

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOM TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ
TSH DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. ESRA TUNÇEZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOM TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ
TSH DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. ESRA TUNÇEZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin hazırlanma aşamasında daima kolaylıklar sunan, yardımlarını hiç esirgemeyen, tez danışmanım, çok saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim sürecimde bana destek olan; bilgilerini, tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen başta İÇ HASTALIKLARI ABD başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK hocam ve diğer tüm hocalarıma, tüm uzman abilerime ve ablalarıma, tek tek isimlerini saymadığım tüm arkadaşlarıma, değerli dostlarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte; en başından beri her zaman tüm bilgi, becerisi, sevgisi, sabrı ile bana destek olan yakın zamanda uzmanlığını alacak biricik eşim, kıymetlim Dr. İsmail Hakkı TUNÇEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Tıp tahsilim boyunca varlıkları ve duaları ile daima kendilerinden güç aldığım anneme, babama, kardeşlerim mervem ve mustafam hepimize çok teşekkür ederim. Ayrıca benimle birlikte tüm heyecanlarıma ortak olan çok kıymetli anneannem ve dedem başta olmak üzere tüm akrabalarıma teşekkür ederim.

Temmuz/2017

Esra TUNÇEZ

ÖZET

DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOM TANILI HASTALARDA TANI ANINDAKİ TSH DÜZEYİ İLE HASTALIĞIN EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Tiroid kanserlerinin %97'sini oluşturan Diferansiye Tiroid Karsinomları TSH reseptörleri eksprese ederler ve TSH uyarısına yanıt verirler. Uzun süreli TSH uyarısının neoplazinin büyümesine ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu çalışmada TSH'nın tiroid bezi büyümesi üzerindeki etkisinden yola çıkarak, Diferansiye Tiroid Karsinom tanısı almış hastaların tanı anındaki TSH düzeyinin kanserin agresivitesini öngörmede kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Araştırmada retrospektif olarak Diferansiye Tiroid Karsinom tanısı olan 329 olgunun kayıtları incelendi. Olguların demografik ve klinik özellikleri ile tanı anındaki serum TSH düzeyleri kayıt edilerek istatistiksel analizi yapıldı. Veri analizinde SPSS 24.0 bilgisayar programı kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 322 tiroid papiller karsinom, 7 tiroid folliküler karsinomlu toplam 329 olgu dahil edildi. Bunların %79,3'ü kadın, %20,7'si erkekti. Katılımcıların tanı anındaki ortalama yaşı 45 (17-76) idi. Olguların %83,0'ü evre I, %6,7'si evre II, %3,3'ü evre III, %7,0'i ise evre IV olarak tespit edildi. Vakaların tanı anlarındaki ortalama serum TSH düzeyi 1,34 (0.01-9,97) mIU/ml idi. Çalışmamızda tanı anındaki serum TSH düzeyi ile Diferansiye Tiroid Karsinom'un evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak yüksek serum TSH düzeyi, lenf nodu metastazı olması durumu ve ATA risk grubu yüksekliği ile ilişkili bulundu. Bir diğer anlamlı farklılık ise, papiller tiroid makrokarsinomlu vakaların serum TSH düzeylerinin mikrokarsinomlu vakalardan yüksek bulunması idi.

Sonuç: Çalışmamızda olduğu gibi literatürde de serum TSH düzeyi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamıştır. Bu sebeple daha ileri çalışmaların benzer vaka gruplarında tekrarlanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye Tiroid Karsinomu, TSH, TNM evrelemesi

ABSTRACT

RELATION BETWEEN TSH LEVELS AND THE AGGRESSIVENESS OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS

Aim: Differentiated thyroid carcinomas (DTC) composes 97% of all thyroid malignancies originating from thyroid follicular epithelial cells. DTC expresses TSH receptors so long time TSH stimulation may cause cancer occurrence or malignancy progression. So we aimed to assess the role of TSH levels in predicting thyroid cancer stage or aggressiveness.

Methods: We retrospectively searched thyroid cancer patients for the last 10 years in our institution. Totally 329 patients record were eligible for the study. TSH levels and disease stage, age and sex were evaluated.

Results: 322 (97,9%) were papillary thyroid carcinomas and 7 (2,1%) were follicular carcinomas 261 (79,3%) were females, 68 (20,7%) were males. Median age was 45 (17-76) years old. Among the patients; 273 (83,0%) had stage 1 disease, 22 (6,7%) had stage 2 disease, 11 had (3,3%) stage 3 disease and 23 (7,0%) had stage 4 disease. Median TSH level was 1,34 (0.01-9,97) mIU/ml. In our study, there was no statistically significant relationship between the serum TSH level and the stage of Differentiated Thyroid Carcinoma. However, high serum TSH level was associated with lymph node metastasis and elevated ATA risk group. Another significant difference was that serum TSH levels in cases with papillary thyroid macrocarcinoma were higher than in cases with microcarcinomas.

Conclusion: Higher TSH levels were observed in patients with lymph node metastasis at the diagnosis. Further studies with larger number of patients could show the relation with TSH levels and thyroid cancer aggressiveness.

Keyword: Differentiated Thyroid Carcinoma, TSH, TNM staging

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	vi
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	2
2.2. Tiroid Stimulan Hormon.....	3
2.3. Tiroid Kanseri Oluşumu.....	3
2.4. Diferansiye Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi.....	4
2.5. Diferansiye Tiroid Kanseri.....	4
2.5.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	4
2.5.2. Folliküler Tiroid Kanseri.....	5
2.6. Tanı Yöntemleri.....	6
2.6.1. Ultrasonografi.....	6
2.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	9
2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	10
2.6.4. Tiroid Sintigrafisi.....	10
2.6.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	10
2.7. Evreleme.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Olgu Özellikleri.....	15
3.2. Olguların Değerlendirilmesi.....	15
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Olgu Özellikleri.....	18
4.1.1. Cinsiyet.....	18
4.1.2. Yaş.....	18
4.2. Tümör Özellikleri.....	19

4.2.1. Tümör Çapı.....	19
4.2.2. Histopatolojik Alt Tip.....	19
4.2.3. Tümör Multifokalitesi.....	20
4.2.4. Tümör Evrelendirilmesi.....	20
4.3. ATA Risk Sınıflandırılması.....	22
4.4. Serum TSH Düzeyleri.....	22
4.5. Cinsiyet İle Yaş, Evre, ATA Risk Sınıfı Arasındaki İlişki.....	23
4.6. Tümör Boyutu İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki.....	25
4.7. Lenf Nodu Metastaz Durumu İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki.....	26
4.8. Multifokalite İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki.....	26
4.9. ATA Risk Sınıfı İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki.....	27
4.10. Evre İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki.....	27
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7. KAYNAKLAR.....	36
8. EKLER.....	41
Ek-1 Etik Kurul Kararı.....	41

TABLolar

Sayfa

Tablo 2.1. Tiroid Nodüllerinde Benign-Malign Ayrımında Kullanılan Ultrasonografik Kriterler.....	7
Tablo 2.2. Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografik Özellikler, Tahmini Malignite Riski ve İİAB Önerileri.....	8
Tablo 2.3. EU-TIRAD Sınıflandırması.....	9
Tablo 2.4. Tiroid Karsinomları TNM Evreleme Sistemi.....	12
Tablo 2.5. Tiroid Karsinomları TNM Sınıflamasında Evre Grupları.....	13
Tablo 2.6. Amerikan Tiroid Cemiyeti'ne Göre Diferansiye Tiroid Karsinomu Risk Sınıflandırması.....	14
Tablo 4.1. Olguların Cinsiyete ve Yaşa Göre Dağılımı.	18
Tablo 4.2. Olguların Tümör Çaplarına Göre Dağılımı.	19
Tablo 4.3. Olguların Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı.	20
Tablo 4.4. Olguların Tümör Multifokalite Özelliğine Göre Dağılımı.....	20
Tablo 4.5. Olguların T Evrelerine Göre Dağılımı.....	21
Tablo 4.6. Olguların N ve M Evrelerine Göre Dağılımı.....	21
Tablo 4.7. Olguların TNM Evrelerine Göre Dağılımı.....	22
Tablo 4.8. Olguların ATA Risk Sınıfına Göre Dağılımı.....	22
Tablo 4.9. Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı.....	23
Tablo 4.10. Olguların Cinsiyete Göre TNM Evre Dağılımı.....	24
Tablo 4.11. Olguların Cinsiyete Göre ATA Risk Sınıfı Dağılımı.....	24
Tablo 4.12. Papiller Tiroid Mikrokarsinom ve Papiller Tiroid Makrokarsinomlu Olguların Serum TSH Düzeyleri.....	26
Tablo 4.13. Olguların Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Serum TSH Düzeyleri.....	26
Tablo 4.14. Olguların Tümör Multifokalitesine Göre Serum TSH Düzeyleri.....	27
Tablo 4.15. Olguların ATA Risk Sınıfına Göre Serum TSH Düzeyleri.....	27
Tablo 4.16. Olguların TNM Evrelerine Göre Serum TSH Düzeyleri.....	28

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1. Olguların Serum TSH Düzeyi Dağılımı.....23

Şekil 4.2. Olguların Tümör Çaplarına Göre Serum TSH Düzeyleri Dağılımı Ve Korelasyon Eğrisi.....25



KISALTMALAR

AJCC	American Joint Commission On Cancer
ATA	American Thyroid Asssociation
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DİT	Diiyodotirozin
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ETA	European Thyroid Association
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MİT	Monoiyodotirozin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TGF- α	Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Releasing Hormon
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
USG	Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri tüm maligniteler içinde yaklaşık %1'lik paya sahip olup, aynı zamanda endokrin sistemin en sık görülen malignitesi durumundadır (Schneider 2000). Tiroid kanserlerinin %97'sini diferansiye tip (%85'i papiller ve %12'si folliküler tip) oluştururken, %3'ünü indiferansiye tip oluşturmaktadır. Papiller ve folliküler tipten oluşan Diferansiye Tiroid Karsinom (DTK)'u oldukça iyi prognoza sahipken Medüller ve Anaplastik Tiroid Kanserlerinde ise prognoz oldukça kötüdür (Hundahl 1988). Diferansiye Tiroid Kanserleri folliküler hücre kaynaklı iken Medüller Tiroid Kanserleri nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişmektedir. Papiller mikrokarsinomlar ise çapları <1 cm olan tümörlerdir. Papiller mikrokarsinomlar tüm papiller kanserlerin % 30'unu oluşturmakta ve daha az agresif davrandıkları kabul edilmektedir (Pelizzo 2006). Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan papiller ve folliküler karsinomların çeşitli alt grupları mevcuttur. Papiller Tiroid Karsinom (PTK)'un; klasik, folliküler, onkositik (hurtle), insular, oksifilik, solid (trabeküler), konvansiyonel, enkapsüle, prizmatik (kolumnar) hücreli tip gibi alt grupları mevcuttur. Folliküler Tiroid Karsinom (FTK)'un ise; minimal invazif ve yaygın invazif alt grupları vardır (Fagin 2002).

Tiroid bezinin büyümesi primer olarak tiroid stimulan hormon (TSH), büyüme faktörleri ve bazı sitokinler aracılığıyla olmaktadır (Jameson 2001). Diferansiye Tiroid Karsinom hücre membranında TSH reseptör ekspresyonu mevcuttur ve TSH stimülasyonu ile tiroglobulin, sodyum-iyot taşıyıcısı gibi proteinlerin sentezi ve hücre büyüme oranı artmaktadır. Bu nedenle klinikte, Levotiroksinin (LT4) suprafizyolojik dozlarda kullanımı ile TSH süpresyonu sağlanarak, tiroid kanserli hastalarda nüks riski azaltılmaya çalışılmaktadır (Cooper 2009).

Hafif yükselmiş TSH düzeyinin neden olduğu kronik stimülasyon tiroid hiperplazisi için altta yatan mekanizmadır ve bu durum iyot eksikliği durumunda karsinomatöz değişikliklere neden olabilir (Cooper 1981). Uzun süreli TSH uyarısının ise neoplazinin büyümesine ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Schneider 2000).

Bu çalışmada TSH'nın tiroid bezi büyümesi üzerindeki etkisinden yola çıkarak, Diferansiye Tiroid Karsinom tanısı almış hastaların tanı anındaki TSH düzeyinin kanserin agresivitesi ile arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi, hormon üretimi için özelleşmiş en büyük endokrin organdır. Tiroid bezi folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve daha az miktarda triiyodotironin (T3) salgılanmaktadır. Ayrıca tiroid bezi parafoliküller C hücrelerinden, kemik rezorbsiyonunu inhibe eden polipeptit yapılı kalsitonin üretilmektedir (Cooper 2009). Folliküler hücre membranlarında tiroid bezini kontrol eden hormonları bağlayan reseptörler vardır. Bu hormonlardan birisi TSH olup, membrandaki TSH reseptörüne bağlanır. TSH reseptör uyarısı, tiroglobulin yapımını kontrol eden genleri de harekete geçirir. Tiroglobulin bir protein olup tiroid hormonlarının erken formudur (Guyton 2006).

Tiroid hormon sentezinde gerekli temel materyalden biri tirozin, diğeri ise iyottur. İyot, tiroid epitel hücreleri tarafından dolaşımdan alınır ve hücre içerisindeki follikül lümenine geçer (Guyton 2006). Hücre içine alınan iyodun tirozin ile etkileşime girebilmesi için önce bir membran protein olan tiroid peroksidaz (TPO) ile katalize edilen bir reaksiyon ile iyodun organifikasyonu olarak da bilinen tirozinlerin iyodinasyonu gerekmektedir. Her bir tirozinin iyodinasyonu ile monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. İki diiyodotirozin molekülü birleşerek tiroksini (T4), bir molekül monoiyodotirozin ile bir diiyodotirozin birleşerek triiodotironini (T3) oluşturur.

Tiroid bezinden salgılanan ana hormon T4'dür. T3'ün sadece %20'si tiroidden salgılanırken kalanı 5' monodeiyodinaz aracılığıyla periferde T4'den üretilir. Tiroid hormonları, tiroid epitel hücreleri yüzeyinde kolloid içerisinde tiroglobulin iskeletine bağlı olarak depo edilirler. Tiroid hormonları, tiroglobulinden proteaz ve peptidaz enzimleri ile serbestleşerek kana karışır ve taşıyıcı proteinlere bağlanarak hedef hücrelere ulaşırlar. Perifer dokularda tiroid hormon etkinliği yalnızca kandaki serbest T4 ve T3 ile olur (Jameson 2001). Serbest T4 ve T3 hormonları etkinliğini hücre nükleusu üzerinde yer alan T3 reseptörleri aracılığıyla gösterir (Alagöl 2001). T3'ün bu reseptörlere affinitesi T4'den 10 kat fazla olduğu için T3'ün biyolojik etkinliği T4'e göre daha fazladır. Tiroid hormon yapımı ve salınımı ile ilgili tüm bu işlemler ön hipofizden salgılanan TSH ile düzenlenir (Goldman 2006).

2.2. TİROİD STİMÜLAN HORMON

Ön hipofiz bezinde bulunan bazofil hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan TSH, 28-30 kDa ağırlığı arasında bir glikoproteindir. TSH, tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonun düzenlenmesinde ana rolü oynar. Aynı zamanda TSH; follikül stimulan hormon, lüteinizan hormon ve insan koryonik gonadotropinini içeren glikoprotein ailesinin bir üyesidir. TSH da bu sınıfta yer alan diğer hormonlar gibi plazma membranı reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz enzim aktivasyonunu sağlar ve bu süreçte oluşan cAMP artışıyla birlikte tiroid hormon biyosentezini arttırır. Bu glikoprotein ailesindeki hormonlar α ve β olarak adlandırılan 2 subünitten oluşmaktadır. Hormonların α alt birimleri aynı özelliktedir. Spesifik biyolojik aktiviteleri belirleyen ise β alt birimidir fakat β alt birimi tek başına aktif değildir. Reseptörün tanınabilmesi için her iki alt birimin etkileşim halinde olması gerekmektedir (Murray 2003).

TSH salgılanmasını ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH) düzenler. TRH, TSH'nın hem sentezini hem de aktive formu için gerekli olan glikolizasyonunu arttırır. Tiroid hormonları ise TRH salgılanmasını azaltarak TSH sentezini azaltırlar. TSH tiroid üzerindeki etkisini tiroid folliküler hücrelerindeki TSH reseptörü ile yapar. Bu reseptör adenilat siklaz aracılığıyla tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar (Alagöl 2001).

2.3. TİROİD KANSER OLUŞUMU

Tiroid bezinin büyümesi başlıca TSH, büyüme faktörleri ve bazı sitokinler aracılığıyla olmaktadır. Bu büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF)'dür. Büyümeyi inhibe eden ise transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)'dir. Tiroid bezindeki büyüme ise bütün bu faktörlerin etkilerinin toplamı ile meydana gelmektedir. Büyüme faktörlerinin çoğu hücre dışı uyarılardır. Bu uyarılar sonrasında bir dizi hücre içi sinyal iletim sistemi aktive olur ve hücre büyümesi değişik yollar sayesinde aktive edilir.

Hücre sinyal iletim yollarında oluşan bu değişiklikler hücre büyümesini uyararak ve aşırı hücre büyümesine neden olarak maligniteye sebep olmaktadır. Aynı zamanda diferansiye tiroid kanserleri TSH reseptörlerini eksprese ederler ve TSH uyarısına bu şekilde yanıt verirler. Uzun süreli TSH uyarısının neoplazinin büyümesine ve prognozun kötüleşmesine sebep olduğu bilinmektedir (Jameson 2001, Schneider 2000).

2.4. DİFERANSİYE TİROİD KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen kanseri olup insidansı toplumlar arası değişkenlik göstermektedir. Erkeklerde yıllık insidans 100.000'de 0,5-10 iken, kadınlarda bu değer 1,9-19,4 arasında değişebilmektedir (Taip 2003). Türkiye'de ise 2014 yılı kanser istatistikleri verilerine göre tiroid kanseri insidansı kadınlarda 20,7/100.000, erkeklerde 5,5/100.000 olarak bulunmuştur (Şencan 2017). DTK'nın yıllık insidansı 1973'te %0,36 iken 2009'da bu insidans %0,87 ye çıkmıştır. 1988 ve 2002 yılları arasında Papiller Tiroid Kanseri insidansında 2,9 katlık bir artış meydana gelmiştir. Artmış iyonize radyasyona maruziyet, kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerde ve ultrasonografideki gelişmeler bu artışın nedeni olarak düşünülebilir (Gloeckler 2003, Colonna 2006, Davies 2006, De Matos 2006). DTK erkeklere göre kadınlarda 3 kat daha sık görülmektedir. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte bayan hastalarda medyan tanı yaşı 40 yıl, erkek hastalarda ise 44 yıl olarak bulunmuştur (Howlader 2010).

2.5. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

2.5.1. PAPİLLER TİROİD KANSER

İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid karsinomalarının %97'si differansiye tiroid kanseri bunların da yaklaşık %85'i papiller kanserdir. İyot eksikliği olan ülkelerde ise folliküler ve anaplastik kanser oranı artmakta, papiller kanser oranı az miktarda düşmektedir. Papiller kanserler kadınlarda %60-80 oranında görülmektedir. Bu oran postmenapozal ve prepubertal dönemde azalmaktadır bu da patogeneizde cinsiyet hormonlarının önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Tümörlerin çoğu 1-4 cm arasındadır. Papiller kanserler çocukluk dahil her yaşta görülebilmesine rağmen en sık 30-40 yaşlarında görülür. Papiller kanserlerin %95'i sporadik, %5'i aileseldir. Bu nedenle genetik eğilim papiller kanserde önemlidir (Jameson 2010). Histolojik olarak papiller karsinomdaki ana karakteristik özelliği hücre çekirdeğinde görülür. İntranükleer sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (Orphan Annie Nuclei) ve kalsifikasyon depozitlerine bağlı olarak görülen Psammoma cisimcikleri ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonrası tanı koyulmasındaki yararlı bulgulardır (Jameson 2010). DSÖ papiller tiroid karsinomun 15 farklı tipini tanımlamıştır. Genel olarak PTK ile folliküler kanser prognozu benzerdir. PTK'nun kolumnar hücreli, uzun hücreli (tall cell), hurthle, diffüz sklerozan varyantı ve folliküler tiroid kanserinin yaygın invaziv tipi kötü prognozludur. Bunlar yaygın ekstratiroidal invazyon, vasküler invazyon, yaygın tümör nekrozu ve mitozla

karakterizedir. Diğer kötü diferansiye tümör histolojileri ise trabeküler ve insülar alt tiplerdir (Volante 1992). Çapı 1 cm'den küçük PTK mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Otopsi materyallerinde mikrokarsinom oranı %4-36 arasında değişmektedir (İliçin 2012).

Ultrasonografik olarak genellikle solid yapıda ve hipoekojenik bir nodül olarak görülür. Çoğunlukla çevre dokuya yayılım nedeniyle düzensiz sınırlara ve artmış damarlanmaya sahip olarak görünürler. İnfiltratif ve multisentrik olma eğilimindedirler. Papiller karsinomun vasküler invazyon yapma yetenekleri azdır, en sık lenfojen metastaz ile yayılım gösterir. Lenfojen metastazlar önce aynı taraf servikal lenf nodlarına, ardından da karşı taraf servikal lenf nodlarına olur. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir. Lokal invazyon agresif alt tiplerinde ve nodül kapsülüne yakın yerleşim gösteren kanserlerde sık görülür. Genç erişkinlerde genelde benign seyirlidir ve 40 yaş altında nadiren ölüme neden olurlar.

Tanı sırasında hastaların üçte birinde klinik lenfadenopati vardır. Yaşı 17'nin altındaki hastalarda lenf bezi tutulumu %90'ı bulabilmektedir. Çoğu multifokal ve bilateraldir. Hastaların çoğu evre 1 (%60) ve evre 2 (%22) döneminde başvurmaktadır. Uzak metastaz ,%1-7 oranında gözlenir (İliçin 2012).

2.5.2.FOLLİKÜLER TİROİD KANSERİ

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %12'sini oluşturur. İyot eksikliği olan ülkelerde FTK sıklığı bir miktar artmaktadır. Yaşla beraber sıklığı artarken 50'li yaşlarda pik yapmaktadır. FTK'lı olguların tanı anında %25'inde ekstratiroidal invazyon, %5-10'unda lokal lenf bezlerinde metastaz ve %10-20'sinde uzak metastaz vardır. Tiroidi çevreleyen kaslara ve trakeaya invazyon karakteristik özelliğidir. FTK akciğer ve kemiğe metastazı yapma eğilimindedir. Kemik metastazları osteolitik özelliktedir. Papiller kansere göre mortalitesi daha fazladır. Tamdan 10-15 yıl sonra mortalite oranı %10-50 arasındadır. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha sık gözlenmektedir.

Ultrasonografide genellikle izoekoik ya da hipoekoik görülürler. Kalın, düzensiz bir haloya sahiptir ve genellikle mikrokalsifikasyon içermezler. Doppler USG'de merkezi kanlanma paterni görülebilir. İyotu kullanabilen hücreler içermesine rağmen normal tirositlere nazaran iyot alımı daha azdır. Bu nedenle sintigrafide ılık ya da soğuk görülebilirler.

İnvazyon derecesine göre minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak ayrılabilir. Vakaların %50'den fazlası minimal invaziv tiptir. Minimal invaziv tipini folliküler adenomdan ayırmak zordur. Folliküler adenomdan ayırımı için kapsül veya damar invazyonu gösterilmelidir. Genelde kapsüllüdür bu nedenle enkapsüle tip olarak adlandırılır. Prognoz oldukça iyidir. Yaygın invaziv tipi ise erken uzak metastaz yapması ile karakterizedir. Yaygın invaziv tipte daha sık olmakla birlikte folliküler kanserler hematojen yolla uzak metastaz yapabilirler. Akciğer başta olmak üzere kemik, beyin ve karaciğere yayılım görülebilir. Lenfatik metastazlar daha seyrek (Jameson 2010).

2.6. TANI YÖNTEMLERİ

DTK'lı hastaların klinik başvuru bulgusu genellikle tiroid nodülü şeklinde olur. Tiroid nodülü tespit edilen hastaların tümünde serumda TSH düzeyi mutlaka ölçülmelidir. TSH düzeyi düşükse veya yüksekse; hipotiroidi veya hipertiroidi için ileri inceleme yapılmalıdır. TSH düşük olan vakalarda ayırıcı tanı için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Yüksek TSH düzeyleri ve yüksek anti TG düzeyleri malignite riski ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tiroglobülin nodül değerlendirilmesinde tümör markeri olarak kullanılmamalıdır. Tiroid kanserleri tanısında altın standart yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Nodül USG eşliğinde tiroid parankiminden farklılaşmış bir lezyon olarak tanımlanır ve nodülleşen alanlar bir neoplaziyi (adenom, kanser) veya kolloidal bir yapıyı işaret edebilir. Nodüllerin %10'dan az bir kısmı maligndir (Tiroid Çalışma Grubu 2016).

2.6.1. ULTRASONOGRAFİ

Tiroid ultrasonografisi, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılmasıyla oluşur ve bu yöntemle sesin çeşitli dokularda farklı hızda yayılabilme özelliği kullanılır. Yüksek çözünürlüklü tiroid ultrasonografisi, tiroid nodüllerinin tespitinde en hassas yöntem olup, 2-3 mm nodülleri dahi gösterebilir. Dinamik bir görüntüleme yöntemi olan tiroid ultrasonografisi, cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en çok kullanılan radyolojik yöntemdir (Tunçbilek 2001). Ultrasonografi ile solid ve kistik lezyonların ayırımı yapılabilir fakat benign ve malign lezyonların ayırımında kesin bilgi elde edilemez. Solid lezyonlar benign olabileceği gibi kistik lezyonlar da malign olabilir (Kaynaroğlu 2013). Tiroid ultrasonografisi genel toplum taraması için önerilen bir test değildir. Muayene sırasında tiroid bezinde anormallik saptanan her hastaya ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca palpasyon normal olsa bile tiroid malignitesi riski olan veya

boyunda lenfadenomegalisi saptanan her bireye ultrasonografi uygulanmalıdır (Tiroid Çalışma Grubu 2017).

Tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında kullanılan bazı ultrasonografik kriterler Tablo 2.1’de gösterilmiştir (Tunçbilek 2001).

Tablo 2.1. Tiroid Nodüllerinde Benign-Malign Ayrımında Kullanılan Ultrasonografik Kriterler

Benign	Malign
Hiperekoik olması	Hipoekoik olması
Halosu olması ve düzenli sınırları olması	Halo olmaması ya da bozulması
Süngerimsi nodül	Düzensiz sınırlar
Saf kistik nodül	Yükseklik>genişlik
Kanlanma olmaması ya da periferik olması	Artmış nodül içi kanlanma
Nodül boyutlarında belirgin küçülme	Nodül boyutlarında belirgin artma
Normal reaktif lenf nodları	Patolojik servikal lenf nodları olması
Bozulmamış yumurta kabuğu kalsifikasyonu	Mikrokalsifikasyon ya da bozulmuş kenar kalsifikasyonu
	Ön strep kaslarının invazyonu

Tiroid nodül palpasyonunda sert olanların malignite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat bu durum subjektiftir ve klinisyenin deneyimine dayanmaktadır. Burdan yola çıkılarak doku sertliğini ölçen yeni bir teknik, elastografi ortaya çıkmıştır.

Tiroid ultrasonografisinde aynı anda hem özgüllüğü hem de duyarlılığı yüksek olan bir değer yoktur, elastografide de bu durum böyledir. Bu nedenle yeni sınıflandırma sistemlerine gereklilik doğmuştur. Tiroid nodüllerinin sonografik özelliklerine göre nodül risk sınıflandırması değişik kılavuzlarda benzer olmasına rağmen bazı farklılıklar taşır.

Amerikan Tiroid Cemiyeti’nin (ATA) 2015 kılavuzunda yer alan tiroid nodüllerinde genel yaklaşımda tiroid nodüllerine hangi durumlarda İİAB yapılacağı Tablo 2.2’de görülmektedir (Tiroid Çalışma Grubu 2017).

Tablo 2.2. Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografik Özellikler, Tahmini Malignite Riski ve İİAB Önerileri

Sonografik Pattern	USG Özellikler	Tahmini Malignite Riski	Biyopsi İçin Önerilen Çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltrative, mikrobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	%10-20	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2 cm
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gereksiz

Avrupa Tiroid Cemiyeti'nin (ETA) 'EU-TIRAD' sistemine göre risk sınıflandırması da Tablo 2.3'de gösterilmiştir (Tiroid Çalışma Grubu 2017).

Tablo 2.3. EU-TIRAD sınıflandırması

	Sonografik Pattern	USG Özellikleri	Malignite Riski (%)	TİİAB
TIRADS 1	Normal	Nodül yok	Yok	Gerek yok
TIRADS 2	Çok düşük risk	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül	<%2	Gerek yok
TIRADS 3	Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik/hiperekoik Yüksek risk özelliği yok	%2 - 4	≥ 2 cm
TIRADS 4	Orta risk	Oval, düzgün sınırlı, hafif hipoekoik Yüksek risk özelliği yok	%6-17	≥ 2 cm, hastanın risk faktörlerine göre daha küçük nodüllere de
TIRADS 5	Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: - Oval olmayan şekil - Düzensiz sınırlar - Mikrokalsifikasyonlar - Belirgin hipoekoik (ve solid) - Yüksek sertlik	%26-87	≥ 1 cm

2.6.2. BİGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Bilgisayarlı tomografinin tiroid nodüllerinin gösterilmesinde sensitivite ve spesifitesi düşüktür. BT, retrosternal yayılım gösteren guatr varlığında, trakeaya basının varlığında, metastazların lokal ve mediastinal yayılımın gösterilmesinde faydalıdır. BT çekiminde kullanılan kontrast maddeler iyot içerdiğinden radyoaktif tedavi alması muhtemel hastalarda kontrastsız çekim tercih edilmelidir (Kıvılcım 2016).

2.6.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MRG, DTK'lı hastalarda BT ile aynı kullanım endikasyonlarına sahiptir. MRG'de tiroid kanserlerine spesifik bir görüntü elde edilememektedir. MRG daha çok diğer radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle malign olarak değerlendirilen hastalarda lezyonun komşu dokularla ilişkisini göstermede kullanılabilir. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığı için daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikleri ve olası RAİ kullanımını etkilemez (Duren 2005).

2.6.4. TİROİD SİNTİGRAFİSİ

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini göstermesi bakımından özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (Wilson 1997). Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan I^{131} , I^{123} ve Tc^{99m} perteknetat izotopları nodülleri iyot tutma yeteneklerine göre sınıflandırır. Tc^{99m} izotopu, I^{131} 'den daha az radyasyona sebep olduğu için tercih nedeni olmuştur. Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop tiroid parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa soğuk nodül, radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa ılık nodül, ve radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa sıcak nodül şeklinde yorumlanmaktadır (Kaynaroğlu 2013). Sintigrafi benign nodülleri malign olanlardan kesin bir şekilde ayıramaz ancak nodülün fonksiyonel durumuna dayanarak malign hastalık olasılığını tayin etmede kullanılabilir. Ashcraft ve Van Herle'nin çalışmalarında malignite soğuk nodüllerin %16'sında, sıcak nodüllerin %4'ünde bulunmuştur. Tüm bu bilgiler ışığında soğuk nodüller daha çok malignite olasılığına sahipken sıcak nodüllerde de malignite riski tamamen ortadan kalkmış değildir (Kaynaroğlu 2013). Tiroid sintigrafisi yorumlanırken hastanın anamnezinin, muayene bulgularının, tiroid hormon değerlerinin ve USG sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi en doğru sonuca ulaşmayı sağlayacaktır.

2.6.5. İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ

Tiroid dokusundan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ilk olarak 20.yy'ın ortalarına doğru tanımlanmış, fakat klinik uygulamaya 1970'li yılların ikinci yarısından sonra girmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde amaç, 0,7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef dokudaki çok küçük doku parçalarını iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölüme almaktır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik analiz

doğruluğu, biyopsiyi ve sitolojik incelemeyi yapan hekimin deneyimine göre %50 ve %97 arasında değişkenlik göstermektedir. Deneyimin artması ile sitolojik yorum için yeterli materyali alma sorunu azalır ve nodüllerin %97'sinde uygun aspirasyon yapılabilir hale gelinir (Cibas 2009).

Tiroid İİAB'sinde karşılaşılan zorluk benign folliküler adenom ile FTK ve folliküler varyant PTK'yı ayırt etmedeki güçlüktür (Lida 1969). Ancak günümüzde bütün bu zorluklara rağmen İİAB sonuçları tanı için "altın standart" olarak kabul edilmektedir (Morris 2008). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) İİAB'nden elde edilen sonuçların sitolojik ve morfolojik olarak değerlendirilmesi için Bethesda sınıflandırma sistemini oluşturmuştur. Bu sınıflandırma sistemi ile İİAB sonuçları evrensel sınıflandırma sistemine sahip olmuştur (Cibas 2009).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Bethesda Sınıflandırma Sistemi;

- I. Diyagnostik olmayan veya Yetersiz
- II. Benign
- III. Önemi belirsiz Atipi veya Önemi belirsiz foliküler lezyon
- IV. Foliküler neoplazm veya Foliküler Neoplazi şüphesi
- V. Malignite Şüphesi
- VI. Malign

2.7. EVRELEME

Diferansiye tiroid kanserinde birçok skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlar arasında MACIS, MSKCC, AMES, EORTC ve TNM yer almaktadır ve bu sistemler aynı zamanda DTK risk durumunu, sağ kalımı ve takip şemasını belirlemek için kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin ortak özelliği, hemen hepsinin prognostik faktör olarak yaş, grade, uzak metastaz, ekstrakapsüler invazyon, tümör boyutu ve cerrahi rezeksiyonun tam olup olmamasını kullanmasıdır. Skorlama sistemlerinin amacı, mortalite yönünden yüksek riske sahip hasta gruplarını belirleyerek bu grup hastaların optimal tedaviyi almalarını sağlamaktır (Hay 1990, Shaha 2004). American Joint Committee on Cancer (AJCC), DTK'da tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz durumuna göre TNM evreleme sistemini geliştirmiştir. Bu evreleme sistemi ve kanser evre grupları Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'de görülmektedir (Cooper 2009).

Tablo 2.4. Tiroid Karsinomları TNM Evreleme Sistemi

TNM Evreleme	
Primer Tümör (T) tüm kategoriler soliter ve multifokal olarak ayrılabilir	
T _x	Primer tümör değerlendirilemiyor
T ₀	Primer tümöre ait kanıt yok
T ₁	Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör
T _{1a}	Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tümör
T _{1b}	Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tümör
T ₂	Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör
T ₃	Tiroid ile sınırlı 4 cm üstü tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya yayılım gibi)
T _{4a}	İlımlı ilerlemiş hastalık (herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeya, özafagusa veya reküren laringeal sinire yayılım)
T _{4b}	Çok ilerlemiş hastalık (tümörün prevertebral fasyaya yayılımı veya karotid arter/mediastinal damarları kapaması)
Tüm Anaplastik Tümörler T ₄ olarak kabul edilir	
T _{4a}	İntratirodial Anaplastik Karsinom
T _{4b}	Benign tiroid dışı yayılımla Anaplastik Karsinom
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N _x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N ₀	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N ₁	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
N _{1a}	Level VI ya da VII'de metastaz (pretrekeal, paratrekeal, prelaryngeal/Delfian lenf nodları, üst mediasten)
N _{1b}	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodlarına metastaz
Uzak Yayılım (M)	
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Tablo 2.5. Tiroid Karsinomları TNM Sınıflamasında Evre Grupları

Evre	Histopatolojik Tip		
	Papiller/Foliküler (<45 yaş)	Medüller	Anaplastik
Evre 1	T ve N'e bakılmaz M0	Yaş gruplaması yok	Yaş gruplaması yok
Evre 2	T ve N'e bakılmaz M1	Yaş gruplaması yok	Yaş gruplaması yok
Papiller/Foliküler (≥45 yaş)			
Evre 1	T1 N0 M0	T1 N0 M0	
Evre 2	T2 N0 M0	T2 N0 M0 T3 N0 M0	Tüm Anaplastik Karsinomlar Evre 4 kabul edilir
Evre 3	T3 N0 M0 T1 N1a M0 T2 N1a M0 T3 N1a M0	T1 N1a M0 T2 N1a M0 T3 N1a M0	
Evre 4A	T4a N0 M0 T4a N1a M0 T1 N1b M0 T2 N1b M0 T3 N1b M0 T4a N1b M0	T4a N0 M0 T4a N1a M0 T1 N1b M0 T2 N1b M0 T3 N1b M0 T4a N1b M0	T4a Herhangi N M0
Evre 4B	T4b Herhangi N M0	T4b Herhangi N M0	T4b Herhangi N M0
Evre 4C	T ve N'e bakılmaz M1	T ve N'e bakılmaz M1	T ve N'e bakılmaz M1

TNM sınıflaması tiroid kanseri ile ilgili risk faktörlerini ve rekürrensi tam olarak değerlendiremediğinden, American Thyroid Association (ATA) tarafından düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplama yapılan ayrı bir risk skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi Tablo 2.6'da görülmektedir (Cooper 2009).

Tablo 2.6. Amerikan Tiroid Cemiyeti'ne Göre Diferansiye Tiroid Karsinomu Risk Sınıflandırması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Aşağıdakilerin hepsinin olmasında	Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında	Aşağıdakilerin hepsinin olmasında
Lokal ve uzak metastaz yok, Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş, Lokal invazyon yok, Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı insular, kolumnar hücre ve hurthle hücre, foliküler tiroid kanseri), Damar invazyonu yok, I 131 tutulumu tiroid yatağı dışında yok, Klinik olarak N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastazlar, Kapsül invazyonlu ve <4 odak ya da hiç vasküler invazyon olmayan iyi diferansiye foliküler kanser, Papiller mikrokarsinom tek odaklı veya multifokal, BRAF V600E mutasyona uğramış (biliniyorsa)	Peritiroidal yumuşak doku invazyonu, Vasküler invazyonu olan PTK, Servikal lenf nodu metastazı veya postop I131 verilmesinin ardından tiroid yatağı dışında tutulum, Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı insular, kolumnar hücre ve hurthle hücre, foliküler tiroid kanseri) veya damar invazyonu, Klinik olarak N1 veya en büyük çapı <3cm olan >5 patolojik N1, Ekstratiroidal uzantısı olan ve BRAF V600E mutasyona uğramış multifokal papiller tiroid mikrokarsinomu, İntiroidal papiller tiroid kanseri, primer tümör 1-4cm BRAF V600E mutasyona uğramış (biliniyorsa)	Makroskopik tümör invazyonu, Tamamen tümörün çıkartılmaması, Uzak metastaz, Uzak metastazı düşündürülen postoperatif serum TG yüksekliği, Herhangi birinde en büyük çapı >3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu, Vasküler invazyon odağı > 4 olan folliküler tiroid kanseri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Özellikleri

Çalışmaya Ocak 2006 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda patolojik tanı olarak Diferansiye Tiroid Karsinomu tanısı alan toplam 329 olgu dahil edildi. Çalışmada örneklem alınmayıp çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların tamamı değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminde bulunan hasta bilgileri retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- Histopatolojik olarak yeni Diferansiye Tiroid Karsinomu tanısı almak,
- 18 yaş ve üzerinde olmak,

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Dosya bilgilerinin yeterli olmaması olarak belirlendi.

3.2. Olguların Değerlendirilmesi

Olgular hastane otomasyon sistemlerinde bulunan kimlik bilgileri, laboratuvar sonuçları, patoloji raporları, radyoloji raporları incelenerek değerlendirildi. Ayrıca AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından hazırlanan TNM evrelemesi ve ATA (American Thyroid Association)'ya göre risk skorlaması yapılarak, hastaların kanser evreleri ile ATA risk skorları belirlendi. Olguların incelenen ve istatistiksel olarak analiz edilen çeşitli parametreleri aşağıda sıralandı.

- Tanı anındaki yaş

Olguların tanı anındaki yaşları cinsiyete ve Papiller veya Foliküler kanserli olmalarına göre analiz edildi.

- Cinsiyet

Erkek ve kadın olgular arasında tanı anındaki tümör evreleri ve ATA risk skorları açısından fark olup olmadığı analiz edildi.

- Kanser tipi (patoloji raporlarına göre belirlenen kanser tipleri)

- Papiller Tiroid Karsinom
- Foliküler Tiroid Karsinom

- Kanser histopatolojik alt tipi (PTK)

(patoloji raporlarına göre belirlenen kanser histopatolojik alt tipleri)

- Klasik Tip
- Foliküler Tip
- Enkapsüle Tip
- Onkositik Tip
- Oksifilik Tip
- Hurtle Hücreli Tip
- Mikst Tip
- Konvansiyonel Tip
- İnsular Tip

- Tanı anındaki serum TSH düzeyi

Olguların tanı anındaki serum TSH düzeylerinin normal dağılıma uyup uymadığı analiz edildi.

- Tanı anındaki tümör çapı

Olguların tanı anındaki tümör çapları ile tanı anındaki serum TSH düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

- Tanı anında lenf nodu metastaz durumu

Olguların tanı anında lenf nodu metastazının olup olmamasına göre tanı anındaki serum TSH düzeyinin değişip değişmediği analiz edildi.

- Tanı anında uzak metastaz durumu

- Tanı anındaki tümör multifokalitesi

Olguların tanı anında tümör multifokalitesinin olup olmamasına göre tanı anındaki serum TSH düzeyinin değişip değişmediği analiz edildi.

- Tanı anındaki TNM evresi

- Evre I
- Evre II
- Evre III
- Evre IV

Olguların tanı anında TNM evreleri ile tanı anındaki serum TSH düzeyleri arasındaki ilişki analiz edildi.

- Tanı anındaki ATA risk skoru

- Düşük
- Orta
- Yüksek

Olguların tanı anındaki ATA risk skorları düşük ve orta-yüksek olmak üzere iki grupta birleştirilerek analiz edildi. Tanı anındaki ATA risk skoru ile tanı anındaki serum TSH düzeyi arasında ilişki olup olmadığı analiz edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Veri analizinde, SPSS 24.0 bilgisayar programı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Veri analizinde tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde (%) dağılım kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Sürekli verilerin çoklu gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi, ikili gruplar arası karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi, sayısal veriler arası ilişkiyi belirlemede ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olgu Özellikleri

4.1.1. Cinsiyet

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Ocak 2006 - Ocak 2016 tarihleri arasında patolojik tanı alan 322 (%97,9) Papiller Tiroid Karsinom (PTK), 7 (%2,1) Folliküler Tiroid Karsinomlu (FTK) toplam 329 olgu üzerinde yapılmıştır. PTK'lı olguların 254 (%78,9)'ü kadın, 68 (%21,1)'i erkekti. FTK'lı 7 olgunun ise tamamı kadındı. Toplamda 261 (%79,3) kadın ve 68 (%20,7) erkek vaka grubunu oluşturmaktaydı.

4.1.2. Yaş

Katılımcıların tanı anında ortalama yaşı 45 yıl (18-76) idi. PTK'lı olguların ortalama yaşı 45 yıl (18-76) iken, FTK'lı olgularınki 37 yıl (29-62) idi. Tanı anında 45 yaş altında olan vaka sayısı 155 (%47,1), 45 yaş ve üzeri olan vaka sayısı ise 174 (%52,9) idi. PTK'lı vakaların 150 (%46,6)'si 45 yaş altında, 172 (%53,4)'si 45 yaş ve üzerinde idi. FTK'lı vakaların ise 5 (%71,4)'i 45 yaş altında, 2 (%28,6)'si 45 yaş ve üzerinde idi. Olguların cinsiyete ve yaşa göre dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Olguların Cinsiyete ve Yaşa Göre Dağılımı

		Papiller Tiroid Karsinom n (%)	Folliküler Tiroid Karsinom n (%)	Toplam n (%)
Cinsiyet	Erkek	68 (%21,1)	0	68 (%20,7)
	Kadın	254 (%78,9)	7 (%100)	261 (%79,3)
Yaş	45 yaş altı	150 (%46,6)	5 (%71,4)	155 (%47,1)
	45 yaş üstü	172 (%53,4)	2 (%28,6)	174 (%52,9)
	Toplam	322 (%97,9)	7 (%2,1)	329 (%100)

4.2. Tümör Özellikleri

4.2.1. Tümör Çapı

Olguların geneline baktığımızda ortalama tümör çapının 1,2 (0,1-12) cm olduğu bulundu. Ayrıca 322 PTK'lı vaka içerisinde tümör çapı 1 cm'nin altında olan mikrokarsinomlu olgu sayısı 126 (%39,1) iken, 196 (%60,9) PTK'lı vakanın tümör çapı 1 cm ve üzerindedir. Olguların tümör çaplarına göre dağılımı Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Olguların Tümör Çaplarına Göre Dağılımı

		Toplam Olgu (329)
Tümör Çapı (cm)	Ortanca Aralık	1,2 (0,1-12)

4.2.2. Histopatolojik Alt Tip

Differansiye Tiroid Karsinom tanılı toplam 329 olgunun histopatolojik alt tiplerine baktığımızda; 239 (%72,7)'u klasik tip, 70 (%21,3)'i folliküler tip, 7 (%2,1)'si enkapsüle tip, 8 (%2,4)'i hurtle hücreli tip, 2 (%0,6)'si mikst tip, 2 (%0,6)'si konvansiyonel tip, 1 (%0,3)'i insular tip idi. Olguların histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 4.3'de görülmektedir.

Tablo 4.3. Olguların Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

	n (%)
Klasik Tip	239 (%72,7)
Foliküler Tip	70 (%21,3)
Enkapsüle Tip	7 (%2,1)
Hurtle Hücreli Tip	8 (%2,4)
Mikst Tip	2 (%0,6)
Konvansiyonel Tip	2 (%0,6)
İnsular Tip	1 (%0,3)
Toplam	329 (%100)

4.2.3. Tümör Multifokalitesi

Çalışmadaki 120 (%36,5) olguda multifokal tümör tespit edildi. Geri kalan 209 (%63,5) olguda ise tümör multifokalitesi mevcut değildi. Olguların tümör multifokalite özelliğine göre dağılımı Tablo 4.4’de görülmektedir.

Tablo 4.4. Olguların Tümör Multifokalite Özelliğine Göre Dağılımı

	n (%)
Multifokalite yok	209 (%63,5)
Multifokalite var	120 (%36,5)
Toplam	329 (%100)

4.2.4. Tümör Evrelendirilmesi

Çalışmadaki Differansiye Tiroid Karsinomlu vakaların tanı anlarındaki TNM evreleri AJCC evrelendirme sistemine göre belirlendi. Tanı anında 241 (%73,3) vaka T1, 64 (%19,5) vaka T2, 6 (%1,8) vaka T3, 18 (%5,5) vaka ise T4 evresinde idi. Olguların T evrelerine göre dağılımı Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5. Olguların T Evrelerine Göre Dağılımı

	n (%)
T1	241 (%73,3)
T2	64 (%19,4)
T3	6 (%1,8)
T4	18 (%5,5)
Toplam	329 (%100)

Tanı anında lenf nodu metastazı olmayan (N0) vaka sayısı 276 (%83,9) iken, lenf nodu metastazı olan (N1) vaka sayısı 53 (%16,1) idi. Çalışmada sadece bir vakada (%0,3) tanı anında uzak metastaz (M1) tespit edildi. Geri kalan 328 (%99,7) vakada ise tanı anında uzak metastaz (M0) yoktu. Olguların N ve M evrelerine göre dağılımı Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6. Olguların N ve M Evrelerine Göre Dağılımı

	n (%)
N0	276 (%83,9)
N1	53 (%16,1)
M0	328 (%99,7)
M1	1 (%0,3)
Toplam	329 (%100)

Olguların tanı anındaki TNM evrelerine baktığımızda; 273 (%83,0) vaka evre I, 22 (%6,7) vaka evre II, 11 (%3,3) vaka evre III, 23 (%7,0) vaka ise evre IV olarak tespit edildi. Olguların TNM evrelerine göre dağılımı Tablo 4.7'de görülmektedir.

Tablo 4.7. Olguların TNM Evrelerine Göre Dağılımı

	n (%)
Evre I	273 (%83,0)
Evre II	22 (%6,7)
Evre III	11 (%3,3)
Evre IV	23 (%7,0)
Toplam	329 (%100)

4.3. ATA Risk Sınıflandırılması

Çalışmadaki Differansiye Tiroid Karsinomlu vakaların risk sınıflandırılması American Thyroid Asssocation (ATA)'a göre yapılmıştır. Buna göre 232 (%70,5) vaka düşük risk grubunda, 93 (%28,3) vaka orta risk grubunda, 4 (%1,2) vaka ise yüksek risk grubunda bulunmuştur. Olguların ATA risk sınıfına göre dağılımı Tablo 4.8'de görülmektedir.

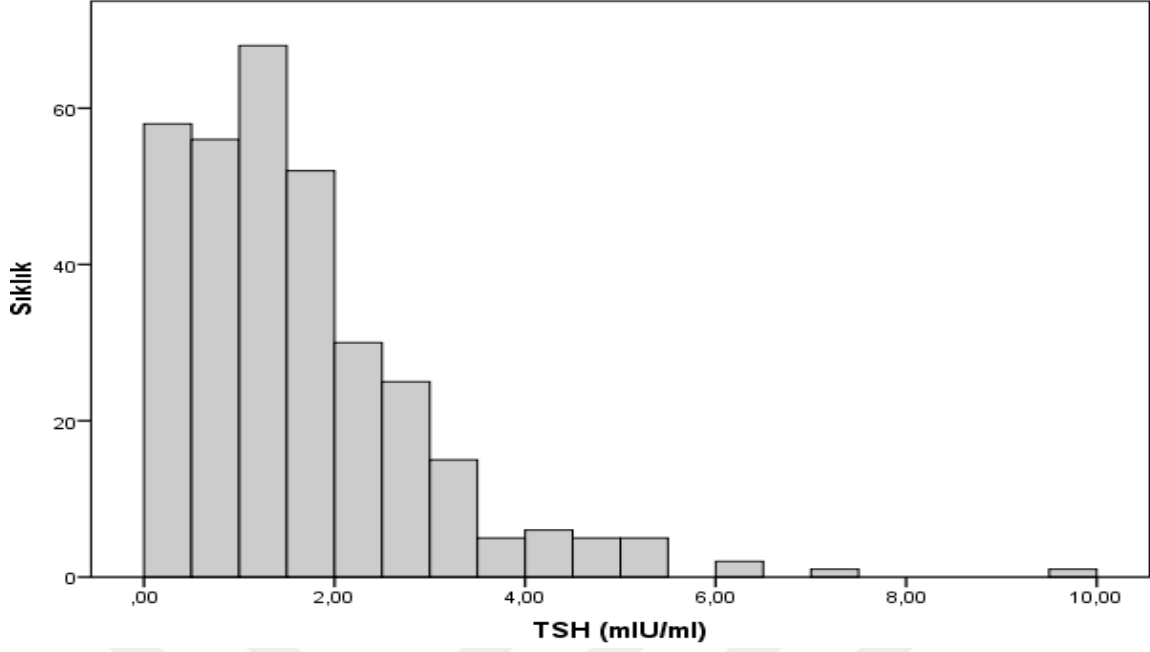
Tablo 4.8. Olguların ATA Risk Sınıfına Göre Dağılımı

	n (%)
Düşük	232 (%70,5)
Orta	93 (%28,3)
Yüksek	4 (%1,2)
Toplam	329 (%100)

4.4. Serum TSH Düzeyleri

Çalışmadaki vakaların tanı anındaki serum TSH düzeyleri kaydedildi. Olguların tamamında ortanca serum TSH düzeyi 1,34 (0,01-9,97) mIU/ml idi.

Olguların serum TSH düzeyi dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucu katılımcıların serum TSH düzeylerinin normal dağılıma uymadığı belirlendi ($p=0,001$). Katılımcıların serum TSH düzeyleri dağılımı Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Olguların Serum TSH Düzeyi Dağılımı

4.5. Cinsiyet İle Yaş, Evre, ATA Risk Sınıfı Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil olan erkeklerin yaş ortancası 50 yıl (19-76) iken, kadınların yaş ortancası 45 yıl (18-76) idi. Erkek ve kadınların tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,1$). Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları Tablo 4.9'da görülmektedir.

Tablo 4.9. Olguların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

		Erkek (68)	Kadın (261)	p
Yaş (yıl)	Ortanca	50	45	0,1
	Aralık	(19-76)	(18-76)	

Olguların tanı anındaki TNM evrelerine baktığımızda; çalışmadaki 68 erkekten 50 (%73,5)'si evre I, 4 (%5,9)'ü evre II, 1 (%1,5)'i evre III, 13 (%19,1)'ü evre IV kansere sahipti. 261 kadının ise 223 (%85,4)'ü evre I, 18 (%6,9)'i evre II, 10 (%3,8)'u evre III, 10 (%3,8)'u evre IV idi. Çalışmada, tanı anında erkeklerin kadınlara göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde daha ileri evre kansere sahip olduğu bulundu ($p=0,001$). Olguların cinsiyete göre TNM evre dağılımları Tablo 4.10’da görölmektedir.

Tablo 4.10. Olguların Cinsiyete Göre TNM Evre Dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Evre I	50 (%73,5)	223 (%85,4)
Evre II	4 (%5,9)	18 (%6,9)
Evre III	1 (%1,5)	10 (%3,8)
Evre IV	13 (%19,1)	10 (%3,8)
Toplam	68 (%100)	261 (%100)
p		0,001

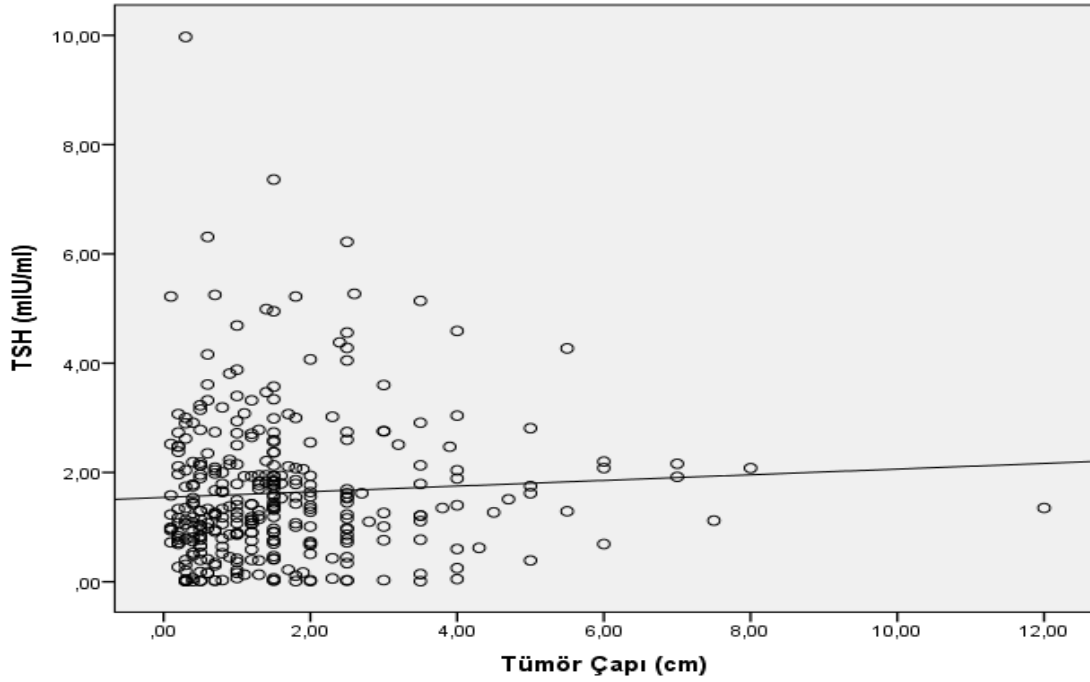
ATA’ya göre çalışmadaki erkeklerin 44 (64,7)’ü düşük risk, 22 (%32,4)’si orta risk, 2 (%2,9)’si yüksek risk grubunda idi. Kadınların ise 188 (%72)’i düşük risk, 71 (%27,2)’i orta risk, 2 (%0,8)’si yüksek risk grubunda idi. Erkeklerle kadınlar arasında ATA risk grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,27$). Olguların cinsiyete göre ATA risk sınıfı dağılımları Tablo 4.11’de görölmektedir.

Tablo 4.11. Olguların Cinsiyete Göre ATA Risk Sınıfı Dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Düşük	44 (64,7)	188 (%72)
Orta	22 (%32,4)	71 (%27,2)
Yüksek	2 (%2,9)	2 (%0,8)
Toplam	68 (%100)	261 (%100)
p		0,27

4.6. Tümör Boyutu İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmada, vakaların tanı anındaki tümör çapları ile serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bulundu ($p=0,30$). Olguların tümör çaplarına göre serum TSH düzeylerinin dağılımı ve korelasyon eğrisi Şekil 4.2’de görülmektedir.



Şekil 4.2. Olguların Tümör Çaplarına Göre Serum TSH Düzeyleri Dağılımı Ve Korelasyon Eğrisi

PTK’lı olgulara baktığımızda; tümör çapı 1 cm’nin altında olan mikrokarsinomlu 126 olgunun ortanca serum TSH düzeyi 1,50 (0,01-9,97) mIU/ml iken, tümör çapı 1 cm ve üzerinde olan makrokarsinomlu 196 olgunun 1,72 (0,01-7,36) mIU/ml idi. Tanı anındaki serum TSH düzeyinin, papiller tiroid makrokarsinomlu olgularda mikrokarsinomlu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,048$). Papiller tiroid mikrokarsinom ve papiller tiroid makrokarsinomlu olguların serum TSH düzeyleri Tablo 4.12’de görülmektedir.

Tablo 4.12. Papiller Tiroid Mikrokarsinom ve Papiller Tiroid Makrokarsinomlu Olguların Serum TSH Düzeyleri

		Papiller Tiroid Mikrokarsinomlu Olgular (126)	Papiller Tiroid Makrokarsinomlu Olgular (196)	p
Serum TSH Düzeyi (mIU/ml)	Ortanca Aralık	1,50 (0,01-9,97)	1,72 (0,01-7,36)	0,048

4.7. Lenf Nodu Metastaz Durumu İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmadaki vakalardan tanı anında lenf nodu metastazı olmayanların ortanca serum TSH düzeyi 1,26 (0,01-9,97) mIU/ml iken, lenf nodu metastazı olanlarınkı 1,89 (0,05-6,22) mIU/ml idi. Tanı anındaki serum TSH düzeyinin, lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (p=0,001). Olguların lenf nodu metastaz durumuna göre serum TSH düzeyleri Tablo 4.13'te görülmektedir.

Tablo 4.13. Olguların Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Serum TSH Düzeyleri

		Lenf Nodu Metastazı Olmayan Olgular (276)	Lenf Nodu Metastazı Olan Olgular (53)	p
Serum TSH Düzeyi (mIU/ml)	Ortanca Aralık	1,26 (0,01-9,97)	1,89 (0,05-6,22)	0,001

4.8. Multifokalite İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmadaki multifokal tümörü olan olguların tanı anındaki ortanca serum TSH düzeyi 1,31 (0,01-6,22) mIU/ml iken, tümör multifokalitesi olmayan olgularınkı 1,35 (0,01-9,97) mIU/ml idi. Tümörü multifokal olan ve olmayan vakalar arasında tanı anındaki serum TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,95). Olguların tümör multifokalitesine göre serum TSH düzeyleri Tablo 4.14'de görülmektedir.

Tablo 4.14. Olguların Tümör Multifokalitesine Göre Serum TSH Düzeyleri

		Tümörü Multifokal Olmayan Olgular (209)	Tümörü Multifokal Olan Olgular (120)	p
Serum TSH Düzeyi (mIU/ml)	Ortanca Aralık	1,35 (0,01-9,97)	1,31 (0,01-6,22)	0,95

4.9. ATA Risk Sınıfı İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmada, düşük ATA Risk grubunda olduğu saptanan olguların tanı anındaki ortanca serum TSH düzeyi 1,25 (0,01-9,97) mIU/ml iken, orta-yüksek ATA risk grubunda olduğu saptanan olgularınki 1,55 (0,01-6,22) mIU/ml idi. Tanı anındaki serum TSH düzeyinin, orta-yüksek ATA risk grubundaki olgularda düşük ATA risk grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,031$). Olguların ATA risk sınıfına göre serum TSH düzeyleri Tablo 4.15'te görülmektedir.

Tablo 4.15. Olguların ATA Risk Sınıfına Göre Serum TSH Düzeyleri

		Düşük ATA Risk Grubundaki Olgular (232)	Orta-Yüksek ATA Risk Grubundaki Olgular (97)	p
Serum TSH Düzeyi (mIU/ml)	Ortanca Aralık	1,25 (0,01-9,97)	1,55 (0,01-6,22)	0,031

4.10. Evre İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki

Çalışmadaki olgulardan, TNM evresi evre I olanların tanı anındaki ortanca serum TSH düzeyi 1,37 (0,01-9,97) mIU/ml iken, evre II olanların 0,69 (0,01-3,02) mIU/ml, evre III olanların 1,83 (0,53-4,38) mIU/ml, evre IV olanların ise 1,45 (0,05-4,56) mIU/ml idi. Olguların evrelerine göre tanı anındaki serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,16$). Olguların TNM evrelerine göre serum TSH düzeyleri Tablo 4.16'da görülmektedir.

Tablo 4.16. Olguların TNM Evrelerine Göre Serum TSH Düzeyleri

	Serum TSH Düzeyi (mIU/ml) Ortanca (Aralık)
Evre I	1,37 (0,01-9,97)
Evre II	0,69 (0,01-3,02)
Evre III	1,83 (0,53-4,38)
Evre IV	1,45 (0,05-4,56)
P	0,16

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen tümörü olup bu sistem içindeki kanserlerin %90'ını oluşturmaktadır. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu ise papiller ve folliküler alt tipleri ihtiva eden Diferansiye Tiroid Karsinom'u oluşturmaktadır. ABD'de 1985-1995 yılları arasında Hundahl ve arkadaşlarının 53.856 tiroid kanserli vaka üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %90'ında DTK (%80'i PTK ve %10'u FTK), %7'sinde Medüller Tiroid Karsinom ve geri kalan kısmında da anaplastik tip, lenfoma ve diğer nadir tiplerin bulunduğu saptanmıştır (Hundahl 1998). Merhy ve arkadaşlarının 2001 yılında yine ABD'de yaptığı diğer bir çalışmada Diferansiye Tiroid Karsinom'lu vakaların %82'sinin Papiller Tiroid Karsinom, %18'inin ise Folliküler Tiroid Karsinom olduğu tespit edilmiştir (Merhy 2001). Donald ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada ise DTK'lı hastaların %93,2'si Papiller Tiroid Karsinom, %6,8'i ise Folliküler Tiroid Karsinom olarak bildirilmiştir (Donald 2014). Bizim çalışmamızdaki DTK'lı 329 olgunun verileri incelendiğinde ise hastaların %97,9'unda Papiller Tiroid Karsinom, %2,1'inde Folliküler Tiroid Karsinom olduğu görülmektedir.

Olgulardaki tümörlerin histopatolojik alt tiplerine baktığımızda; 239 (%72,7)'u klasik tip, 70 (%21,3)'i folliküler tip, 7 (%2,1)'si enkapsüle tip, 8 (%2,4)'i hurtle tip, 2 (%0,6)'si mikst tip, 2 (%0,6)'si konvansiyonel tip, 1 (%0,3)'i insular tip idi. Köseoğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ise 248 Papiller Tiroid Karsinom olgusunun %36,6'sının klasik tip, %35,8'inin folliküler tip, %21,7'sinin mikrokarsinom, %5,25'inin hurtle hücreli tip, %0,65'inin ise kolumnar tip olduğu bildirilmiştir (Köseoğlu 2014).

Çalışmamızdaki hastaların cinsiyetlerine baktığımızda Diferansiye Tiroid Karsinom'lu olguların çoğunluğunu kadınların (%79,3'ü kadın, %20,7'si erkek) oluşturduğu dikkat çekmektedir. Mazurat ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 2.125 DTK'lı hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %76,6'sı kadın, %23,4'ü erkek olarak bulunmuştur (Mazurat 2013). Lily ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan 55.995 DTK olgusunu kapsayan çalışmada ise hastaların %77,5'i kadın, %22,5'i erkek olarak bildirilmiştir (Lily 2012). Genel olarak literatüre baktığımızda tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Hundahl 1998, Nagataki 2002, Starnes 1985). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak DTK'lı kadın/erkek oranı 3,83/1 bulunmuştur. Çalışmada cinsiyetle ilgili olarak bulunan bir diğer bulgu; tanı anında erkeklerin kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha ileri

evre kansere sahip olduğudur. Ayrıca tanı anındaki ATA risk grupları açısından erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmasa da, erkeklerin daha yüksek oranda orta-yüksek risk grubunda olduğu görülmektedir. Bu bulgular DTK'lı erkeklerde prognozun kadınlara göre daha kötü olduğunu bildiren, Mazzaferri ve Jukkola gibi bazı araştırmacılar tarafından yapılmış literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir (Mazzaferri 1994, Jukkola 2004).

DTK'lı hastaların tanı yaşlarının 18–76 yaş arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Olguların geneline baktığımızda ortanca tanı yaşı literatür ile uyumlu olarak 45 iken erkeklerin yaş ortancası 50, kadınların yaş ortancası ise 45 bulunmuştur. Merhy ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Diferansiye Tiroid Karsinomunda medyan tanı yaşı 49 olarak saptanmıştır (Merhy 2001). Mazzaferri ve arkadaşları farklı yıllarda yayınladıkları çalışmalarda DTK ortalama tanı yaşının erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Mazzaferri 1994, Mazzaferri 2001). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar erkeklerle kadınların tanı yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da erkeklerin yaş ortancası kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Carling ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında Papiller Tiroid Karsinomunda medyan yaş bayan hastalarda 40 yıl, erkek hastalarda 44 yıl olarak bildirilmiştir (Carling 2005).

Olguların geneline baktığımızda tümör çapının 0,1-12 cm arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Ortanca tümör çapı ise literatürdeki değerlere yakın olarak 1,2 cm bulunmuştur. Pietro ve arkadaşlarının yaptığı 215 hastayı içeren çalışmada ortalama tümör çapı 1,53 cm olarak bildirilmiştir (Pietro 2013). Giovanni ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise ortalama tümör çapı 1,36 cm bulunmuştur (Conzo 2013). Literatürde tümör çapı 1 cm'nin altında olan papiller mikrokarsinomların tüm papiller kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturduğu ve daha az agresif seyrettiği bildirilmektedir (Pelizzo 2006, Chow 2003). Bizim çalışmamızda ise papiller mikrokarsinomlu vaka oranı %39,1 bulunmuş olup bu oran literatüre göre daha yüksektir.

Çalışmamızdaki DTK'lı olguların %36,5'inde tümör multifokalitesi mevcut olup bu oran literatürdeki verilerle uygun bulunmuştur. Guo ve Wang arkadaşların 2014 yılında yayınlamış oldukları meta analiz çalışmasında bu oran %36,6 olarak bildirilmiştir (Guo 2014). Ülkemizde ise Demir ve arkadaşlarının 2016 yılında Trabzon'da yapmış oldukları çalışmada Tiroid Papiller Karsinomlu 50 olgunun %38'inde tümör multifokalitesi olduğu bildirilmiştir (Demir 2016).

Çalışmamızda 329 olgu TNM evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %83,0'ü evre I, %6,7'si evre II, %3,3'ü evre III, %7,0'si ise evre IV olarak bulunmuştur. Ayrıca olguların %16,1'inde tanı anında lenf nodu metastazı mevcutken sadece bir (%0,3) olguda uzak metastaz tespit edilmiştir. Köseoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %69,3'ü evre I, %23'ü evre II, %6,3'ü evre III, %1,3'ü ise evre IV olarak bulunmuştur (Köseoğlu 2014). Aksoy ve arkadaşlarının 2010 yılında 161 DTK'lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada olguların % 59,6'sını evre I, % 19,3'ünü evre II, %3,7'sini evre III, %6,8'ini ise evre IV olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada lenf nodu metastaz oranı %18, uzak metastaz oranı ise %10,6 olarak bulunmuştur (Aksoy 2010). Yine Karaçavuş ve arkadaşları 2014 yılında 75 DTK vakası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %21,6'sında lenf nodu metastazı, %9,5'inde uzak metastaz olduğunu tespit etmişlerdir (Karaçavuş 2014). Çalışmamızda bulunan lenf nodu metastazı görülme sıklığı literatüre yakın iken; evre I olguların literatüre göre daha çok ve uzak metastaz görülme sıklığının literatürden az bulunması çalışmamızdaki mikrokarsinomlu vaka oranının yüksek olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızdaki hastalar ATA risk belirleme sistemine göre düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Olguların %70,5'i düşük risk grubunda, %28,3'ü orta risk grubunda, %1,2'si ise yüksek risk grubunda bulunmuştur. Köseoğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında 300 DTK'lı hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmasında hastaların %54,7'sinin düşük risk, %39,7'sinin orta risk, %5,7'sinin ise yüksek risk grubunda olduğunu tespit etmiştir (Köseoğlu 2014). Tuttle ve arkadaşlarının 588 DTK'lı hasta ile yaptıkları çalışmada ise hastaların %23'ünün düşük, %50'sinin orta, %27'sinin ise yüksek risk grubunda olduğu bildirilmiştir (Tuttle 2010). Bizim çalışmamızdaki hastaların literatüre göre daha yüksek oranda düşük ATA risk grubunda bulunması, olgulardaki tümörlerin çoğunun agresif olmayan histolojik yapıda olması ve uzak metastaz oranının çok düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki Diferansiye Tiroid Karsinom'lu vakaların tanı anındaki serum TSH düzeylerinin 0,01-9,97 mIU/ml aralığında dağılım gösterdiği görülmektedir. Ortanca serum TSH düzeyinin ise literatürdeki değerlere yakın olarak 1,34 mIU/ml olduğu bulunmuştur. Tuna ve arkadaşları 2014 yılında 201 DTK'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada olguların preoperatif serum TSH düzeyinin 0,01-9,6 mIU/ml aralığında dağılım gösterdiğini ve ortanca serum TSH düzeyinin 1,66 mIU/ml olduğunu bildirmişlerdir (Tuna 2014). Aldemir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı, olgu grubunun çoğunluğunu DTK'lı

hastaların oluşturduğu çalışmada ise ortalama preoperatif serum TSH düzeyi $1,43 \pm 1,53$ mIU/ml olarak bildirilmiştir (Aldemir 2012).

Çalışmamızda olguların tanı anındaki serum TSH düzeyleri ile tümör boyutu, tümör multifokalite durumu, lenf nodu metastaz durumu, ATA risk sınıfı ve TNM evreleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca papiller tiroid mikrokarsinomlu olgular ile papiller tiroid makrokarsinomlu olguların serum TSH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Vakaların evre grupları arasında tanı anındaki serum TSH düzeyleri ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine olguların tümör çapları ile serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bulunmuştur. Ayrıca tümörü multifokal olan ve olmayan vakalar arasında tanı anındaki serum TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Tuna ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde tümör çapı ile serum TSH düzeyi arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada olguların serum TSH düzeylerinin tümör multifokalitesi veya lenf nodu metastaz durumuna göre değişmediği saptanmıştır (Tuna 2014). Bizim çalışmamızda tümör çapı ve multifokalite açısından bulunan bulgular bu çalışmadaki bulguları destekler nitelikte iken, farklı olarak tanı anında lenf nodu metastazı olan olgularda serum TSH düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tanı anındaki serum TSH düzeyinin, orta-yüksek ATA risk grubundaki olgularda, düşük ATA risk grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda tümör çapı ile serum TSH düzeyi arasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da PTK'lı olgulara baktığımızda; makrokarsinomlu olguların tanı anındaki serum TSH düzeyinin mikrokarsinomlu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Literatürde tiroid kanseri ile serum TSH düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırma sayısı çok fazla değildir. Yakın zamanda Haymart ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yüksek serum TSH düzeyinin, hem tiroid kanseri insidansını arttırdığı hem de ileri evre kanserle ilişki olduğu bulunmuştur (Haymart 2008). Aynı araştırmacıların yapmış oldukları diğer bir çalışmada ise yüksek serum TSH düzeyi kanserin ekstratiroidal yayılımı ile ilişkili bulunmuştur (Haymart 2009). Öte yandan bazı çalışmalarda, serum TSH düzeyleri ile DTK insidansı ve kötü prognostik faktörler arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Örneğin, Kim ve arkadaşlarının yapmış oldukları iki farklı çalışmada serum TSH düzeyi ile tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı

saptanmıştır (Kim 2011a, Kim 2011b). Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki serum TSH düzeyi ile DTK'nın evresi arasında direk olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da; yüksek serum TSH düzeyi, lenf nodu metastazı olması durumu ve ATA risk grubu yüksekliği ile ilişkili bulunmuş olup, bu bulgular Haymart ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın güçlü yönü, ülkemizde tiroid kanseri ile serum TSH düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran nadir araştırmalardan olması iken; vaka grubunun çoğunluğunun mikrokarsinomlu olması sebebiyle daha çok düşük evreli olgulardan oluşması, TSH düzeyi ile kanser evresi arasındaki ilişkiyi açıklaması açısından zayıf yönüdür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya Ocak 2006 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda patolojik olarak Diferansiye Tiroid Karsinomu tanısı alan 329 olgu alındı. Olguların demografik ve klinik özellikleri incelenerek, tanı anındaki serum TSH düzeyleri ile tümöre ait özellikler karşılaştırıldı.

Sonuç olarak:

1. Hastaların %97,9'u Papiller Tiroid Karsinom, %2,1'i Folliküler Tiroid Karsinom'lu idi.
2. DTK'lı olguların %79,3'ü kadın, %20,7'si erkekti. Kadın/erkek oranı ise 3,83/1 idi.
3. Erkekler kadınlara göre daha ileri evre kansere sahipti.
4. Hastaların tanı yaşları 18–76 yaş arasında dağılım göstermekteydi. Ortanca tanı yaşı olguların tamamında 45 iken erkeklerin yaş ortancası 50, kadınların yaş ortancası ise 45 idi.
5. Olguların tümör çapları 0,1-12 cm arasında dağılım göstermekteydi. Ortanca tümör çapı ise 1,2 cm idi.
6. Olguların %36,5'inde tümör multifokalitesi mevcuttu.
7. Hastaların %83,0'ü evre I, %6,7'si evre II, %3,3'ü evre III, %7,0'si ise evre IV kansere sahipti.
8. Olguların %16,1'inde tanı anında lenf nodu metastazı mevcutken sadece bir (%0,3) olguda uzak metastaz vardı.
9. Olguların %70,5'i düşük risk grubunda, %28,3'ü orta risk grubunda, %1,2'si ise yüksek risk grubunda idi.
10. Vakaların tanı anındaki serum TSH düzeyleri 0,01-9,97 mIU/ml aralığında dağılım göstermekteydi. Ortanca serum TSH düzeyinin ise 1,34 mIU/ml idi.
11. Vakaların tanı anındaki tümör çapları ile serum TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Ayrıca tümörü multifokal olan ve olmayan vakalar arasında tanı anındaki serum TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
12. Tanı anında lenf nodu metastazı olan olgularda serum TSH düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca tanı anındaki serum TSH düzeyi, orta-yüksek ATA risk grubundaki olgularda, düşük ATA

risk grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti.

13. Olguların tanı anındaki TNM evrelerine göre serum TSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.
14. Her ne kadar serum TSH düzeyi ile kanser evresi arasında direk olarak anlamlı bir ilişki bulunmadıysa da; yüksek serum TSH düzeyinin, lenf nodu metastazı olması durumu ve ATA risk grubu yüksekliği ile ilişkili olduğu bulundu. Ayrıca PTK'lı olgulara baktığımızda; makrokarsinomlu olguların tanı anındaki serum TSH düzeyinin mikrokarsinomlu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu.
15. Literatürde de serum TSH düzeyi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamıştır. Özellikle tiroid kanser agresivitesindeki TSH'nın etkisini belirlemek amaçlı, benzer çalışmaların daha homojen vaka gruplarında tekrarlanması ile literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

- Aksoy S. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik faktörler (uzmanlık tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2010.
- Alagöl M. Tiroid hastalıkları. In: Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. p.95-103, 121.
- Aldemir M. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne başvuran tiroid kanserli vakaların retrospektif analizi (uzmanlık tezi). Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2012
- Braunwald E, et al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü Prof. Dr. Yahya Sağlıker, Nobel Tıp Kitabevi; 2004,2: p.2061-2069.
- Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.pp.1502–1519
- 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.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2009;19(11):1159-1165.
- Colonna M, Grande E, Jonasson JG. Eurocare Working Group. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCARE-3 study). Eur J Cancer. 2006;42:2598-2608.
- Conzo G, Docimo G, Pasquali D, Mauriello C, Gambardella C, Esposito D, et al. Predictive value of nodal metastases on local recurrence in the management of differentiated thyroid cancer. Retrospective clinical study. BMC Surgery. 2013;13:2
- Cooper DS, Axelrod L, DeGroot LJ. Congenital goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of the literature. J ClinEndocrinol Metab. 1981;52: 294-303.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19:1167-203.
- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Tiroid Bezi. In: Gardner DG, Shoback D. Çeviri editörü: Arslan M. Lange Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji 8. Baskı.

- Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. p. 209–281.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295:2164-7.
- De Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol*. 2006;17:165-73.
- Demir M. Diferansiyel Tiroid Kanserlerinde nötrofil lenfosit oranının tümör belirteci olarak rolü (uzmanlık tezi). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2016.
- Donald SA, David SC, Paul DW, Kenneth BA, James DB, Henry GF et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*. 2014;24.1:35-42.
- Duren M. Tiroid Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.
- Fagin JA. Perspective: lessons learned from molecular genetic studies of thyroid cancer- insights into pathogenesis and tumor-specific therapeutic targets. *Endocrinology*. 2002;143:2025-2028.
- Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*. 2003;8:541-52.
- Goldman A. Cecil textbook of medicine. 22. ed. Güneş kitabevi; 2006.p.1391-1394, p.1402-1406.
- Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;15;7(9):5393-403.
- Guyton AC, Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. In: Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. pp.931-43.
- Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:545–576.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:1050–1058.
- Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3), 434-439.
- Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC. et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(3), 809-814.
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodüle. The New England Journal of Medicine. 2004;351:1764–71
- Howlander N, Ries LA, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1584-98.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985-1995. Cancer. 1998;83(12):2638-2648.
- İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2012.
- Jameson JL, Weetman AP. Thyroid cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. St. Louis: Mcgraw-Hill; 2001.p.2079-83.
- Jameson JN, De Groot J.L. Endocrinology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
- Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. Endocr Relat Cancer. 2004;11(3):571-9.
- Karaçavuş S, et al. Yozgat Bölgesinde Diferansiye Tiroid Kanseri Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri. Bozok Tıp Dergisi. 2014;4:2:26-30.
- Kaynaroglu ZV. Tiroid Nodüllerine Genel Yaklaşım. In: Sayek İ. Temel Cerrahi 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2013.168:1877-1881.
- Kıvılcım T, Sezer A, Makay Ö. Amerikan Tiroid Birliği'nin 2015 kılavuzu ile neler değişti. Ulusal Cerrahi Dergisi. 2016;32.
- Kim HS, Lee SJ, Park JK, Jo CH, Shon HS, Jung ED. Association between serum thyroid stimulating hormone level and papillary thyroid microcarcinoma in Korean euthyroid patients. Endocrinology and Metabolism. 2011;26(4), 297-302.
- Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park DJ, Ahn SH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. Head & neck, 2011;33(5),691-695.
- Korkmaz H. Diferansiye tiroid kanserlerinde güncel tedavi planlanması. Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics. 2014;7(3):36-41.
- Köseoglu R. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda tedavi sonrası rekürrens riskinin değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2014.

- Lida F, Yonekura M, Miyakawa M. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer*. 1969;24:764-771.
- Lily EJ, Hop STC, David CC, Michael B. Sociodemographic Predictors of Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Results from the SEER Database. *International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology*. 2012;8
- Mazurat A, Torroni A, Hendrickson-Rebizant J, Benning H, Nason RW, Pathak KA. The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine Connections*. 2013;2,154–160.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418–428.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-1463.
- 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.
- Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg*. 2008;32:1253-1263.
- Murray Robert K, Rodwell Victor W, Garnner D.K, Mayes P.A. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th edition. U.S: McGraw-Hill; 2003.
- Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(10):889–896.
- Pacini F, Basolo F, Elisei R. Medullary thyroid cancer: an immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Am J Clin Pathol*. 1991; 95: 300-308.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 1144-1148.
- Pietro GC, Medas F, Pisano G, Boi F, Baghino G, Mariotti S, et al. Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Extent of Central Neck Dissection Our Experience. *International Journal of Surgical Oncology*. 2013;7
- Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000.p.878-86.
- Shaha AR. Implications of Prognostic Factors and Risk Groups in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Laryngoscope*. 2004;114:393-402.

- Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: Correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1349-56.
- Sobin LH, Fleming ID. *TNM Classification of Malignant Tumors*, fifth edition. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer.* 1997;80:1803–1804.
- Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS, Brooks JR. Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;55:1376–1381.
- Şencan İ, Keskinçilic B. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2017.
- Taip P, Mould RF, Pryszyazhnyuk AY, Gristchenko VG, Obodovsky IA. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology.* 2003;10:54-65.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine.* 1997;126:226–31.
- Tiroid Çalışma Grubu. *Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
- Tuna MM, Başaran MN, Karakılıç E, Doğan BA, Arduç A, Işık S. et al. Diagnostic and Prognostic Value of TSH Levels in Differentiated Thyroid Cancers. *Turk Jem.* 2014;1-4.
- Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. In: İşgör A. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001.p.169-175.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20(12):1341-9.
- Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Paletsini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 1992;100:950-7.
- Wilson AG, O'Mara R.E. Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. In: Falk SE. *Thyroid Disease*. Second Edition. Philadelphia: Lippincot Raven, 1997;8:113-131.

8. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:33

Toplantı Tarihi: 27.05.2016

Karar Sayısı:2016/572;Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU' nun "Diferansiye Tiroid Kanseri olan hastalarda tanı anındaki TSH düzeyi ile hastalığın evresi arasındaki ilişki" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 17.05.2016 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Arş. Gör. Dr. Esra AYDINLI' nın retrospektif uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU' nun sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Esra AYDINLI



Prof. Dr. A. Zafer ÇALIŞKANER
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkan Yardımcısı

