliküler yapılar içerir (33).

### **Diffüz Sklerozan Varyant**

Papiller tiroid kanserinin yaklaşık %5' inden sorumludur. Daha sıklıkla çocuk ve adolesan çağda sık görülür. Çernobil nükleer faciasından sonra çocuklardaki tümörlerin yaklaşık %10' u bu alt tiptir. Genelde her iki lobu da tutar.

Mikroskopik olarak stromal fibrozis, lenfositik infiltrasyon, mikrokalsifikasyonlar, küçük bol papillalar ve skuamöz metaplazi görülür. İlk prezentasyonda lenf nodu metastazı genelde sıktır ve yaklaşık %25'inde akciğer metastazı vardır (13,33).

### **Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant**

Papiller tiroid kanserinin yaklaşık %10' undan sorumludur. İki dekat daha geç görülür (ortalama yaş 50) ve erkeklerde sık görülür. Tümör genelde büyük boyutludur. Geniş eozinofilik sitoplazmalıdır ve papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara

sahiptir. Olguların yaklaşık %25’inde vasküler invazyon izlenir. Ekstratiroidal yumuşak dokuya invazyonu ve uzak metastazı fazladır. Bu tümörde sıklıkla p53 tümör süpresör gen mutasyonları tespit edilir. Uzun dönemdeki mortalitesi tipik papiller kansere göre 2-3 kat fazladır (13,33).

### **Pirizmatik Hücreli (Kolumnar Cell) Varyant**

Sıklıkla erkeklerde görülür. Yaklaşık %90’ ın üzerinde uzak metastazı vardır. Papiller ve trabeküler yapıların yanı sıra, oval şekilli, içi boş folliküler yapıları içerir. Metastazlarını diğer adenokarsinomalardan ayırmak zordur. Kapsüllü olduğu zaman prognozu daha iyidir (13,33).

### **Solid (Trabeküler) Varyant**

Çocukluk yaşlarda görülen tiroid kanserleri daha çok bu tiptedir. Vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım vakaların üçte birinde gözlenir (33).

### **Kribriform Varyant**

Kribriform karsinom tipinde varyant, daha çok genç kadınlarda görülür. Multifokal yerleşimli bu tipte papiller, solid, kribriform ve fuziform/skuamoid yapılar bulunur. Bu tip FAP (ailevi adenomatöz polipozis) ve Gardner sendromu olan hastalarda görülür (33).

### **Berrak Hücreli Varyant**

Berrak hücreli varyant, hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır (33).

#### **2.1.2.1.2. Foliküler Tiroid Kanseri**

Foliküler tiroid kanserleri tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-15’ i kadarını oluştururlar. Tiroidin diğer tümörlerinde olduğu gibi kadınlarda daha sık görülürler. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülürler (34).

### **Histopatolojik Bulgular**

Mikroskopik incelemede küçük ya da büyük foliküller oluşturan ve normal tiroide benzer görünümde ancak çoğunlukla tek tip hücrelerden meydana gelir. Tiroidin diğer foliküler lezyonlarında olduğu gibi Hürthle Hücreli varyantları görülebilir. Minimal invaziv formları iyi sınırlı, çoğunlukla kalın kapsüllü olup makroskopik

incelemede foliküler adenomlardan ayırd edilemezler. Mikroskopide kapsül ve/veya damar invazyonu gösterebilmek amacıyla tümör kapsülünün çevre tiroid dokusuyla ilişkisini gösterecek şekilde tümörün tamamının örneklenmesi gerekmektedir. Yaygın invazif formu ise çevre tiroid dokusuna ve tiroide komşu diğer dokulara invazyon şeklindedir. Foliküler karsinomların nükleus özellikleri papiller karsinom ile örtüşüyorsa bu lezyonlar papiller karsinomun foliküler varyantı olarak kabul edilebilir (34). Bu tümörler kan yoluyla uzak metastaz yapabilirler. Papiller karsinomların tersine lenf yoluyla metastazları sık değildir. Tanıda olguların %5-20' sinde uzak metastaz saptanır, en yaygın uzak metastaz bölgeleri; akciğer ve kemiktir (35).

Foliküler tiroid kanseri, yaşlılarda ortaya çıkma eğilimindedir, ortalama tanı yaşı 50'nin üzerindedir. Prognoz, genç hastalarda 45 yaşından büyük hastalara göre daha iyidir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat fazladır (35). Minimal invaziv kanserlerde mortalite %5' in altındadır. Yaygın invaziv kanserler ise ekstratiroidal ve damar invazyonu olan tümörlerdir ve mortalite %5 ile %30 arasındadır (36).

#### **2.1.2.1.3. Hurtle Hücreli Karsinom**

Daha önceleri, HHK' nın FTK' nin bir varyantı olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, son klinik ve moleküler çalışmalar Hürthle hücre kanserinin farklı bir tümör tipi olduğunu göstermiştir (37). Klinik olarak, HHK genellikle FTK' ya benzer bir klinik tabloya ve benzer bir uzak metastaz modeline sahiptir. Histolojik olarak, "onkositler" hücre popülasyonunun, çoğunlukla bol sitoplazmalı eozinofilik oksifilik hücrelerin, yakından paketlenmiş mitokondrilerin ve belirgin nükleollerini olan yuvarlak oval çekirdeklerin varlığı ile karakterizedir (38). Foliküler tiroid kanserinin, HHK servikal lenf nodlarına yayılma eğilimindedir (39).

Hurtle hücreli karsinom iyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresif seyrederek ve daha yüksek uzak metastaz oranlarına sahiptir (40). Tümör daha sık bilateral ve multifokal olma eğilimindedir. Beş ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91 ile %76 arasındadır (41).

Foliküler tiroid kanserinde metastatik lezyonlar sıklıkla radyoaktif iyodu yoğunlaştırırken, HHK metastatik odakları genellikle radyoaktif iyot refrakterdirler. Ayrıca, HHK' nın moleküler profili FTK' dan çok farklıdır. Bu nedenle, HHK artık foliküler hücreden türetilmiş tiroid kanserinin farklı bir formu olarak kabul edilmektedir.

#### **2.1.2.1.4. Az Diferansiye Tiroid Karsinomları**

Morfolojik özellikleri ve davranışları yönünden diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları arasında yer alır. Hastaların büyük bölümünde uzun yıllardır var olan multinodüler guatr ve son dönemlerde bu nodüllerde büyüme öyküsü söz konusu olmakla beraber, ani ve hızlı büyüme öyküsü enderdir.

Tanı konulduğunda hastaların %60' ında lokal invazyon ve lenf nodlarına metastaz, %50' sinde uzak metastazlar saptanır. Az diferansiye karsinomların %90' ına İnce iğne aspirasyon Biyopsi (İİAB) ile ameliyat öncesi tanı koyulabilir. İyot tutulumu olan tüm az diferansiye tümörlerde cerrahi girişim sonrası Radyoaktif İyot (RAI) tedavisi önerilmektedir. Tümörün tamamen çıkarılmadığı hastalarda RAI tedavisi öncesi eksternal radyoterapi uygulanması gerekir.

Cerrahi girişim düşünülmeyen hastalarda ise kemoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. 5 yıllık sağkalım %70, 10 yıllık sağkalım %50 olarak bildirilmektedir (42).

#### **2.1.2.2. Anaplastik Karsinom**

Tiroid folikül epitelinden kaynaklanan ve tiroidin diferansiyasyon göstermeyen tümörleridir. Tüm tiroid kanserleri içinde %5' ten az oranda görülür. Oldukça agresif olup mortalite oranı çok yüksektir. Diğer tiroid kanserlerine oranla daha ileri yaşta görülür. İyi diferansiye tiroid karsinomu olan hastaların bir kısmında (yaklaşık % 25) ileri bir dönemde anaplastik karsinomları gelişir (34).

#### **Histopatolojik Bulgular**

Anaplastik karsinomlar çoğunlukla tiroid dokusu dışına ve komşu boyun organlarına doğru büyüyen kitleler şeklinde görülür. Mikroskopik değerlendirmede ileri derecede anaplastik hücrelerden oluşan infiltratif tümör görülür. Bu hücreler yer yer iri pleomorfik dev hücreler, sarkomatoid görünümde iğsi hücreler veya mikst tipte iğsi ve dev hücreler şeklinde görülebilir. Çok sayıda örnekleme yapıldığında bazı anaplastik karsinomlarda yer yer papiller ve/veya foliküler diferansiyasyon alanları görülebilir. Bu bulgu iyi diferansiye bir tiroid karsinomundan gelişmiş olabileceğini düşündürür (34).

#### **2.1.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu**

Parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Tiroid kanserlerinin %5-10' unu oluşturur ve %25' ten fazlası kalıtsaldır. C hücrelerinin

normalden fazla olduğu, lobun orta 1/3 kısmında daha sık görülür. Tüm medüller karsinomlar kalsitonin üretirler ve serum hormon seviyeleri yüksektir.

Sporodik olanlar ünilateral, familyal olanlar karakteristik olarak bilateral ve multiple olarak görülürler. Ailesel olgular MEN IIA veya IIB sendromlarıyla birlikte veya MEN sendromundan bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Nedeni RET protoonkogeninde meydana gelen fonksiyonel germline mutasyonlardır.

MEN IIA ile birlikte göülen olgular daha çok geç adölesan ve erken erişkin dönemde izlenirken, MEN IIB ile birlikte görülen olgular infantlarda ve çocuklarda görülür. MEN sendromu dışı ailesel olgular ve sporodik olanlar ileri yaşlarda görülür (34).

### **Histopatolojik Bulgular**

Gri beyaz renkli veya ten renginde genellikle düzgün sınırlı değişik büyüklüklerde olabilir. Karakteristik özellikleri tabakalar veya yuvalar oluşturan yuvarlak ve içsi hücrelerden oluşur. Bu hücreler arasında fibrovasküler stroma bulunur. Çoğu olguda stromada değişikliğe uğramış amiloid birikimi vardır. Bazı tümörler karsinoid benzeri patern gösterirler tümör hücreleri yuvarlak ve düzgün sınırları olan çekirdekler içerir kromatin kaba görünümündedir. Bazen çekirdek geniş, pleomorfik, hiperkromatik ve multiple olabilir. Nükleol belirginliği önemli değildir. Sitoplazma granüler ve eozinofilik olup bazen hücreler plazmositoid görünümündedir. Nekroz ve kanama büyük tümörlerde bulunabilir. Vakaların tamamına yakınında kongo red ile boyanan amiloid depozitleri görülür. Ailesel olanlarda çevre tiroid dokusunda multiple odaklar şeklinde C hücre hiperplazisi bulunur. Bu odakların öncül lezyonlar olduğu düşünülmektedir (34).

### **2.1.3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı**

#### **Anamnez ve Fizik Muayene**

Diferansiye tiroid kanserlerinde, nadir olmakla birlikte akciğer veya kemik metastazı ilk belirti olabilir. Hastalığın ileri döneminde ses kısıklığı, disfaji ve dispne görülebilir. Fizik muayenede saptanan fikse ve sert nodül malignite düşündürür (43).

Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü olan, ailede tiroid kanseri öyküsü, TSH supresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroid hastalığı varlığı, gardner sendromu, familyal polipozis koli, carney kompleksi, cowden hastalığı, son zamanlarda hızlı

büyüme gösteren nodül bulunan, 20 yaştan genç ve 60 yaştan ileri kişilerde tespit edilen nodüler guatr varlığında tiroid kanseri daha ciddi olarak düşünülmelidir (24).

### **Ultrasonografi (USG)**

Nodüllerin büyük çoğunluğu benign olmasına rağmen, USG ile amaç, saptanan nodülün malign veya benign olduğunu öngörmek, tiroid ince iğne aspirasyon ve biyopsi (TİİAB) ve cerrahi ihtiyacını değerlendirmektir. Tiroid görüntüleme ve raporlama sistemi (TI-RADS), tiroid nodüllerinin standartlaştırılmış risk sınıflaması için asgari ortak veri sağlamak üzere geliştirilmiştir. Yapılan USG’de nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyonların varlığı, halo yokluğu ve nodülün yüksekliğinin transvers boyutundan daha fazla olması malignite riskinin yüksek olduğunu gösterir (44).

### **Sintigrafi**

Tiroid dokusunun RAİ tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemi olan tiroid sintigrafisinde iyot131, iyot123 yada 99m Teknesyum kullanılır. Sintigrafik olarak tiroid kanseri tanısı konamaz. Sadece tiroid nodülleri radyoaktif maddeyi uptake paternine göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise saptanabilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, folliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Yapılan pek çok çalışmada tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ile %8’ inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1’ in altında olduğu bildirilmektedir (45).

### **Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**

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

Esas hedef tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. TİİAB ile alınan doku; malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir.

TİİAB, cerrahiye giden hasta sayısını %35-75 arasında azaltmış, cerrahi ile saptanan kanser sayısını 2-3 kat arttırmış, tiroid nodülü tanı, takip ve tedavi masraflarını azaltmıştır (46).

**Tablo 2.** Tiroid histopatolojisini bildirmek için 2017 Bethesda sistemi (47).

Teşhis Kategorisi	Açıklama	Malignite riski (%)
I	Teşhis edici olmayan veya yetersiz	1-4
II	Benign	0-3
III	Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15
IV	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli	15-30
V	Malignite şüphesi	60-75
VI	Malign	97-99

Papiller tiroid kanseri tanılı hastaların tanı anında ortalama %20-50' sinde mikroskobik veya klinik servikal lenf nodu metastazı mevcuttur. Bu yüzden operasyondan önce tüm hastalarda metastatik servikal lenf nodlarını araştırmak için boyun USG yapılmalıdır. Lenf nodu tutulumunu preoperatif belirlemek, uygulanacak cerrahinin sınırlarını çizmede son derecede önemlidir. Cerrahi şeklini değiştirecekse sonografik olarak şüpheli lenf nodları varlığında TİİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkamalar yapılmalıdır. TİİAB materyalinde Tg ölçümü, dolaşımda anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorları pozitif olan hastalarda da kıymetlidir. Fakat tüm hastalarda preoperatif rutin serum Tg ölçümü önerilmez (12).

#### **2.1.4. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler;**

Yaş

Cinsiyet

Cerrahi tedavi şekli

Tümör boyutu

Tümör tipi

Multifokal/Multisentrik olup olmaması

Tiroid kapsül invazyonu

Lenf/Kan damarı invazyonu

Lenf nodu ve uzak metastaz varlığıdır (12).

### **Yaş**

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

AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union International Control Cancer) evrelemeleri bunlardan birkaçıdır. Yaş <45 yıl olanlarda evre 3 veya 4 yoktur, bu hastaların uzak metastazları olsa da prognozları çok iyidir (48). Genç hastalarda tümörün I-131 tutmasının daha iyi olması nedeniyle gençlerde tedavi cevabı daha iyidir (13). Yaşlı hastalarda kanser daha agresif olma eğilimindedir. Genellikle tanı sırasında uzak metastaz vardır (25).

### **Cinsiyet**

Erkeklerde rekürrens ve mortalite kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite kadınların iki katı olarak bulunmuş ve cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (13). Cinsiyetin prognostik önemi yaşa göre daha azdır (25).

### **Tümör Çapı ve Multifokalite (Çok Odaklılık)**

PTK'da tümör çapı arttıkça mortalite ve nüks oranı da artmaktadır (25). Tümör çapı 1,5 cm' den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır.

Yine 30 yıllık kansere spesifik mortalite; çapı 1,5 cm'nin altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm' nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (49). PMK' lı 281 hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (50). Multifokal, lenf nodu metastazlı, kapsülsüz, stromada skleroz içeren ve folliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur. Ayrıca multifokal tümörlerde anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite saptanmıştır (51).

## **Tiroid Dışı İnvazyon**

Tümörde ekstratiroidal invazyon varlığı prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Ekstratiroidal invazyon lokal nüks ve uzak metastaz risklerini arttırdığı gibi mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (49). Ekstratiroidal yayılımı olanlarda lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Tiroid kapsülü dışına yayılım da kuvvetli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (52). Sadece tiroid kapsül invazyonu çevre yumuşak dokuya invazyon olmasa bile benzer prognoza sahiptir (25).

## **Kan Damar İnvazyonu**

İnvazyonun derecesine göre folliküler karsinomlar minimal invaziv (enkapsüle) ve yaygın invaziv olarak iki gruba ayrılarak incelenmektedirler. Minimal invaziv folliküler kanserde tam kat olmayan bir kapsül invazyonu ve/veya damar invazyonu vardır ancak fokaldır. Ancak yaygın invaziv formunda ise yaygın bir şekilde kapsülün tam kat invazyonu ile birlikte damar invazyonu da vardır. Bu form tüm follikül hücre kaynaklı malign tümörlerinin %5'ini oluşturur ve hastalarda sıklıkla tanı anında uzak metastaz vardır (53).

Foliküler tiroid kanserleri, histolojik ve prognostik olarak 3 gruba ayırmışlardır. Buna göre;

1) Minimal invaziv folliküler karsinom: Yalnızca tam kat kapsül invazyonu vardır. 5 yıllık sağ kalım oranı %98' dir.

2) Orta derecede invaziv folliküler karsinom: Damar invazyonu vardır, kapsül invazyonu olabilir ya da olmayabilir. 5 yıllık sağ kalım %80' dir.

3) Yaygın invaziv folliküler karsinom: Ekstratiroidal doku invazyonu vardır. 5 yıllık sağ kalım %38' dir (54).

## **Lenf Nodu Metastazı**

Lenf nodu metastazı, primer tümör boyutu ve multisentrisite ile ilişkilidir. Agresif tümör davranışını yansıtır (13). Bazı serilerde vakaların, mikroskopik olarak %84' ünde lenf nodu metastazı saptanmıştır (55). Servikal lenf nodu metastazı olması, lokal rekürrens için artmış risk faktörüdür. Başka bir çalışmada da servikal lenf nodu metastazı olanlarda 30 yıllık rekürrens ve kanser mortalitesi daha fazla bulunmuştur (49).

Bilateral lenf nodu metastazı, mediastinal lenf nodu metastazı ve lenf nodu kapsülünü aşır çevre dokuya invazyon olması kanser ile ilişkili mortalitenin artmış olduğuna işaret etmektedir (13). Genel olarak, çalışmalar servikal lenf nodu metastazı ile kötü prognoz arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (52).

Yapılan bir çalışmada ise servikal lenf nodu metastazının  $\geq 45$  yaş olan hasta grubunda prognozu etkilediği gösterilmiştir,  $< 45$  yaş olan hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (52).

### **Uzak Metastaz**

Papiller tiroid kanserinde hematojen yayılım nadir görülür ve hastalığın geç dönemlerinde görülmesine rağmen en sık ölüm nedeni hematojen yayılımla ortaya çıkan uzak metastazdır. Tiroid kanserine bağlı ölüm nedenleri araştırılan bir çalışmada ölümlerin %43'ünde neden, akciğer metastazı nedeniyle gelişen solunum yetersizliğidir. Diğer nedenler hava yolu obstrüksiyonu (%13), kontrolsüz lokal tümörün yol açtığı masif hemoraji (%15), vena kava obstrüksiyonunun yol açtığı dolaşım yetersizliği (%15) olarak sıralanır (56). Papiller tiroid kanserinde tanı sırasında %5'ten daha az, sonrasında %5 oranında uzak metastaz saptanır (13). En sık metastaz yaptığı organlar akciğer ve kemiktir. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I-131 tutulumu prognostik öneme sahiptir (57). PTK'da uzak metastaz kuvvetli bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Pulmoner metastazın sürvisi pek çok seride kemik ve santral sinir sistemi metastazlarına oranla daha fazla bulunmuştur. Özellikle pulmoner metastazı olan genç hastalarda sürvi daha da uzundur (58).

### **Histopatolojik Faktörler**

Papiller tiroid kanseri için yüksek silendirik hücreli, prizmatik hücreli, "hobnail" hücreli alt tipler, folliküler kanser için ise yaygın invazif form (yaygın vasküler, kapsüller ve/veya ekstra tiroidal invazyon olması) ve az differansiye karsinom kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır. PTK'nin solid hücreli ve diffüz sklerozan tipleri de çalışmalarda farklı kötü prognozlu olarak kabul edilebilir. Enkapsüle non-invazif folliküler varyant papiller karsinomu (eFVPTK) ile minimal invazif folliküler karsinom iyi prognozlu olarak tanımlanmıştır (12).

### Diferansiye Tiroid Kanserinde Evreleme

Prognostik skorlama sistemlerinin amacı düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt ederek düşük riskli olanları daha az agresif protokoller ile tedavi etmektir (25). PTK'nın yalnızca %13'ü yüksek riskli olarak sınıflanmıştır. Düşük riskli hastalarda 20 yıllık etyolojiye spesifik mortalite %1.1 iken, yüksek riskli hastalarda ise bu oran %39' dur (59).

AMES, AGES, MACIS ve TNM tiroid evreleme sistemlerinden bazılarıdır. En sık kullanılan ve tiroid kanserine bağlı ölüm riskini tahmin etmede en kullanışlı sistem TNM sistemidir. Bu sistemde primer tümör büyüklüğü (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) gibi parametrelere göre evrelendirme yapılır. Bu sistemde tümör patolojisi de önemlidir.

**Tablo 3.** DTK'de TNM Sınıflaması- 7.AJCC/TNM Sınıflaması-2010 [12].

T0 primer tümör bulgusu yok
T1a tümör en büyük çapı $\leq 1$ cm (ekstra tiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b tümör en büyük çapı $> 1$ cm $\leq 2$ cm (ekstra tiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2 tümör en büyük çapı $> 2$ cm $\leq 4$ cm (ekstra tiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T3 tümör en büyük çapı $> 4$ cm ve tiroide sınırlı veya herhangi çapta bir tümör minimal ekstra tiroidal uzanım mevcut (sterno tiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
T4a herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
T4b herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
N0 lenf nodu metastazı yok
N1a seviye VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfian lenf nodları)
N1b unilateral, bilateral veya kontra lateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı
M0 uzak metastaz yok
M1 uzak metastaz var

**Tablo 4.** Diferansiye Tiroid Kanserinde Evreleme [12]

<b>Tanı esnasında hasta &lt; 45 yaş</b>			
<b>Evre I</b>	Herhangi T	Herhangi N	M0
<b>Evre II</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1
<b>Tanı esnasında hasta ≥ 45 yaş</b>			
<b>Evre I</b>	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
<b>Evre II</b>	T2	N0	M0
<b>Evre III</b>	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
<b>Evre IVa</b>	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
<b>Evre IVb</b>	T4b	Herhangi N	M0
<b>Evre IVc</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

### 2.1.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tedavi

#### Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, tümör dokusunun ve genellikle tiroid dokusunun tamamını çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa cerrahi sınırdaki tümörlü doku bırakmamaktır.

Tümörü >4 cm olan veya ekstra tiroidal uzanımı olan veya lenf nodlarına aşikâr metastazı olan veya uzak metastazı olan hastalarda Total tiroidektomi (TTx) yapılmalıdır, bu hastalarda ayrıca santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir.

Tümörü >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan hastalarda TTx yapılmalıdır. Değişik kaynaklarda bu gruptaki düşük riskli papiller ve folliküler karsinomlu hastalara lobektomi de uygulanabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, ülkemiz koşullarında hastaların takipten düşme ihtimali, lobektomi sonrası ömür boyu USG takip gerekliliği ve takibin TTx sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı göz önüne alındığında bu hastalara da TTx yapılmasını önerilmektedir. Tümörü <1 cm, düşük riskli hastalar opere edilmelidir. Tümörü <1 cm olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda; baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir (12).

### **Cerrahi Sonrası Değerlendirme**

Cerrahi sonrası, patolojik değerlendirme ve evreleme her tiroid kanser cerrahisi sonrasında yapılmalıdır. Ancak, diferansiye tiroid kanserinde AJCC /TNM evreleme sistemi (Tablo 3) mortalite riskini göstermektedir. DTK nüks veya rekürens riskini belirlemek için 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılması önerilmektedir. Bu iki sınıflandırmanın da etkin bir şekilde yapılabilmesi için operasyon patoloji raporunda aşağıdakiler belirtilmelidir;

- a) Tümör çapı ve histopatolojik alt tiplendirme,
- b) Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı,
- c) Saptanan vasküler invazyon sayısı,
- d) Ekstra tiroidal invazyonun minimal (tümöre bitişik intra tiroidal yumuşak doku veya sternotiroid kasa sadece mikroskopik olarak saptanabilir invazyon- T3 tümör) veya yaygın (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu-T4a tümör) olduğu,
- e) Cerrahi sınırdaki tümör varlığı,
- f) İncelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı,
- g) Tümörün lenf nodu kapsülünün dışına çıkıp çıkmadığı (12).

**Tablo 5.** Diferansiye Tiroid Kanserinin Risk Sınıflaması [12]

<b>Düşük riskli</b> (yanda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları):	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Lokal veya uzak metastaz yok</li><li>■ Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş</li><li>■ Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok</li><li>■ Agresif histopatolojik alt tipte olmaması</li><li>■ Eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok</li><li>■ Vasküler invazyon yok</li><li>■ Klinik N0 veya <math>\leq 5</math> patolojik N1 mikro metastaz (en büyük çapı <math>&lt; 0,2</math> cm)</li><li>■ Intra tiroidal eFVPTK</li><li>■ Kapsüler invazyonu olan ve <math>&lt; 4</math> vasküler invazyon odağı olan intra tiroidal iyi diferansiye FTK</li><li>■ İntra tiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF V600E mutasyonlu olanlar dâhil</li></ul>
<b>Orta riskli</b> (yanda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması</li><li>■ RAI tedavi sonrası ilk TVT' de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması</li><li>■ Agresif histopatolojik alt tiplerde olması</li><li>■ Vasküler invazyonu olan PTK</li><li>■ Klinik N1 veya <math>&gt; 5</math> patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <math>&lt; 3</math> cm<ul style="list-style-type: none"><li>■ Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAF V600E mutasyonu varlığı</li></ul></li></ul>
<b>Yüksek riskli</b> (yanda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu</li><li>■ İnkomplet tümör rezeksiyonu</li><li>■ Uzak metastaz (M1)</li><li>■ Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği</li><li>■ En büyük çapı <math>\geq 3</math> cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)</li><li>■ Yaygın vasküler invazyonu olan (<math>&gt; 4</math> adet) folliküler tiroid kanseri</li></ul>

## **Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi**

Cerrahi sonrası risk değerlendirme, prognozu öngörme yanında cerrahi sonrasında RAI tedavisine karar verme ve TSH supresyon düzeyini belirlemede önemlidir. Evreleme (Tablo 4) ve histopatolojik alt tipe göre risk değerlendirmesinde ATA kılavuzu kullanılmaktadır (Tablo 5).

## **Radyoaktif İyot Tedavisi**

RAI tedavisi, cerrahi sonrasında bakiye tiroid dokusunu yok etmek üzere “ablatif amaçlı”, artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidüel hastalığı yok etmek üzere “adjuvan amaçlı” veya bilinen persistan hastalığı yok etmek üzere “tedavi amaçlı” verilmektedir. RAI tedavisi öncesinde hastanın TSH düzeyinin  $>30$  mU/mL olması gerekir. RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. Bu durumda cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) kesilerek, iki hafta  $2 \times 25$  µg ya da  $3 \times 25$  µg/gün T3 kullanılması ve takiben iki hafta kesilmesi veya LT4’ün üç veya dört hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir.

Tüm hastalara RAI tedavisini vermeden önce Tiroid stimule hormon (TSH), tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) ölçülmelidir. Bu Tg’nin önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (12).

Düşük riskli hasta grubunda ablasyonu sağlamak için en düşük aktivite (30–100 mCi) kullanılmalıdır. Rezidüel hastalığın tesbit edilmesi ya da agresif tümör histolojisi varlığı durumunda daha yüksek düzeyde aktivite verilmesi önerilir (100–200 mCi) (42).

Servikal ya da mediastinal lenf nodu metastazı varlığında 150-200 mCi uygulanabilir. Nüks tedavisinde 150-200 mCi aktivitede radyoaktif iyot kullanılabilir. Uzak metastaz varlığında 200 mCi ve daha fazla aktivite uygulanır (60).

Diffüz akciğer metastazlarında uygulanacak aktivite seçilirken akciğerlerde fibrozis ihtimali göz önüne alınmalıdır.

Rezeke edilemeyen kemik metastazlarında RAI tedavisine radyoterapi, radyofrekans ablasyon ve intraarteriel ablasyon uygulamaları eklenebilir. Merkezi sinir sistemi metastazları öncelikle RAI afinitesine bakılmaksızın çıkarılmalıdır (42).

Çok odaklı  $< 1$  cm tümörlerin uzun dönemde tek odaklı tümörler ile kıyaslandığında metastaz, nüks ve mortaliteye olumsuz etkisi bilinmektedir. Fakat RAI

tedavisi ile bu risklerin azaldığına dair yeterli veri yoktur. Bu durumda, yeni kanıtlar elde edilene dek çok odaklı tiroid kanseri vakalarında, RAI tedavisi için risk değerlendirmesi ayrıntılı yapıp hastaya göre karar verilmelidir. Uzun dönem de nüks ve mortaliteye RAI' nın etkisi belirli olmadığından RAI tedavisi kararı hasta ile birlikte alınmalıdır. Seçilmiş vakalara RAI tedavisi verilmesi önerilmektedir (12).

### **Radyoaktif İyot Tedavisinin Komplikasyonları**

#### **Akut Komplikasyonlar**

Radyasyon tiroiditi, ağrısız boyun ödemi, tümör ödemi/ hemorajisi, siyaladenit ve gastrit hastaların %10-30' unda görülebilen RAI uygulamasının akut döneminde gelişen komplikasyonlarıdır (61).

#### **Kronik Komplikasyonlar**

Geçici oligospermi ve azalmış over fonksiyonu, erken menapoz, ikinci primer tümörler, kronik siyaladenit, kronik göz kuruluğu ve akciğer fibrozisi (akciğer metastazı olan olgularda) ise kronik dönemde gelişen komplikasyonlardır (62).

#### **2.1.6. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Takip**

Papiller tiroid kanseri veya FTK olan hastaların cerrahi tedavi ile başlayan ilk tedavi sonrası takip hedefleri; yeterli düzeyde LT4 düzeyi ile supresyon tedavisini devam ettirmek ve persistan veya nüks tiroid karsinomunu erken tespit edebilmektir. Bu hastalarda lokal nüks ve uzak metastazların büyük bir kısmı tanıdan sonra ilk 2-3 yıl içinde tespit edilir. Çok sık görülmemekle beraber vakaların bir kısmında uzak metastazlar geç dönemde hatta ilk tedaviden 20 yıl sonra bile gelişebilir (63). Bu nedenle diferansiye tiroid kanser tanılı hastalar ömür boyunca takip edilmelidir.

Diferansiye tiroid kanser tanılı hastaların %5-20' sinde başlangıç tedavisinde ablasyon sağlanamaması ya da histopatolojik agresif hastalığın ifadesi olarak tiroid dokusu veya rekürren hastalığın neden olduğu lokal ya da bölgesel rekürrens meydana gelir (64). Lokal veya bölgesel hastalık USG ile kolayca tespit edilebilir. Tamsal veya terapötik dozlardan yapılan iyot-131 (I131) ile tüm vücut tarama sintigrafisi (TVS) hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir yöntemdir. Bu kanserlerde öncelikle bölgesel lenf nodlarına metastaz olmakla birlikte uzak metastazların sıklığı %10-18' i arasında değişmektedir (65).

Uzak metastaz varlığı klinik bulgu olarak kemik metastazı varlığında semptomatik olabilir ancak genel olarak hastaların yaklaşık 2/3' ünde metastaz konvansiyonel görüntüleme ve TVS yapıldığında fark edilebilir (11). Metastatik akciğer tutulumu diffüz mikronodüler tutulumdan 1 cm' den büyük makronodüler tutulumuna kadar değişebilir (66).

Bazen konvansiyonel tomografi (BT) bile tanı koyamazken TVS ile kolayca tanı konulabilir. Kemik ve akciğer metastazıyla beraber ortaya çıkması daha muhtemel olan diğer metastaz bölgeleri beyin, karaciğer ve deridir (67).

Temel olarak, cerrahi ve RAI ile ablasyondan sonra lokal ya da uzak metastaz şüphesine neden olan çeşitli bulgular vardır. Bunlar; serum tiroglobulin ve anti-tiroglobulin seviyelerinde beklenmeyen yükseklik tespit edilmesi, boyun ultrasonografisi ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu saptanması ve TVS'de beklenmeyen aktivite tutulum odağı tespit edilmesidir.

### **TSH Supresyon Tedavisi**

Cerrahi ve RAI tedavisi sonrasında hastaların hipotiroidide kalmaması hastalığın kontrolü açısından oldukça önemlidir. Buna ilaveten TSH supresyon tedavisi DTK' ların takibinde önemli yer kaplayan diğer bir parametredir. RAI tedavisi sonrası ve takipte önerilen TSH supresyon tedavisinin amacı TSH artışına bağlı tümör hücrelerinde meydana gelebilecek büyüme potansiyelini baskılamaktır (68).

Supresyon tedavisinde hedef değerler, T3 normal sınırlarda, serbest T4 normalin üst sınırında ya da hafifçe yüksek iken, TSH konsantrasyonunun <0,1 mIU/L bulunmasıdır. Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlama ilk yıl için hedef, TSH düzeyini <0,1 mIU/L tutmaktır.

LT4 supresyon tedavisine başladıktan sonra serum TSH düzeyi 3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamışsa, hasta kilosuna uygun dozda, genel olarak 25 µg/gün doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Hedef doz ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Supresyon tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar, bu

komplikeasyonlar açısından takip edilmeli; LT4 dozunun azaltılmadığı durumlarda, soruna yönelik  $\beta$ -bloker, bifosfonat gibi tedaviler seçilmelidir (69).

### **Serum Tiroglobulin ve Anti-Tiroglobulin Değerlerinin lümü**

Serum tiroglobulin ölçümü nüks ya da metastatik tümörün belirlenmesinde kullanılan en hassas biyokimyasal yöntemdir ve diferansiye tiroid karsinomunun izleminde klinikte rutin olarak kullanılan değerli bir tümör belirtecidir. Tiroglobulin, normal tiroid dokusundan ve tiroid kaynaklı neoplastik hücrelerden üretilir, dolaşıma katılır ve diğer vücut hücreleri tarafından üretilmez (70).

TTx ve RAİ tedavisi sonra ölçülemeyen serum tiroglobulin düzeyleri ablasyon ve hastalığın remisyonu ile ilişkilendirilir ve genellikle artmış serum tiroglobulin düzeyleri persistan ya da rekürren hastalığı düşündürür (71).

Serum tiroglobulin değerini yorumlanırken serum TSH düzeyi ve anti-tiroglobulin otoantikörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Neoplastik hücreler tarafından tiroglobulin üretiminin bir bölümü TSH kontrolü altındadır. TSH supresyonu, serum tiroglobülin seviyelerini düşürür hatta ölçülemeyecek düzeye indirir. Bu nedenle TSH supresyon tedavisi altında tiroglobulin değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Hastaların yaklaşık %15' inde mevcut olan anti-tiroglobulin antikörleri, dolaşımdaki tiroglobulin seviyesini etkiler. Antikörlerin varlığına bağlı olarak, serum tiroglobulin ölçümlerinde yanlış negatif sonuçlar olarak ortaya çıkabilir bu nedenle tiroglobulin düzeyleri anti-tiroglobulin düzeyi ile aynı anda ölçülmelidir (72).

Başarılı tiroid ablasyonundan sonra ve rekürren tümör yokluğunda, serum tiroglobulin seviyeleri teorik olarak ölçülemez.

Klinik uygulamalarda, Dünya Sağlık rgt tarafından kullanılan standart duyarlılıkla ölçülen serum tiroglobulin düzeyi stimüle TSH altında < 2ng/ml ise rezidüel hastalığın olmadığına dair bir kanıt olarak kabul edilmektedir (73).

Aksine, uzak metastaz varlığında, tiroglobulin konsantrasyonları TSH stimülasyonundan sonra ölçüldüğü zaman yükselir, supresyon tedavisi sırasında seviyeleri azalır ama hala saptanabilir. Saptanabilen serum tiroglobulin düzeyleri genellikle pozitif TVS ile ilişkilidir ve rezidüel ya da metastatik hastalık varlığını göstermektedir. Negatif bazal TVS' si olan hastalarda (yaklaşık %13) artmış serum

tiroglobulin ölçümleri önemli bir oranda metastaz varlığını tahmin etmede TVS' ye üstündür (74).

Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablyasyonu ile antikor düzeylerinin azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-tiroglobulin antikor pozitifliği ya da takip seviyelerindeki artış devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Takip sırasında hastalığın risk derecesine göre tiroglobulin düzeyleri, anti-tiroglobulin ile birlikte 6-12 ay aralıklarla değerlendirilmelidir (75).

### **İyot-131 ile Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi**

Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde düşük doz RAI ile tanısal amaçlı TVS çekilebileceği gibi RAI tedavisi sonrası da tüm vücut tarama yapılabilir. RAI tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi prognozu tahmin etmede ve gerekebilecek ek tedavilere karar vermede çok değerlidir (76).

Ablasyon için verilen RAI tedavisi sonrası yapılan TVS' de tutulum olması, hastanın takipte gerek duyulması halinde RAI tedavisinden fayda görebileceğini öngörmeye önemli bir belirteçtir. TVS' nin rezidü tümörü ve nüksü göstermede duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100' dür. Tanısal amaçlı tüm vücut tarama sintigrafisinde farklı dozlarda radyoaktif iyot kullanılabilir. 2 mCi iyot-131 (I-131) bazen rezidü doku veya metastazları saptamada yetersiz kalırken, 3 mCi ve üstü dozlarda stunning etkisi görülebilir. Bu nedenle özellikle RAI tedavisi öncesi tanısal amaçlı tüm vücut sintigrafisi fazla kullanılmamaktadır (76).

Neoplastik dokularda yeterli TVS' de I-131 tutulumu sağlayabilmek için gerekli serum TSH düzeyi minimum 30  $\mu$ U/ml dir ve genellikle L-triiodotironin kesildikten 2 hafta sonra ve LT4 kesildikten 20 gün sonra ulaşılan bir seviyedir. Hipotiroidi semptomlarından çekinilen özellikle komorbiditesi olan hastalarda rekombinant TSH derivesi kullanılarak serum TSH seviyesinin yükseltilmesi oldukça önemli bir alternatiftir (77).

TSH stimülasyonu altında tiroglobulin seviyelerinde yükseklik saptanan hastalarda en son yapılan TVS' de tutulum olmasa bile hastaya tedavi dozunda I-131 uygulanabilir ve tedaviden 5-7 gün sonra TVS yapılabilir. Verilen RAI tedavisi ile bu hastaların %80' inden fazlasında TVS ve diğer görüntüleme yöntemleri ile

gösterilemeyen küçük tümör odaklarının belirlenmesini ve tartışmalı olmakla birlikte kısmen tedavisini sağlayacaktır (78).

Klinik, biyokimyasal ve sintigrafik değerlendirme ve RAI tedavisi, gerektiğinde persistan hastalığı olanlarda 6-12 ay arayla tekrarlanabilir. LT4 tedavisi sırasında serum tiroglobulin değerleri saptanabilir hale gelirse, öncelikle boyun USG ile değerlendirme ve gereklilik halinde iyot-131 ile vücut tarama planlanmalıdır (79).

### **Boyun Ultrasonografisi ve Diğer Radyolojik Yöntemler**

Boyun USG' si diferansiye tiroid karsinomunda gerek bölgesel nüksleri gerekse şüpheli servikal lenf nodlarını tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir (74). Ayrıca düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle takipte kullanılan ana yöntemlerdendir. Takipte beklenmeyen tiroglobulin ya da anti-tiroglobulin yüksekliği saptanan hastalarda öncelikli değerlendirme boyun USG ile olmalıdır. Yapılan çalışmalarda tiroglobulin değeri düşük hastalarda da USG ile lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu da klinik pratikte USG' nin rutin olarak uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile USG ile mümkün olabilmektedir. USG rehberliğinde yapılan İ.İ.A.B ve aspirasyon sıvısında tiroglobulin ölçümü, patolojik görünümlü lenf nodlarının veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde yol göstericidir (75-79).

Diferansiye tiroid karsinomunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonansın (MR) rolü diğer baş boyun tümörleri ile karşılaştırıldığında oldukça azdır. MR şüpheli hastalarda gerek ilk tanıda gerekse takipte tümörün lokal yayılımını ve boyun dokularına invazyonunu saptayarak tedaviyi belirlemek için kullanılır. BT ise esas olarak diferansiye tiroid karsinomunun akciğer ve mediasten metastazlarını değerlendirmek için kullanılır (79).

Hastaya RAI tedavisi verilme ihtimali varsa mutlaka kontrastsız çekim tercih edilmelidir. Boyun USG ve TVS' de patolojik bulgu tespit edilemeyen ve tiroglobulin yüksekliği devam eden hastalarda metastatik odağı belirleyebilmek için boyun ve akciğerin MR ve BT' si, kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Tüm vücut iyot tarama ile metastaz lokalize edilse bile özellikle kemik metastazı varlığında ek radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Kemik metastazında amaç küratif radikal cerrahi için lokalizasyonunu ve erişilebilirliğini tespit etmektir (77). Akciğer metastazlı vakalarda, bir veya daha fazla makronodüler lezyon

ya da birden fazla mikronodüller direkt grafide görülmezse bilgisayarlı tomografide görülebilir ve bunun varlığını ortaya koymak tedavi için son derece önemlidir. Bu noktada direk grafi ile saptanamayan, RAI tedavisine oldukça duyarlı, diffüz akciğer metastazlarında prognoz açısından teşhis konulması oldukça önemlidir (80).

### **Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)**

Günümüzde nüks ve metastaz şüpheli diferansiye tiroid kanserinde PET ajanı olarak sıklıkla flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid karsinomunda FDG-PET' in ana kullanım alanı serum tiroglobulin değeri yüksek hastalarda RAI ile yapılan TVS ve boyun USG' sinde bunu açıklayacak bir lezyon bulunamadığı durumlardır (81).

Bilgisayarlı Tomografinin PET cihazlarına entegrasyonu sonucu alınan PET/BT görüntülerinde yüksek anatomik doğrulukta tümör odağı tespit edilebilmektedir. FDG-PET/BT' nin doğruluğunun TSH stimülasyonu ile arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Tümörde FDG tutulumu hücrelerde meydana gelen diferansiasyon ile doğru orantılı olarak artmaktadır yani kötü diferansiye olan tümörlerde FDG PET/BT ile lezyon saptama oranı oldukça fazladır. TVS' si negatif olan hastalarda FDG PET/BT' nin nüks ve metastazları tespit etmede duyarlılığı %70-85, özgüllüğü ise %75-90' dır (80).

#### **2.1.7. Tiroid Kanserinde Uzak Metastaz ve Tedavi Yaklaşımları**

Diferansiye tiroid kanserlerinin ortalama %10-15' i tanı anında veya daha sonra uzak metastazlarla başvururlar. Tiroid kanserinde surviyi belirleyen en önemli parametrelerden biri olan uzak metastaz gelişimi yaşam beklentisini neredeyse primer hastalara oranla yarı yarıya azaltır ve 10 yıllık survi %40 oranına düşer (82).

Diferansiye tiroid kanseri hastasında uzak metastazlar primer tanı esnasında senkron olarak görülebilir. Sıklık sırasına göre uzak metastaz akciğer (%49), kemik (%25), kemik ve akciğer beraber (%15), santral sinir sistemi (%10), daha az oranda mediasten, beyin, sürrenal, cilt, yumuşak doku, karaciğere olabilir (82).

Benbassat ve ark.'ları (83) diferansiye tiroid kanseri (DTK) hastalarının uzak metastazlarını inceledikleri 660 vakalılık serilerinde %6,7 (n:44) uzak metastaz tespit etmişlerdir. Metastatik hastaların %45' i senkron prezente olurken geri kalan hastalar 9 yıllık takip esnasında tespit edilmiş ve sıklık sırasına göre akciğer, kemik, kemik ve

akciğer ve multiorgan metastazları görülmüştür. Bir diğer çalışmada Ruegemer ve ark.'ları (84) DTK uzak metastazlarının prognostik değişkenlerini incelemişler ve 988 vakanın %9' unda metastaz bulmuşlardır. Benbassat' ın çalışmasında da olduğu gibi yazarlar en sık metastazı akciğer ve kemikte tespit etmişlerdir. Tiroid kanseri prognozunu belirleyen önemli parametrelerden biri olan metastaz gelişimi hastalığın seyrindeki, tedavi ve yönetimindeki etkisi hastanın yaşından, metastaz sahasından, metastaz sayısından, tümörün histolojik özelliklerinden ve iyot tutulumundan etkilenir. Tiroid kanserine bağlı ölüm gelişen hastaların metastatik hasta olduğu bilinmektedir. Metastaz sahası tümör progresinde ve yaşamı etkileyen tümör spesifik ölümden önemli bir yer tutar.

Kitamura ve ark. 'ları (85) metastatik tiroid kanserine spesifik ölüm gelişen 161 hastanın verilerini inceledikleri çalışmalarında hastaların %63' ünde ölümün respiratuar yetmezliğe, %32' inde kardiyovasküler yetmezliğine ve %15' inde ise sepsis, böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülopati, hiperkalsemi gibi nedenlere bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada en sık metastaz yerinin (%78) akciğer olduğu görülmüştür. Akciğer metastazı olan her tiroid hastası respiratuar nedenlerden değil yaklaşık yarısı diğer nedenlerden hayatını kaybetmiştir. Kemik metastazları tiroid kanserinde en sık ikinci yerleşim yeridir. Kemik metastaz insidensi ortalama %28- 40 olarak belirtilmiş ve en sık vertebra, sternum, kotlar ve kafatasına metastaz yapıldığı Tolfeen ve ark.'ları tarafından belirtilmiştir (86).

Tiroid kanserinde kemik metastazına bağlı ölüm çok ilişkili olmayıp serilerde kemik metastazı ile ilişki %0 ile %24 arasında değişmektedir (86).

Tiroid kanseri metastazlarının tedavisi temel olarak RAI tedavisi, cerrahi rezeksiyon, sitotoksik kemoterapi, tiroksin supresyon tedavisi, eksternal beam radyasyon tedavisi ve yeni tedavi yöntemleri içinde yer alan moleküler hedeflere yönelik tedaviler olarak yer alır. Tiroidin tam veya tama yakın cerrahi tedavisi sonrası remnant ablasyonu ve iyot tutan metastaz için tedavi protokolünde RAI tedavisi günümüzde en seçkin tedavi olarak kabul görmektedir. Bu tedavi protokolünün survi avantajı sağladığına ait birçok veri mevcut olmakla beraber günümüzde RAI' nin etkililiğini gösteren klinik, randomize, prospektif çalışmalar yoktur. Tüm veriler geriye dönük klinik çalışmalar ve ekspert görüşlerine dayanmaktadır (87).

Durante ve ark.'ları (82); 444 metastatik tiroid kanserinde tüm hastalara I-131 tedavisi uygulamışlardır. L-tiroksin çekilmesi ardından yetişkin hastalara 100 mCi, çocuk hastalara ise 1mCi/kg RAI tedavisi vermişlerdir. Radyoaktif iyoda cevap veren tüm hastalara tedavi devam edilmiş, stabil veya progresif hastalara diğer tedavi yöntemleri denenmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların on yıllık survisi % 42, on beş yıllık survisi % 33 ve yirmi yıllık survisi ise % 29 olarak tespit edilmiştir. Çalışma alt grup incelemesinde I-131 uptake' i pozitif olan hastalarda survi uzamış ve on yıllık survi % 56, on beş yıllık survi % 45 ve yirmi yıllık survi % 40 olarak görülmüştür. Bununla beraber RAI tedavisi sonrası tüm vücut I-131 taramada tutulum tespit edilemeyen hastaların 10 yıllık survisi % 92 iken, sintigrafik incelemede persiste hastalığı olan hastalarda survi % 29' a düşmüştür. Yazarlar 40 yaş altı, küçük, soliter, tek organ, akciğer yerleşimli metastazlarda RAI tedavisinin daha başarılı olduğunu savunmuşlardır (82). Başka bir grup çalışmada makronodüler akciğer metastazlı veya kemik metastazlı hastalarda RAI tedavisinin kısmen etkin olduğu, survi avantajı sağladığı fakat tam yanıt oranının az olduğunu belirtmişlerdir (87).

RAI tedavisi uzak metastaz tedavisinde anlamlı olarak hastalıksız sağ kalımı ve belki de en önemlisi olan surviyi uzatan tek tedavi yaklaşımı olmakla beraber bu tedavi seçiminde multidispliner anlayışla karar vermek gerekmektedir. RAI tedavisinde karar vermede kar zarar ilişkisine çok dikkatli karar vermek gerekmektedir. Metastatik lezyonların yetersiz veya heterojen iyot tutulumu RAI tedavisinde sonuçlarda başarısızlığa neden olmaktadır. Tekrarlayan RAI tedavisinde uzun dönemde gelişebilecek maligniteler dikkate alınmalı ve takibinde olunmalıdır (82).

RAI tedavisine yanıt veren hastalar 6-12 aylık periyotlar halinde tekrarlayan dozlarda I131 tedavisi alabilirler. Fakat büyük akciğer metastatik lezyonları ve kemik lezyonlarının yanıtının az olduğu unutulmamalıdır. Daha karmaşık bir durum ise RAI tedavisine yanıt vermeyen fakat hala iyot tutan metastatik hastaların durumudur. Bu grup hastalar uzak metastazlı tiroid kanserlerinin % 30 kadarını oluştururlar. Tedavi yaklaşımları tartışmalı olmakla RAI tedavisine devam edilmesini ileri süren yazarlar mevcuttur (88).

Özet olarak RAI tedavisinin endikasyonları iyi belirlenmelidir. Kısaca, 10 yıllık survisi % 10' un altında olan iyot tutmayan metastatik hastalar diğer tedavi yöntemlerine veya klinik çalışmalara dahil edilmelidir (73).

Metastatik kemik lezyonları tümör histolojisine bağı olarak % 4 ile 23 oranında akciğer metastazından sonra en sık ikinci metastaz yeridir. Metastatik kemik lezyonları yukarıda da anlatıldığı gibi RAI tedavisine kısmi yanıt verebilir. Kemik lezyonları nörolojik komplikasyonlar ve ağrıya neden olacak semptomatik durumda prezente olabilirler.

Tanı klinik şüphe, kemikte ağrı varlığı, fraktür, spinal kord basısı gibi bulgular sonrasında görüntüleme yöntemleri ile konur (89). Tiroid kanseri kemik metastazlarında cerrahi tedavinin yerini inceleyen bir çalışmada Zettinig ve ark.'ları (90) 41 kemik metastazlı hastayı 12 yıllık süre içerisinde cerrahi tedavi sonuçlarını incelemişlerdir. Yazarlar kemiğe izole metastazı olan ve başka organ metastazı olamayan hastalarda 5 lezyon çıkartılmasının istatistiksel anlamlı olarak uzamış survi avantajı sağladığını göstermişlerdir. Cerrahi eksizyonel tedavi tiroid kanseri metastatik kemik lezyonlarında dikkatli şekilde hasta seçimi ile uygulanabilir. Hasta seçiminde özellikle RAI tedavisine yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren hastalar içerisinde seçilmelidir. Kötü prognostik faktörler içermeyen, viseral metastazı olmayan, 5 metastatik lezyondan az odağı olan, agresif histolojik tipi olmayan, tanı ile metastaz arasında kısa interval bulunmayan hastalarda cerrahi lezyon eksizyonu uygulanması survi avantajı sağlayabilmektedir (91). Büyük ve RAI tedavisine yanıt vermeyen akciğer metastazlarında cerrahi girişim düşünülebilir bir tedavi yöntemidir (92). Serebral metastazlar tiroid kanserinde maalesef diğer organ metastazlarına göre daha kötü seyirlidir. Beyin metastazlı tiroid kanserli hastalar çoğunlukla kötü prognostik faktörlü ve agresif varyantlı tümör histolojisine sahip hastalar olup beyin metastazlarına eşlik eden kemik, akciğer, karaciğer, pankreas gibi viseral organ tutulumlarını da ihtiva ederler (93).

Tiroid kanseri daha nadir olarak göz, toraks duvarı, özafagus, adrenal bez, meme, pankreas, incebarsak, böbrek, uterus, over ve kas gibi diğer organlara da metastaz yapabilir ve cerrahi olarak soliter metastezektomi ile kür sağlanabilir (94).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışmamız Mayıs 2018 tarihinden Ocak 2020 tarihine kadar Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğine, Endokrinoloji Polikliğine ve Patoloji Laboratuvarına başvuran Diferansiye Tiroid Kanseri tanısı alan 358 hasta araştırılıp değerlendirildi. 358 kişilik hasta grubu 271 kadın, 87 erkekten oluşmaktaydı.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. . Çalışma için Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya dahil edilirken olguların patolojik olarak diferansiye tiroid kanser tanısı almış olması ve yaşının 18'den büyük olması şartı arandı. Olguların histopatolojik tanıları, tedavileri ve takipleri Kayseri Şehir Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğindeki hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik arşivi incelenerek tamamlandı. Çalışmaya alınan bireyler patolojik tanılarına göre gruplandırıldı, 79 PMK, 245 PTK, 22 FTK, 8 HHK, 3 Az diferansiye karsinom tanısı saptandı. Sonrasında PTK ve FTK tanılı olgular varyantlarına göre gruplandırıldı.

Hasta dosyalarından ve hastanemiz elektronik arşivinden, olguların yaşı, cinsiyeti, tiroidektomi materyal patolojisi bilgileri, tanı tarihleri, RAI tedavisi alıp/almadıkları ve takipte bakılan radyolojik parametreleri (USG, boyun bt, toraks bt ve diğerleri) kayıt altına alındı. RAI tedavisi düşük (30-50) mci, orta (51-149) mci, yüksek (150 ve üstü) mci doz olarak gruplandırıldı. Diferansiye tiroid kanserleri PMK, PTK, FTK, HHK ve az diferansiye karsinom olmak üzere 5 alt grupta incelendi. Tiroid kanserlerinin cinsiyet dağılımı, yaş gruplarına göre dağılımı, preop usg nodül çapları, tümör boyutları, kapsül invazyonu, lenf damar invazyonu, kan damar invazyonu, RAI tedavisi alıp almadıkları, lenf bezi metastazı ve uzak organ metastazları, RAI tedavisi sonrası metastaz durumları değerlendirildi. Gruplar karşılaştırılarak, parametreler ve tanımlar arasında istatistiksel anlamlılığın varlığı incelendi.

Çalışmamızda herhangi bir sonlandırılma kriteri bulunmamaktadır.

Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet farkı gözlemlenmedi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin dağılımının normalliğe uygunluğu histogramlar ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uygun olmayan veriler median (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin analizlerinde verilerin dağılımına göre Student T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygunluklarına göre ki-kare testi ya da Fischer's exact test kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımları da göz önüne alınarak Kruscal-Wallis testi veya tek yönlü Anova testi kullanıldı. Post hoc testleri olarak Dunnet testi ve Bonferoni metodu kullanıldı. Korelasyon analizlerinde verilerin dağılımına göre Pearson korelasyon veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı.  $p<0,005$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Tüm analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, US) kullanılarak yapıldı.

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak planlandı ve Kayseri Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020/3/18 karar numarası ile onayı alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tiroid Kanserlerinin Demografik Bulguları

Çalışmada 2003-2020 yılları arasında tiroid operasyonu geçirmiş ve histopatolojik olarak Diferansiye tiroid kanser (DTK) tanısı almış 358 olgu saptandı. Histopatolojik olarak DTK tanısı almış olgular 5 tanı grubuna ayrıldı. 1) 79 kişi PMK, 2) 245 kişi PTK, 3) 22 kişi FTK, 4) 8 kişi HHK ve 5) 3 kişi Az diferansiye karsinom grubundan oluşmaktaydı (Tablo 5.1.).

Bu olguların 271' i (% 75,6) kadın, 87' si (% 24,4) erkek idi. Kadın olgular 3 kat fazla gözlendi. Tiroid kanseri görülme sıklığı istatistiksel olarak kadın ve erkek farkı açısından anlamlı bulunmadı (p:0,434). Olguların yaş aralığı 18-40 arasında olan 129 kişi, 41-60 yaş aralığında olan 153 kişi, 60 yaş üzerinde olan 75 kişi saptandı. Yaş aralığına göre tiroid kanseri gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,081).

PMK olgularının %82,3' i, PTK olgularının %75,1' i, FTK olgularının %63,6' si, HHK olgularının %75,0' ı, Az diferansiye tiroid karsinomlu olguların %66,7' si kadın olarak saptandı (Tablo 6).

Olgular tümör tiplerine göre; USG nodul çapı, patoloji tümör boyutu, lenf damar invazyonu, kapsül invazyonu, kan damar invazyonu, cerrahi tedavi sonrası verilen RAI dozu, metastaz varlığına göre gruplandırıldı. USG nodul çapı açısından PMK ve PTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). PMK tanılı olguların nodül çapı PTK tanılı olgulara göre daha küçüktü. PMK olgularının ortalama çapı 9 (4-26) mm, PTK olgularının ortalama çapı 16 (4-60) mm olarak saptandı. Tümör çapı açısından DTK alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,139). Lenf damar invazyonu açısından DTK alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,199). Kapsül invazyonu açısından PMK ve diğer DTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). PMK olgularının %19,6' sında (11/56), PTK olgularının %44,7' sinde (80/179), FTK olgularının %64,7' sinde (11/17), HHK olgularının %57,1' inde (4/7), Az diferansiye karsinom olgularının %100' ünde (3/3) kapsül invazyonu saptanmıştır. Kan damar invazyonu açısından PMK ile FTK ve HHK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05).

PMK olgularının %2,2' sinde (1/46), PTK olgularının %18,2' sinde (31/170), FTK olgularının %46,2' sinde (6/13) ve HHK olgularının %60,0' ında (3/5) kan damar invazyonu saptandı.

358 olgu arasında cerrahi tedavinin ardından 96 kişi düşük doz, 153 kişi orta doz ve 88 kişi yüksek doz RAI tedavisi almıştır. 89 kişi RAI tedavisi almayan gruba oluşturmuştur. Düşük doz RAI tedavisi alan grupta PMK ve PTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PMK olgularının %48,1' inin (38/79), PTK olgularının %21,2' sinin (52/245) düşük doz RAI tedavisi aldıkları saptandı. Orta doz RAI tedavisi alan grupta PMK ile PTK ve HHK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PMK olgularının %20,3' ünün (16/79), PTK olgularının %49,0' ının (120/245) ve HHK olgularının %75,0' ının (6/8) orta doz RAI tedavisi aldıkları saptandı. Yüksek doz RAI tedavisi alan grupta DTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). RAI tedavisi almayan grupta PMK ile PTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PMK olgularının %16,5' inin (13/79) ve PTK olgularının %27,8' inin (68/245) RAI tedavisi almadıkları saptandı. PMK olgularının % 16,5' unda (13/79) Lap metastazı, % 1,3' ünde (1/79) akciğer metastazı, % 1,3' ünde (1/79) akciğer ve kemik metastazı gözlemlendi. PTK olgularının % 31' inde (76/245) Lap metastazı, % 6,1' inde (15/245) akciğer metastazı, % 0,8' inde (2/245) kemik metastazı ve % 0,8' inde (2/245) akciğer ve kemik metastazı saptanmıştır. Metastaz saptanmayan grupta PMK ile PTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PMK olgularının %81,0' ında (64/79) ve PTK olgularının %61,2' sinde (150/245) takiplerde metastaz gelişmediği saptandı. Lap metastazı olan grupta DTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Akciğer ve kemik metastazı olan grupta PTK ile FTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). PTK olgularının %0,8' inde (2/245) ve FTK olgularının %9,1' inde (2/22) takiplerde akciğer ve kemik metastazı saptandı.

**Tablo 6.** Tiroid Kanserlerinin Demografik Bulguları

	<b>Mikropapiller ca (n=79)</b>	<b>Papiller ca (n=245)</b>	<b>Foliküler ca (n=22)</b>	<b>Hurtle ca (n=8)</b>	<b>Az diferansiye karsinom (n=3)</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>
<b>Cinsiyet K/E</b>	%82,3/17,3 (n=65/14)	%75,1/24,9 (n=184/61)	%63,6/36,4 (n=14/8)	%75,0/25,0 (n=6/2)	%66,7/33,3 (n=2/1)	0,434	
<b>Yaş</b>							
<i>18-40 (n=129)</i>	%30,4 (n=24)	%39,6 (n=97)	%27,3 (n=6)	%25,0 (n=2)	%0 (n=0)	0,081	
<i>41-60 (n=153)</i>	%49,4 (n=39)	%38,4 (n=94)	%59,1 (n=13)	%75,0 (n=6)	%33,3 (n=1)		
<i>60 üzeri (n=75)</i>	%20,3 (n=16)	%22,0 (n=54)	%13,6 (n=3)	%0 (n=0)	%66,7 (n=2)		
<b>Usg nodül çapı</b>	9 (4-26) (n=34) <sup>a,b,c,d</sup>	16 (4-60) (n=104) <sup>a,e,f,g</sup>	24 (13-51) (n=8) <sup>b,e,h,i</sup>	58 (46-70) (n=2) <sup>c,f,h,g</sup>	52 (30-75) (n=2) <sup>d,g,i,j</sup>	<0,050 <sup>a</sup>	>0,050 <sup>b,c,d,e,f,g,h</sup>
<b>Patoloji nodul çapı (mm)</b>	6 (2-9) (n=79)	16 (10-80) (n=244)	35 (10-65) (n=21)	22 (14-60) (n=8)	60 (28-75) (n=3)	0,139	
<b>Lenfdamar invazyonu</b>	(n=72)	(n=214)	(n=20)	(n=7)	(n=3)		
Var	%4,2 (n=3)	%10,3 (n=22)	%25,0 (n=5)	%14,3 (n=1)	%0 (n=0)	0,199	
Yok	%95,8 (n=69)	%89,7 (n=192)	%75,0 (n=20)	%85,7 (n=6)	%100 (n=3)		
<b>Kapsül İnvazyonu</b>	(n=56)	(n=179)	(n=17)	(n=7)	(n=3)		
Var	%19,6 (n=11) <sup>a,b,c,d</sup>	%44,7 (n=80) <sup>a,e,f,g</sup>	%64,7 (n=11) <sup>b,e,h,i</sup>	%57,1 (n=4) <sup>c,f,h,j</sup>	%100 (n=3) <sup>d,g,i,j</sup>	<0,050 <sup>a,b,c,d</sup>	>0,050 <sup>e,f,g,h,i,j</sup>
Yok	%80,4 (n=45)	%55,3 (n=99)	%35,3 (n=6)	%42,9 (n=3)	%0 (n=0)		

<b>Kandamar İnvazyonu</b>	(n=46)	(n=170)	(n=13)	(n=5)	(n=3)		
Var	% 2,2 (n=1) <sup>a,b,c,d</sup>	% 18,2 (n=31) <sup>a,e,f,g</sup>	% 46,2 (n=6) <sup>b,e,h,i</sup>	% 60,0 (n=3) <sup>c,f,h,j</sup>	% 66,7 (n=2) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>b,c</sup></b>	>0,050 <sup>a,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Yok	% 97,8 (n=45)	% 81,8 (n=139)	% 53,8 (n=7)	% 40,0 (n=2)	% 33,3 (n=1)		
<b>RAI</b>	n= 79	n=245	n=22	n=8	n=3		
Düşük(n)	% 48,1 (n=38) <sup>a,b,c,d</sup>	% 21,2 (n=52) <sup>a,e,f,g</sup>	% 27,3 (n=6) <sup>b,e,h,i</sup>	% 0 (n=0) <sup>c,f,h,j</sup>	% 0 (n=0) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>a</sup></b>	>0,050 <sup>b,c,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Orta(n)	% 20,3 (n=16) <sup>a,b,c,d</sup>	% 49,0 (n=120) <sup>a,e,f,g</sup>	% 45,5 (n=10) <sup>b,e,h,i</sup>	% 75,0 (n=6) <sup>c,f,h,j</sup>	% 33,3 (n=1) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>a,c</sup></b>	>0,050 <sup>b,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Yüksek(n)	% 15,2 (n=12)	% 27,8 (n=68)	% 18,2 (n=4)	% 25,0 (n=2)	% 66,2 (n=2)	>0,050	Yüksek(n)
Almayan(n)	% 16,5 (n=13) <sup>a,b,c,d</sup>	% 27,8 (n=68) <sup>a,e,f,g</sup>	% 18,2 (n=4) <sup>b,e,h,i</sup>	% 25,0 (n=2) <sup>c,f,h,j</sup>	% 66,7 (n=2) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>a</sup></b>	>0,050 <sup>b,c,d,e,f,g,h,i,j</sup>
<b>Metastaz</b>	n= 79	n=245	n=22	n=8	n=3		
Yok	% 81,0 (n=64) <sup>a,b,c,d</sup>	% 61,2 (n=150) <sup>a,e,f,g</sup>	% 72,7 (n=16) <sup>b,e,h,i</sup>	% 100 (n=8) <sup>c,f,h,j</sup>	% 33,3 (n=1) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>a</sup></b>	>0,050 <sup>b,c,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Lap	% 16,5 (n=13)	% 31,0 (n=76)	% 4,5 (n=1)	% 0 (n=0)	% 33,3 (n=1)	>0,050	Lap
Akciğer	% 1,3 (n=1) <sup>a,b,c,d</sup>	% 6,1 (n=15) <sup>a,e,f,g</sup>	% 9,1 (n=2) <sup>b,e,h,i</sup>	% 0 (n=0) <sup>c,f,h,j</sup>	% 33,3 (n=1) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>d</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,c,e,f,g,h,i,j</sup>
Kemik	% 0 (n=0)	% 0,8 (n=2)	% 4,5 (n=1)	% 0 (n=0)	% 0 (n=0)	>0,050	Kemik
Akciğer+kemik	% 1,3 (n=1) <sup>a,b,c,d</sup>	% 0,8 (n=2) <sup>a,e,f,g</sup>	% 9,1 (n=2) <sup>b,e,h,i</sup>	% 0 (n=0) <sup>c,f,h,j</sup>	% 0 (n=0) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>e</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,c,d,f,g,h,i,j</sup>

Değerlerin üzerinde bulunan üst simge konumundaki harfler, aynı satırdaki p değerinin hangi iki değer arasında anlamlılık taşıdığını belirtmektedir.

## 4.2. Papiller Tiroid Kanserinin Varyantları

PTK, beş alt grup olarak sınıflandırıldı; 1. papiller ca klasik varyant (KPTK), 2. papiller ca foliküler varyant (FVPTK), 3. papiller ca onkositik varyant (OVPTK), 4. papiller ca hurtle varyant (HVPTK) ve 5. papiller ca tall cell varyant (TCPTK) olarak sınıflandırıldı. Çalışmada PTK alt tiplerinde cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,564). 18-40 yaş ve 41-60 yaş aralığındaki olgularla PTK alt tiplerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 60 yaş üzeri olgularda FVPTK ile HVPTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). FVPTK olgularının %11,3'ünde (6/53) HVPTK olgularının %66,7'inde yaş aralığı 60 yaş ve üzeri olarak saptandı.

Olgular PTK alt tiplerine göre; USG nodul çapı, patolojik tümör boyutu, lenf damar invazyonu, kapsül invazyonu, kan damar invazyonu, cerrahi tedavi sonrası verilen RAI dozu, metastaz varlığına göre gruplandırıldı. USG nodul çapı açısından papiller ca alt varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,66). Tümör çapı açısından TCPTK ile diğer alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). TCPTK olgularının median tümör çapı diğer PTK alt tiplerine göre anlamlı olarak daha büyüktü. TCPTK olgularının median tümör çapı 45 (30-70) mm, KPTK olgularının median tümör çapı 16 (10-80) mm, FVPTK olgularının median tümör çapı 15 (12-54) mm, OVPTK olgularının median tümör çapı 16 (10-30) mm ve HVPTK olgularının median tümör çapı 17 (13-23) mmolarak saptandı.

Lenf damar invazyonu açısından KPTK ve FVPTK ile TCPTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). KPTK olgularının %11,0'ında (16/146), FVPTK olgularının %6,2'inde (3/48) ve TCPTK olgularının %66,2'inde (2/3) lenf damar invazyonu saptandı. Kapsül invazyonu açısından PTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,232). Kan damar invazyonu açısından PTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,063).

245 olgu arasında cerrahi tedavinin ardından 52 kişi düşük doz, 120 kişi orta doz ve 68 kişi yüksek doz RAI tedavisi almıştır. 5 kişi RAI tedavisi almayan gruba oluşturmuştur. RAI tedavisi alan grupta PTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:560)

KPTK olgularının % 33,7'inde (57/169) Lap metastazı, % 7,7'inde (13/169) akciğer metastazı, % 0,6'ında (1/169) akciğer ve kemik metastazı gözlemlendi. FVPTK

olgularının % 22,6' sında (12/53) Lap metastazı, % 3,8' inde (2/53) akciğer metastazı, % 1,9' unda (1/53) kemik metastazı, % 1,9' unda (1/53) akciğer ve kemik metastazı saptanmıştır. HVPTK olgularının % 50' sinde (3/6) Lap metastazı, %16,7'sinde (1/6) kemik metastazı saptanmıştır. TCPTK olgularının %33,3'ünde (1/3) Lap metastazı saptanmıştır. Kemik metastazı olan grupta KPTK ile HVPTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). HVPTK olgularının %16,7' sinde (1/6) kemik metastazı saptanmasına rağmen KPTK olgularında kemik metastazı saptanmadı.



**Tablo 7. Papiller Tiroid Kanseri Varyantları**

	<b>Papiller ca klasik varyant</b>	<b>Papiller ca folikuler varyant</b>	<b>Papiller ca onkositik varyant</b>	<b>Papiller ca hurtle varyant</b>	<b>Papiller ca Tall cell varyant</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>
<b>Cinsiyet K/E</b>	%73,4/26,6 (n=124/45)	%79,2/20,8 (n=42/11)	%71,4/28,6 (n=10/4)	%100/0 (n=6/0)	%66,7/33,3 (n=2/1)	0,564	
<b>Yaş</b>							
<i>18-40 (n=105)</i>	%40,2 (n=68)	%49,1 (n=26)	%14,3 (n=2)	%16,7 (n=1)	%0 (n=0)	>0,050	
<i>41-60 (n=114)</i>	%36,7 (n=62)	%39,6 (n=21)	%50 (n=7)	%16,7 (n=1)	%100 (n=3)	>0,050	
<i>60 üzeri (n=59)</i>	%23,1 (n=39) <sup>a,b,c,d</sup>	%11,3 (n=6) <sup>a,e,f,g</sup>	%35,7 (n=5) <sup>b,e,h,i</sup>	%66,7 (n=4) <sup>c,f,h,j</sup>	%0 (n=0) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>f</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,c,d,e,g,h,i,j</sup>
<b>Usg nodul çapı</b>	15 (5-54) (n=60) <sup>a,b,c,d</sup>	16 (4-60) (n=32) <sup>a,e,f,g</sup>	22 (9-30) (n=7) <sup>b,e,h,i</sup>	18 (10-24) (n=3) <sup>c,f,h,j</sup>	24 (14-34) (n=2) <sup>d,g,i,j</sup>	0,066	
<b>Patoloji nodul çapı</b>	16 (10-80) (n=168) <sup>a,b,c,d</sup>	15 (12-54) (n=53) <sup>a,e,f,g</sup>	16 (10-30) (n=14) <sup>b,e,h,i</sup>	17 (13-23) (n=6) <sup>c,f,h,j</sup>	45 (30-70) (n=3) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>d,g,i,j</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,c,e,f,h</sup>
<b>Lenfdamar invazyonu</b>	(n=146)	(n=48) <sup>a,e,f,g</sup>	(n=12) <sup>b,e,h,i</sup>	(n=5) <sup>c,f,h,j</sup>	(n=3) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>d,g</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,c,e,f,h,i,j</sup>
Yok	%89 (n=130) <sup>a,b,c,d</sup>	%93,8 (n=45)	%91,7 (n=11)	%100 (n=5)	%33,3 (n=1)		
Var	%11 (n=16)	%6,2 (n=3)	%8,3 (n=1)	%0 (n=0)	%66,7 (n=2)		
<b>Kapsül invazyonu</b>	(n=121)	(n=40)	(n=11)	(n=4)	(n=3)	0,232	
Yok	%53,7 (n=65)	%60,0 (n=24)	%72,7 (n=8)	%50,0 (n=2)	%0 (n=0)		
Var	%46,3 (n=56)	%40,0 (n=16)	%27,3 (n=3)	%50,0 (n=2)	%100 (n=3)		

**Tablo 8.** Papiller Tiroid Kanseri Varyantları devamı

	<b>Papiller ca klasik varyant</b>	<b>Papiller ca folikuler varyant</b>	<b>Papiller ca onkositik varyant</b>	<b>Papiller ca hurtle varyant</b>	<b>Papiller ca Tall cell varyant</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>
<b>Kandamar İnvazyonu</b>	(n=125)	(n=38)	(n=12)	(n=6)	(n=2)	0,063	
Yok	%69,6 (n=87)	%39,5 (n=15)	%66,7 (n=8)	%66,7 (n=4)	%50 (n=1)		
Var	%30,4 (n=38)	%60,5 (n=23)	%33,3 (n=4)	%33,3 (n=2)	%50 (n=1)		
<b>RAI</b>	(n=)	(n=)	(n=)	(n=)	(n=)		
Almayan(n)	%3,0 (n=5)	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		
Düşük(n)	%21,9 (n=37)	%24,5 (n=13)	%14,3 (n=2)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		0,560
Orta(n)	%45,6 (n=77)	%52,8 (n=28)	%71,4 (n=10)	%66,7 (n=4)	%33,3 (n=1)		
Yüksek(n)	%29,6 (n=50)	%22,6 (n=12)	%14,3 (n=2)	%33,3 (n=2)	%66,7 (n=2)		
<b>Metastaz</b>	(n=169)	(n=53)	(n=14)	(n=6)	(n=3)		
Yok	%58,0 (n=98)	%69,8 (n=37)	%78,6 (n=11)	%33,3 (n=2)	%66,7 (n=2)		>0,050
Lap	%33,7 (n=57)	%22,6 (n=12)	%21,4 (n=3)	%50,0 (n=3)	%33,3 (n=1)		>0,050
Akciğer	%7,7 (n=13)	%3,8 (n=2)	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		>0,050
Kemik	%0 (n=0) <sup>a,b,c,d</sup>	%1,9 (n=1) <sup>a,e,f,g</sup>	%0 (n=0) <sup>b,e,h,i</sup>	%16,7 (n=1) <sup>c,f,h,j</sup>	%0 (n=0) <sup>d,g,i,j</sup>	<b>&lt;0,050<sup>e</sup></b>	>0,050 <sup>a,b,d,e,f,g,h,i,j</sup>
Akciğer+kemik	%0,6 (n=1)	%1,9 (n=1)	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		>0,050

Değerlerin üzerinde bulunan üst simge konumundaki harfler, aynı satırdaki p değerinin hangi iki değer arasında anlamlılık taşıdığını belirtmektedir.

### 4.3. Foliküler Tiroid Kanserinin Varyantları

FTK üç alt grup olarak sınıflandırıldı; 1. Folüküler ca minimal invaziv varyant (MIFTK), 2. Folüküler ca yaygın invaziv varyant (YIFTK), 3. Folüküler ca hurtle varyant (HVFTK) olarak sınıflandırıldı. Çalışmada FTK alt tiplerinde cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,791). 18-40 yaş, 41-60 yaş ve 60 yaş ve üzeri aralığındaki olgularla FTK alt tiplerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,224).

Olgular FTK alt tiplerine göre; USG nodul çapı, patolojik tümör boyutu, lenf damar invazyonu, kapsül invazyonu, kan damar invazyonu, cerrahi tedavi sonrası verilen RAI dozu, metastaz varlığına göre gruplandırıldı. Tümör çapı açısından FTK alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,938). Lenf damar invazyonu açısından MIFTK ile YIFTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). MIFTK olgularının %7,7' sinde (1/13) ve YIFTK olgularının tamamında (3/3) lenf damar invazyonu saptandı. Kapsül invazyonu açısından FTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,084). Kan damar invazyonu açısından FTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,06). 22 olgu arasında cerrahi tedavinin ardından 6 kişi düşük doz, 10 kişi orta doz, 4 kişi yüksek doz RAI tedavisi almıştır. 2 kişi RAI tedavisi almayan grubu oluşturmuştur. RAI tedavisi alan gruba FTK alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,302). MIFTK olgularının % 7,7' sinde (1/13) Lap metastazı, % 7,7' sinde (1/13) akciğer metastazı gözlemlendi. YIFTK olgularının % 20' sinde (1/5) akciğer metastazı, % 40' ında (2/5) akciğer ve kemik metastazı gözlemlendi. HVFTK olgularının % 25' inde (1/4) kemik metastazı gözlemlendi. Metastaz açısından FTK olgularının alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,081).

**Tablo 9.** Foliküler tiroid kanserinin varyantları

	Foliküler ca minimal invaziv varyant	Foliküler ca yaygın invaziv varyant	Foliküler ca hurtle varyant	P1	
<b>Cinsiyet</b> K/E	%61,5/38,5 (n=8/5)	%80/20 (n=4/1)	%50/50 (n=2/2)	0,791	
<b>Yaş</b>					
18-40 (n=6)	%30,8 (n=4)	%0 (n=0)	%50,0 (n=2)	0,224	
41-60 (n=13)	%61,5 (n=8)	%60,0 (n=3)	%50,0 (n=2)		
60 üzeri (n=3)	%33,3 (n=1)	%40,0 (n=2)	%0 (n=0)		
<b>Usg nodul çapı</b>	26 (13-45) (n=5)	51 (51-51) (n=1)	20 (18-23) (n=2)		
<b>Patoloji nodul çapı</b>	35 (10 -55) (n=13)	32 (15-65) (n=4)	30 (15-60) (n=4)	0,938	
<b>Lenfdamar invazyonu</b>	(n=13)	(n=3)	(n=4)	<b>&lt;0,050<sup>a</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>b,c</sup></b>
Yok	%92,3 (n=12) <sup>a,b</sup>	%0 (n=0) <sup>a,c</sup>	%75 (n=3) <sup>b,c</sup>		
Var	%7,7 (n=1)	%100 (n=3)	%25 (n=1)		
<b>Kapsül İnvazyonu</b>	(n=9)	(n=4)	(n=4)	0,084	
Yok	%33,3 (n=3)	%0 (n=0)	%75,0 (n=3)		
Var	%66,7 (n=6)	%100 (n=4)	%25,0 (n=1)		
<b>Kandamar İnvazyonu</b>	(n=6)	(n=3)	(n=4)	0,060	
Yok	%83,3 (n=5)	%0 (n=0)	%50,0 (n=2)		
Var	%16,7 (n=1)	%100 (n=3)	%50,0 (n=2)		
<b>RAI</b>	(n=13)	(n=5)	(n=4)	0.302	
Almayan(n)	%15,4 (n=2)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		
Düşük(n)	%38,5 (n=5)	%20,0 (n=1)	%0 (n=0)		
Orta(n)	%38,5 (n=5)	%20,0 (n=1)	%100,0 (n=4)		
Yüksek(n)	%7,7 (n=1)	%60,0 (n=3)	%0 (n=0)		
<b>Metastaz</b>	(n=13)	(n=5)	(n=4)	0,081	
Yok	%84,6 (n=11)	%40,0 (n=2)	%75,0 (n=3)		
Lap	%7,7 (n=1)	%0 (n=0)	%0 (n=0)		
Akciğer	%7,7 (n=1)	%20,0 (n=1)	%0 (n=0)		
Kemik	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%25,0 (n=1)		
Akciğer+kemik	%0 (n=0)	%40,0 (n=2)	%0 (n=0)		

Değerlerin üzerinde bulunan üst simge konumundaki harfler, aynı satırdaki p değerinin hangi iki değer arasında anlamlılık taşıdığını belirtmektedir.

#### 4.4. Malign Nodullerin Karakteristikleri

358 kişi içinden operasyon öncesi kayıtlarına ulaşılan 150 kişiydi. Diğer kalan hastaların operasyon öncesindeki usg kayıtlarına ulaşamadı. Malign çıkan nodullerin USG’ deki nodulün median boyutu 16 (4-75) mm olarak saptandı. 355 olgunun patolojik tümör median boyutu 15 (2-80) mm olarak saptandı. Operasyon öncesi USG kayıtlarına ulaştığımız 150 olgunun patolojik tümör median boyutu 14 (2-70) mm olarak saptandı. Malign nodullerin %54’ ü (80/150) hipoekoik, % 21,8’ i (32/150) izoekoik, % 2,7’ si (4/150) hiperekoik, %21,5’ i karışık ekoda (32/150) saptanmış olup hiperekoik olan nodüller az sayıda olduğu için çıkarıldığında malign nodüllerde ekojenite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,890). Malign nodullerin % 55,7’ inde (34/61) mikrokalsifikasyon, % 29,5’ inde (18/61) makrokalsifikasyon, %14,8’ inde yumurta kabuğu kalsifikasyon saptandı. Malign nodüllerde kalsifikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,295). Malign nodüllerin 37,4’ ü sağda, % 34,6’ sı solda, % 2,8’ i istmusta, % 25,2’ si bilateral yerleşimliydi. Malign nodüllerde yerleşim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,143).

**Tablo 10.** Malign nodullerin karakteristikleri

USG Boyutu (n=150)	16 (4-75) mm	
Patolojik boyutu(n=355)	15 (2-80) mm	
Usg’si olanların patolojik boyutu	14 (2-70) mm	
Hipoekoik	% 54 (n=80)	p=0,890
İzoekoik	% 21,8 (n=32)	
Hiperekoik	% 2,7 (n=4)	
Karışık ekoda	% 21,1 (31)	
Mikrokalsifikasyon	% 55,7 (n=34)	p=0,295
Makrokalsifikasyon	% 29,5 (n=18)	
Yumurta kabuğu kals.	% 14,8 (n=9)	
<b>Yerleşim</b>		p=0,143
Sağ(n)	% 37,4 (n=133)	
Sol(n)	% 34,6 (n=123)	
İstmus(n)	% 2,8 (n=10)	
Bilateral(n)	% 25,2 (n=89)	

Veriler median (alt-üst) ve % olarak ifade edilmiştir.

#### 4.5. RAI Dozlarının Karşılaştırmalı Bulguları

DTK tanıli olgular içinde 20 kişi RAI almayan grubu oluşturmakta olup % 80' i (16/20) kadın, %20' si (4/20) erkekti. DTK tanıli olgular içinde 96 kişi düşük doz RAI alan grubu oluşturmakta olup % 85,4' ü (82/96) kadın, %14,6' sı (14/96) erkekti. DTK tanıli olgular içinde 153 kişi orta doz RAI alan grubu oluşturmakta olup % 73,2' si (112/153) kadın, % 26,8' i (41/153) erkekti. DTK tanıli olgular içinde 89 kişi yüksek doz RAI alan grubu oluşturmakta olup %68,5' i (61/89) kadın, %31,5' i (28/89) erkekti. Düşük doz RAI alan grupla orta doz ve yüksek doz RAI alan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Düşük doz RAI tedavisi alan olguların %85,4' ü (82/96), orta doz RAI tedavisi alan olguların %73,2' si (112/153) ve yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %68,5' i (61/89) kadın cinsiyetindeydi. Yaş grupları ile hastaların aldığı RAI dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p:0,177$ ). Operasyon öncesinde usg nodul çapı ile hastaların aldığı RAI dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p:0,187$ ). Tümör çapları açısından düşük doz RAI alan olgularla orta ve yüksek doz RAI alan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,050$ ). Düşük doz RAI tedavisi alan olguların patolojik tümör median çapı 10 (2-45) mm, orta doz RAI tedavisi alan olguların patolojik tümör median çapı 16 (2-65) mm, yüksek doz RAI tedavisi alan olguların patolojik tümör median çapı 20 (2-75) mm olarak saptandı.

Lenf damar invazyonu açısından düşük doz RAI alan olgularla yüksek doz RAI alan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,050$ ). Düşük doz RAI tedavisi alan olguların %2,3' ünde (2/86), yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %21,4' ünde (15/70) lenf damar invazyonu saptandı. Kapsül invazyonu açısından düşük doz RAI alan olgularla orta ve yüksek doz RAI alan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,050$ ). Düşük doz RAI tedavisi alan olguların %20,6' sında (14/68), orta doz RAI tedavisi alan olguların %51,3' ünde (58/113), yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %47,1' inde (32/68) kapsül invazyonu saptandı. Kan damar invazyonu açısından düşük doz RAI alan olgularla RAI tedavisi almayan ve yüksek doz RAI tedavisi alan olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,050$ ). RAI tedavisi almayan olguların %7,1' inde (1/14), yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %32,4'

ünde (22/68) kan damar invazyonu saptanmasına rağmen düşük doz RAI tedavisi alan olgularda kan damar invazyonu saptanmadı.

RAI tedavisi almayan grupta, takiplerde % 10 (2/20) oranında uzak metastaz gelişti. RAI tedavisi almayan grupta, takiplerde %5 (1/20) oranında akciğer metastazı, %5 (1/20) oranında akciğer ve kemik metastazı gelişti. Düşük doz RAI tedavisi alan grupta, takiplerde %2,1 (2/96) oranında Lap metastazı gelişti. Orta doz RAI alan grupta, takiplerde % 15 (23/153) oranında Lap metastazı, % 3,9 (6/153) oranında akciğer metastazı, % 2 (3/153) oranında kemik metastazı ve % 0,7 oranında (1/153) akciğer ve kemik metastazı saptanmıştır. Yüksek doz RAI alan grupta, takiplerde %74,2 (66/89) oranında Lap metastazı, % 13,5 (12/89) oranında akciğer metastazı ve % 4,5 (4/89) oranında akciğer ve kemik metastazı saptanmıştır.

Metastazı olmayan grupta, takiplerde yüksek doz RAI alan olgularla diğer olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,050$ ). Yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %7,9' unda (7/89), RAI tedavisi almayan olguların %90' unda (18/20), düşük doz RAI tedavisi alan olguların %97,9' unda (94/96), orta doz RAI tedavisi alan olguların %78,4' ünde (120/153) metastaz saptanmadı. Lap metastazı olan grupta, yüksek doz RAI alan grupla diğer gruplar (RAI almayan, düşük ve orta doz RAI alan) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,050$ ). Yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %74,2' sinde (66/89), orta doz RAI tedavisi alan olguların %15,0' unda (23/153) ve düşük doz RAI tedavisi alan olguların %2,1' inde (2/96) Lap metastazı saptanmasına rağmen RAI tedavisi almayan olgularda Lap metastazı saptanmadı. Akciğer metastazı olan grupta yüksek doz RAI alan olgularla diğer olgular (düşük ve orta doz RAI alan) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,050$ ). Yüksek doz RAI tedavisi alan olguların %13,5' inde (12/89), orta doz RAI tedavisi alan olguların %3,9' unda (6/153), RAI tedavisi almayan olguların %5,0' unda (1/20) akciğer metastazı saptandı. Düşük doz RAI tedavisi alan olgularda akciğer metastazı saptanmadı. Kemik metastazı olan grupta olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,050$ ).

**Tablo 11.** RAI dozlarının karşılaştırmalı bulguları

	RAI alma yan	Düşük doz alan	Orta doz alan	Yüksek doz alan	P1	P2
<b>Cinsiyet</b> K/E	% 80,0/20,0 (n=16/4) <sup>a,b,c</sup>	% 85,4/14,6 (n=82/14) <sup>a,d,e</sup>	% 73,2/26,2 (n=112/41) <sup>b,d,f</sup>	% 68,5/31,5 (n=61/28) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>d,e</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b,c,f</sup></b>
<b>Yaş</b>						
18-40 (n=129)	%20,0 (n=4)	%30,2 (n=29)	%35,9 (n=55)	%46,1 (n=41)	0,177	
41-60 (n=153)	%60,0 (n=12)	%49,0 (n=47)	%41,8 (n=64)	%33,7 (n=30)		
60 üzeri (n=76)	%20,0 (n=4)	%20,8 (n=20)	%22,2 (n=34)	%20,2 (n=18)		
<b>Usg nodul çapı</b>	14 (5-24) (n=8)	12 (4-50) (n=36)	18 (6-70) (n=69)	16 (4-75) (n=37)	0,187	
<b>Patoloji nodul çapı</b>	8 (2-80) (n=20) <sup>a,b,c</sup>	10 (2-45) (n=96) <sup>a,d,e</sup>	16 (2-65) (n=152) <sup>b,d,f</sup>	20 (2-75) (n=87) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>d,e</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b,c,f</sup></b>
<b>Lenfdamar invazyonu</b>	(n=20)	(n=86)	(n=140)	(n=70)		
Yok	%95,0 (n=19)	%97,7 (n=84)	%90,7 (n=127)	%78,6 (n=55)	<b>&lt;0,050<sup>e</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b,c,d</sup></b>
Var	%5,0 (n=1) <sup>a,b,c</sup>	%2,3 (n=2) <sup>a,d,e</sup>	%9,3 (n=13) <sup>b,d,f</sup>	%21,4 (n=15) <sup>c,e,f</sup>		
<b>Kapsül İnvazyonu</b>	(n=13)	(n=68)	(n=113)	(n=68)		
Yok	%61,5 (n=8)	%79,4 (n=54)	%48,7 (n=55)	%52,9 (n=36)	<b>&lt;0,050<sup>d,e</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b,c,f</sup></b>
Var	%38,5 (n=5) <sup>a,b,c</sup>	%20,6 (n=14) <sup>a,d,e</sup>	%51,3 (n=58) <sup>b,d,f</sup>	%47,1 (n=32) <sup>c,e,f</sup>		
<b>Kandamar İnvazyonu</b>	(n=14)	(n=57)	(n=98)	(n=68)	<b>&lt;0,050<sup>a,e</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>b,c,d,f</sup></b>
Yok	%92,9 (n=13)	%100 (n=57)	%80,6 (n=79)	%67,6 (n=46)		
Var	%7,1 (n=1) <sup>a,b,c</sup>	%0 (n=0) <sup>a,d,e</sup>	%19,4 (n=19) <sup>b,d,f</sup>	%32,4 (n=22) <sup>c,e,f</sup>		
<b>Metastaz</b>	(n=20)	(n=96)	(n=153)	(n=89)		
Yok	%90,0 (n=18) <sup>a,b,c</sup>	%97,9 (n=94) <sup>a,d,e</sup>	%78,4 (n=120) <sup>b,d,f</sup>	%7,9 (n=7) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>c,e,f</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b</sup></b>
Lap	%0 (n=0) <sup>a,b,c</sup>	%2,1 (n=2) <sup>a,d,e</sup>	%15,0 (n=23) <sup>b,d,f</sup>	%74,2 (n=66) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>c,e,f</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>a,b</sup></b>
Akciğer	%5,0 (n=1) <sup>a,b,c</sup>	%0 (n=0) <sup>a,d,e</sup>	%3,9 (n=6) <sup>b,d,f</sup>	%13,5 (n=12) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>c,e,f</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>b,c</sup></b>
Kemik	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%2,0 (n=3)	%0 (n=0)	<b>&gt;0,050</b>	
Akciğer+kemik	%5,0 (n=1) <sup>a,b,c</sup>	%0 (n=0) <sup>a,d,e</sup>	%0,7 (n=1) <sup>b,d,f</sup>	%4,5 (n=4) <sup>c,e,f</sup>	<b>&lt;0,050<sup>a,d,e,f</sup></b>	<b>&gt;0,050<sup>b,c,d</sup></b>

#### 4.6. RAI tedavisi Sonrası Metastaz Durumu

DTK tanılı hastaların takibinde metastaz gelişen hastalara orta ve yüksek doz RAI tedavisi verilmiştir. Lap metastazı olan olgularda %87,7' sinde (79/89) Lap eksizyonu yapılmıştır. Lap eksizyonu yapılan sonrasında orta doz RAI tedavisi alan hastaların takibinde % 83,3 olguda Lap metastazı kaybolmuştur. Lap metastazı olup Lap eksizyonu sonrası yüksek doz RAI tedavisi alan 64 olgunun 48' inde metastazda düzelme saptandı (45 olguda kayboldu, 3 olguda geriledi). Lap metastazı olan grupta, hastalara orta veya yüksek doz RAI tedavisi verilmesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,717). Akciğer metastazı olan grupta, 4 kişiye orta doz RAI tedavisi verildikten sonra 2 kişinin akciğer metastazı kayboldu. Akciğer metastazı olan grupta, 14 kişiye ise yüksek doz RAI tedavisi verildikten sonra 14 olgunun 5' inde metastazda düzelme saptandı (2 kişide geriledi, 3 kişide kayboldu). Akciğer metasazı olan grupta, hastalara orta veya yüksek doz RAI tedavisi verilmesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,779). 13 olgunun RAI tedavisi sonrası metastaz durumu bilinmiyor.

**Tablo 12.** RAI sonrası metastaz durumu

Metastaz durumu	Orta doz RAI alan Sonraki Metastaz Durumu	Yüksek doz RAI alan Sonraki Metastaz Durumu	p değeri
Lap n=89*	Toplam (n=12) Kayboldu %83,3 (n=10) Aynen kaldı %16,7 (n=2)	Toplam (n=64) Geriledi %4,7 (n=3) Kayboldu %70,3 (n=45) Aynen kaldı %21,9 (n=14) Arttı %3,1 (n=2)	p=0,717
Akciğer n=18	Toplam (n=4) Geriledi %0 (n=0) Kayboldu %50 (n=2) Aynen kaldı %50 (n=2) Arttı %0 (n=0)	Toplam: (n=14) 1:geriledi %14,3 (n=2) 2:kayboldu %21,4 (n=3) 3:aynen kaldı %42,9 (n=6) 4:arttı %21,4 (n=3)	p=0,779
Kemik n=3	Toplam n=1 Kayboldu %100 (n=1)	Toplam n=2 Kayboldu %50 (n=1) Aynen kaldı %50 (n=1)	p=0,667
Akciğer +kemik n=5	Toplam n=0	Toplam n=5 Geriledi %20 (n=1) Aynen kaldı %80 (n=4)	

\*13 olgunun RAI sonrası durumu bilinmiyor.

## 5. TARTIŞMALAR

Tiroid kanseri tanısı için hastanemizde, genellikle ultrasonografide tespit edilen malignite şüphesi olan nodüllerden öncelikle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaktadır. Biyopsi sonucu malignite veya malignite şüphesi gelen hastalar cerrahiye yönlendirilmektedir. Cerrahi yöntem olarak; nüks oranını düşürmek, teşhis ve tedavi amacıyla I-131 RAI kullanımını sağlamak için total tiroidektomi tercih edilmektedir. Hastalarımızın da bir kısmını daha önceden dış merkezde tanı konulmuş ve bir süre RAI tedavisi almış olan hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmamız Kayseri ilinde yapıldı. Ocak 2003 ve ocak 2020 tarihleri arasında patolojik olarak DTK tanısı almış 358 olgu histopatolojik grubuna göre incelendi. Olguların %22'si (79 kişi) PMK, %68,4' ü (184 kişi) PTK, %6,1' i (22 kişi) FTK, %2,2' si (8 kişi) HHK, %0,8' si (3 kişi) Az diferansiye karsinom olarak saptandı. Burgessin ve ark.'nın, tüm tiroid kanseri tiplerini dahil ederek yaptığı geniş ölçekli çalışmada 1982-1997 yılları arasında yeni tanı konan 9053 tiroid kanseri vakası içinde PTK %65,8, FTK 17,8, meduller tiroid karsinomu %4,6, anaplastik tiroid karsinomu %1,3 ve diğer tiroid karsinomları %10,6 oranında saptanmıştır (95). Merhy ve ark.'nın 2001 yılında diferansiye tiroid karsinomu vakalarında yaptığı çalışmada ise PTK oranı %82, FTK oranı %11, HHK oranı ise %7 olarak tesbit edilmiştir (96). Elboğa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %87 ile en yüksek oranda papiller karsinom, ikinci sıklıkta %11 ile folliküler karsinom tespit edilmiştir (97). Çalışmamızda da PTK oranının düşük çıkmasının sebebi PMK adı altında ayrı bir sınıflandırma yapmış olmamız olabilir. Çalışmamızda FTK ve HHK saptanan hasta oranı literatürden az çıkmıştır. Bunun sebebi de FTK ve HHK tanısı konan hasta sayısının azlığı veya populasyonun farklılığı olabilir. PTK tanısı konan hasta oranının yüksek çıkması literatür ile benzerlik göstermektedir.

Shi ve arkadaşlarının 6282 PTK tanılı olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada, KPTK %74,8, FVPTK %17,9, TCPTK %3,8, diğer varyant tipler %3,4 bulundu (98). Zhang ve arkadaşlarının Ulusal Kanser Enstitüsü SEER verileri kullanarak 68337 olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada 68337 olgu incelendi. DTK 3 alt gruba bölündü KPTK, FVPTK ve FTK. Olguların %63,5'i KPTK, %31,4'ü FVPTK ve %5,1'i FTK bulundu (99). Karaçavuş ve arkadaşları çalışmasında, %78,7 ile en yüksek oranda papiller KPTK, 2. sıklıkta %13,3 ile FVPTK, 3. sıklıkta % 5,3 ile FTK, 4. sıklıkta %2,7

ile HHK tespit edilmiştir (100). Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PTK olgularının %55,5' i (273 kişi) KVPTK, %28,0' ı (138 kişi) FVPTK, %6,1' i (30 kişi) OVPTK, %2,6' sı (13 kişi) TCPTK olarak tespit edilmiştir (101). Çalışmamızda da KPTK olguların %68,9' u (169/245), FVPTK olguların %22' si (22/53), OVPTK olguların %5,7' si (14/245), TCPTK olguların % 1,2'si (3/245) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda KPTK olguları PTK tanılı olgular içinde en sık olarak gözlenmiştir. Literatür ile uyumlu olması populasyonun benzerliği olabilir. İkinci sıklıkta FVPTK tanılı olgular saptanması literatür ile benzerlik göstermektedir. Machens ve arkadaşları çalışmasında, 332 hasta ile yaptıkları bir çalışmada TCPTK sıklığını %5 olarak saptamışlardır (102). Michels ve arkadaşları çalışmasında, 503 hasta ile yaptıkları bir çalışmada TCPTK sıklığını %11 bulmuşlardır (103). Çalışmamızda da TCPTK sıklığını %1,2 olarak saptadık. Çalışmamızda TCPTK sıklığı bazı çalışmalara göre daha az saptandı. Olgu sayısının artması bu oranları değiştirebilir.

Hirokawa ve arkadaşları çalışmasında, 1983-2004 yılları arasında FTK tanısı alan 249 hastanın incelemesinde, olguların %20,5'i (51 kişi) YİFTK, %79,5'i (198 kişi) MİFTK gözlendi (104). Asari ve arkadaşları çalışmasında, 1963-2006 yıllarını içeren analizde, MİFTK %61,4, YİFTK %38,6 saptanmıştır (105). Çalışmamızda ise FTK olguları minimal invaziv tip, yaygın invaziv tip ve hurtle tip olarak 3 grupta değerlendirildi. FTK tanısı almış 22 olgudan; %59' u (13 kişi) MİFTK, %22,7' si (5 kişi) YİFTK, %18,3' ü (4 kişi) HVFTK olarak saptandı. Çalışmamızda da MİFTK olgularının birinci sıklıkta YİFTK olgularının ikinci sıklıkta gözlenmesi diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bunun sebebi yapılan çalışmaların populasyon benzerliği olabilir.

SEER 1975-2015 verileri incelendiğinde; olguların %1,9' u <20 yaş, %15,4' ü 20-34 yaş, %18,6' sı 35-44 yaş, %22,8' i 45-54 yaş, %21' i 55-64 yaş, %13,7' si 65-74 yaş, %6,7' si 75 yaş ve üstü olarak saptandığı gözlendi (106). Çalışmamızda, yaş gruplarına göre olgular sınıflandırıldı. Olguların % 36' sı (129 kişi) 18-40 yaş, % 43' ü (154 kişi) 41-60 yaş, %27' si (75 kişi) 60 yaş ve üzeri olarak saptandı. Çalışmamızda ise 18-40 yaş arası olguların oranı daha fazla saptanmış olup diğer yaş gruplarının oranı SEER 1975-2015 verileri ile benzerlik göstermektedir.

Guo ve Wang'ın 13 makaleyi incelediği literatür taramasına göre PTK tanılı olguların %80' i (5402/6761) kadın, %20' si (1359/6761) erkek cinsiyetindeydi (107).

Ferlay ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verileri ile tüm dünyadaki kanser insidansları ile ilgili derlemelerinde tiroid kanserli 298000 yeni olguda kadın cinsiyette erkeklerden 3 kat fazla saptanmıştır (108). Mazzaferri ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tiroid kanseri kadınlarda erkeklere oranla üç kat sık görülür. Bu durum etiyolojiye yönelik menstüreal siklus, menapoz gibi çeşitli hormonal nedenlerin araştırılmasına neden olmuş, fakat herhangi bir neden ortaya konulamamıştır (14). Çalışmamızda, DTK olgularında 271 kişi kadın 87 kişi erkek olarak saptandı. Kadın/erkek oranı 3.11 olarak bulundu. PMK olgularının %82,3' ü (65/79) kadın, %17,3' ü (14/79) erkek cinsiyetindeydi. PTK olgularının %75,1' i (184/245) kadın, %24,9' u (64/245) erkek cinsiyetindeydi. FTK olgularının %63,6' sını (14/22) kadın, % 36,4' ü (8/22) erkek cinsiyetindeydi. HHK olgularının % 75,0' ını (6/8) kadın, %25,0' ını (2/8) erkek cinsiyetinde saptandı. Çalışmamızdan çıkan sonucu literatür ile karşılaştırdığımızda tiroid kanserinin cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur. Çalışmamızdaki kadın olguların ortalama yaşı  $45,7 \pm 14,4$ , erkek olguların ortalama yaşı  $49,4 \pm 14,1$  saptandı. Literatür taramamızda tiroid kanser ortalama yaşı 45-51 arasında saptanmış olup (109), olgularımızın yaş ortalaması literatür ile benzerlik göstermektedir.

Malignitelerin çoğu hipoekoiktir, ancak benign nodüllerde de hipoekoik olabilir. Malignite oranı hiper veya iso ekoik nodüllerde oldukça düşüktür (110). Ekojenite USG ile tanı koymada oldukça faydalıdır. Hiperekoik lezyonlarda malignite olasılığı aşırı derecede düşüktür. Levine ve ark.'nın yaptığı çalışmada, malignitelerin %62' sinde nodüllerin hipoekoik olduğu bildirilmiştir (110). Solbiati ve ark.'nın yaptığı çalışmada, USG altında İİAB yapılan 132 olguluk vaka serisinde malignite saptanan 14 olgunun hiçbirinin hiperekoik olmadığı bildirilmiştir (111). Önver ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tiroid nodülü bulunan 1420 hastada retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, hiperekojen olduğu belirtilen 9 nodülden 8'inin benign, birinin malign; izoekoik olan 29 nodülden 26'sının benign, 3'ünün malign; hipoekoik olan 43 nodülden 22'sinin benign, 21'inin malign olduğu belirtilmiş, nodüllerdeki tek başına hipoekojenite parametresinin malignite olasılığının %68,6 olduğu saptanmıştır (112). Bomelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada, malignite açısından hipoekojenitenin ortalama duyarlılığı % 81, ortalama özgüllüğü % 53 olarak saptanmıştır. Mikrokasfikasyonun ortalama duyarlılığı % 52, ortalama özgüllüğü %83 olarak bulunmuştur (113). Papini ve ark.'nın çalışmasında, palpe edilemeyen tiroid nodülleri ile USG eşliğinde yapmış oldukları İİAB çalışmasında düzensiz sınırlı ve mikrokalsifikasyon içeren hipoekoik nodüllerde malignite

olasılığının artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (114). Bayrak ve ark.'nın çalışmasında, malign nodüllerin solid iç yapı, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve düzensiz sınır ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (115). Ancak Çiriş ve arkadaşları İİAB çalışmalarında USG' de malign nodülleri tespit etmede kesin ölçüt bulamamışlar (116). Çalışmamızda, malign nodüllerin % 54' ü hipoekoik, %21,8' i izoekoik, %2,7' si hiperekoik olarak saptanmıştır. Malign nodüllerin sıklıkla hipoekoik olması ve hiperekoik nodüllerin sıklığının çok düşük olması literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda malign nodüllerin %55,7' sinde (34/61) mikrokalsifikasyon özelliği saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir. Mikrokalsifikasyon, hipoekojenite birçok çalışma sonucunda tiroid karsinomu tanısında önemli USG bulguları olarak kabul edilmekle birlikte bizim çalışmamızda gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanamamıştır. Olgu sayılarının artması durumunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Arora ve ark.'nın çalışmasında, PMK tanılı hastalarda vasküler invazyon oranı % 6, uzak metastaz oranı ise %1,8 olarak bildirmişlerdir (117). Gülben ve ark.'nın çalışmasında, PMK tanılı 81 hasta ile yaptıkları çalışmada 3 (%4) hastada vasküler invazyon saptamışlardır (118). Lee ve ark.'nın çalışmasında, PMK tanılı 300 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hiçbir hastada uzak metastaz saptanmamıştır (119). Chow ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise PMK tanılı 203 hastanın 2' sinde (% 1) uzak metastaz saptamışlardır (120). Çalışmamızda ise PMK hastalarında kan damar invazyonu oranı % 2,2, uzak metastaz oranı % 2,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda PMK' nin diğer tiroid kanser alt gruplarına göre daha az metastaz yaptığı tespit edildi. PMK olgularının düşük oranda metastaz yapması yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Lim ve ark.'nın yaptığı çalışmasında, 217 PMK hastasında ekstratiroid ekstansiyonu, lenfatik invazyonu ve lenf nodu metastazı oranları sırasıyla % 31,9, % 19,2 ve % 17,8 idi. Ancak uzak metastaz görülmedi (121). Pedrazzini ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 231 PMK hastasında 158 hastada metastaz yoktu, 73 hastada lenf nodu metastazı ve 1 hastada kemik metastazı mevcuttu. 131 hastaya RAI tedavisi uygulandı (122). Gülben ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 1990-2003 yılları arasında tedavi edilen 475 PTK tanılı hastadan 81' ine (% 17) PMK tanısı konuldu ve bu hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların % 12,3' ünde lenf nodu metastazı saptandı. Ortalama takip süresi 7 yıldır (28 ile 192 ay arasında) (123). Çalışmamızda,

PMK olgularının %4,2' sinde (3/72) lenf damar invazyonu, %2,2' sinde (1/46) kan damar invazyonu, %19,6' sında (11/56) kapsül invazyonu olması ve %2,6' sında uzak organ metastazı gözlenmesi diğer DTK alt tiplerine göre oldukça az saptanmıştır. PMK dışındaki diğer DTK alt tiplerinin prognozunun PMK' dan kötü olabileceğini göstermekte olup hasta takibinin bu bilgiler ışığında yapılmasının önemini göstermektedir.

Kim ve ark.' nın yaptığı retrospektif çalışmada, PMK tanısı olan (unifokal veya multifokal) hastalarda RAI ablasyon tedavisinin hastalık nüksü açısından hiçbir faydası olmadığını göstermiştir (124). Orta riskli hastalarda RAI tedavisinin yararını gösteren sınırlı veri bulunmaktadır (125). Dokuz randomize çalışmanın ortak meta-analizinde, başarılı tiroid kalıntı ablasyonu için düşük doz RAI tedavisi (30 mCi) ile yüksek doz RAI tedavisi (100 mCi) arasında anlamlı fark yoktu (126). Düşük veya yüksek doz RAI ile tedavi edilen hastaların uzun dönem sonuçlarını değerlendiren randomize çalışma yoktur. Retrospektif çalışmalarda, düşük ve yüksek doz RAI ile tedavi edilen hastalarda 5 ve 14,7 yıllık takip sonrası tiroid kanseri nüksü açısından fark yoktu (127). Sabra ve ark.' nın yaptığı retrospektif analizde, 100, 150 ve 200 mCi RAI adjuvan tedavisini karşılaştırdı ve 100 mCi' den fazla RAI uygulanmasının tedaviye yanıtı iyileştirme olasılığının düşük olduğunu saptadı (128). Shoup ve ark.' nın yaptığı çalışmada makronodüler akciğer metastazlı veya kemik metastazlı hastalarda RAI tedavisinin kısmen etkin olduğu, survi avantajı sağladığı fakat tam yanıt oranının az olduğunu belirtmişlerdir (87). Çalışmamızda ise PMK olgularının %48,1' i (38/79) düşük doz RAI, %16,5' i (13/79) RAI almayan grubu oluşturmaktadır. PMK olgularının %2,6' sında (2/96) organ metastazı saptandı. PMK olgularının çoğunluğunun düşük doz RAI tedavisi veya RAI tedavisi almamasına rağmen takiplerde organ metastazı gelişme olasılığı çok düşük saptandı. Bundan dolayı PMK olgularına RAI tedavisi verirken bu bilgiler ışığında hareket edilmesi uygun olabilir. Ayrıca çalışmamız göstermiştir ki PMK olgularında düşük doz RAI tedavisi versek bile ilerleyen aşamalarda uzak metastaz gelişmesi olasılığı diğer DTK' lara göre oldukça düşüktür. PMK hastalarının takibinde metastaz yokluğunda RAI tedavisi verilmemesi gerektiği sonucuna ulaşılabilir. Bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. PTK olgularının %49,0' ı (120/245) orta doz RAI tedavisi, %27,8' i (68/245) yüksek doz RAI tedavisi aldığı saptandı. PTK olgularının %31' inde (76/245) Lap metastazı, %7,7' sinde (19/245) organ metastazı saptandı. PTK olgularının çoğunluğunun orta ve yüksek doz RAI

tedavisi almasına rağmen takiplerde metastaz gözlenmesi RAI tedavisinin kısmen etkin olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Metastatik kemik lezyonları tümör histolojisine bağlı olarak %4 ile %23 oranında akciğer metastazından sonra en sık ikinci metastaz yeridir. Metastatik kemik lezyonları RAI tedavisine kısmi yanıt verebilir (89). Scumberger ve ark.'nın çalışmasında, DTK nedeniyle tedavi edilen 2200 hastanın 394'ünde akciğer ve/veya kemik metastazı mevcuttu. RAI tedavisi sonrası, sadece %46'ında tam bir yanıt elde edildi (129).

DTK tanılı hastaların takibinde metastaz gelişmesi üzerine orta doz RAI tedavisi alan grupta %50 oranında Akciğer metastazlarında düzelme gözlenmiştir. Yüksek doz RAI tedavisi alan grupta ise %35,7 oranında düzelme gözlenmiştir. Çalışmamızda diferansiye tiroid kanserinde RAI tedavisine kısmi yanıtın olması yapılan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Mazzaferri ve ark.'nın çalışmasında, lenf nodu metastazı PTK' da %37-65, FTK' da ise yaklaşık %17 oranında bildirilmektedir. Lenf nodu metastazı hem mikrokarsinomlarda hem de büyük tümörlerde görülebilmektedir (130). Çalışmamızda, PMK olgularında %16,5 (13/79) oranında, PTK olgularında %31 (76/245) oranında, FTK olgularında %4,5 (1/22) oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır. PMK ve PTK olgularında saptanan lenf nodu metastaz oranları literatür ile benzerlik göstermektedir. FTK olgularında lenf nodu metastazının az saptanması hasta sayısı ile ilgili olabilir. Çalışmamızın eksik yanlarından birisi FTK tanılı hasta sayımızın azlığı ve hastaların uzun dönem takibinin olmamasıdır. Çalışmamızdaki yaklaşık %90 oranında hastamız son 2 yıl içinde tanı konup takip edilen hastalardır. Çalışmamız devam ettirilerek 3-5 yıl sonra aynı hastaların takibi yapılırsa metastaz açısından daha anlamlı sonuçlara ulaşılacaktır.

Ruegemer ve ark.'nın yaptığı meta-analizde ise tiroid kanserli 1231 hasta değerlendirilmiş metastazların %49' u akciğere, %25' i kemiğe, %15' i akciğer ve kemiğe birlikte, %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır (130). Benbassat ve ark.'nın çalışmasında, DTK hastalarının uzak metastazlarını inceledikleri 660 vakalık serilerinde %6,7 (n:44) uzak metastaz tespit etmişlerdir. Metastatik hastaların %45' i senkron prezente olurken geri kalan hastalar 9 yıllık takip esnasında tespit edilmiş ve sıklık sırasına göre akciğer, kemik, kemik ve akciğer ve multiorgan metastazları görülmüştür (83). Bir diğer çalışmada Ruegemer ve

ark.'ları çalışmasında, DTK uzak metastazlarının prognostik değişkenlerini incelemişler ve 988 vakanın %9'unda metastaz bulmuşlardır (84). Çalışmamızda, DTK hastalarında toplam uzak metastaz oranı % 7,5 (27/358) oranında saptanmıştır. En fazla organ metastazı akciğere ikinci en sık metastaz akciğer ve kemiğe gelişmiştir. Akciğere metastaz sıklığı literatür ile uyumludur. İkinci en sık metastaz akciğer ve kemik metastazı olması literatüre göre daha sık saptanmıştır. Bunun sebebi olgu sayılarının azlığı veya popülasyonun farklılığı olabilir.



## 6. SONUÇLAR

1. Diferansiye tiroid kanser tanısı almış 358 olgu histopatolojik tanılarına göre incelendi. Olguların %22'si (79 kişi) PMK, %68,4' ü (184 kişi) PTK, %6,1' i (22 kişi) FTK, %2,2' si (8 kişi) HHK, %0,8' si (3 kişi) Az diferansiye karsinom olarak saptandı.
2. Papiler tiroid kanseri olgularının %68,9' u (169/245) KPTK, %22' si (22/53) FVPTK, %5,7' si (14/245) OVPTK, % 1,2'si (3/245) TCPTK olarak saptandı
3. Folikuler tiroid kanseri olgularının %59' u (13 kişi) MİFTK, %22,7' si (5 kişi) YİFTK, %18,3' ü (4 kişi) HVFTK olarak saptandı.
4. Diferansiye tiroid kanseri olgularının % 36' sı (129 kişi) 18-40 yaş, % 43' ü (154 kişi) 41-60 yaş, %27' si (75 kişi) 60 yaş ve üzeri olarak saptandı.
5. Malign nodullerin % 54' ü hipoekoik, %21,8' i izoekoik, %2,7' si hiperekoik olarak saptandı. Olguların %55,7' sinde (34/61) mikrokalsifikasyon, %29,5' inde (18/61) makrokalsifikasyon, %14,8' inde (9/61) yumurta kabuğu kalsifikasyon saptandı.
6. Çalışmamızda PMK hastalarında kan damar invazyonu oranı % 2,2, uzak metastaz oranı % 2,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda PMK' nın diğer tiroid kanser alt gruplarına göre daha az metastaz yaptığı tespit edildi.
7. Çalışmamızda, PMK olgularının %4,2' sinde (3/72) lenf damar invazyonu, %2,2' sinde (1/46) kan damar invazyonu, %19,6' sında (11/56) kapsül invazyonu olması ve %2,6' sında (2/79) uzak organ metastazı gözlenmesi diğer DTK alt tiplerine göre oldukça az saptandı. PMK dışındaki diğer DTK alt tiplerinin prognozunun PMK' dan kötü olabileceğini göstermekte olup hasta takibinin bu bilgiler ışığında yapılmasının önemini göstermektedir.
8. 358 olgu arasında cerrahi tedavinin ardından 96 kişi düşük doz, 153 kişi orta doz ve 88 kişi yüksek doz RAI tedavisi almıştır. 89 kişi RAI tedavisi almayan gruba oluşturmuştur.
9. Çalışmamızda PMK olgularının %48,1' i (38/79) düşük doz RAI, %16,5' i (13/79) RAI almayan gruba oluşturmaktadır. PMK olgularının %2,6' sında (2/96) organ metastazı saptandı. PMK olgularının çoğunluğunun düşük doz RAI tedavisi veya

RAI tedavisi almamasına rağmen takiplerde organ metastazı gelişme olasılığı çok düşük saptandı. Bundan dolayı PMK olgularına RAI tedavisi verirken bu bilgiler ışığında hareket edilmesi uygun olabilir. Ayrıca çalışmamız göstermiştir ki PMK olgularında düşük doz RAI tedavisi versek bile ilerleyen aşamalarda uzak metastaz gelişmesi olasılığı diğer DTK' lara göre oldukça düşüktür. PMK hastalarının takibinde metastaz yokluğunda RAI tedavisi verilmemesi gerektiği sonucuna ulaşılabilir. PMK olgularında yüksek doz RAI tedavisi verilmesi gerekiyorsa bunun kararının multidisipliner yaklaşımla verilmesi uygun olacaktır. Bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. Çalışmamızda PMK olgularında %16,5 (13/79) oranında, PTK olgularında %31 (76/245) oranında, FTK olgularında %4,5 (1/22) oranında lenf nodu metastazı saptandı.
11. Çalışmamızda DTK hastalarında toplam uzak metastaz oranı % 7,5 (27/358) oranında saptanmıştır. En fazla organ metastazı akciğere ikinci en sık metastaz akciğer ve kemiğe gelişmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kitahara, C. M., & Sosa, J. A. (2016). The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(11), 646-653.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;18:2164-2167. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.18.2164> PMID:16684987
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998;83(12):2638-48.
4. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–11.
5. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2007; 13: 498-512.
6. Abraham T, Schöder H, editors. Thyroid cancer-indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Seminars in nuclear medicine*; 2011: Elsevier.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1- 133.
8. Haq, M., & Harmer, C. (2005). Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical endocrinology*, 63(1), 87-93.
9. Saylam G, Korkmaz H. Tiroid Kanserleri: Epidemiyoloji ve İnsidans. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2007; 3: 1-4
10. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306
11. Pacini F, DLTNIDL, Jameson JL, Burger HG, et al, (eds). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 1541-66.

12. TEMD Tiroid hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019
13. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolizm. 3rd ed. Becker KL BJ, Bremner WJ, et al (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001: 382-402.)
14. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer* 2002; 97: 82-89
15. Soylu L ve ark. Tiroid ve paratiroid kanserleri Engin KELBBK, 2003;505.
16. Pottern et al., 1980.
17. 1997;351-60. ÜAKCOTk.
18. Mazzaferri EL. An overview of the management of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL HC, Mallick UK, Kendall-Taylor P, eds. Practical management of thyroid cancer. London: Springer; 2006. p.1-28.
19. Cameselle-Teijeiro, J. M., & Sobrinho-Simões, M. (2018). New WHO classification of thyroid tumors: a pragmatic categorization of thyroid gland neoplasms. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*, 65(3), 133.
20. Hedinger, C., Dillwyn Williams, E., & Sobin, L. H. (1989). The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer*, 63(5), 908-911.
21. Makazlieva, T., Vaskova, O., & Majstorov, V. (2016). Etiopathogenesis of Differentiated Thyroid Carcinomas. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 Sep 15; 4 (3): 517-522.
22. Mitro, S. D., Rozek, L. S., Vatanasapt, P., Suwanrungruang, K., Chitapanarux, I., Srisukho, S., ... & Meza, R. (2016). Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990–2009. *Cancer epidemiology*, 43, 92-99.
23. Papadakis MA, McPhee SJ RM. Current medical diagnosis & treatment 2019: McGraw-Hill Medical New York: 2019. Thyroid Cancer. FIFTY-EIGH. Maxine A. Papadakis, MD, Stephen J. McPhee, MD, Michael W. Rabow M, editor. Vol. FIFTY-EIGH, McGraw-Hill Education. Newyork: McGraw-Hill Education.; 2019. 1152 p.

24. Düren M. Differansiye Tiroid Kanserlerinde Preoperatif Tanı Yöntemleri [Internet]. [cited 2019 Apr 22]. Available from: <http://www.meteduren.com/tiroid-kanseri-tani-yontemleri.html>
25. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). Endocrinology (5th ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006:2147-2180
26. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3710-3712.
27. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed). New York, The McGraw Hill, 2005:2014-2126.
28. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3713-3720.
29. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98:31-40
30. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 123:181.
31. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G. et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2:1023.
32. Rosai J, Albores Saavedra J, Asioli S, et al. Papillary thyroid cancer. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017. p.65.
33. Dizdaroğlu F. WHO 2004 Tiroid Tümörleri. Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide Diyalog Dergisi.* 2004;1:170-173.

34. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 11781180
35. Grebe, S. K., & Hay, I. D. (1995). Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 24(4), 761-801.
36. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... & Schuff, K. G. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133.
37. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
38. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159.
39. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22:690.
40. Watson, R.G., Brennan, M.D., Goellner, J. R., van Heerden, J. A., McConahey, W. M., & Taylor, W. F. (1984). Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 59, No. 11-12, pp. 851-855). Elsevier.
41. Haddad, R. I., Nasr, C., Bischoff, L., Busaidy, N. L., Byrd, D., Callender, G., ... & Haymart, M. (2018). NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1429-1440.
42. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214.
43. Sipos, J. A., & Mazzaferri, E. L. (2010). Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology*, 22(6), 395-404.

44. Kwak, J. Y., Han, K. H., Yoon, J. H., Moon, H. J., Son, E. J., Park, S. H., ... & Kim, E. K. (2011). Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*, 260(3), 892-899.
45. Gharib, H., Saenger, P. H., Zimmerman, D., Baskin, H. J., Bengtsson, B. A., Dickey, R. A., ... & Rodbard, H. W. (1998). AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocr. Pract*, 4, 165.
46. Kim, M. J., Kim, E. K., Park, S. I., Kim, B. M., Kwak, J. Y., Kim, S. J., ... & Park, S. H. (2008). US-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: indications, techniques, results. *Radiographics*, 28(7), 1869-1886.
47. Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2017). The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 27(11), 1341-1346.
48. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2004;114:393-402.
49. Mazzaferri EL. Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97:418-428.
50. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-roussey institute experience. *Cancer*. 1998;83:553-559
51. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Lida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992;70:1585-1590.
52. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:131-139.
53. Malloy KM, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17(1): 57-70.
54. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004;100(6):1123-9.

55. Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, et al. Regional lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg.* 1987;72:100-103.
56. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4043-4049.
57. DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, IARC Press, Lyon, 2004:49-133
58. Mazzaferri EL. Radioiodine and other treatment and outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the Thyroid* (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2000:904-929.
59. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2000;7:229-239.
60. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD: The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med* 2012; 53:1633-1651
61. Maxon HR, 3rd, Smith HS: Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685-718
62. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP: Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009; 19:451-457
63. Casara D, Rubello D, Saladini G : Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Aging (Milano)* 1992; 4: 333-339.
64. Shah JP, Loree TR, Dharker D : Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1992; 164: 658-661.

65. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. Rh TSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 49-64.
66. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 479–490.
67. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, Joyce JM, Carty SE, Kuffner HA, Avril N. 18F-FDG PET=CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:221–226.
68. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9:435–441. Review.
69. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998; 338:297.
70. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (thyroglobulin) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702–3704.
71. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787.
72. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121–1127.
73. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273–276.

74. Schneider AB, Line BR, Goldman JM: Sequential serum thyroglobulin determinations, <sup>131</sup>I scans, and <sup>131</sup>I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1199-1206.
75. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980.
76. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:421–427.
77. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC Serum thyroglobulin concentrations and (<sup>131</sup>)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470–1475.
78. Mazzaferri EL, Kloos RT: Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490-1498.
79. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167.
80. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C: Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651–9.
81. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM 2006 Realtime prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498–505.
82. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:313–319.

83. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and longterm outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006;30: 1088–1095.
84. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma. A multivariate analysis of prognosis variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501–508.
85. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Ito K, Tanaka S. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4043-9.
86. Tollefsen H, DeCosse J, Hutter R. 1964 Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases. *Cancer.* 17:1035–1044.
87. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):191-7
88. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1393-400.
89. Muresan MM, Olivier P, Leclère J et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:37– 49
90. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56(3):377-82.
91. O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and Emerging Therapies for Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *The Oncologist.* 2010;15(2):146-156.
92. Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, Lim JA, Moon JH, Park do J, Chung JK, Cho BY, Yi KH, Park YJ. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors. *Thyroid.* 2014;24(2):277-86.

93. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003; 15;98(2):356-62.
94. Song HJ, Xue YL, Qiu ZL, Luo QY. Uncommon metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2012 ;15(3):233-40.
95. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: An increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid* 2002;12(2):141-149
96. Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 2001;11(11):1063-69. 43) Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS, Brooks JR. Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:1376-1381.
97. Elboğa, U., Doğan, N., Kalender, E., Çelen, Y. Z., YILMAZ, M., Demir, H. D., ... & Karaoğlan, H. Kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi alan diferansiye tiroid karsinomlu hastaların demografik analizi. *Gaziantep Medical Journal*, 18(1), 27-30.
98. Shi, X., Liu, R., Basolo, F., Giannini, R., Shen, X., Teng, D., ... & Al-Kuraya, K. (2016). Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 101(1), 264-274.
99. Zhang, D., Tang, J., Kong, D., Cui, Q., Wang, K., Gong, Y., & Wu, G. (2018). Impact of gender and age on the prognosis of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis based on SEER. *Hormones and Cancer*, 9(5), 361-370.
100. Karaçavuş, S., Çağlayan, K., Şahin, S., Sipahi, M., Ahmet, B. A. L., Arslan, E., ... & Süher, M. Yozgat Bölgesinde Diferansiye Tiroid Kanseri Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri. *Bozok Tıp Dergisi*, 4(2), 26-30.
101. FAKTÖRLERİN, B. E. L. İ. R. L. E. Y. İ. C. İ., Dal, Y., Selçukbiricik, T. U. D. Ö. S., & eşe Çolak, N. SAGLANAN HASTALARDA, UZUN DÖNEM TAKİPTE, NÜKSÜ.

102. Machens A, Holzhausen H, Lautenschlager C, Dralle H. The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:278-282.
103. Michels JJ, Jacques M, Henry-Amar M, Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* 2007;38(2):212-219.
104. Hirokawa, Mitsuyoshi, et al. Nodal metastasis in well-differentiated follicular carcinoma of the thyroid: Its incidence and clinical significance. *Oncology letters*, 2010, 1.5: 873-876.
105. Asari, R., Koperek, O., Scheuba, C., Riss, P., Kaserer, K., Hoffmann, M., & Niederle, B. (2009). Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Annals of surgery*, 249(6), 1023-1031.
106. Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Garshell, J., Neyman, N., Altekruse, S. F., ... & Cho, H. (2013). SEER cancer statistics review, 1975–2010. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*, 21, 12.
107. Guo, K., & Wang, Z. (2014). Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(9), 5393.
108. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
109. Kim, H. J., Kim, N. K., Park, H. K., Byun, D. W., Suh, K., Yoo, M. H., ... & Chung, J. H. (2017). Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *European journal of nutrition*, 56(3), 965-971.
110. Levine RA. Something old and something new: a brief history of thyroid ultrasound technology. *Endocr Pract* 2004;10:227-33.

111. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology* 1985;155:187-91.
112. Önver H, Özbey AO, Duymuş M, Yılmaz Ö, Koşar PN. Tiroit nodüllerinin ultrasonografik, sitolojik ve histopatolojik bulgularının incelenmesi. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:80-7.
113. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 229-38.
114. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-1946.
115. Bayrak AH, Özel A, Peker K. Tiroid Nodüllerinde Endikasyonlara Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçları. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34(1): 42-47.
116. Çiriş F, Gümüş H, Gümüş M, Yıldırım M, Bakır Z. Nodüler Tiroid Hastalıklarında Ultrasonography, Sintigrafi ve İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (İİAB) Sonuçlarının Karşılaştırılması. *AÜTD* 2002; 43: 87-91.
117. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ. Papillary Thyroid Carcinoma and Microcarcinoma: Is There a Need to Distinguish the Two? *Thyroid*. 2009;19(5):473-477
118. Gülben K, Berberoğlu U, Çelen O, Mersin HH. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid--factors affecting lymph node metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:25–29
119. Lee J, Rhee Y, Lee S, Ahn CV, Cha BS, Kim KR. et al. Frequent, Aggressive Behaviors of Thyroid Microcarcinomas in Korean Patients. *Endocr J*. 2006;53(5):627-632
120. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98:31-40
121. Lim, D. J., Baek, K. H., Lee, Y. S., Park, W. C., Kim, M. K., Kang, M. I., ... & Son, H. Y. (2007). Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*, 17(9), 883-888.

122. Pedrazzini, L., Baroli, A., Marzoli, L., Guglielmi, R., & Papini, E. (2013). Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva endocrinologica*, 38(3), 269-279.
123. Gülben, K., Berberoğlu, U., Çelen, O., & Mersin, H. H. (2008). Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid—factors affecting lymph node metastasis. *Langenbeck's archives of surgery*, 393(1), 25-29.
124. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:614.
125. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1.
126. Cheng W, Ma C, Fu H, et al. Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1353.
127. Rosário PW, Purisch S, Vasconcelos FP, et al. Long-term recurrence of thyroid cancer after thyroid remnant ablation with 1.1 and 3.7 GBq radioiodine. *Nucl Med Commun* 2007; 28:507.
128. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid* 2014; 24:1088.
129. Schlumberger, M., Challeton, C., De Vathaire, F., & Travagli, J. P. (1996). Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine*, 37(4), 598.
130. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:501-508.