

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NODÜLER TİROİD HASTALIĞI NEDENİYLE KTÜ FARABI
HASTANESİ'NDE 2013-2018 YILLARI ARASINDA
TİROİDEKTOMİ OLAN HASTALARDA PREOPERATİF TSH
DEĞERLERİ VE OTOANTİKOR DÜZEYLERİNİN TİROİD
KANSERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Cansu AKGÜN

TRABZON 2021

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NODÜLER TİROİD HASTALIĞI NEDENİYLE KTÜ FARABI
HASTANESİ'NDE 2013-2018 YILLARI ARASINDA
TİROİDEKTOMİ OLAN HASTALARDA PREOPERATİF TSH
DEĞERLERİ VE OTOANTİKOR DÜZEYLERİNİN TİROİD
KANSERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Cansu AKGÜN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

TRABZON 2021

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Mustafa KOÇAK’a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Rotasyon eğitimim boyunca akademik bilgi ve tecrübelerini aktararak bilimsel gelişimime katkısı olan değerli hocalarıma,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığı, acı tatlı pek çok anıyı paylaştığımız tüm kıdemlilerime, birlikte çalıştığım tüm diğer saygıdeğer asistan arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma,

Her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim değerlilerim annem Serap Akgün, babam Metin Akgün ve kardeşim Aysu Akgün’e sonsuz şükranlarımı sunarım...

Cansu AKGÜN

ÖZET

Nodüler Tiroid Hastalığı Nedeniyle KTÜ Farabi Hastanesi'nde 2013-2018 Yılları Arasında Tiroidektomi Olan Hastalarda Preoperatif TSH Değerleri ve Otoantikor Düzeylerinin Tiroid Kanseri Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve yaygınlığı artmaya devam etmektedir. Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlası diferansiye tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanseri tüm dünyada en sık görülen tiroid malignitesidir ve prognozu iyidir. Yapılan bazı çalışmalarda serum TSH yüksekliği tiroid kanseriyle ilişkili tespit edilmiştir. Tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) ve tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ile en yaygın şekilde ilişkilendirilen hastalık, otoimmün tiroidittir (Hashimoto hastalığı). Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid kanseri riski artmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız K.T.Ü. Farabi Hastanesi'nde tiroidektomi olan hastalarda preoperatif TSH, Anti-Tg ve Anti-TPO değerlerini inceleyerek bu parametrelerin tiroid kanseriyle ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda 1 Ocak 2013-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi'nde total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojik olarak tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı almış 1909 (1490 kadın, 419 erkek) olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada K.T.Ü. Farabi Hastanesi'nde tiroidektomi olan hastalarda insidansı en fazla olan tiroid kanser tipinin papiller tiroid kanser olduğu gözlemlendi. Tiroid kanser tanılı olguların %79'u kadın cinsiyette saptandı. Preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan olguların %63.4'ünde tiroid kanseri saptandı. Preoperatif Anti Tg pozitifliği olan hastaların %60.7'sinde ve preoperatif Anti TPO pozitifliği olan hastaların %46.1'inde tiroid kanseri tespit edildi. Preoperatif TSH ve Anti-Tg'nin tiroid kanseri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olup, preoperatif Anti TPO ile tiroid kanseri ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Preoperatif TSH düzeyi yüksekliği ve tiroid otoantikor pozitifliği olanlarda tiroid kanseri sıklığının arttığı bulundu. Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tiroid kanseri, TSH, tiroid otoantikorları

SUMMARY

Retrospective evaluation of the effect of preoperative TSH values and thyroid autoantibody levels on the development of thyroid cancer in patients with thyroidectomy between 2013-2018 in KTU Farabi Hospital due to nodular thyroid disease.

Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system and its prevalence continues to increase. More than 90% of thyroid cancers are differentiated thyroid cancer. Papillary thyroid cancer is the most common thyroid malignancy world wide and has a good prognosis. In some studies, serum TSH elevation was found to be associated with thyroid cancer. The disease most commonly associated with thyroglobulin antibody (Anti-Tg) and thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO) is autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). Increased risk of thyroid cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis.

The aim of this study is to investigate the relation of these parameters to thyroid cancer by examining preoperative TSH, Anti-Tg and Anti-TPO values in patients with thyroidectomy in the K.T.Ü. Farabi Hospital.

In our study, the data of 1909 (1490 female, 419 male) cases who had undergone total thyroidectomy operation in K. T. Ü. Farabi Hospital between 1 January 2013 and 31 December 2018, and were pathologically diagnosed with thyroid cancer or nodular goiter were analyzed retrospectively.

In the study, papillary thyroid cancer was the most common thyroid cancer type in patients with thyroidectomy in K.T.Ü. Farabi Hospital. 79% of the patients with thyroid cancer were female. Thyroid cancer was detected in 63.4% of the cases whose preoperative TSH was higher than the reference range. Thyroid cancer was detected in 60.7% of the patients with preoperative Anti Tg positivity and in 46.1% of the patients with preoperative Anti TPO positivity. The relationship of preoperative TSH and Anti-Tg with thyroid cancer was statistically significant, but the relationship between preoperative Anti-TPO and thyroid cancer was not statistically significant. It was found that the frequency of thyroid cancer increased in patients with high

preoperative TSH level and thyroid autoantibody positivity. However, more extensive studies are needed on this subject.

Keywords: Thyroid cancer, TSH, thyroid autoantibodies



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Kanseri.....	3
2.1.1. Tiroid Kanseri ve TSH ilişkisi.....	3
2.1.2. Tiroid Kanseri ve Tiroid Otoantikorları ilişkisi.....	5
2.1.3.Tiroid Kanserinin Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi	6
2.1.3.1 Papiller Tiroid Kanseri.....	12
2.1.3.1.1. Papiller Tiroid Karsinomunun Moleküler Patogenezi.	13
2.1.3.1.2. Papiller Tiroid Karsinomunun Klinik Prezantasyonu.	14
2.1.3.2. Folliküler Tiroid Karsinomu	14
2.1.3.2.1. Folliküler Tiroid Karsinomunun Moleküler Patogenezi	15
2.1.3.2.2. Folliküler Tiroid Karsinomu Klinik Prezantasyonu.....	15
2.1.3.3. Hürthle Hücreli Karsinom.....	16
2.1.3.4. Medüller Tiroid Karsinomu	16
2.1.3.4.1. Medüller Tiroid Karsinomunun Histolojik Tanısı	17
2.1.3.4.2. Medüller Tiroid Karsinomunun Klinik Prezantasyonu.....	17
2.1.3.5. Az Diferansiye Karsinom	19
2.1.3.6. Undiferansiye (Anaplastik) Karsinom	19
2.1.4. Tedavi	20
2.1.4.1. Cerrahi.....	20
2.1.4.2. Radyoaktif İyot Tedavisi.....	21
2.1.4.3. Eksternal Radyoterapi.....	22

2.1.4.4. TSH Supresyon Tedavisi	22
2.1.4.5. Tiroid Kanserinde Uzak Metastaz Tedavisi.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması	24
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	58



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFIP	: Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
Anti-Tg	: Tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikoru
ATA	: Amerikan Tiroid Cemiyeti
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BNTH	: Benign nodüler tiroid hastalığı
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
FHTK	: Folliküler hücrelerden türeyen karsinom
FTA	: Folliküler tiroid adenomu
FTK	: Folliküler tiroid karsinomu
FVPTK	: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu
FDG	: F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz
HHK	: Hürtle hücreli karsinom
HT	: Hashimoto tiroidi
İİA	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
LT4	: Levotiroksin
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu
MRI	: Magnetic resonance imaging
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
NCHS	: Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi
NG	: Nodüler guatr
NTH	: Nodüler tiroid hastalığı
OİTH	: Otoimmün tiroid hastalığı
PDTK	: Az diferansiye tiroid kanseri
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PIK3CA	: Phosphoinoside 3 kinaz

PTK	: Papiller tiroid karsinomu
PTMK	: Papiller tiroid mikrokarsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RAS	: Rat sarcoma oncogen
RET	: Re arranged during transfection
SEER	: Sürveyans, epidemiyoloji ve nihai sonuçlar
TA	: Tiroid adenomu
TBS	: Total vücut tarama
TNM	: Primer tümör-Bölgesel lenf nodu-Uzak metastaz
TP53	: Tümör protein 53
TSH	: Tiroid stimülan hormon
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Tiroid Kanserinin Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.	Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi-TNM (Primer Tümör-T)	8
Tablo 3.	Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi -TNM (Bölgesel Lenf Nodu-N) ..	9
Tablo 4.	Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi -TNM (Uzak Metastaz-M)	9
Tablo 5.	Papiller, Folliküler, Kötü Diferansiye Kanser İçin TNM Evrelemesi	10
Tablo 6.	Medüller Tiroid Kanseri İçin TNM Evrelemesi	10
Tablo 7.	Anaplastik Tiroid Kanseri İçin TNM Evrelemesi	11
Tablo 8.	Referans Değerleri.....	25
Tablo 9.	Tiroidektomi Olan Hastaların Karakteristik Özellikleri.....	26
Tablo 10.	Tiroid Kanseri Tanısı Alan ve Almayan Olgularda Cinsiyete Göre Dağılım	27
Tablo 11.	Tiroid Kanseri Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	29
Tablo 12.	Tiroid Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı	29
Tablo 13.	Tiroid Papiller Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı.....	30
Tablo 14.	Tiroidektomi Olan Olguların ≤ 45 Yaş ve >45 Yaş Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	31
Tablo 15.	Cinsiyete Göre Tiroid Kanseri Alt Tipleri Sayı ve Yüzdeleri.....	32
Tablo 16.	Cinsiyete Göre Tiroid Papiller Kanseri Varyantları Sayı ve Yüzdeleri	33
Tablo 17.	Tiroidektomi Olan Hastalarda TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı	33
Tablo 18.	Tiroid Kanseri Olan ve Olmayanlarda (Nodüler Guatr) Preoperatif TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı.....	34
Tablo 19.	TSH Referans Değerlerine Göre Tiroid Kanseri Alt Tipleri Sayı ve Yüzdeleri	35
Tablo 20.	TSH Referans Değerlerine Göre Tiroid Papiller Kanseri Varyantları Sayı ve Yüzdeleri	36
Tablo 21.	Tiroid Kanseri Olan ve Olmayanlarda TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı.....	36

Tablo 22.	Tiroidektomi Öncesi İlaç (propiltiourasil, metimazol, levotiroksin) Kullanım Öyküsü.....	37
Tablo 23.	Kullanılan İlaç Türü ve Sayısının Tiroid Kanseri Tanılı Olan ve Olmayan Olgulardaki Dağılımı	37
Tablo 24.	Preoperatif ve Postoperatif Anti-Tg Tetkiki ile Anti-Tg'nin Negatiflik ve Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 25.	Preoperatif ve Postoperatif Anti-TPO Tetkiki ile Anti-TPO'nun Negatiflik ve Pozitifliğinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 26.	Preoperatif Anti-Tg Tetkiki ile Tiroid Kanseri Tanısı Varlığı ve Yokluğunun Karşılaştırılması.....	39
Tablo 27.	Preoperatif Anti-TPO Tetkiki ile Tiroid Kanseri Tanısı Varlığı ve Yokluğunun Karşılaştırılması.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Tiroidektomi Operasyonu Olan Olguların Tanılara Göre Dağılımı ...	27
Şekil 2.	Tiroidektomi Olan Hastalarda Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	28
Şekil 3.	Tiroid Kanseri Tanısı Olan Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	28
Şekil 4.	Tiroid Kanseri Alt Varyantları Yüzdelik Dağılımı	30
Şekil 5.	Tiroid Papiller Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı.....	31



1.GİRİŞ

Tiroid kanseri, dünya çapında endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90'ını, tüm kanserlerin %1'ini ve kansere bağlı ölümlerin %0.2'sini oluşturmaktadır (1). Son yüzyılda dünya genelinde 2-3/100.000 kişi olarak bildirilen tiroid kanseri insidansı, son 20 yılda 2-5 kat artışa tanık olmuştur (2). Türkiye'de 2014 Kanser İstatistikleri verilerine göre tiroid kanseri insidansı kadınlarda 20.7/100.000, erkeklerde 5.5/100.000 olarak tespit edilmiştir (2).

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve yaygınlığı artmaya devam etmektedir. Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlası diferansiye tiroid kanseridir (DTK). DTK'nin farklı histolojik alt tiplerine sahip hastalar, farklı klinik belirtilere, metastatik yollara ve patolojik özelliklere sahiptir. DTK, çoğu yavaş büyüyen tiroid folliküler epitel hücrelerinden kaynaklanır. Diferansiye tiroid karsinomunda papiller kanserler çoğunluğu oluşturmaktadır.

Tiroid nodüllerinin preoperatif malignite riskini değerlendirmek ve sitolojinin duyarlılığını artırmak için ek preoperatif belirteçlere ihtiyaç vardır. Diferansiye tiroid kanserleri, tiroid stimüle edici hormon (TSH) reseptörlerini eksprese eder ve bu yolla TSH stimülasyonuna yanıt verir (1).

Azalmış TSH, tiroid nodüllerinin fonksiyonel olduğunu ve fonksiyonel nodüllerin kötü huylu olma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) ve tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ise, otoimmün tiroid hastalıkları belirteçleridir. Anti-TPO Hashimoto tiroiditi için spesifik bir antikor olarak işlev görmektedir. Hashimoto hastalarında tiroid kanseri riskinin arttığı görülmekle birlikte (3) bazı çalışmalarda DTK tanılı olgularla, benign tiroid nodül olan olgularda serum Anti-Tg seviyesi karşılaştırılmıştır. DTK tanılı olgularda pozitif Anti-Tg oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada DTK olgularda serum TSH düzeyinin benign tiroid nodülü olan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli bir analiz, aynı zamanda, serum TSH'nin ve Anti-Tg'nin, DTK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Yüksek serum TSH konsantrasyonunun, tiroid malign tümörlerinin daha erken saptanması için kanıt sağlayabileceğini gösteren artan kanıtlar vardır (3). Bu görüşü destekleyen birçok çalışma, yüksek Anti-Tg düzeyinin sadece otoimmün tiroid hastalıkları için bir

gösterge değil, aynı zamanda tiroid kanserinin bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (3). Bu sonucun altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamasa da, çok sayıda hayvan deneyi ve klinik gözlem yükselen serum TSH seviyesinin DTK'nin bir göstergesi olabileceği şeklinde değerlendirilebilir. Bazı çalışmalarda DTK ile yüksek serum Anti-TPO düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir.

Tiroid kanserlerini inceleyen birçok çalışmaya rağmen tiroid otoantikörlerinin diferansiye tiroid kanseri üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle TSH, Anti-Tg ve Anti-TPO ile tiroid kanseri ilişkisini açıklamak için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ülkemizde de bu konuyla ilişkili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Türkiye'de son yıllarda tiroid kanseri daha sık ve yaygın olarak teşhis edilmekte ve daha fazla sayıda cerrahi operasyon gerçekleştirilmektedir (4).

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda tiroidektomi olan hastalarda, preoperatif TSH, Anti-Tg ve Anti-TPO değerlerini inceleyerek bu parametrelerin tiroid kanseriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri tüm endokrin malignitelerde en yüksek prevalansa sahiptir ve insidansı hızla artmaktadır (5).

Amerikan verilerine göre yıllık insidans, 1975'te 4.9/100.000, 2009'da 14.3/100.000 olup, yıllık insidansda yaklaşık 3 kat artış olmuştur. Ölüm oranı 0.5/100.000 olarak saptanmış, ancak yıllık ölüm oranı sabit kalmıştır (6,7).

Bazı yazarlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) ve başka bölgelerdeki tiroid kanserindeki artışın, öncelikle çok küçük tiroid nodüllerinde boyun ultrasonografisinin daha yaygın kullanılmasındaki ve ince iğne aspirasyonu (İİA) küçük papiller kanserlerin saptanmasındaki artıştan kaynaklandığını öne sürmektedir (7,8).

Artmış insidans muhtemelen subklinik hastalığın (küçük boyuttaki papiller kanserler) daha erken tespit edilmesini yansıtsa da Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar) veritabanının analizi, 4 cm'den büyük tümörler dahil olmak üzere her boyutta diferansiye tiroid kanseri oranlarında bir artış bulmuştur (6). Buna ek olarak, artan insidansa bağlı mortalite 1974 ve 2013 arasında 100.000 kişi yılı başına 0.40'tan 0.46'ya yükselmiştir. Bu iki bulgu papiller tiroid kanseri insidansında gerçek bir artış olduğunu göstermektedir.

Şenyürek ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada tiroid nodülü olan hastalarda tiroid kanseri sıklığını %6.5 olarak bildirmişlerdir (9). Erbil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise tiroidektomi sonrası tiroid kanseri oranı %11 olarak saptanmıştır (9).

2.1.1 TSH ve Tiroid Kanseri İlişkisi

Şüpheli veya bilinen tiroid nodülü olan tüm hastalarda serum TSH ölçümü önerilmektedir. Normal referans aralığında olsa bile daha yüksek serum TSH konsantrasyonlarının, tiroid nodülünün kanserli olma riskini artırabileceği düşünülmektedir. (10,11).

İyi diferansiye tiroid kanserleri TSH reseptörlerini eksprese etmektedirler. (12,13). Tiroid kanseri büyümesi ve gelişiminde, onkojenler ve diğer büyüme faktörlerinin etkisi mevcut olmasına rağmen (14,15) TSH'ın, kanser stimülatörü olarak hareket edebilmesi olası görülmektedir. Tiroid büyüme faktörü olarak bilinen TSH'ın, tiroid kanserinin gelişmesinde temel bir role sahip olabileceği düşünülerek bazı çalışmalar yapılmıştır.

Son zamanlarda bazı çalışmalar tiroid nodülü olan hastalarda daha yüksek serum TSH konsantrasyonunun tiroid malignitesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (10,16). Suprafizyolojik dozlarda ekzojen tirod hormonunun verilmesi TSH salgılanmasını baskılamaktadır. Baskılanmış TSH nodüllerin büyümesi ve gelişmesini inhibe etmektedir (13,17) ve diferansiye tirod kanseri (DTK) olan yüksek riskli hastalarda genel sağkalımı iyileştirmektedir (18,19).

Son birkaç yılda, nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda, artan serum TSH konsantrasyonları ile tiroid malignite riskinin arttığı ve normal sınırlar içinde bile, daha yüksek TSH değerlerinin daha ileri bir tiroid kanseri evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Bu ilişki ilk kez Boelaert ve arkadaşları tarafından (11) İİA'ya sunulan 1500 hastadan oluşan bir seriyi değerlendirilerek belirtilmiştir ve malignite riskinin serum TSH konsantrasyonları ile arttığı tespit edilmiştir. TSH değerleri normal sınırlar içinde olsa bile, serum TSH düzeyleri yüksek olan hastalarda tiroid kanseri olasılığı daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bu ilişki, klinik nodüler guatr tanısı için ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) gönderilen 10.178 hastada, serum TSH seviyelerinin ve papiller tiroid kanseri (PTK) riskinin analiz edildiği başka bir çalışmada doğrulanmıştır. Serum TSH'nin, benign nodüler tiroid hastalığı olan hastalara göre PTK'de anlamlı derecede daha yüksek olduğu, PTK riskinin normalin altında TSH değerleri olan hastalarda en düşük düzeyde olduğu ve doğrudan serum TSH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20). Öte yandan Kim ve arkadaşları, Castro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda serum TSH ile tiroid malignitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Daha yüksek TSH seviyeleri, tiroid kanserinin daha ileri bir aşaması ile de ilişkilendirilmiştir. Haymart ve arkadaşları (10,21) ileri evre hastalığı olan hastaların (evre III ve IV), evre I ve II hastalığı olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ortalama TSH'ye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Hashimoto tiroiditinde

otoimmün süreçle ilişkili TSH artışının, nodül ve HT hastalarında PTK gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (22).

2.1.2 Tiroid Otoantikörleri ve Tiroid Kanseri İlişkisi

DTK teşhisi konan hastalarda tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) prevalansı %8-36 arasında değişkenlik göstermekte olup normal popülasyona (%10) oranla DTK'de yaklaşık 2 kat daha sık (%24.9) Anti-Tg yüksekliğine rastlanmaktadır (23). Anti-Tg prevalansı ileri yaşta, kadınlarda, folliküler tiroid kanserlerine kıyasla PTK'de, iyot takviyesine bağlı olarak iyot eksikliği olan popülasyonda ve otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) prevalansındaki artış ile birlikte yükseliş göstermektedir (23). Anti-Tg pozitifliği ile otoimmün tiroidit arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, Hashimoto tiroiditi ile özellikle PTK arasında öngörülen ilişki yakın zamanda yayınlanan metaanaliz ile de doğrulanmıştır (24). Son 25 yılda PTK tanısı ile tiroidektomi yapılan ve histolojik olarak Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların ortalama %27.6'sında Anti-Tg pozitifliği saptanmıştır (göreceli risk 1.5 ve 1.15-4.16). Ancak Hashimoto tiroiditinin DTK yatkınlığına neden olduğu ve PTK için bir risk faktörü oluşturduğunu destekleyecek bir sonuca ulaşılmamıştır (göreceli risk 0.69, 0.39-1.00) (23). Dolayısıyla, otoimmün tiroidit ile PTK arasındaki olası herhangi bir ilişkinin Hashimoto tiroiditinden çok kronik TSH stimülasyonuna, iki hastalık arasındaki biyomoleküler ortak noktalara veya kronik enflamasyon ile ilgili bir süreçle bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tiroid otoantikör pozitifliği histopatolojik olarak doğrulanan otoimmün tiroidit ile de güçlü korelasyon göstermektedir. Ayrıca tiroidektomi sırasında Anti-Tg pozitifliği tespit edilen hastaların uzun süreli takibinde kalıcı veya tekrarlayan hastalık riskinin daha yüksek olduğu, Anti-Tg düzeyi ile korele olarak nüks riskinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23).

Anti-Tg ve tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ile en yaygın şekilde ilişkilendirilen hastalık, Hashimoto hastalığıdır. Bazı çalışmalar Hashimoto tiroiditi hastalarında tiroid kanseri riskinin artmış olduğunu, tiroidin yüksek TSH seviyeleri ile kronik olarak uyarılabildiğini göstermektedir (25,26). Anti-Tg ve Anti-TPO, genel

popülasyona göre sporadik guatr, multinodüler guatr, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri olan hastalarda daha yaygındır.

2.1.3.Tiroid Kanserinin Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi

Tiroid kanserlerinin histolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilmiştir (27). DSÖ sınıflandırması 2017 yılında güncellenmiştir (28).

Tablo.1 Tiroid Kanserinin Sınıflandırılması

I. Primer Epitelyal Tümörler
A. Folliküler Hücrelerin Tümörleri
1. Benign: Folliküler adenom
2. Borderline folliküler tümörler
a. Belirsiz malignite potansiyeli olan folliküler tümör
b. Belirsiz malignite potansiyeli olan iyi diferansiye tümör
c. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv folliküler neoplazm (NIFTP)
3. Malign: Karsinom
a. Diferansiye: Papiller, folliküler, Hürthle hücreli, az diferansiye
b. Undiferansiye (Anaplastik)
B. C Hücreleri Tümörleri
1. Medüller karsinom
C. Folliküler ve C Hücrelerin Tümörleri
1. Mikst medüller-folliküler karsinomlar
II. Primer Epitelyal Olmayan Tümörler
A. Malign Lenfomalar
B. Sarkomlar
C. Diğerleri
III. İkincil Tümörler

Foliküler hücre kaynaklı lezyonlar vakaların %95'inden fazlasını oluştururken, geri kalanını büyük ölçüde C-hücresi farklılaşması gösteren tümörler oluşturmaktadır. Epitelyal olmayan tiroid tümörler esas olarak malign lenfomaları içermektedir. Gerçek sarkomlar ve malign hemanjiyoendotelyomalar oldukça nadirdir. Ayrıca tiroide hematojen yolla metastaz yapan malignitesi olan hastalar otopside nadir değildir.

DSÖ ve Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP) grupları tarafından geliştirilen tiroid tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına ek olarak, Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC) tiroid kanseri için bir evreleme sistemi üzerinde anlaşmışlardır (29–32).

AJCC-IUCC evreleme sisteminin temel amacı hastalığa özgü sağkalımı tahmin etmektir. TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) sınıflandırması, primer tümörün derecesine (T), bölgesel lenf nodu metastazlarının (N) ve uzak metastazların (M) varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Sınıflandırma, tedaviden önce elde edilen kanıtlara (çoğunlukla İİA sitolojisinden) dayanarak klinik (cTNM) veya intraoperatif olabilirken, cerrahi olarak patolojik verilerin mevcut olması durumunda ise patolojik (pTNM) olabilmektedir.

Tiroid kanseri için AJCC evreleme sisteminin en son (sekizinci) baskısı 2017'de yayınlanmış ve 1 Ocak 2018'de uygulanmıştır. Tablolar, evreleme sisteminin özelliklerini özetlemekte ve 2010 baskısından bu yana yapılan değişiklikleri vurgulamaktadır.

Tablo 2. Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi-TNM (Primer Tümör-T)

	TNM EVRENDİRMESİ	
KATEGORİ	2010 (AJCC 7. BASKI)	2017 (AJCC 8. BASKI)
PRİMER TÜMÖR (T)		
T0	Primer tümör ile ilgili bulgu yoktur	Primer tümör ile ilgili bulgu yoktur
T1	Tümör ≤2 cm, ekstratiroidal yayılım yok	Tümör ≤2 cm, ekstratiroidal yayılım yok
	T1a: ≤1 cm	T1a: ≤1 cm
	T1b: >1 cm, <2 cm	T1b: >1 cm, <2 cm
T2	Tümör >2 cm, ≤4 cm, ekstratiroidal yayılım yok	Tümör >2 cm, ≤4 cm, ekstratiroidal yayılım yok
T3	Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı veya herhangi bir boyutta minimal ekstratiroidal yayılımı olan tümör (Sternotiroid kas, peritiroidal yumuşak dokulara yayılım)	Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı veya herhangi bir boyutta ve gros ekstratiroidal yayılımı olan tümör (Sternotiroid kas, sternohyoid kas, tirohyoid kas, omohyoid kasa yayılım)
T4		
T4a	Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tümör ya da herhangi bir boyutta intratiroidal anaplastik tiroid kanseri	Herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına çıkarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu yapan tümör
T4b	Herhangi boyutta, prevertebral fasya invazyonu yapan ya da karotid arter veya mediastinal damarın etrafına sarılan tümör ya da extratiroidal yayılım yapan herhangi bir boyutta anaplastik tiroid kanseri	Herhangi boyutta, prevertebral fasya invazyonu yapan ya da karotid arter veya mediastinal damarın etrafına sarılan tümör

Tablo 3. Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi -TNM (Bölgesel Lenf Nodu-N)

BÖLGESEL LENF NODU (N)

KATEGORİ	2010	2017
N0	Metastatik lenf nodu tutulumu yok	Lokorejyonel lenf nodu metastazının kanıtı yokluğu
		N0a: 1 ya da daha fazla sitolojik ya da histolojik olarak onaylanmış benign lenf nodu
		N0b: Lokorejyonel lenf nodu metastazının klinik ya da radyolojik kanıtının olmaması
N1	Metastatik lenf nodu tutulumu var	Metastatik lenf nodu tutulumu var
N1a	Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian lenf nodlarında metastaz, unilateral ya da bilateral	Pretrakeal, paratrakeal ve prelarengeal/Delphian lenf nodlarında, üst mediastinal lenf nodlarında metastaz, unilateral ya da bilateral
N1b	Kontralateral boyun lenf nodları veya üst mediastinal lenf nodlarında metastaz, unilateral ya da bilateral	Kontralateral boyun lenf nodlarında metastaz, unilateral ya da bilateral

Tablo 4. Tiroid Kanserinin Evrelendirilmesi -TNM (Uzak Metastaz-M)

UZAK METASTAZ (M)

KATEGORİ	2010	2017
M0	Uzak metastaz yok	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var	Uzak metastaz var

Tablo 5. Papiller, Folliküler, Kötü Diferansiye Kanser İçin TNM Evrelemesi

PAPİLLER, FOLLİKÜLER, KÖTÜ DİFERANSİYE KANSER İÇİN TNM EVRELEMESİ		
<45 YAŞ VE <55 YAŞ İÇİN EVRELEME		
YAŞ	<45 YAŞ	<55 YAŞ
EVRE 1	Herhangi T, herhangi N, M0	Herhangi T, herhangi N, M0
EVRE 2	Herhangi T, herhangi N, M1	
EVRE 3	-	
EVRE 4	-	

≥ 45 YAŞ VE ≥ 55 YAŞ İÇİN EVRELEME		
YAŞ	≥ 45 YAŞ	≥ 55 YAŞ
EVRE 1	T1, N0, M0	T1-T2, N0, M0
EVRE 2	T2, N0, M0	T1-T2, N1a-N1b, M0 ya da T3, herhangi N, M0
EVRE 3	T3, N0, M0 ya da herhangi bir T1-T3, N1a, M0	T4a, herhangi N, M0
EVRE 4		
EVRE 4A	T1-T3, N1b, M0 ya da T4a, herhangi N, M0	T4b, herhangi N, M0
EVRE 4B	T4b, herhangi N, M0	Herhangi T, herhangi N, M1
EVRE 4C	Herhangi T, herhangi N, M1	

Tablo 6. Medüller Tiroid Kanseri İçin TNM Evrelemesi

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ İÇİN TNM EVRELEMESİ		
KATEGORİ	2010	2017
EVRE 1	T1, N0, M0	T1, N0, M0
EVRE 2	T2-T3, N0, M0	T2-T3, N0, M0
EVRE 3	T1-T3, N1a, M0	T1-T3, N1a, M0
EVRE 3A	T1-T3, N1b, M0 ya da T4a, herhangi bir N, M0	T1-T3, N1b, M0 ya da T4a, herhangi bir N, M0
EVRE 3B	T4b, herhangi bir N, M0	T4b, herhangi bir N, M0
EVRE 3C	Herhangi T, herhangi N, M1	Herhangi T, herhangi N, M1

Tablo 7. Anaplastik Tiroid Kanseri İçin TNM Evrelemesi

ANAPLASTİK TİROD KANSERİ İÇİN TNM EVRELEMESİ		
KATEGORİ	2010	2017
EVRE 4A	T4a, N0, M0	T1-T3a, N0, M0
EVRE 4B	T4b, herhangi bir N, M0	T1-T3a, N1, M0 ya da T3b-T4, herhangi bir N, M0
EVRE 4C	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.1.3.1 Papiller Tiroid Kanseri

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre; "papiller yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de olduğu, folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür" (27,33). En yaygın tiroid malignitesi olan papiller tiroid karsinomu, dünya çapında diferansiye folliküler hücrelerden türeyen tiroid kanserlerinin (FHTK) %50-%90'ını oluşturmaktadır (7,34). 2017 DSÖ sınıflandırmasına göre 15 PTK alt türü mevcuttur, ancak PTK'lerin büyük çoğunluğu aşağıdaki beş alt türden biri şeklinde görülmektedir: klasik varyant, folliküler varyant, diffüz sklerozan varyant, kapsüllü varyant ve tall cell varyantı (28).

Papiller tiroid mikrokarsinomları (PTM'ler) veya pT1a lezyonları DSÖ tarafından en büyük çapı 1 cm veya daha az olan PTK'ler olarak tanımlanmaktadır (35,36). Amerika Birleşik Devletleri'nde, klinik olarak teşhis edilmiş PTMK'lerin (1/100.000) bildirilen insidansı, daha büyük PTK'ler için bildirilen insidanstan (5/100.000) oldukça düşüktür (7,27).

Klasik PTK'ler sert kıvamlı, kapsülsüz veya kısmen kapsüllü tümörler olarak görünmektedir. PTK'ler kısmen nekrotik olabilir ve bazıları kistikdir. Nekroz varlığı ve yüksek mitotik oran, az diferansiye tiroid kanserine (PDTK) benzer agresif davranışlarla ilişkilidir (37,38). Tipik olarak PTK, tek bir epitelyal hücre tabakası ile kaplı fibrovasküler bir çekirdekten oluşan papiller yapıların baskınlığını göstermektedir, ancak papillalar genellikle karakteristik nükleer özelliklere sahip neoplastik foliküller ile karıştırılabilmektedir. PTK hücrelerinin çekirdekleri farklı bir görünüme sahiptir. Çekirdekler normal folliküler hücrelerden daha büyüktür ve üst üste biner; kahve çekirdekleri gibi parçalanabilirler, kromatin hipodensitir, sınırlar düzensizdir ve sıklıkla sitoplazmik invajinasyona karşılık gelen bir inklüzyon içermektedir. Psammoma cisimleri genellikle papillaların çekirdeğinde veya tümör stromasında bulunmaktadır.

Kapsüllü (enkapsüle) PTK varyantı terimi, kapsülün tümör infiltrasyonu belirtileri gösterip göstermediğine bakılmaksızın, fibröz bir kapsülle çevrili klasik bir PTK'yi tanımlamak için kullanılmaktadır. Kapsüllü (enkapsüle) folliküler varyant papiller tiroid kanseri (FVPTK), geniş vasküler invazyon yapmadığı sürece olumlu bir sonuçla ilişkilidir (27).

Neoplastik folliküllerin hücreleri tipik PTK'de görülen aynı nükleer özelliklere sahip olduğunda ve papillalar üzerindeki folliküler baskınlık tamamlandığında PTK'nin folliküler varyantı olarak adlandırılmaktadır (27).

PTK'nin diffüz sklerozan varyantı, tiroid loblarından birinin veya her ikisinin yaygın tutulumu, yaygın lenfatik permeasyon, belirgin fibrozis ve lenfoid infiltrasyonu ile karakterize edilmektedir.

PTK'nin tall cell varyantı, boyu eninden 2 ya da 3 kat daha uzun olan hücrelerle kaplı papillalarla karakterizedir (39). Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha siktir ve genellikle normal PTK'den daha agresif seyretmektedir.

PTK'nin diğer nadir varyantları, uzun hücrelerin belirgin nükleer tabakalaşmasının varlığı nedeniyle diğer PTK formlarından farklı olan kolumnar cell varyantını içermektedir.

PTK'nin hobnail varyantı yakın zamanda tanınan ve kötü prognostik bulguları olan bir varyanttır (39).

Tall cell ve kolumnar cell varyantları daha agresiftir, ancak diffüz sklerozan varyantın davranışıyla ilgili tartışma mevcuttur. Tümörün yayılımı tanıda genellikle önemlidir. Tümörler büyük, multifokal, kapsülsüz ve invazivdir. Tiroid kapsülü, lenf nodu metastazı ve akciğer metastazının ötesinde yayılım sıklıkla görülmektedir (40–42).

2.1.3.1.1. Papiller Tiroid Karsinomunun Moleküler Patogenezi

PTK'lerde en sık mutasyon geçiren gen proto-onkogen BRAF'tır. Bu değişiklik tüm PTK'lerin %40-%60'ında bulunmaktadır (43). Ancak öncelikli olarak klasik ve tall cell varyantlarında bulunmaktadır (43). BRAF V600E mutasyonu, tümör oluşumunda erken ortaya çıkar ve diferansiyasyon kaybına neden olmaktadır. Tümörün invazyonunu ve progresyonunu desteklemektedir (43).

PTK'lerde bulunan en yaygın ikinci mutasyonlar, RAS gen ailesini içermektedir (43).

Tüm PTK'lerin %5-%10'u, RET proto-onkogeninin genetik rekombinasyonu ile karakterize edilmektedir (43). Bu değişiklikler radyasyona maruziyet ile ilişkili (çevresel veya terapötik) PTK'lerin karakteristik özelliğidir (43).

2.1.3.1.2. Papiller Tiroid Karsinomunun Klinik Prezantasyonu

PTK'ler her ne kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de çoğu 30-50 yaş arasındaki hastalarda görülmektedir. Kadınlar %60-80 daha sık etkilenmektedir. Primer tümörlerin çoğu 1-3 cm'dir ve son yıllarda, tarama yoluyla küçük PTK'lerin saptanması nedeniyle tespit edilen küçük tümörlerin oranında artış saptanmıştır (34,44-47). PTK, tek bir lobda ortaya çıktığında sıklıkla multifokaldir ve vakaların %20-%80'inde bilateralidir. Komşu yumuşak dokularda ekstratiroidal invazyon, primer tanı anında yaklaşık %15 (%5-34) oranında bulunmaktadır (34,48). Eksize edilen boyun lenf nodlarının yaklaşık %35-%50'sinin histolojik tutulum kanıtı vardır ancak 17 yaş ve altındaki hastalarda %90'a kadar nodal tutulum görülebilmektedir (40,42,49,50). PTK'li hastaların sadece %1-%7'sinde tanı anında uzak metastaz vardır (34).

2.1.3.2. Folliküler Tiroid Karsinomu

DSÖ, folliküler tiroid kanserini (FTK), folliküler hücre diferansiyasyonu ve PTK'ye özgü nükleer özelliklerin yokluğu ile karakterize malign bir epitelyal tümör olarak tanımlamaktadır (28). Bu tümörler hematojen yolla uzak metastaz yapabilmektedirler. Papiller karsinomların tersine lenf yoluyla metastazları sık değildir. Tanıda olguların %5-20'sinde uzak metastaz saptanmaktadır, en yaygın metastaz bölgeleri; akciğer ve kemiktir (51,52). FTK, yaşlılarda ortaya çıkma eğilimindedir, ortalama tanı yaşı 50'nin üzerindedir. Prognoz, genç hastalarda, 45 yaşından büyük hastalara göre daha iyidir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat fazla görülmektedir.

FTK, kapsül, vasküler yapılar veya çevre tiroid dokusuna invaze olan, nispeten nadir görülen bir neoplazmdır. İlk epidemiyolojik araştırmalarda, FTK, diferansiye tiroid kanserlerinin %5-%50'sini oluşturmuştur ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha yaygın görülme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (53). Diyetle iyot takviyesi ile ilişkili olarak, değişen tanı kriterleri ve PTK insidansındaki artışlar, FTK tanılarının sıklığını azaltmıştır. 1980'den 2009'a kadar olan SEER programından elde edilen veriler, FTK'lerin görülme oranlarının (yılda 100.000 kadın başına 1.19, yılda 100.000

erkek başına 0.55) PTK'lerden (yılda 100.000 kadın başına 9.21, yılda 100.000 erkek başına 3.10) belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir (54).

FTK, invazivlik derecesi temelinde üç kategoriye ayrılır: Minimal invaziv veya kapsüllü, kapsüllü anjiyoinvaziv ve yaygın invaziv. Minimal invaziv FTK, büyüme paterni trabeküler, solid mikrofolliküler veya atipik adenoma benzeyen kapsüllü bir tümördür. Malignite tanısı, kapsüler invazyonun gösterilmesine bağlıdır (27,28). Minimal invaziv FTK'leri folliküler adenomlardan ayırt etmek için kapsamlı histolojik örnekleme gerekebilir ve ikisi arasında ayırım yapabilme yeteneği, bir patoloğdan diğerine göre önemli ölçüde değişmektedir (55). Bu tümörlerin malignite tanısı zor olabilir ve tanıda TPO, galektin 3 veya HMBE1 gibi belirteçlerle immünohistokimya yardımcı olabilmektedir (56).

Vasküler invazyonu olan minimal invaziv FTK, sadece kapsüler invazyonlu minimal invaziv FTK'lerden ayırt edilmelidir, çünkü vasküler invazyon nüks ve metastaz riskini arttırmaktadır.

2.1.3.2.1. Folliküler Tiroid Karsinomunun Moleküler Patogenezi

Onkogen aktivasyonu, özellikle RAS onkogeninin nokta mutasyonu, hem folliküler adenomlarda (~%20) hem de FTK'lerde (~%40) yaygındır ve onkogen aktivasyonu tümör oluşumunda bu mutasyonların rolünü desteklemektedir (43). Bu ortaklık, folliküler tiroid adenomu (FTA) ve FTK'nin etiyolojik olarak ilişkili olduğunu veya daha spesifik olarak, bazı durumlarda FTA'ların FTK'ye ilerleyebilen premalign neoplazmlar olduğunu düşündürmektedir (43).

2.1.3.2.2. Folliküler Tiroid Karsinomunun Klinik Prezantasyonu

FTK, yaşlı bireylerde ortaya çıkma eğilimindedir (53). FTK tanısındaki ortalama yaş (49 yaş), hem PTK (44 yaş) hem de folliküler varyant PTK'lerinkinden (46 yaş) biraz daha yüksektir (57). Hürtle hücreli karsinom (HHK) hastalarında ortalama yaş yaklaşık 60'tır. Çoğu tiroid malignitesinde olduğu gibi, folliküler tiroid karsinomu kadınlarda erkeklerden fazla görülmektedir (>2:1). FTK'li hastaların çoğunda arka planda nodüler tiroid hastalığı mevcuttur ve nadiren (%2-8) başvuruda

linik olarak belirgin lenfadenopati görülmektedir (53). Lenf nodu metastazlarının saptandığı durumda, folliküler varyant papiller karsinom, onkositik karsinom ve az diferansiye karsinomun alternatif olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (27).

Doğrudan ekstratiroidal yayılım, minimal invaziv FTK'de ortaya çıkmaz, ancak yaygın invaziv FTK'si olan nadir hastalarda yaygındır. Hastaların %15-%27'sinde başvuru anında uzak metastaz olabilmektedir (53). FTK'de en yaygın uzak metastazlar akciğer ve kemikte görülmektedir (53). En sık tutulan kemikler uzun kemikler (örn. femur), yassı kemikler (özellikle pelvis, sternum ve kranium) ve vertebralardır.

2.1.3.3. Hürthle Hücreli Karsinom

Bir FTK'deki hücrelerin %75'inden fazlası hürthle hücresi (onkositik) özellikleri gösterdiğinde, tümör Hürthle hücreli (onkositik) karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (43). Geçmişte Hürthle hücreli karsinom FTK'nin oksifilik bir varyantı olarak görülmekteyken, günümüzde DSÖ sınıflandırmasında ayrı bir grup olarak kabul edilmektedir (43). HHK'nın mutasyonel, transkripsiyonel profilleri, PTK ve FTK'ninkilerden farklı olup, bu da HHK'nın benzersiz bir tiroid malignitesi olduğunu göstermiştir. Hürthle hücre adenomunu yaygın invaziv HHK'den ayıran moleküler yollar, PIK3CA-Akt-mTOR'u ve Wnt/ β -katenin yollarını içermektedir. Son veriler, moleküler anormalliklerin folliküler kanserde bulunanlardan farklı olduğunu doğrulamıştır.

Folliküler tiroid kanserinin aksine, Hürthle hücreli karsinom servikal lenf düğümlerine yayılma eğilimindedir (58). Folliküler tiroid kanserinde metastatik lezyonlar sıklıkla radyoaktif iyot tutulumu gösterirken, Hürthle hücreli karsinomun metastatik odakları genellikle radyoaktif iyot tutulumu açısından refrakterdir.

2.1.3.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. MTK'ler, tiroid bezinin parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin tümördür. Diferansiye tiroid kanserleriyle karşılaştırıldığında, MTK,

kalıcı veya tekrarlayan hastalık, yeniden ameliyat gereksinimi ve mortalite açısından daha az olumlu sonuçlarla ilişkilidir. Histolojik değerlendirmede, MTK, perikapsüler bölge ve bölgesel lenf nodlarına ek olarak, intraglandüler lenfatikleri kolayca işgal eder ve bezin diğer kısımlarına yayılmaktadır. Ayrıca hematojen yolla akciğerlere, kemiklere ve karaciğere yayılım göstermektedir (43).

2.1.3.4.1. Medüller Tiroid Karsinomunun Histolojik Tanısı

MTK serttir ve genellikle kapsülsüzdür. Histopatolojik incelemede, yuvarlak, polihedral ve iç şeklindeki hücreler, solid ve trabekülerden endokrin veya glandüler benzeri yapılara kadar değişebilen çeşitli paternler oluşturmaktadır (27). Bezin diğer kısımlarında gros veya mikroskopik karsinom odakları bulunmaktadır ve vasküler invazyon yapabilmektedir. Her durumda tanı, tümör dokusunun kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) için pozitif immün boyaması ile doğrulanabilmektedir.

2.1.3.4.2. Medüller Tiroid Karsinomunun Klinik Prezantasyonu

MTK öncelikle tiroid bezinde sert bir nodül veya kitle ya da bölgesel lenf nodlarında büyüme şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bazen uzak bir bölgede metastatik bir lezyon bulunmaktadır. Boyun kitleleri sıklıkla ağrılıdır; bazen iki taraflıdır ve genellikle her lobun parafoliküler hücrelerin bulunduğu üst üçte ikilik kısmında lokalizedir.

Karsinom tipinin belirlenmesinin güç olması ve HHK'nın bazen MTK ile karıştırılabilmesinden dolayı bazı hastalarda sitolojik bulgular yanıltıcı olabilmektedir (43). Kalsitonin için pozitif immünohistokimyasal boyama, tanının doğrulanmasını sağlamaktadır. Bazal plazma kalsitonin düzeyleri hemen hemen tüm MTK hastalarında yükselir, ancak bu düzeyin tiroid nodülü olan tüm hastalarda ya da sadece şüpheli veya malign sitolojik bulguları olanlarda tetkik edilmesinin gerekliliği hala tartışmalıdır (43).

MTK tanısı kalsitonin ölçümleri veya İİAB ile koyulduğunda, hastalığın kalıtsal formu dışlanmadığı sürece hastalar hiperparatiroidizm ve feokromositoma

açısından değerlendirilmelidir. Bu teşhisler dışlanırsa, total tiroidektomi bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasıyla güvenli bir şekilde yapılabilmektedir (43).

Tümör hem sporadik hem de kalıtsal formlarda ortaya çıkmakta ve kalıtsal form MTK'lerin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır. Kalıtsal form, multiple endokrin neoplazi sendromu (MEN) tip 2A veya 2B'nin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Hemen hemen tüm kalıtsal vakalarda RET nokta mutasyonu bulunmaktadır. Tüm MTK hastalarında RET proto-onkogen testi yapılmalıdır. Tüm birinci derece aile bireylerinde mutasyon aranmalıdır. Kalıtsal form tipik olarak bilateraldir ve genellikle öncesinde premalign bir C hücresi hiperplazisi bulunmaktadır. Somatik RET mutasyonları sporadik MTK'lerin %40'ında bulunmaktadır. Kodon 918 mutasyonu en sık görülmekte olup daha agresif bir seyirle ilişkilidir (43).

Hipertansiyon veya hiperparatiroidizm ile ilişkili tiroid kanseri aile öyküsü olan hastalarda MEN2A sendromundan şüphelenilmelidir. MEN2 hastalarında, MTK ameliyatı yapılmadan önce feokromositoma için cerrahi yapılmalıdır. MEN hastalarının birinci derece akrabaları, mutant RET geninin varlığı için DNA testine tabi tutulmalıdır. Gen taşıyıcıları mutasyon olması nedeniyle profilaktik total tiroidektomiye tabi tutulmalıdır. MEN2B hastalarına yaşamın ilk yılında ve 634 RET mutasyonu (en sık görülen mutasyon) olanlara 5 yaşından önce profilaktik total tiroidektomi yapılmalıdır (43). Diğer mutasyonların taşıyıcıları için, normal yıllık bazal serum kalsitonin düzeyi, normal yıllık boyun ultrasonografisi, daha az agresif MTK aile öyküsü ve aile tercihi göz önüne alınarak profilaktik total tiroidektomi 5 yaşından sonraya ertelenebilmektedir.

Ultrasonda lokal lenf nodu metastazı olan veya preoperatif serum bazal kalsitonin > 500 pg/ mL olan hastalarda metastatik hastalığı değerlendirmek için ek görüntüleme gereklidir (59). Bu durumda, toraks tomografisi (BT), boyun BT, üç faz kontrastlı karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kemik sintigrafisi önerilmektedir (60).

2.1.3.5. Az Diferansiye Karsinom

Az diferansiye tiroid karsinomu nadirdir ve tüm tiroid kanserlerinin %5'inden daha azını temsil etmektedir. “Tiroidin diferansiye ve anaplastik karsinomları arasında orta düzeyde morfolojik ve biyolojik özelliklere sahip bir folliküler hücre kökenli tümör” olarak tanımlanmıştır (27). Ayrıca Turin kriterlerine göre papiller karsinomların geleneksel nükleer özelliklerinin olmaması ve solid, trabeküler, insular büyüme paterni göstermesi özellikleri arasındadır (61).

2.1.3.6. Undiferansiye (Anaplastik) Karsinom

Anaplastik karsinom, tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %1-%2'sini oluşturur, genellikle 60 yaşından sonra ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (1.3:1-1.5:1) (43). Bu karsinom malignite derecesi yüksek ve kapsülsüz olup, geniş ölçüde yayılım göstermektedir. Deri, kaslar, sinirler, kan damarları, larinks ve özofagus gibi komşu yapıların invazyonu yaygındır. Hastalık sırasında erken dönemde akciğer, karaciğer, kemik ve beyinde uzak metastazlar ortaya çıkmaktadır.

Histopatolojik incelemede lezyon, çok sayıda mitoz gösteren ve çeşitli paternlerde atipik hücrelerden oluşmaktadır. İğsi, pleomorfik, squamoid ve hatta rabdoid hücreler tariflenmiştir. Nekroz ve polimorfonükleer infiltrasyon alanları yaygındır (43).

TP53 geni mutasyonları birçok (%60-80) undiferansiye karsinomda bulunur ve tümörün progresyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (43). BRAF mutasyonu çoğunlukla papiller komponentli anaplastik tiroid karsinomunda bulunmaktadır.

Olağan klinik şikayet, tiroid bezinde var olan bir kitlenin hızlı ve sıklıkla ağrılı genişlemesidir. Tümör, komşu yapıları işgal ederek ses kısıklığına, inspiratuar stridor ve disfajiye neden olmaktadır. Muayenede kitle hassastır ve genellikle komşu yapılara fiksedir. Bölgesel lenf düğümlerinde büyüme ve uzak metastazlar olabilir. Anaplastik karsinomlarında iyot birikmez ve tipik olarak tiroglobulin üretilmez; tümör evrelemesi ve tedavi etkinliğinin kontrolü için en iyi araç olan pozitron emisyon tomografisinde (PET) genellikle yüksek FDG tutulumu bulunmaktadır (43).

2.1.4. Tedavi

2.1.4.1. Cerrahi

Primer tümörün cerrahi rezeksiyonu, tiroid kanserinde ilk tedavinin temelini oluşturmaktadır (43). Etkili ilk cerrahi, hastalığın tekrarlama riskini en aza indirmektedir. Hastalığa özgü sağkalımı arttırırken tümörün boyundaki önemli yapılara lokal olarak invazyonu ile ilişkili komplikasyonları önlemektedir. Ameliyat sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisini, doğru evreleme ve risk sınıflandırmasını kolaylaştırmaktadır. Mevcut tiroid kanseri kılavuzları, doğru seçilmiş hastalarda düşük yoğunluklu tedavi seçeneklerinin düşünülmesini desteklemektedir (43). Düşük yoğunluklu tedavi seçenekleri RAI tedavisine veya uzamış TSH baskılayıcı tedaviye ihtiyaç duymadan gözlem veya lobektomidir. Bununla birlikte, orta riskli veya yüksek riskli tiroid kanseri olan çoğu hasta için yüksek yoğunluklu tedavi seçeneklerinin bir kombinasyonunun hala önerildiğini vurgulamak önemlidir.

Total tiroidektominin, primer tümörleri 4 cm'den büyük diferansiye tiroid kanserleri, ekstratiroidal yayılım varlığı, klinik olarak belirgin hastalığı olan hastalar veya bilinen uzak metastazlar için tercih edilen tedavi seçeneği olduğu konusunda fikir birliği devam etmektedir (43). Benzer şekilde, lobektominin 1 cm'den küçük papiller tiroid kanserleri için ekstratiroidal yayılım veya klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı olmaksızın yeterli bir onkolojik prosedür olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır.

Primer tedavi amacına uygun olarak, klinik olarak belirgin metastatik servikal lenfadenopatinin kompartman odaklı rezeksiyonu rutin olarak önerilmektedir (43). Bu diseksiyon, santral kompartmanda (seviye VI/VII) ve/veya boyunun lateral kompartmanında (seviye II, III, IV ve V) tüm görünür metastatik lenf nodlarının çıkarılmasını içermektedir (43).

Medüller tiroid kanseri genellikle total tiroidektomi ve klinik olarak belirgin santral veya lateral boyun lenf nodlarının standart olarak rezeksiyonu şeklinde cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmektedir (43). Ameliyat öncesi kalsitonin ve boyun ultrasonu sonuçlarına bağlı olarak profilaktik santral veya lateral boyun diseksiyonu da önerilebilmektedir (43).

Anaplastik tiroid kanserinde lokal infiltratif hastalıktan ölüm ve olası boğulmayı önlemek için tedaviye hızla başlanmalıdır. Tedavi, boyunda mevcut olan tümör dokusunun cerrahi rezeksiyonu, eksternal radyoterapi ve kemoterapinin bir kombinasyonundan oluşmaktadır. İdeal olarak, anaplastik karsinomlu hastalar total tiroidektomi ve terapötik lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilmelidir, ancak bu tümörler genellikle etkili cerrahi rezeksiyona nadiren uygun olan lokal invaziv hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır (43). Rezeke edilemeyen hastalık durumunda, yüksek yoğunluklu terapiler isteyen hastalar genellikle sistemik tedavi ve eksternal radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir.

2.1.4.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Postoperatif ^{131}I tedavisi üç nedenden dolayı verilmektedir (43). İlk olarak, tiroid rezidülerini yok ederken kalıcı veya tekrarlayan hastalığın tespiti için kullanılan serum tiroglobulin ölçümlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmaktadır. İkincisi, ^{131}I tedavisi okült veya bilinen mikroskobik karsinomu yok edebilmektedir. Böylece uzun süreli nüks oranını potansiyel olarak azaltabilmektedir. Üçüncüsü, ^{131}I tedavisi, kalıcı karsinomu tespit etmek için hassas bir araç olan postablatif ^{131}I total vücut taraması (TBS) yapılmasını mümkün kılmaktadır. 2009 Amerika Tiroid Cemiyeti (ATA) kılavuzlarındaki tiroid kanseri rekürrens riskinin (düşük, orta veya yüksek) sınıflandırılması, lenf nodu tutulumu ve patolojik özellikleri dikkate alınarak 2015 kılavuzlarında yeniden tanımlanmıştır (43). Düşük riskli tiroid kanserinde, ameliyat sonrası uzun süreli prognoz iyi olduğundan ^{131}I ablasyon rutin olarak önerilmemektedir (43). Ancak maalesef bazı ülkelerde düşük riskli hastalara rutin olarak hala radyoaktif iyot tedavisi verilmektedir. Çünkü bu tedavi hem nüksü hem de ölüm oranlarını azaltabilmektedir. Ayrıca, ameliyat tamamlanmadığında veya ameliyat başarısından şüphe duyulduğunda radyoaktif iyot postoperatif olarak uygulanmaktadır (43).

Yüksek riskli hastalarda, hem normal tiroid rezidülerini azaltmak hem de rezidü neoplastik dokuyu ısınlamak amacıyla daha yüksek aktivite ($\geq 100 \text{ mCi}$) uygulanmaktadır. Yüksek aktiviteler yaşlı hastalara dikkatle uygulanmalıdır (43). I

ablasyon tedavisinin anaplastik tiroid kanseri, MTK veya tiroid lenfoması hastalarının tedavisinde rolü yoktur.

2.1.4.3. Eksternal Radyoterapi

Boyuna ve mediastene radyoterapi, tam cerrahi eksizyonun imkansız olduğu, kritik boyun yapılarına invazyonu olan ve tümör dokusunun ¹³¹I tutmadığı yaygın ve agresif patolojik alt tiplerde, yaşlı hastalarda (>55 yaş) endikedir (43).

2.1.4.4. TSH Supresyon Tedavisi

Tiroid tümör hücrelerinin büyümesi TSH tarafından kontrol edilir ve TSH sekresyonunun levotiroksin ile inhibisyonunun nüks ve sağkalım oranlarını iyileştirdiği düşünülmektedir (43). Bu nedenle, tiroid cerrahisi ve diğer tedavilerin kapsamı ne olursa olsun, FHTK'li tüm hastalara levotiroksin tedavisi verilmelidir. İlk etkili doz yetişkinlerde yaklaşık 1.6-2 µg / kg vücut ağırlığıdır, ancak çocuklar daha yüksek bir doza ve yaşlı hastalara daha düşük bir doza ihtiyaç duymaktadır. Tedavinin yeterliliği, başlangıçtan yaklaşık 3 ay sonra serum TSH ölçülerek izlenmektedir. İlk hedef, yüksek riskli tiroid kanseri hastaları için yaklaşık 0.1 mU/L'nin altında bir serum TSH konsantrasyonu ve düşük riskli hastalar için TSH'nin normalin alt sınırında (0.1-1.5 mU/L) veya normalin biraz altında kalmasıdır.

2.1.4.5. Tiroid Kanseri Uzak Metastaz Tedavisi

Diferansiye karsinomlu hastaların (PTK, FTK ve HHK) sadece %9'unda uzak metastaz gelişmektedir (43). FHTK'de uzak metastaz gelişimi genel olarak kötü prognozu öngörmüştür. Akciğer metastazları, PTK'li genç hastalarda daha sıktır ve akciğer neredeyse her zaman çocuklarda uzak yayılımın tek bölgesidir. Kemik metastazları yaşlı hastalarda ve FTK'li hastalarda daha yaygındır. Daha az yaygın olan diğer yerler beyin, karaciğer ve cilttir (43).

Kemik metastazı olan hastaların %80'inden fazlasında ağrı, ödem veya kırık meydana gelmektedir. Bunlar kötü bir prognostik göstergedir (43). Akciğer tutulumu

paterni makronodülerden yaygın infiltrasyona kadar değişebilmektedir. Bu tutulumlar genellikle ^{131}I TBS ile teşhis edilir ve spiral BT ile doğrulanabilir; PTK'li hastalarda, özellikle çocuklarda, genişlemiş mediastinal lenf düğümleri sıklıkla görülmektedir. Kemik metastazları osteolitikdir ve BT taraması, MRI veya 18 FDG-PET ile daha iyi görselleştirilmektedir. 18 FDG-PET taraması bu hastalarda hastalığın kapsamını belirlemek ve prognostik değerlendirme için yararlıdır (43).

Kemik metastazlarının fokal tedavisi cerrahi, eksternal radyoterapi tedavisi veya termal ablasyon tedavisini (radyofrekans ablasyon veya kriyoablasyon) içermektedir (62). Beyin metastazı olan hastalarda cerrahi ve stereotaksik radyasyon tedavisi endike olabilir. Akciğer metastazı durumunda termal ablasyon veya stereotaksik radyasyon tedavisi kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada 1 Ocak 2013-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojik olarak tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı almış 1909 (1490 kadın, 419 erkek) olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (**19.07.2019-2019/204**). Çalışmaya dahil edilirken olguların total tiroidektomi operasyonu geçirmiş olması ve yaşının 18'den büyük olması şartı arandı. Yaşı 18'in altında olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların tanıları Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalından elde edilen histopatolojik veriler ve hasta dosyaları incelenerek tanımlandı.

Çalışmaya alınan bireyler patolojik tanılarına göre gruplandırıldı. Birinci grupta 862 adet tiroid kanseri tanısı almış birey, ikinci grupta 1047 adet nodüler guatr tanısı almış birey mevcuttu.

Tiroid kanserleri papiller karsinom, folliküler karsinom, medüller karsinom, Hürthle hücreli karsinom, anaplastik karsinom olmak üzere göre 5 alt grupta incelendi.

839 adet PTK, 3 adet FTK, 10 adet MTK, 3 adet ATK, 6 adet HHK tanısı saptandı.

Tiroid papiller karsinomu folliküler, klasik, onkositik, sklerozan, mikst tip ve diğerleri şeklinde gruplandırıldı. İki alt tipi içerenler mikst tip olarak değerlendirildi. Trabeküler, warthin benzeri, solid, okült sklerotik ve tall cell varyantların hepsi diğerleri olarak gruplandırıldı.

Hastanemiz elektronik arşivinden, olguların yaşı, cinsiyeti, tiroidektomi materyal patolojisi bilgileri, tiroid ilaç kullanımı, ameliyat yılı ve preoperatif TSH başta olmak üzere sT4, sT3 ve Anti TG, Anti-TPO biyokimyasal parametreleri kayıt altına alındı. Bu parametreler ile tiroid kanseri olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldı.

TSH, sT3 ve sT4 Beckman Coulter Unicel DXI-800 ve Roche Cobas e 411 cihazında kemiluminesans ve elektrokemiluminesans immünoassay yöntemleriyle

çalışılmıştır. Anti TG, Anti-TPO testleri Beckman Coulter Unicel DXI-800 cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışılmıştır.

TSH için 2013-2018 yılları arasında kullanılan referans değerleri 0.41-6.8 mIU/L, 0.27-4.2 mIU/L ve 0.34-5.6 mIU/L idi. TSH değerleri referans değerleri göz önüne alınarak düşük, normal ve yüksek şeklinde gruplandırıldı.

sT3 için 2013-2018 yılları arasında kullanılan referans değerleri 2.97 – 4.46 ng/L, 2-4.4 ng/L, 2.5-3.9 ng/L idi. sT3 referans değerleri göz önüne alınarak düşük, normal ve yüksek şeklinde gruplandırıldı.

sT4 için 2013-2018 yılları arasında kullanılan referans değerleri 0.57-1.24 ng/dl, 0.61-1.12 ng/dl, 0.93-1.7 ng/dl idi. sT4 referans değerleri göz önüne alınarak düşük, normal ve yüksek şeklinde gruplandırıldı.

Anti-Tg 2013-2018 yılları arasında kullanılan normal referans aralığı <40 ve 0-4 IU/ml şeklinde idi. Referans aralığından yüksek olan değerler pozitif, diğerleri negatif olarak kabul edildi.

Anti-TPO 2013-2018 yılları arasında kullanılan normal referans aralığı <36 ve 0-9 IU/ml şeklinde idi. Referans aralığından yüksek olan değerler pozitif, diğerleri negatif olarak kabul edildi.

Tablo 8. Referans Değerleri

TSH (μIU/ml)	0.41 – 6.80	0.27-4.2	0.34-5.6
sT3 (ng/L)	2.97 – 4.46	2-4.4	2.5-3.9
sT4 (ng/dl)	0.57 – 1.24	0.61-1.12	0.93-1.7
Anti-Tg (IU/ml)	<40	0-4	
Anti-TPO (IU/ml)	0-9	<34	

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

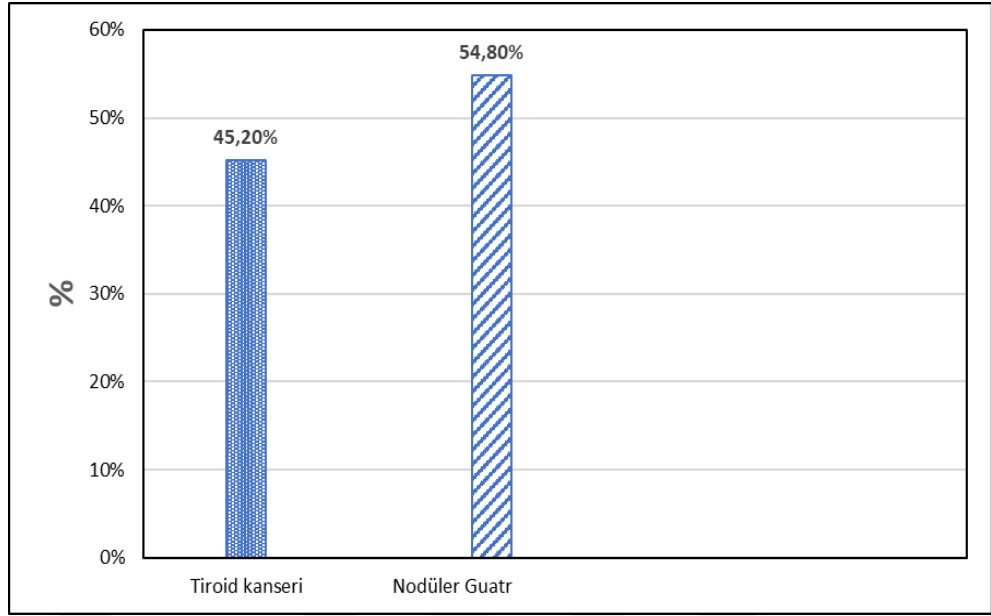
Çalışmada 1 Ocak 2013-31 Aralık 2018 yılları arasında total tiroidektomi operasyonu geçirmiş ve patolojik olarak tiroid kanseri ve nodüler guatr tanısı almış 1909 olgu saptandı. 862 adet tiroid kanseri tanısı almış hasta, 1047 adet nodüler guatr tanısına sahip olan hasta mevcuttu. (Şekil 1) Bu olguların 1490'ı (%78.1) kadın, 419'u (%21.9) erkek idi.

Tiroidektomi olan hastaların 7'si 18-19 yaş, 94'ü 20-30 yaş, 514'ü 31-45 yaş, 588'i 46-55 yaş, 475'i 56-65 yaş aralığında ve 231'i 65 yaşından büyük olarak tespit edildi.

1909 olgunun 862'sinde (%45.2) tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Ancak bu hastalardan 861 tanesinin tiroid kanseri alt tip patolojisi bilgisine ulaşıldı. (Tablo.9)

Tablo 9. Tiroidektomi Olan Hastaların Karakteristik Özellikleri

ÖZELLİKLER	TİROİDEKTOMİ OLAN HASTALAR(N=1909)
Cinsiyet dağılımı	
Kadın cinsiyet	1490 (%78.1)
Erkek cinsiyet	419 (%21.9)
Yaş gruplarına göre dağılım	
18-19 yaş	7 (%0.4)
20-30 yaş	94 (%4.9)
31-45 yaş	514 (%26.9)
46-55 yaş	588 (%30.8)
56-65 yaş	475 (%24.9)
>65 yaş	231 (%12.1)
Patolojik tanısına göre dağılım	
Tiroid kanseri yokluğu (nodüler guatr)	1047 (%54.8)
Tiroid kanseri varlığı	862 (%45.2)

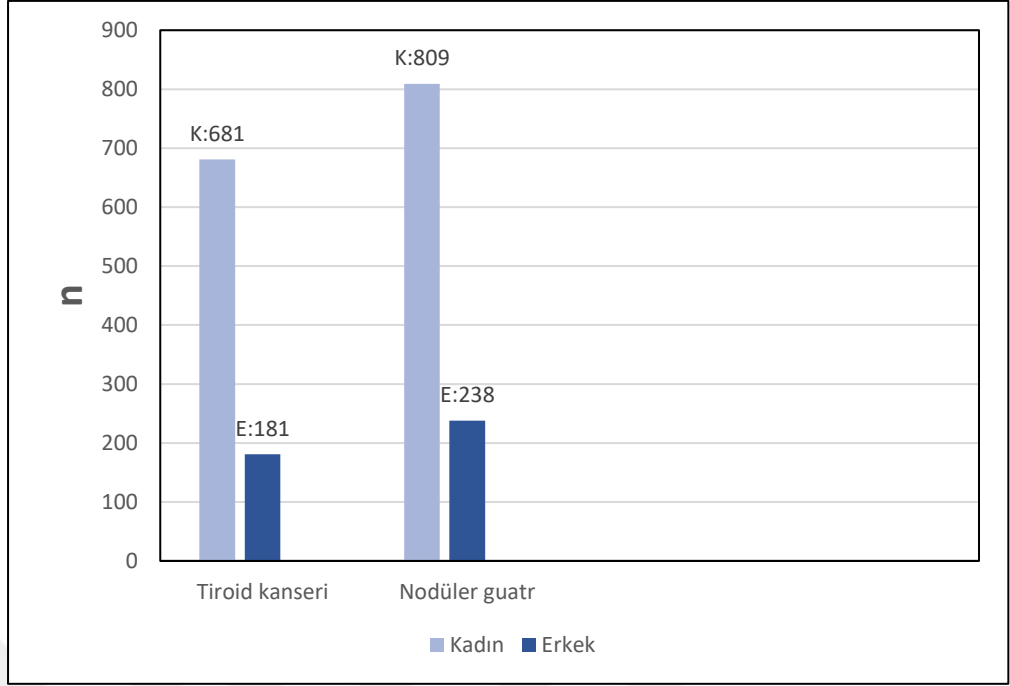


Şekil 1. Tiroidektomi Operasyonu Olan Olguların Tanılara Göre Dağılımı

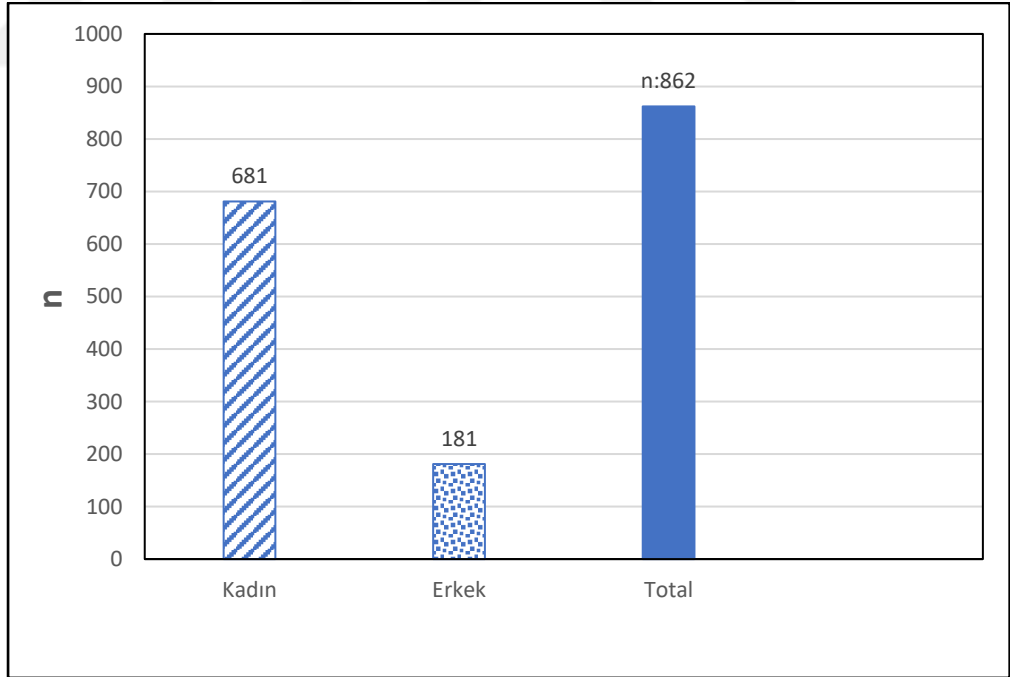
Tiroid kanseri tanısı olan hastaların 681'i kadın, 181'i erkek cinsiyette hastalardan oluşmaktaydı. Tiroid kanseri olan hastaların %79'u kadın, %21'i erkek idi. Tiroid kanseri tanılı olan ve olmayan olgularda, kadın ve erkek cinsiyet dağılımı karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,362$) (Tablo.10)

Tablo 10. Tiroid Kanseri Tanısı Alan ve Almayan Olgularda Cinsiyete Göre Dağılım

		Cinsiyet		Total	p=0,362
		Kadın	Erkek	n/%	
Tiroid Kanseri	Yok	809 (%77.3)	238 (%22.7)	1047 (%100)	
	Var	681 (%79)	181 (%21)	862 (%100)	



Şekil 2. Tiroidektomi Olan Hastalarda Tanı Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı



Şekil 3. Tiroid Kanseri Tanısı Olan Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tiroid kanseri tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında hastaların 4'ü 18-19 yaş, 51'i 20-30 yaş, 250'si 31-45 yaş, 255'i 46-55 yaş, 212'si 56-65 yaş aralığında ve 90'ı 65 yaşından büyük olarak tespit edildi. (Tablo.11)

Tablo 11. Tiroid Kanseri Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

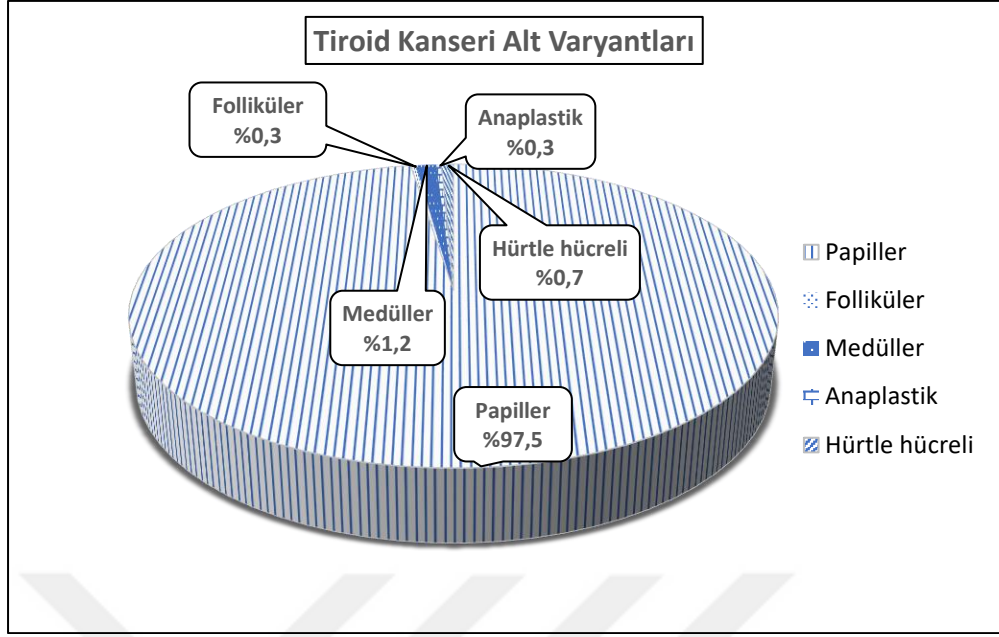
ÖZELLİKLER	TİROİD KANSERİ TANILI HASTALAR (N:862)
Yaş gruplarına göre dağılım	
18-19 yaş	4 (%0.5)
20-30 yaş	51 (%6)
31-45 yaş	250 (%29)
46-55 yaş	255 (%29.6)
56-65 yaş	212 (%24.5)
>65 yaş	90 (%10.4)
Total	862

Histopatolojik olarak tiroid kanser tanısı almış olgular 5 tanı grubuna ayrıldı. Tiroid kanseri tanısı alan 862 hastanın 861'inin alt varyant patoloji bilgisi mevcuttu. 1) 839 PTK, 2) 3 FTK, 3) 10 MTK, 4) 3 ATK, 5) 6 HHK grubundan oluşmaktaydı.

Tiroid kanseri tanısı alan olguların %97.5 PTK, %0.3 FTK, %1.2 MTK, %0.3 ATK, %0.7 HHK tiroid kanser grubunda idi. (Tablo.12)

Tablo 12. Tiroid Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı

Tiroid Kanseri Alt Varyantları	n	%
Papiller kanser	839	97.5
Foliküler kanser	3	0.3
Medüller kanser	10	1.2
Anaplastik kanser	3	0.3
Hürtle hücreli kanser	6	0.7
Toplam	861	100

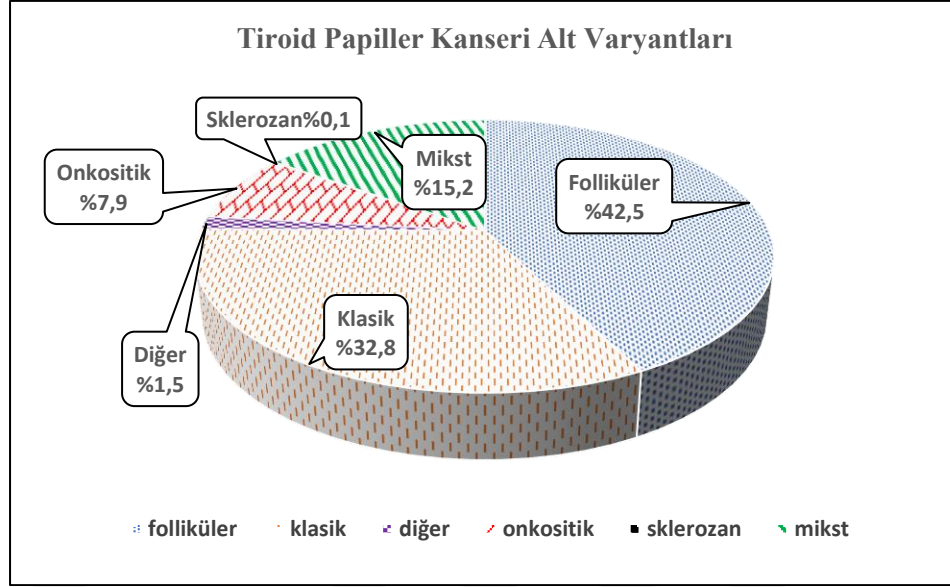


Şekil 4. Tiroid Kanseri Alt Varyantları Yüzdelik Dağılımı

Tiroid papiller karsinomu folliküler, klasik, onkositik, sklerozan, mikst tip ve diğerleri şeklinde 6 tanı grubuna ayrıldı. 839 hastanın 731'inin alt tip patoloji bilgisine ulaşıldı. Olguların 310'u folliküler (%42.5), 240'ı klasik (%32.8), 11'i diğer (%1.5), 58'i onkositik (%7.9), 1'i sklerozan (%0.1), 111'i mikst tip (%15.2) patolojisine sahipti. (Tablo.13)

Tablo 13. Tiroid Papiller Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı

Tiroid Papiller Kanseri Alt Varyant	n	%
Folliküler varyant	310	42.5
Klasik varyant	240	32.8
Onkositik varyant	58	7.9
Sklerozan varyant	1	0.1
Mikst	111	15.2
Diğer	11	1.5
Toplam	731	100



Şekil 5. Tiroid Papiller Kanseri Alt Varyantlarının Dağılımı

Tiroidektomi olan olgular yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤ 45 ve >45 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların 615'i 45 yaş ve altı, 1294'ü 45 yaş üzeri saptandı. Tiroid kanser tanılı 862 olgunun 305'i ≤ 45 yaş, 557'si >45 yaş olarak tespit edildi. Tiroid kanseri tanılı hastalarda >45 yaş hasta grubundaki olgu sayısı tiroid kanseri tanılı olmayan hastalardan daha fazlaydı. (%64.6/%35.4). Tiroid kanseri tanılı olan ve olmayan olguların ≤ 45 yaş ve >45 yaş gruplarına göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,007$) (Tablo.14)

Tablo 14. Tiroidektomi Olan Olguların ≤ 45 Yaş ve >45 Yaş Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Tiroid Kanseri	Yaş		Total	p=0,007
	45 yaş ve altı	45 yaş üstü	n/%	
Yok	310 (%29.6)	737 (%70.4)	1047 (%100)	
Var	305 (%35.4)	557 (%64.6)	862 (%100)	

Tiroid kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde, tiroid papiller kanseri tanılı 839 hastanın 669'u kadın (%79.7), 170'i erkek cinsiyette (%20.3) tespit edildi. Tiroid papiller kanseri tanılı hastalarda kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre sayıca üstündü.

681 kadın olgunun 680 tanesinin tiroid kanseri alt tip patoloji bilgisine ulaşıldı. 680 kadın olgunun 669'u papiller tiroid kanseri tip (%98.5), 5'i medüller tiroid kanseri (%0.7), 1'i anaplastik tiroid kanseri (%0.1), 1'i folliküler tiroid kanseri (%0.1), 4'ü hürtle hücreli tiroid kanseri (%0.6) olarak saptandı.

181 erkek olgunun 170'i papiller tiroid kanseri tip (%93.9), 5'i medüller tiroid kanseri (%2.8), 2'si anaplastik tiroid kanseri (%1.1), 1'i folliküler tiroid kanseri (%1.1), 2'si hürtle hücreli tiroid kanseri (%1.1) olarak saptandı. Ancak tiroid kanseri alt varyant gruplarındaki olgu sayıları yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. (Tablo.15)

Tablo 15. Cinsiyete Göre Tiroid Kanseri Alt Tipleri Sayı ve Yüzdeleri

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Tiroid kanseri alt tipleri	Papiller	669 (%79.7)	170 (%20.3)	839 (%100)
	Medüller	5 (%50)	5 (%50)	10 (%100)
	Anaplastik	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3 (%100)
	Folliküler	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3 (%100)
	Hürtle hücreli	4 (%66.7)	2 (%33.3)	6 (%100)

1909 olgunun 839'u tiroid papiller kanseri tanılıydı. Ancak tiroid papiller kanseri tanılı hastaların 731'inin patoloji raporunda tiroid papiller kanseri alt tip patoloji bilgisi mevcuttu. Tiroid papiller kanseri alt tiplerinden folliküler varyant olgularının 242'si kadın, 68'i erkek cinsiyetteydi. Klasik varyant olgularının ise 186'sı kadın, 54'ü erkek cinsiyetteydi.

Olgular cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde her iki cinsiyette en fazla tiroid papiller kanseri folliküler varyant saptandı. (Tablo 16)

Tiroid papiller kanseri alt varyantlarının hepsinde kadın cinsiyet olgu sayısı fazla saptandı. Ancak tiroid papiller kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 16. Cinsiyete Göre Tiroid Papiller Kanseri Varyantları Sayı ve Yüzdeleri

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
Tiroid Papiller Kanseri Alt Tipleri	Folliküler	242 (%78.1)	68 (%21.9)	310 (%100)
	Klasik	186 (%77.5)	54 (%22.5)	240 (%100)
	Diğer	8 (%72.7)	3 (%27.3)	11 (%100)
	Onkositik	50 (%86.2)	8 (%13.8)	58 (%100)
	Sklerozan	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)
	Mikst	94 (%84.7)	17 (%15.3)	111 (%100)

1909 hasta retrospektif incelendiğinde tamamının preoperatif TSH tetkiki mevcuttu. Preoperatif TSH hastaların 327'sinde (%17.1) referans aralığına göre düşük, 1541'sinde (%80.8) referans aralığına göre normal ve 41'inde (%2.1) referans aralığına göre yüksek olarak tespit edildi. (Tablo.17)

Tablo 17. Tiroidektomi Olan Hastalarda TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı

	Referans aralığına göre düşük	Referans aralığına göre normal	Referans aralığına göre yüksek	Total
TSH	327 (%17.1)	1541 (%80.8)	41 (%2.1)	1909 (%100)

Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 113'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 214'ünde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre normal olanların 723'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 818'inde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olan 41 hastanın 26'sında tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olan hastalarda tiroid kanseri tanısı olanlar, olmayanlara göre daha fazlaydı. (Tablo.18)

Tablo 18. Tiroid Kanseri Olan ve Olmayanlarda (Nodüler Guatr) Preoperatif TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı

TSH (referans aralığına göre)	Tiroid Kanseri Varlığı		Total
	Yok	Var	n/%
Düşük	214 (%65.4)	113 (%34.6)	327 (%100)
Normal	818 (%53.1)	723 (%46.9)	1541 (%100)
Yüksek	15 (%36.6)	26 (%63.4)	41 (%100)
Total	1047	862	1909 (%100)

Tiroid kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde, Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 111'i papiller tip (%98.2), 1'i medüller (%0.9), 1'i folliküler (%0.9) olarak saptandı. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre normal olanların 704'ü papiller tip (%97.5), 9'u medüller tip (%1.2), 2'si anaplastik tip (%0.3), 2'si folliküler tip (%0.3), 5'i hürtle hücreli tip (%0.7) olarak saptandı. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 24'ü papiller tip (%92.4), 1'i anaplastik tip (%3.8), 1'i hürtle hücreli tip (%3.8) olarak saptandı. Preoperatif TSH referans aralığına göre gruplandırıldığında 3 grupta da tiroid papiller kanseri tanılı hasta sayısı ve yüzdesi diğer tiroid kanseri alt tiplerine göre fazlaydı. Ancak tiroid kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. (Tablo.19)

Tablo 19. TSH Referans Değerlerine Göre Tiroid Kanseri Alt Tipleri Sayı ve Yüzdeleri

		Tiroid Kanseri Alt Tipleri					Total
		Papiller	Medüller	Anaplastik	Foliküler	Hürtle hücreli	
TSH	Düşük	111 (%98.2)	1 (%0.9)	0 (%0.0)	1 (%0.9)	0 (%0.0)	113 (%100)
	Normal	704 (%97.5)	9 (%1.2)	2 (%0.3)	2 (%0.3)	5 (%0.7)	722 (%100)
	Yüksek	24 (%92.4)	0 (%0.0)	1 (%3.8)	0 (%0.0)	1 (%3.8)	26 (%100)

Tiroid papiller kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde, Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 47'si folliküler tip (%51.6), 26'sı klasik tip (%28.6), 8'i onkositik tip (%8.8), 10'u mikst tip (%11) olarak saptandı. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre normal olanların 252'si folliküler tip (%40.7), 208'i klasik tip (%33.6), 49'u onkositik tip (%7.9), 98'i mikst tip (%15.8), 11'i diğer tipler (%1.8), 1'i sklerozan tip (%0.2) olarak saptandı. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 11'i folliküler tip (%52.3), 6'sı klasik tip (%28.6), 1'i onkositik tip (%4.8), 3'ü mikst tip (%14.3) olarak saptandı. Preoperatif TSH değerinin referans aralığına göre gruplandırıldığında, her üç grupta da tiroid papiller kanserinin alt tiplerinden en fazla hasta sayısına ve yüzdesine sahip olan alt tip folliküler tip idi. Ancak tiroid kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. (Tablo.20)

Tablo 20. TSH Referans Değerlerine Göre Tiroid Papiller Kanseri Varyantları Sayı ve Yüzdeleri

		Tiroid Papiller Kanseri Varyantları						Total
		Folikü- ler	Klasik	Diğer	Onkosi- tik	Sklero- zan	Mikst	
TSH	Düşük	47 (%51.6)	26 (%28.6)	0 %0.0	8 (%8.8)	0 (%0.0)	10 (%11.0)	91 (%100)
	Normal	252 (%40.7)	208 (%33.6)	11 (%1.8)	49 (%7.9)	1 (%0.2)	98 (%15.8)	619 (%100)
	Yüksek	11 (%52.3)	6 (%28.6)	0 (%0.0)	1 (%4.8)	0 (%0.0)	3 (%14.3)	21 (%100)

Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 113'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 214'ünde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre normal olanların 723'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 818'inde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 26'sında tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 15'inde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan grupta tiroid kanseri tanılı hasta sayısı, tiroid kanseri tanılı olmayan hasta sayısından daha fazlaydı.

Preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan olguların %36.6'sını tiroid kanseri tanılı olmayan olgular, %63.4'ünü tiroid kanseri tanılı olgular oluşturmaktaydı. Çalışmamızda preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan gruptakilerin sayısı tiroid kanseri tanısı ve nodüler guatr tanısı olan hastalarda karşılaştırıldığında, tiroid kanseri tanılı hastalarda, nodüler guatr tanısı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. (p=0,000)

Tablo 21. Tiroid Kanseri Olan ve Olmayanlarda TSH Değerinin Referans Aralığına Göre Dağılımı

TSH (referans aralığına göre)	Tiroid Kanseri Varlığı		Total	p=0,000
	Yok	Var	n/%	
Düşük	214 (%65.4)	113 (%34.6)	327 (%100)	
Normal	818 (%53.1)	723 (%46.9)	1541(%100)	
Yüksek	15 (%36.6)	26 (%63.4)	41(%100)	

1909 olgunun 276'sında tiroidektomi operasyonu öncesi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Ancak ilaç (propiltiourasil, metimazol, levotiroksin) kullanım tarihi ve süresi bilgisine 276 olgunun tamamında ulaşamadı. (Tablo.22)

Tablo 22. Tiroidektomi Öncesi İlaç (propiltiourasil, metimazol, levotiroksin) Kullanım Öyküsü

İlaç kullanım öyküsü	n	%
Yok	1633	%85.5
Var	276	%14.5
Total	1909	%100

LT4 tedavisi kullanım öyküsü olan hastalarda operasyon sonrası tiroid kanseri tanısı alanlar, nodüler guatr tanısı alan hastalara göre daha fazla sayıda tespit edildi. Tiroid kanseri tanılı olanların sayısı 54 (%56.2), tiroid kanseri tanılı olmayanların sayısı 42 (%43.8) idi. İlaç kullanım öyküsünün, tiroid kanseri tanılı olan ve olmayanlardaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,000) (Tablo.23)

Tablo 23. Kullanılan İlaç Türü ve Sayısının Tiroid Kanser Tanılı Olan ve Olmayan Olgulardaki Dağılımı

Kullanılan ilacın adı	Tiroid Kanser Varlığı		p=0,000
	Yok	Var	
Propiltiourasil	51 (%72.9)	19 (%27.1)	
Metimazol	68 (%62.4)	41 (%37.6)	
LT4 (levotiroksin sodyum)	42 (%43.8)	54 (%56.2)	

Olguların 1165'inde Anti-Tg tetkiki mevcuttu. Bu tetkiklerden 476'sı preoperatif, 689'u postoperatif çalışılmıştı. Preoperatif Anti-Tg tetkik edilen 476 hastanın 392'sinde Anti-Tg negatif, 84 hastada Anti-Tg pozitif. Postoperatif Anti-Tg tetkik edilen 689 hastanın 588'inde Anti-Tg negatif, 101 hastada Anti-Tg pozitif. Preoperatif Anti-Tg tetkiki negatif olanlar %82.4, pozitif olanlar %17.6 idi. Preoperatif tetkik edilen Anti-Tg'nin çoğu negatifti. Preoperatif ve postoperatif tetkik edilen Anti-Tg ile Anti-Tg sonucunun negatiflik ve pozitifliğinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,170)

Tablo 24. Preoperatif ve Postoperatif Anti-Tg Tetkiki ile Anti-Tg'nin Negatiflik ve Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Anti Tg		Total	p=0,170
	Negatif(n:980)	Pozitif (n:185)	n/%	
Preoperatif	392 (%82.4)	84 (%17.6)	476 (%100)	
Postoperatif	588 (%85.3)	101 (%14.7)	689 (%100)	

Olguların 674'ünde Anti-TPO tetkiki mevcuttu. Bu tetkiklerden 607'si preoperatif, 167'si postoperatif çalışılmıştı. Preoperatif Anti-TPO tetkik edilen 607 hastanın 405'inde Anti-TPO negatif, 102 hastada Anti-TPO pozitif. Postoperatif Anti-TPO 167 hastanın 145'inde Anti-TPO negatif, 22 hastada Anti-TPO pozitif. Preoperatif Anti-TPO tetkiki negatif olanlar %79.9, pozitif olanlar %20.1 idi. Preoperatif ve postoperatif tetkik edilen Anti-TPO ile Anti-TPO sonucunun negatiflik ve pozitifliğinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,045)

Tablo 25. Preoperatif ve Postoperatif Anti-TPO Tetkiki ile Anti-TPO'nun Negatiflik ve Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Anti-TPO		Total	p=0,045
	Negatif (n:550)	Pozitif (n:124)	n/%	
Preoperatif	405 (%79.9)	102 (%20.1)	607 (%100)	
Postoperatif	145 (%86.8)	22 (%13.2)	167 (%100)	

1909 hastanın 1165 tanesinde Anti-Tg parametresi çalışılmıştı. Anti-Tg parametresi hastaların 980'inde negatif, 185'inde pozitif olarak tespit edildi. Anti-Tg 1165 hastanın 476'sında preoperatif, 689'unda postoperatif tetkik edilmişti.

Preoperatif Anti-Tg değerinin negatif olduğu hastaların 212'si tiroid kanseri tanılı değildi. Hastaların 180'inde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-Tg negatif olanlarda tiroid kanseri tanılı olmayan hasta sayısı, tiroid kanseri tanılı hasta sayısına daha fazlaydı. Preoperatif Anti-Tg değerinin pozitif olduğu hastaların ise 33'ünde tiroid kanseri tanısı yoktu. 51'inde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar, tiroid kanseri tanılı olmayanlara göre daha fazlaydı. Preoperatif Anti-Tg'nin negatiflik ve pozitifliğinin tiroid kanseri tanılı olan ve olmayan hastalardaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,014)

Tablo 26. Preoperatif Anti-Tg Tetkiki ile Tiroid Kanseri Tanısı Varlığı ve Yokluğunun Karşılaştırılması

Preoperatif Anti-Tg	Tiroid Kanseri Varlığı		Total	p=0,014
	Yok (n:245)	Var (n:231)	n/%	
Negatif	212 (%54.1)	180 (%45.9)	392 (%100)	
Pozitif	33 (%39.3)	51 (%60.7)	84 (%100)	

1909 hastanın 674 tanesinde Anti-TPO parametresi çalışılmıştı. Anti-TPO hastaların 550'inde negatif, 124'ünde pozitif olarak tespit edildi. Anti-TPO 674 hastanın 507'sinde preoperatif, 167'sinde postoperatif tetkik edilmişti. Preoperatif Anti-TPO değerinin negatif olduğu hastaların 221'inde tiroid kanseri tanısı mevcut olmayıp, hastaların 184'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-TPO negatif olanlarda tiroid kanseri tanısı almayan hasta sayısı daha fazlaydı. Preoperatif Anti-TPO değerinin pozitif olduğu hastaların ise 55'inde tiroid kanseri tanısı yoktu. 47'sinde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-TPO pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar olmayanlara göre daha azdı. Preoperatif Anti-TPO'nun negatiflik ve pozitifliğinin tiroid kanseri tanılı olan ve olmayanlardaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,907)

Tablo 27. Preoperatif Anti-TPO Tetkiki ile Tiroid Kanseri Tanısı Varlığı ve Yokluğunun Karşılaştırılması

Preoperatif Anti-TPO	Tiroid Kanseri Varlığı		Total	p=0,907
	Yok (n:276)	Var (n:231)	n/%	
Negatif	221(%54.6)	184 (%45.4)	405 (%100)	
Pozitif	55 (%53.9)	47 (%46.1)	102 (%100)	

5.TARTIŞMA:

Tiroid kanserleri, tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır ve endokrin sistemin en yaygın malignitesidir. Tiroid kanseri insidansı son yıllarda artma eğilimindedir. Bu durum daha küçük boyuttaki kanserlerin tespiti, bilinen ya da bilinmeyen risk faktörlerine maruziyetin artışıyla açıklanabilir.

Son yüzyılda dünya genelinde 2-3/100.000 kişi olarak bildirilen tiroid kanseri insidansı, son 20 yılda 2-5 kat artışa tanık olmuştur (2). Türkiye'de 2014 Kanser İstatistikleri verilerine göre tiroid kanseri insidansı kadınlarda 20.7/100.000, erkeklerde 5.5/100.000'dir (2). İyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid kanserlerinin %95'i diferansiye tiroid karsinomu (DTK) olup, bunların arasında papiller kanserler çoğunluğu oluşturmaktadır (2).

Tiroid uyarıcı hormon (TSH), büyüme faktörleri ve bazı sitokinler tiroid bezinin büyümesinden öncelikli olarak sorumludur (63). Tiroid hiperplazisinin altında yatan mekanizma, hafif yükselmiş TSH seviyelerinin neden olduğu ve iyot eksikliği durumunda karsinomatöz değişikliklere yol açabilen kronik stimülasyondur (64). Uzun süreli TSH stimülasyonunun neoplastik büyümeye ve daha kötü prognoza katkıda bulunduğu bilinmektedir (65).

Çalışmamızda nodüler guatr tanılı olguların %77.3'ü kadın (809/1047), %22.7'si erkekti (238/1047). Çalışmamızdaki nodüler guatr tanılı olguların cinsiyet dağılımının Brito ve arkadaşlarının 14 çalışmayı incelediği metaanalizde değerlendirmeye alınan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (66). Koçak ve arkadaşları tarafından Trabzon ilimizde yapılan çalışmada ise nodüler guatr tanılı olguların %54.5'i kadın (361/662), %45.4'ü erkek (301/662) idi (67).

Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı alan olguların %79'u kadın, %21'i erkekti. Aynı şekilde Mazurat ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada 2125 diferansiye tiroid kanseri vakası dahil olmak üzere hastaların %76.6'sı kadın ve %23.4'ü erkekti (68). Lily ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 2012 yılında 55.995 diferansiye tiroid kanseri vakası dahil olmak üzere hastaların %77.5'i kadın ve %22.5'i erkekti (69). Daha önceki mevcut raporlar, tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (2). Kitahara ve Sosa'nın derlemesinde tiroid kanserli olguların %77'si kadın cinsiyetinde, %23'ü erkek cinsiyetinde saptanmıştır (70). Ferlay ve arkadaşlarının Dünya Sağlık

Örgütünün 2012 verileri ile tüm dünyadaki kanser insidansları ile ilgili derlemelerinde tiroid kanserli 298000 yeni olguda, tiroid kanseri kadın cinsiyette erkeklerden 3 kat fazla saptanmıştır (71). Lim, Devesa ve arkadaşlarının 1974-2013 yılları arasında ABD’de 77276 olgunun olduğu araştırmada olguların %75’i (58213 kişi) kadın cinsiyetti (6). 2018 yılında Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) verilerine göre Siegel ve arkadaşlarının derlemesinde 53990 olgunun %25’i (13090 kişi) erkek cinsiyet, %75’i (40900) kadın cinsiyetti (72). Türkiye’de Adile ve arkadaşları tarafından Elazığ ilinde Ocak 2011 ile Temmuz 2015 yılları arasında tiroid kanseri tanısı alan 668 olgunun %76.3’ünün (510 kişi) kadın cinsiyette, %23.7’sinin (158 kişi) erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir (73). Yozgat ilinde Karaçavuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın hasta sayısı %82.7, erkek hasta sayısı %17.3 bulunmuştur (74). Tunçez ve arkadaşları tarafından diferansiye tiroid kanseri tanılı 329 hastada yapılan çalışmada hastaların %79.3’ü kadın cinsiyette, %20.7’si erkek cinsiyette saptanmıştır (2). Şahin ve arkadaşlarının Malatya ilinde tiroidektomi yapılan 543 hastada yaptığı çalışmadan olguların %23.5’i erkek cinsiyette, %76.5 kadın cinsiyette tespit edilmiştir (9). Tiroid kanser tanılı olgularımızın cinsiyet dağılımında kadın olgu sayısı fazla olması literatür ile uyumluluk göstermiştir (7).

Çalışmamızda tiroid kanseri tanılı olgular yaş dağılımına göre gruplandırıldı. Olguların %0.4’ü 18-19 yaş, %4.9’u 20-30 yaş, %26.9’u 31-45 yaş, %30.8’i 46-55 yaş, %24.9’u 56-65 yaş, %12.1’i 65 yaş üzeri olarak saptandı. SEER 2013–2017 verileri incelendiğinde; olguların %1.8’inin <20 yaş, %15.9’unun 20-34 yaş, %18.2’sinin 35-44 yaş, %22.2’sinin 45-54 yaş, %21.3’ünün 55-64 yaş, %14.1’inin 65-74 yaş, %6.5’inin 75 yaş ve üstü olarak saptandığı gözlemlendi. SEER 2013–2017 verileri değerlendirildiğinde olguların yaş grupları dağılımı ile çalışmamızdaki bulgular uyumlu saptandı (75).

SEER 1975-2015 verileri incelendiğinde; olguların %1.9’unun <20 yaş, %15.4’ünün 20-34 yaş, %18.6’sinin 35-44 yaş, %22.8’inin 45-54 yaş, %21’inin 55-64 yaş, %13.7’sinin 65-74 yaş, %6.7’sinin 75 yaş ve üstü olarak saptandığı gözlemlendi. SEER 1975-2015 verileri değerlendirildiğinde olguların yaş grupları dağılımı ile çalışmamızdaki bulgular uyumlu saptandı (76).

Tiroid kanseri tanısı almış olgular 1) 839 PTK, 2) 3 FTK, 3) 10 MTK, 4) 3 ATK, 5) 6 HHK grubundan oluşmaktaydı. Olgular alt tiplerine göre incelendiğinde %97.5 PTK, %0.3 FTK, %1.2 MTK, %0.3 ATK, %0.7 HHK tiroid kanseri alt tipi olduğu görüldü. Tiroid kanserlerinin çoğu papiller alt tipli diferansiye tiroid kanserlerinden oluşmaktadır. Donald ve arkadaşları, diferansiye tiroid kanserli hastaların %93.2'sinde papiller tiroid karsinomu olduğunu bildirmiştir (77). Çalışmamızda 862 tiroid kanserli hastaların 861'inin alt tip patoloji bilgisi mevcut olup 861 hastanın %97.5'inde papiller tiroid karsinomu vardı. Susana ve arkadaşları tarafından endemik iyot eksikliği bölgesinde 1990-2009 yılları arasında yapılan retrospektif araştırmada olguların %60.1'i (1652/ 2749) PTK, %23'ü (633/2749) FTK, %5.4'ü (148/2748) MTK veya ATK ve %11.5'i (316/2749) diğer tiroid kanseri türlerinde saptanmıştır (78). Kim ve arkadaşlarının iyot eksikliği olan ve olmayan olguların 2010-2013 yılları arasında retrospektif analizinde 206 hastanın %97.6'sında PTK (201 kişi), %2.4'ü (5 kişi) FTK saptanmıştır (79). Kore'de Kweon ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde PTK en yaygın tip tespit edilmiştir. 19881 kişinin dahil edildiği çalışmada olguların %95'i PTK saptanmıştır (80). Sakafu ve arkadaşlarının endemik iyot eksikliği olan Tanzaya'da yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada 139 olgu değerlendirilmiştir. Olguların %46'sı PTK, %45'i FTK ve %9'u ATK, HHK veya MTK saptanmıştır (81). Bozkurt ve ark.'nın Şırnak ilinde yaptıkları çalışmada folliküler karsinom sıklığı %0.4 olarak bildirilmiştir (82). Şahin ve arkadaşlarının Malatya ilinde yaptığı çalışmada 543 hastanın %2'si folliküler karsinom olarak bulunmuş ve en sık görülen kanser tipi ise papiller karsinom olarak saptanmış (9). Tunçez ve arkadaşlarının diferansiye tiroid kanseri tanılı 329 hastada yaptığı çalışmada hastaların %97.9'u papiller tiroid karsinomu, %2.1'i folliküler tiroid karsinomu olarak tespit edilmiştir (2). Özgüven ve ark.'nın yaptıkları çalışmada medüller karsinom görülme oranı %3.9 olarak bildirilmiştir (83). Literatür ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda PTK olgu oranı en yüksek seviyede olması ile uyumlu ancak bizim çalışmamızda PTK tanılı olgu oranı literatür çalışmalarının birçoğundan daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda tiroid papiller kanserli olgular alt varyantlarına göre incelendiğinde 310'unun folliküler varyant (%42.5), 240'ının klasik varyant (%32.8), 11'inin diğer varyant grubu (%1.5), 58'inin onkositik varyant (%7.9), 1'inin sklerozan

varyant (%0.1), 111'inin mikst tip varyant (%15.2) olduğu görüldü. Tiroid papiller kanseri alt varyantlarının hepsinde kadın cinsiyet olgu sayısı fazla saptandı. Ancak tiroid papiller kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klasik varyant olguların %74.8'ini, folliküler varyant %17.9'unu, tall cell varyant %3.8'ini oluşturmaktaydı (84). Yin Lam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 469 papiller kanserli olgunun %63'ü klasik, %24'ü folliküler, %5'i tall cell varyant, %2.5'i diffüz sklerozan, %0.2'si onkositik varyant olarak saptanmıştır. Alt varyant sıklığımız literatür ile uyum göstermemiştir (66).

Sastre Marcos ve arkadaşlarının 2001-2015 yılları arasında 7 hastanenin olguları ile yaptığı çalışmada, 1333 PTK olgusu alt gruplarına göre değerlendirilmiştir. Klasik varyant %41.3, folliküler varyant %10.1 olarak gözlenmiştir (85). Shi ve arkadaşlarının 6282 PTK tanı olgu ile yaptığı retrospektif çalışmada, klasik varyant %74.8, folliküler varyant %17.9, tall cell varyant %3.8, diğer varyant tipler %3.4 olarak bulunmuştur (84). Zhang ve arkadaşlarının Ulusal Kanser Enstitüsü SEER verileri kullanarak yaptığı retrospektif çalışmada 68337 olgu incelenmiştir. Diferansiye tiroid karsinomları klasik varyant papiller tiroid karsinomu, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomu şeklinde 3 alt gruba bölünmüştür. Olguların %63.5'i klasik varyant papiller tiroid karsinomu, %31.4'ü folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve %5.1'i folliküler tiroid karsinomu olarak tespit edilmiştir (86). Yozgat ilinde Karaçavuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %78.7 klasik varyant, %13.3 folliküler varyant saptanmıştır (74). Literatürde klasik varyant papiller tiroid karsinomu baskın tip iken çalışmamızda folliküler varyant tiroid karsinomu baskın olarak bulundu (66,87,88).

Tiroidektomi olan olgular yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤ 45 ve >45 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların 615'i 45 yaş ve altında, 1294'ü 45 yaş üzerinde saptandı. Tiroid kanser tanı 862 olgunun 305'i ≤ 45 yaş, 557' si >45 yaş olarak tespit edildi. Tiroid kanseri tanı hastalarda >45 yaş olan hasta grubu (%64,6) daha fazlaydı. Tiroidektomi operasyonu olan olguların ≤ 45 yaş ve >45 yaş gruplarına göre karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,007$) Tunçez ve arkadaşlarının 329 diferansiye tiroid karsinomlu hastada yaptığı retrospektif çalışmada 155 (%47,1)

olgu 45 yaşın altında, 174 (%52.9) olgu ise 45 yaş ve üzerindeydi (2). Çalışmamızda da literatürdeki gibi >45 yaş grubundaki hasta sayısı fazlaydı.

Çalışmamızda 1909 olgunun 276'sında tiroidektomi operasyonu öncesi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Levotiroksin (LT4) tedavisi kullanım öyküsü olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar, tiroid kanseri tanısı olmayanlara göre daha fazla sayıda tespit edildi. LT4 tedavisi kullanım öyküsü olanlarda tiroid kanseri tanılı olanlar 54 (%56.2), tiroid kanseri tanısı olmayanlar 42 (%43.8) idi. Kullanılan ilaçların tiroid kanseri tanısı olan ve olmayanlardaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,000$). Hipotiroidi nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olanlarda tiroid kanseri tanılı olguların sayısı daha fazlaydı.

Haymart ve arkadaşları tarafından ameliyat geçiren 843 hasta araştırılarak ve ameliyat öncesi serum TSH konsantrasyonu kaydedilmiştir. TSH <0.06 mIU/l iken malignite olasılığı %16, TSH 0.40-1.39 mIU/l iken %25, TSH 1.40-4.99 mIU/l iken %35 ve TSH 5.0 mIU/l veya üstü olanlarda %52 olarak tespit edilmiştir (10). Boelaert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en düşük malignite riski, subklinik hipertiroidizmli hastalarda ($n=182$, TSH<0.4 mIU/l) saptanmıştır. Tiroid kanseri prevalansı en yüksek, subklinik hipotiroidizmi olanlarda ($n=27$, TSH >5.5 mIU/l) tespit edilmiştir (89).

Tiroid otoimmünitesi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda daha yüksek kanser riskini gösteren birkaç çalışma ile araştırılmıştır (25,90–92). Hashimoto tiroiditi'nin klinik tanısı, serum tiroid otoantikörlerinin varlığına ve ilk değerlendirmede mevcut olabilen veya takip sırasında gelişebilecek spontan hipotiroidizmin varlığına dayanır (93,94).

Birkaç alışma, Hashimoto tiroiditi (HT) olan hastalarda daha yüksek papiller tiroid karsinomu (PTK) oranı bildirmektedir ve bu, iki hastalık arasında olası bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Normofonksiyonlu guatr nedeniyle ameliyat edilen 89 kişiden oluşan bir kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak tiroid karsinomu nedeniyle ameliyat edilen 89 kişiden oluşan bir grup ve HT için total tiroidektomi geçiren 47 hastadan oluşan ikinci grupla bir çalışma yapılmış. Bu alışmada Hashimoto tiroiditi ile ilişki, 71 PTK deneğinin 19'unda (%26.7) ve 8 guatr hastasında (%8.9) bulunmuştur ve bu önemli bir fark olarak değerlendirilmiştir ($p<0,02$). Çoğunlukla nodüler formda olan Hashimoto tiroiditi hastalarının 13'ü (%27.6) PTK

ile birliktelik göstermiştir. Hashimoto tiroiditi ve papiller tiroid karsinomu, çeşitli morfolojik, immünohistokimyasal ve biyomoleküler yönlerden birlikte var olmuştur; HT hastalarında artan PTK insidansı bu nedenle HT'nin tiroid kanserinin bir öncüsü olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte, bu hipotezi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır; o zamana kadar HT hastaları dikkatli klinik ve teknik takipten geçmelidir (91).

Bir metaanaliz, PTK'li hastalarda HT insidans oranının benign tiroid hastalığından (BTH) etkilenen hastalara göre 2.77 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca, HT ile ilişki tiroid karsinomlu hastalarda insidans, PTK'li hastalarda tiroid karsinomunun diğer histopatolojik formlarına sahip hastalara göre 1.99 kat daha yüksektir. HT ile ilişki, PTK'li 199 hastanın 37'sinde (%18.5) ve BTH'li 689 hastanın 64'ünde (%9.2) bildirilmiştir; bu bulgu, PTK'li hastalarda BTH'li hastalara göre HT ile anlamlı ölçüde daha yüksek bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Okayasu ve arkadaşları, farklı etnik kökenlerden ve çeşitli coğrafi bölgelerden hastaların endemik bölgelerde daha yüksek bir arada PTK ve HT oranlarına sahip olabileceğini göstermiştir (~%19). Literatürde HT'nin nodüler formu olan hastalarda tiroid karsinomu insidansının arttığı bildirildiğinden HT, hastalığın bir öncüsü olarak kabul edilebilir (92).

PTK ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki ilk olarak 50 yıldan daha uzun bir süre önce, tiroidektomi uygulanan Hashimoto tiroiditi (HT) olan hastalarda yüksek tiroid karsinomu sıklığı bulan Dailey ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (95). Bu gözlem, nodüler guatr veya tiroid otonomisinin kendiliğinden gelişmesine bağlı olarak ya da LT4 ile tedavi ile indüklenen düşük TSH seviyelerine sahip hastalarda, PTK riskinin azaldığını göstermektedir.

Tüm çalışmalar uyumlu olmasa da, on çalışmanın meta-analizi, kontrol popülasyonlarına kıyasla Hashimoto tiroiditi antikor kanıtı olan hastalarda 2.77 kat artmış tiroid kanseri insidansı göstermiştir (25). Hashimoto tiroiditi sıklıkla hipotiroidizme ilerleme ile ilişkili olduğundan ve bu nedenle serum TSH konsantrasyonunun yükselmesi ve TSH reseptör stimülasyonunun Graves hastalığının patogenezinde çok önemli olması nedeniyle, humoral tiroid otoimmünitesinin TSH reseptörü yoluyla tiroid kanserine bağlanması mümkündür. Literatüre bakıldığında Hashimoto tiroiditinde tiroid kanseri gelişme insidansının yüksek olduğu gözlenmekte

olup, Hashimoto tiroiditinin de sıklıkla hipotiroidizm şeklinde sebat etmektedir. Çalışmamızda levotiron kullanım öyküsü olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanların, tiroid kanseri tanılı olmayan hastalardan daha fazla olduğu düşünülecek olursa çalışmamız literatürle uyum göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tiroid papiller kanserli olguların %79.7'si kadın (669/839), %20.3'ü (170/839) erkek cinsiyetindeydi. Guo ve Wang'ın 13 makaleyi incelediği literatür taramasına göre tiroid papiller kanserli hastaların %80'i kadın (5402/6761), %20'si (1359/6761) erkek cinsiyetindeydi (96). Bentrem ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise tiroid papiller kanserli olguların %75.6'sı (39.456/52.173) kadın, %24.4'ü (12.730/52.173) erkek cinsiyette saptanmıştır (62). Türkiye'den Yıldız ve arkadaşları tarafından 1996-2009 yılları arasında tiroidektomi geçirmiş 1585 olgunun incelendiği bir çalışmada, olgular 1996-2002 ve 2002-2009 yılları arasında tanı almış olanlar olarak iki gruba ayrıldı. Papiller kanser tanısı alan olguların 1996-2002 yılları arasında %80'ini kadın ve %20'sini erkek olgunun, 2002-2009 yılları arasında %79'unu kadın, %21'ini erkek olgunun oluşturduğu gösterilmiştir (97). Tiroid papiller kanser tanı grubumuzdaki cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluluk gösterdi.

Çalışmamızda 1909 hasta retrospektif incelendiğinde tamamının preoperatif TSH tetkiki mevcuttu. TSH hastaların 327'sinde (%17.1) referans aralığına göre düşük, 1541'sinde (%80.8) referans aralığına göre normal ve 41'inde (%2.1) referans aralığına göre yüksek olarak tespit edildi.

Çalışmamızda TSH referans aralığına göre yüksek olan gruptakilerin sayısı tiroid kanseri tanısı ve nodüler guatr tanısı olan hastalarda karşılaştırıldığında, tiroid kanseri tanılı hastalarda nodüler guatr tanısı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 26'sında tiroid kanseri tanısı mevcut olup, 15'inde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Tiroid kanseri ile serum TSH seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Haymart ve arkadaşları 843 ameliyat geçiren hastayı araştırmış ve ameliyat öncesi serum TSH konsantrasyonunu kaydetmiştir. TSH <0.06 mIU/l olduğunda malignite olasılığı %16, TSH için 0.40 ile 1.39 mIU/l arasında %25, TSH için 1.40 ile 4.99 mIU/l arasında %35 ve TSH'si 5.0 mIU/l veya üstü olanlarda %52 olarak tespit edilmiştir. Haymart ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, daha yüksek bir TSH'nin diferansiye tiroid kanseri insidansını artırdığı ve aynı zamanda diferansiye tiroid kanserinin ileri aşamasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (10). Fiore ve arkadaşları nodüler tiroid hastalığı ile başvuran 10.178 hastayı incelemiş ve ince iğne aspirasyon biyopsisine başvurmuştur. Hem multinodüler guatr klinik tanısı olan hastalarda hem de soliter nodüller ile başvuran hastalarda benign nodüler tiroid hastalığı (BNTH) ile karşılaştırıldığında papiller tiroid kanseri tanısı almış kişilerde daha yüksek TSH konsantrasyonları bildirmişlerdir (20). Birçok yazar, yükselmiş serum TSH'nin tiroid kanseri taraması için önemli bir erken uyarı sinyali olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (98,99). Yüksek serum TSH konsantrasyonunun, tiroid malign tümörlerinin daha erken saptanması için kanıt sağlayabileceğini gösteren artan kanıtlar vardır (98–101). Bu sonucun altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamasa da, çok sayıda hayvan deneyi ve klinik gözlem yükselen serum TSH seviyesinin DTK'nin bir göstergesi olabileceği şeklinde sonuçlanabilir. Son çalışmalarda, normal aralıktaki yüksek konsantrasyonda tiroid uyarıcı hormonun (TSH) tiroid nodülü olan hastalarda tiroid kanseri tanısı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (11,102). Boelaert ve arkadaşları 1984 ile 2002 yılları arasında İİA yapılan 1500 hastadan oluşan bir kohortun analizi olan çalışmayı yayınlamıştır (11). Bu analiz, soliter nodül ve TSH'si 0.9 mIU/litreden yüksek olan hastalarda artmış malignite olasılığını bulmuştur. Boelaert ve arkadaşları İİAB ile araştırılan tiroid nodüllerinde tiroid malignitesi için serum TSH konsantrasyonlarının bağımsız bir belirleyici olabileceğini ilk bildirenlerdir. DTK tanı riskinin serum TSH seviyeleri ile arttığını bulmuşlardır. Elde ettiğimiz sonuç literatürle uygunluk göstermektedir (11).

Karla Duccinia ve arkadaşlarının LT4 tedavisi almayan 236 hastada yaptıkları çalışmada, serum TSH için yaşa özel değerlere göre referans aralığı ve serum TSH çeyrekleri belirlenmiş ve daha sonra cerrahi patoloji raporlarına dayanmakta olan benign tiroid nodüler hastalığı ve diferansiye tiroid karsinomu (DTK) olan vakalar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Tiroidektomi operasyon geçiren 201 hastadan, 112'si (%55.72) benign tiroid nodüler hastalık ve geri kalan 89'u (%44.28) DTK tanısına sahiptir. Malignite kanıtı olmayan 112 hastada medyan TSH konsantrasyonları 1.90 ± 1.15 mU/L ve DTK'li 89 hastadan oluşan grupta 2.49 ± 1.33 mU/L olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Medyan TSH'nin analizi, malign hastalığın doğrulandığı grupta TSH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.

Serum TSH düzeyi normal olan hastalar TSH değerlerine göre benzer büyüklükte 4 çeyrek aralığa bölünmüştür. Serum TSH'ye bağlı DTK'nin prevalansının serum TSH'sinin en yüksek çeyreğinde artması, daha yüksek TSH seviyesine sahip kişilerde artmış bir malignite prevalansını göstermektedir. Duccinia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki sonuçlar, en yüksek TSH çeyreği (%65) ve en düşük TSH çeyreğindeki (%22) malignite sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (103). Bu veriler önceden yayınlanmış verilerle uyumludur, ancak çalışmada yaşa göre ayarlanmış çeyrekler kullanılmıştır (10,104). Tiroidektomi geçiren 843 hasta incelenmiş ve hastaların %28.6'sının (241/843) DTK'ye sahip olduğunu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizleri kullanarak, DTK riskinin daha yüksek TSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve TSH 0.06 mIU/L'nin altında olduğunda %16 olan riskin, TSH 5.00 mIU/L veya daha fazla olduğu zaman kademeli olarak %52'ye yükseldiğini bulmuşlardır. Normal TSH seviyeleri aralığında, TSH arttıkça DTK riski de kademeli olarak artmıştır (10).

Kim ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubu olarak genel popülasyondan alınan büyük bir örneklem kullanılmıştır. TSH seviyeleri, kontrol grubundakilerin TSH seviyeleri ile karşılaştırıldığında DTK'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve 1.548 kontrol deneği arasında 606 vakada (%39.1) ultrasonografik tarama ile tespit edilen tiroid nodülleri saptanmıştır. Tiroid nodülleri olmayan kontrol denekleri kullanılarak bir alt grup analizi yapıldığında, TSH seviyeleri arttıkça DTK riskinin de kademeli olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, TSH seviyelerinin tiroid nodüllerinin varlığından bağımsız olarak DTK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (105).

Son zamanlarda, bir meta-analiz çalışması, preoperatif TSH düzeylerinin artmış tiroid kanseri riski ile ilişkili olduğunu yeniden doğrulamıştır (106). Toplam 42.032 kontrol deneği ve 5.786 tiroid kanseri vakasının dahil edildiği meta-analizde yirmi sekiz çalışma analiz edilmiştir. Meta-analizdeki tüm çalışmalar, nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda DTK riskini belirlemiştir. Sağlıklı kontrollerin kullanıldığı sadece bir çalışmada, tiroid kanseri ve sağlıklı kontrol grupları arasında TSH değerinde fark saptanmamıştır (107).

McLeod ve arkadaşları tarafından, serum TSH düzeyi 4 mU/L olan bir denekte DTK olasılığının, serum TSH düzeyi 0 mU/L olan bir denekteki olasılıktan üç kat

daha fazla olduğunu tespit edilmiştir (106). Ayrıca Shi ve arkadaşları ile Negro ve arkadaşlarını, PTMK'li hastalar ile malignitesi olmayan nodüler tiroid hastalığı (NTH) tanılı hastalar arasında preoperatif TSH farkı saptanmamıştır (108,109).

Son birkaç yılda, nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda, artan serum TSH konsantrasyonları ile tiroid malignite riskinin arttığı ve normal sınırlar içinde bile, daha yüksek TSH değerlerinin daha yüksek frekans ve daha ileri evre tiroid kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20,21,102,104,110–113).

Serum TSH ve tiroid kanseri riski arasındaki ilişki Franklyn ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (104,114). İlk çalışmada, tiroid nodüllerinin İİA biyopsisine gönderilen 1005 hastadan oluşan bir seride serum TSH'si normal aralığın altında olan hastalarda kanser riskinde azalmaya yönelik anlamlı olmayan bir eğilim bulunmuştur (114). 2006 yılında yayınlanan ikinci bir çalışmada İİA'ya gönderilen 1500 hastadan oluşan bir seriyi değerlendiren yazarlar, malignite riskinin serum TSH konsantrasyonları ile arttığını, yani daha yüksek serum TSH seviyelerine sahip hastalarda (TSH değerleri normal sınırlar içinde olduğunda bile) tiroid kanseri olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (104). Palpe edilebilir tiroid nodülleri ile başvuran, belirgin tiroid disfonksiyonu olmayan 565 hastada Polyzos ve arkadaşları tarafından da benzer bulgular bildirilmiştir (102). Bununla birlikte, bu çalışmalarda, medüller, anaplastik kanserler ve tiroid lenfomaları dahil olmak üzere farklı tiroid maligniteleri bir arada gruplandırılmıştır. Tiroid kanseri hastalarının önemli derecede artmış serum TSH düzeyine sahip olduğunu ve tiroid kanserinde nüks riskini azaltmak ve sağkalımı artırmak için TSH baskılayıcı tedavi önerilerini desteklediğini göstermektedir (115). Fiore ve arkadaşları tarafından bildirilen veriler, TSH'yi 0.9 mIU / litrenin altında tutmanın PTK riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (22,116). Çalışmalara bakıldığında preoperatif TSH ile tiroid kanseri ilişkisi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı olan ve olmayan olgularda Anti-Tg negatif ve pozitifliği karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Preoperatif Anti-Tg değerinin pozitif olduğu hastaların ise 51'i tiroid kanseri tanılı, 33'ü tiroid kanseri tanılı değildi. Preoperatif Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar olmayanlara göre daha fazlaydı. Preoperatif Anti-Tg değerinin negatif olduğu hastaların 212'si tiroid kanseri tanılı değildi. Hastaların 180'inde tiroid kanseri tanısı

mevcuttu. Preoperatif Anti-Tg negatif olanlarda tiroid kanseri tanılı olmayan hasta sayısı daha fazlaydı. Tüm çalışmalar uyumlu olmasa da, on çalışmanın meta-analizi, kontrol popülasyonlarına kıyasla Hashimoto tiroiditi antikoru kanıtı olan hastalarda 2.77 kat artmış tiroid kanseri insidansı göstermiştir (25).

Xuefeng Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DTK grubundaki serum Anti-Tg seviyesinin, benign tiroid nodül grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı ($p = 0,01$) ve DTK grubundaki pozitif Anti-Tg oranı benign tiroid nodül grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$). DTK grubundaki serum Anti-TPO seviyesi benign tiroid nodülü grubundan önemli ölçüde farklı olmayıp ($p = 0,25$), benign tiroid nodül grubundakiler DTK grubu ile karşılaştırıldığında serum TSH seviyesi önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir ($p < 0,01$). DTK grubu ve benign tiroid nodüllü grup arasında TSH dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,01$). Tek değişkenli analiz, Anti-Tg ve TSH'nin DTK ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları, serum pozitif Anti-Tg ve artmış TSH'nin anlamlı şekilde DTK ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3). Xuefeng Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları Anti-TPO ile DTK arasında bir korelasyon olmadığını göstermektedir. Ancak Larson ve arkadaşları bu çalışmanın görüşünden farklı olarak tiroid kanserinin eşlik ettiği Hashimoto tiroiditi olan hastaların riskinin arttığına inanmaktadırlar (117). Bu nedenle, serum Anti-TPO seviyesi ile DTK arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Anti-TPO ve serum Anti-Tg'deki anormal artışın otoimmün tiroid hastalıklarında (OİTH'ler) yaygın olduğu ve ayrıca DTK, tiroid adenomu (TA) ve nodüler guatrda (NG) görülebileceği iyi bilinmektedir (118). Bu görüşü destekleyen birçok çalışma, yüksek Anti-Tg düzeyinin sadece otoimmün tiroid hastalıkları için bir gösterge değil, aynı zamanda tiroid kanserinin bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (118,119). Serum pozitif Anti-Tg'nin DTK'nin önemli bir prediktörü olabileceği ve Anti-TPO'nun Hashimoto tiroiditinin spesifik bir antikoru olarak işlev gördüğü sonucuna varılabilir.

Jing Qin ve arkadaşlarının tiroid cerrahisi yapılan 1.638 hastadan elde edilen tiroid nodüllerinin verileri değerlendirdiği çalışma kohortunda, DTK'li hastalarda yüksek Anti-Tg (≥ 40 IU/mL) ve Anti-TPO (≥ 50 IU/mL) prevalansı, benign nodülleri

olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek tespit edilmiştir. Anti-Tg konsantrasyonu 40 IU/mL'den fazla olan hastalar, DTK grubunda (%23.6) iyi huylu nodül grubuna (%12.6) göre daha yaygın olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Çalışmada tiroid otoimmünitesi, tiroglobulin (Anti-Tg) veya tiroid peroksidaz antikorlarının (Anti-TPO) varlığı ile değerlendirilmiştir. DTK prevalansının, 40 IU/mL'nin üzerinde yüksek Anti-Tg'si olan hastalarda, Anti-Tg'si 40 IU/mL'nin altında olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Genel olarak, bu veriler, yüksek tiroid otoantikor seviyelerinin DTK ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, yüksek Anti-Tg seviyelerinin DTK için bağımsız bir tahmin faktörü olarak hareket edebileceğini ortaya çıkarmıştır ve yüksek Anti-Tg konsantrasyonlarına sahip hastaların DTK'ye yatkın olabileceğini düşündürmektedir (120). Çalışmamızda da Preoperatif TSH yüksekliği olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar daha fazla olduğundan, Anti-Tg pozitifliği ve tiroid kanseri ilişkisi literatürle uyumluluk göstermektedir.

Seo ve arkadaşlarının çalışmasında, Anti-Tg seviyesi 140 U/mL'nin üzerinde (normal aralığın dört katı) olan gruptaki tümör rekürrensının, Anti-Tg seviyesi 140 U/mL'nin altında olan gruptaki tümör rekürrensinden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (121). Bazı raporlar, tiroidin yüksek TSH seviyeleri ile kronik olarak uyarılabileceği Hashimoto tiroiditi olan hastalarda artmış tiroid kanseri riskine dikkat çekmektedir (25,26).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, serum TSH düzeylerine ek olarak, anti tiroid otoantikor varlığının, otoimmün tiroiditin eş zamanlı varlığından bağımsız olarak tiroid nodülü olan hastalarda bağımsız bir malignite prediktörü olduğunu bulmuştur (122,123). Boi ve arkadaşları anti tiroid otoantikor varlığının tiroid nodüllerinde ince iğne aspirasyonu ile artmış şüpheli veya kötü huylu sitolojik sonuç riski verdiğini bildirmişlerdir (122).

Dailey ve arkadaşları tiroid malignitesi ve Hashimoto hastalığı arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (95). Bu iki tiroid bezi patolojisi arasındaki ilişki uzun zamandır tartışmalı bir konudur (124–126).

Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı olan ve olmayan olgularda Anti-TPO negatif ve pozitifliği karşılaştırıldı. Preoperatif Anti-TPO değerinin pozitif olduğu hastaların 55'i tiroid kanseri tanılı olmayıp, hastaların 47'sinde tiroid kanseri tanısı

mevcuttu. Preoperatif Anti-TPO pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar olmayanlara göre daha azdı. Anti-TPO negatifliği ve pozitifliğinin tiroid kanseri tanısı olan ve olmayanlardaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Boelaert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, belirlenebilir tiroid peroksidaz antikorları olan hastalarda, antikorların olmadığı hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek kanser oranları tespit edilmiştir, ancak antikor durumu, malignitenin bağımsız bir prediktörü olarak saptanmamıştır (89).

Fiore ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tiroid kanseri sıklığının, antikor pozitif ve antikor negatif hastalar arasında önemli ölçüde farklı olmadığı belirtilmiş ve antikor durumuna bakılmaksızın benign hastalığı olan deneklere kıyasla papiller tiroid kanseri tanılı hastalarda daha yüksek serum TSH konsantrasyonu bulunmuştur (20). Ancak otoimmün süreçlerin tiroid kanserinin gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Xuefeng Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları Anti-TPO ile DTK arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir (3). Ancak Larson ve arkadaşları bu çalışmanın görüşünden farklı olarak tiroid kanserinin eşlik ettiği Hashimoto tiroiditi olan hastaların riskinin arttığına inanmaktadırlar (117). Bu nedenle, serum Anti-TPO seviyesi ile DTK arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Jing Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DTK ile yüksek serum Anti-TPO düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (120).

Çalışmamızın temel kısıtlılıklarından biri tiroidektomi operasyonu olan her hastada preoperatif Anti-Tg ve preoperatif Anti-TPO tetkiklerinin çalışılmamış olmasıydı. Tiroid kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde papiller tiroid karsinomunun diğer alt tiplere göre sayıca fazla olması ve diğer alt tiplerin sayılarının az olması nedeniyle tiroid kanseri alt tipleri arasında karşılaştırma yapılamadı. Aynı zamanda papiller tiroid kanseri alt varyantlarının sayıca yeterli olmaması nedeniyle papiller tiroid kanseri alt varyantları arasında karşılaştırma yapılamadı.

Serum TSH düzeyi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki literatürde net olarak belirlenmemiş olup, TSH'nin tiroid kanseri agresifliği üzerindeki etkisi daha homojen vaka gruplarında belirlenerek benzer çalışmalar tekrarlanarak bu eksiklik giderilmelidir. McLeod ve arkadaşları bir meta-analizde TSH'nin tiroid kanserini

indüklediğini veya önceden var olan neoplazinin büyümesini teşvik ettiği fikrini destekleyen güçlü prospektif çalışmalar olmadığını ileri sürmüştür (106). Preoperatif serum TSH ve Anti-Tg seviyeleri, DTK riskini tahmin etmek için önemli serolojik belirteçler olabilir. Malignite barındıran tiroid nodülleri olan hastalarda daha yüksek serum TSH konsantrasyonlarının bulunduğu dair artan kanıtlar vardır. Tiroid nodülü olan hastalarda TSH seviyeleri, ileri araştırma ve/veya cerrahi müdahale gerektiren yüksek riskli hastaların tanımlanmasında tanısal yardımcı maddeler olarak kullanılabilir. Ancak tiroid kanserinin kökeninde ve gelişiminde TSH'nin rolünü belirlemek için daha fazla temel ve klinik çalışmalar gerekli olacaktır. Tiroid kanserlerini inceleyen birçok çalışmaya rağmen tiroid otoantikörlerinin diferansiye tiroid karsinomu (DTK) üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır.

6. SONUÇLAR:

1. Tanı grubundaki olgularımız, tiroidektomi materyali patoloji sonucuna göre sınıflandırıldığında, %54.8'inin (1047/1909) nodüler guatr tanılı, %45.2'inin (862/1909) tiroid kanseri tanılı bireylerden oluştuğu görüldü.
2. Tiroidektomi operasyonu geçiren olguların %78.1'i kadın (1490/1909), %21.9'u (419/1909) erkek cinsiyetindeydi.
3. Nodüler guatr tanılı olguların %77.3'ü kadın (809/1047), %22.7'si erkekti. (238/1047).
4. Tiroid kanserli olguların %79'u kadın (681/862), %21'i (181/862) erkek cinsiyetindeydi. Tiroid kanseri tanılı olan ve olmayan olgularda, kadın ve erkek cinsiyet dağılımı karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. Tiroidektomi operasyonu geçiren hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında hastaların 7'si 18-19 yaş, 94'ü 20-30 yaş, 514'ü 31-45 yaş, 588'i 46-55 yaş, 475'i 56-65 yaş aralığında ve 231'i 65 yaşından büyük yaş grubunda tespit edildi.
6. Tiroid kanseri tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında hastaların 4'ü 18-19 yaş, 51'i 20-30 yaş, 250'si 31-45 yaş, 255'i 46-55 yaş, 212'si 56-65 yaş aralığında ve 90'ı 65 yaşından büyük yaş grubunda tespit edildi.
7. Tiroid kanseri tanısı almış olgular 1) 839 PTK, 2) 3 FTK, 3) 10 MTK, 4) 3 ATK, 5) 6 HHK grubundan oluşmaktaydı. Olgular alt tiplerine göre incelendiğinde %97.5 PTK, %0.3 FTK, %1.2 MTK, %0.3 ATK, %0.7 HHK tiroid kanseri alt tipi olduğu görüldü.
8. Tiroid papiller kanserli olgular alt varyantlarına göre incelendiğinde 310'u folliküler varyant (%42.5), 240'ı klasik varyant (%32.8), 11'i diğer varyant grubu (%1.5), 58'i onkositik varyant (%7.9), 1'i sklerozan varyant (%0.1), 111'i mikst tip varyant (%15.2) olduğu görüldü.
9. Tiroidektomi olan olgular yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤ 45 ve >45 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların 615'i 45 yaş ve altı, 1294'ü 45 yaş üzeri saptandı. Tiroid kanser tanılı 862 olgunun 305'i ≤ 45 yaş, 557'si >45 yaş olarak tespit edildi. Tiroid kanseri tanılı hastalarda >45 yaş hasta grubundaki olgu sayısı (%64.6), tiroid kanseri tanılı olmayan hastalardan (%35.4) daha fazlaydı. Tiroidektomi operasyonu olan olguların ≤ 45 yaş ve >45 yaş gruplarına göre

karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı.

10. Çalışmamızda 839 tiroid papiller kanser tanılı hastanın 669'u kadın (%79.7), 170'i erkek (%20.3) cinsiyetteydi. Tiroid papiller kanseri tanılı hastalarda kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre sayıca üstündü. Ancak tiroid kanseri alt varyant gruplarındaki olgu sayıları yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.
11. Tiroid papiller kanseri alt tiplerinden folliküler varyant olgularının 242'si kadın, 68'i erkek cinsiyetteydi. Klasik varyant olgularının ise 186'sı kadın, 54'ü erkek cinsiyetteydi. Olgular cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde her iki cinsiyette en fazla tiroid papiller kanseri folliküler varyant saptandı. Tiroid papiller kanseri alt varyantlarının hepsinde kadın cinsiyet olgu sayısı fazla saptandı. Ancak tiroid papiller kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.
12. Çalışmamızda 1909 hasta retrospektif incelendiğinde tamamının preoperatif TSH tetkiki mevcuttu. Preoperatif TSH hastaların 327'sinde (%17.1) referans aralığına göre düşük, 1541'sinde (%80.8) referans aralığına göre normal ve 41'inde (%2.1) referans aralığına göre yüksek olarak tespit edildi.
13. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 113'ünde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. 214'ünde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olan 41 hastanın 26'sında tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Tiroid kanseri tanısı olan olguların sayısı, tiroid kanseri tanılı olmayanlara göre daha fazlaydı. Bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
14. Tiroid kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde, preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 111'i papiller tip (%98.2), 1'i medüller (%0.9), 1'i folliküler (%0.9) olarak saptandı. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 24'ü papiller tip (%92.4), 1'i anaplastik tip (%3.8), 1'i Hürtle hücreli tip (%3.8) olarak saptandı. Preoperatif TSH referans aralığına göre gruplandırıldığında 3 grupta da tiroid papiller kanseri tanılı hasta sayısı ve yüzdesi diğer tiroid kanseri alt tiplerine göre fazlaydı. Ancak tiroid kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.
15. Tiroid papiller kanseri alt tipleri değerlendirildiğinde, Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre düşük olanların 47'si folliküler tip (%51.6), 26'sı klasik tip (%28.6), 8'i onkositik tip (%8.8), 10'u mikst tip (%11) olarak saptandı. Preoperatif

TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 11'i folliküler tip (%52.3), 6'sı klasik tip (%28.6), 1'i onkositik tip (%4.8), 3'ü mikst tip (%14.3) olarak saptandı. Preoperatif TSH değerinin referans aralığına göre gruplandırıldığında, her üç grupta da tiroid papiller kanserinin alt tiplerinden en fazla hasta sayısına ve yüzdesine sahip olan alt tip folliküler tip idi. Ancak tiroid kanseri alt tiplerinde olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

16. Çalışmamızda preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan gruptakilerin sayısı, tiroid kanseri tanısı ve nodüler guatr tanısı olan hastalarda karşılaştırıldığında, tiroid kanseri tanılı hastalarda, nodüler guatr tanısı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Preoperatif TSH değeri referans aralığına göre yüksek olanların 26'sında tiroid kanseri tanısı mevcut olup, 15'inde tiroid kanseri tanısı mevcut değildi. Preoperatif TSH referans aralığına göre yüksek olan olguların %36.6'sını tiroid kanseri tanısı olmayan olgular, %63.4'ünü tiroid kanseri tanısı olan olgular oluşturmaktaydı.
17. Çalışmamızdaki 1909 olgunun 276'sında tiroidektomi operasyonu öncesi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu.
18. Çalışmamızda LT4 tedavisi kullanım öyküsü olan hastalarda tiroid kanseri tanılı olanlar, tiroid kanseri tanısı olmayanlara göre daha fazla sayıda tespit edildi. Tiroid kanseri tanısı olan olgu sayısı 54 (%56.2), tiroid kanseri tanısı olmayan olgu sayısı 42 (%43.8) idi. Bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
19. Olguların 1165'inde Anti-Tg tetkik edilmişti. Bu tetkiklerden 476'sı preoperatif, 689'u postoperatif çalışılmıştı. Preoperatif Anti-Tg tetkik edilen 476 hastanın 392'sinde Anti-Tg negatif, 84 hastada Anti-Tg pozitif. Postoperatif Anti-Tg tetkik edilen 689 hastanın 588'inde Anti-Tg negatif, 101 hastada Anti-Tg pozitif. Preoperatif Anti-Tg tetkiki negatif olanlar %82.4, pozitif olanlar %17.6 idi. Preoperatif tetkik edilen Anti-Tg'nin çoğu negatif idi.
20. Olguların 674'ünde Anti-TPO tetkik edilmişti. Bu tetkiklerden 607'si preoperatif, 167'si postoperatif çalışılmıştı. Preoperatif Anti-TPO tetkik edilen 507 hastanın 405'inde Anti-TPO negatif, 102 hastada Anti-TPO pozitif. Postoperatif Anti-TPO 167 hastanın 145'inde Anti-TPO negatif, 22 hastada Anti-TPO pozitif. Preoperatif Anti-TPO tetkiki negatif olanlar %79.9, pozitif olanlar %20.1 idi. Preoperatif tetkik edilen Anti-TPO'un çoğu negatif idi.

21. Çalışmamızda tiroid kanseri tanısı olan ve tiroid kanseri tanılı olmayan olguların preoperatif Anti-Tg negatif ve pozitiflik durumu ile ilişkisi karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Preoperatif Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri tanısı alanlar, tiroid kanseri tanılı olmayanlara göre daha fazlaydı. Preoperatif Anti-Tg değerinin pozitif olduğu hastaların 33'ü tiroid kanseri tanısına sahip değildi. 51'inde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-Tg negatif olanlarda tiroid kanseri tanılı olmayan hasta sayısı daha fazlaydı. Preoperatif Anti-Tg değerinin negatif olduğu hastaların 180'inde tiroid kanseri tanısı mevcut iken, 212'si tiroid kanseri tanılı değildi.
22. Çalışmamızda preoperatif Anti-TPO negatif ve pozitifliğinin tiroid kanseri tanısı olan ve tiroid kanseri tanılı olmayan olgularla ilişkisi karşılaştırıldı. Preoperatif Anti-TPO değerinin pozitif olduğu hastaların ise 55'inde tiroid kanseri tanısı mevcut olmayıp, 47'sinde tiroid kanseri tanısı mevcuttu. Preoperatif Anti-TPO pozitifliği olan hastalarda tiroid kanseri olanlar olmayanlara göre daha azdı. Preoperatif Anti-TPO negatifliği ve pozitifliğinin tiroid kanseri tanılı olan ve olmayanlardaki karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi.

7.KAYNAKLAR:

1. Tuna MM, Başaran MN, Karakiliç E, Doğan BA, Arduç A, Işık S, et al. Diagnostic and prognostic value of TSH levels in differentiated thyroid cancers. *Turkish J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):1–4.
2. Tunçez E, Kulaksızoğlu M, Tunçez İH. The Relationship Between TSH Level and Stage of Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Soc Endocrinol Metab TURKEY.* 2020;24(3):230–6.
3. Zhang X, Zhang X, Chang Z, Wu C, Guo H. Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies with differentiated thyroid cancer. *J BUON.* 2018;23(5):1467–71.
4. Yalçın S, Ülger BV, Parlak Ö, Uçar AE, Sarıkaya SM, Özer M, et al. The role of preoperative serum thyroglobulin and thyroid auto-antibody levels before histopathological diagnosis of thyroid cancers. *Turkish J Med Sci.* 2011;41(3):487–93.
5. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009;115(16):3801–7.
6. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(13):1338–48.
7. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2014;140(4):317–22.
8. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375:614.
9. Şahin N, Üçer Ö. Malatya’da yapılan tiroidektomilerde tiroid kanseri sıklığı. *Dicle Med J.* 2013;40(4):570–3.
10. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809–14.
11. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295–301.
12. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves’ disease. *Minerva Endocrinol.* 2003;28:205–12.

13. Shi Y, Zhou M, Farid NR. Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(3):269–74.
14. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):829–34.
15. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease: the controversy ten years later. [Internet]. Vol. 6, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2000 [cited 2020 Dec 8]. p. 221–5. Available from: /doi/abs/10.4158/EP.6.2.221
16. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1134–45.
17. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: A 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):780–3.
18. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year foliow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981;70(3):511–8.
19. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin Suppression and Disease Progression in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. 1998;8(9):737–44.
20. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1251–1260.
21. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):434–9.
22. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: Role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:429 – 437.
23. Çınar A, Arslan N. The Management of Anti-thyroglobulin Antibody Elevation in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Semin*. 2021;7(1):63–9.

24. 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.
25. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*. 1999;126(6):1070–7.
26. Gul K, Dirikoc A, Kiyak G, Ersoy PE, Ugras NS, Ersoy R, et al. The association between thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis: The ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid*. 2010;20:873–878.
27. Rosai J, Carganio ML, Delellis RA. *Tumors of the Thyroid Gland*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1992;
28. Lloyd R V, Osamura YR, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Geneva: World Health Organization. 2017.
29. Beahrs O.H., Henson D.E. *HRVP. Manual for Staging of Cancer*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
30. Thyroid. In Greene F.L., Page D.L., and Fleming I.D. (eds): *AJCC Cancer Staging Handbook*, 6th ed. New York: Springer. In 2002. p. 89–98.
31. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds): *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. New York: International Union Against Cancer. In: *TNM classification of malignant tumors UICC International Union Against Cancer*, ed 7. 2010. p. 58–62.
32. Tuttle M., Morris L.F., Haugen B. et al: Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma. In Amin M.B., Edge S.B., Greene F., (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing, 2017.
33. Hedinger C., Williams E.D. and SLH. *Histological Typing of Thyroid Tumours*. Vol. 16, Histopathology. 1988.
34. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg*. 2002;26(8):879–85.
35. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* [Internet]. 2008;144(6):980–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.035>

36. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83(3):553–9.
37. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):159–69.
38. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: A clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286–95.
39. Motosugi U, Murata SI, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid*. 2009;19(5):535–7.
40. Schlumberger M., De Vathaire F. TJP. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:1088–94.
41. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010;34(6):1192–202.
42. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev*. 2011;32(6):798–826.
43. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology* 14th Edition. 2019. 433–478 p.
44. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1765–7.
45. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer*. 2002;38(13):1762–8.
46. Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;142(7):709–11.
47. Lamartina L, Durante C, Lucisano G, Grani G, Bellantone R, Lombardi CP, et al. Are Evidence-Based Guidelines Reflected in Clinical Practice? An Analysis of Prospectively Collected Data of the Italian Thyroid Cancer Observatory. *Thyroid*. 2017;27(12):1490–7.

48. Schlumberger M.J. Papillary And Follicular Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:297–306.
49. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* [Internet]. 2010;23(9):1191–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.112>
50. Zimmerman D., Hay I.D. GIR. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104:1157–66.
51. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 1995;24(4):761–801. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30021-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30021-5)
52. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):545–76.
53. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(6):500–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30325-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30325-X)
54. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid*. 2013;23(8):1015–21.
55. Franc B, De La Salmonière P, Lange F, Hoang C, Louvel A, De Roquancourt A, et al. Interobserver and Intraobserver Reproducibility in the Histopathology of Follicular Thyroid Carcinoma. *Hum Pathol*. 2003;34(11):1092–100.
56. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol*. 2008;9(6):543–9.
57. Englum BR, Pura J, Reed SD, Roman SA, Sosa JA, Scheri RP. A bedside risk calculator to preoperatively distinguish follicular thyroid carcinoma from follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2015;39(12):2928–34.
58. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012;22(7):690.

59. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655.
60. Mirallié E, Vuillez JP, Bardet S, Frampas E, Dupas B, Ferrer L, et al. High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:779.
61. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(8):1256–64.
62. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375.
63. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, Sahani D V., Boland GW, Sweeney AT, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. *Radiographics.* 2007;27(3):755–67.
64. Osella G, Terzolo M, Borretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1532–9.
65. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008;113(11):3130–6.
66. Lam AKY, Lo CY, Lam KSL. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):323–30.
67. Kocak M, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine.* 2014;47(1):290–8.
68. 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. *Endocr Connect.* 2013;2(3):154–60.
69. Johnston LE, Tran Cao HS, Chang DC, Bouvet M. Sociodemographic predictors of survival in differentiated thyroid cancer: results from the SEER Database. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:1–8.
70. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(11):646–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>

71. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
72. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30.
73. Ferda Dağlı A, Artaş G, Üniversitesi F, Fakültesi T, Patoloji T, Dalı A. Elazığ ilindeki tiroid kanser sıklığı ve alt tipleri: beş yıllık deneyim. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Mesl Yüksekokulu Derg [Internet]. 2016;4:1–5. Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/448517>
74. Karaçavuş S, Çağlayan K, Şahin S, Sipahi M, Bal A, Arslan E, et al. Yozgat bölgesinde diferansiye tiroid kanseri nedeniyle takip edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Bozok Tıp Derg*. 2014;4(2):26–32.
75. 2013-2017 SEER Thyroid Cancer Statistics [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
76. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK. Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics [Internet]. SEER Cancer Statistics Review. 2019. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/
77. Mcleod DSA, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*. 2014;24:34–42.
78. Mitro SD, Rozek LS, Vatanasapt P, Suwanrungruang K, Chitapanarux I, Srisukho S, et al. Iodine deficiency and thyroid cancer trends in three regions of Thailand, 1990–2009. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;43:92–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.002>
79. Kim HJ, Kim NK, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):965–71.
80. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):1039–46.
81. Sakafu LL, Mselle TF, Mwaiselage JD, Maunda KK, Eddin BS, Zafereo ME. Thyroid Cancer and Iodine Deficiency Status: A 10-Year Review at a Single Cancer Center in Tanzania. *OTO Open*. 2018;2(2):2473974X1877723.
82. Bozkurt K, Bektaş SS. Şırnak ilinde ameliyat edilen nodüler guatr olgularında tiroid kanseri görülme sıklığı. *Dicle Med J*. 2010;37(4):363–6.

83. Özgüven BY, Yener Ş, Başak T, Polat N, Kabukçuoğlu F. Tiroid operasyon materyali histopatolojik tanılarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. ŞEH TIP BÜLTEN. 2008;42:5–9.
84. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):264–74.
85. Sastre Marcos J, Aznar S, Álvarez V, Torres B, Delgado M, González J, et al. Resultados del seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides en Castilla- La Mancha (2001-2015). Estudio CADIT-CAM. *Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]*. 2019;66(3):164–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.10.005>
86. Zhang D, Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Gong Y, et al. Impact of Gender and Age on the Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma: a Retrospective Analysis Based on SEER. *Horm Cancer*. 2018;9(5):361–70.
87. Yu XM, Schneider DF, Levenson G, Chen H, Sippel RS. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma is a unique clinical entity: a population-based study of 10,740 cases. *Thyroid*. 2013;23(10):1263–8.
88. Lang BHH, Lo CY, Chan WF, Lam AKY, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg*. 2006;30(5):752–8.
89. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1065–72.
90. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer*. 1995;76(11):2312–8.
91. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. 2005;71:874–8.
92. Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, Aydın A, Tezel E, Onuk E. Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto's thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma. *Adv Ther*. 2007;24(3):510–6.
93. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55–68.

94. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: A 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1095–104.
95. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.* 1955;70(2):291–297.
96. 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;7(9):5393.
97. Yildiz SY, Berkem H, Yuksel BC, Ozel H, Kendirci M HS. The rising trend of papillary carcinoma in thyroidectomies: 14-years of experience in a referral center of Turkey. *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):34.
98. 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;114:1050–7.
99. Freudenthal B, Williams GR. Thyroid stimulating hormone suppression in the long-term follow-up of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol.* 2017;29:325–8.
100. Hasbek Z, Turgut B. Is very high thyroid stimulating hormone level required in differentiated thyroid cancer for ablation success? *Molecular Imaging Radionucl Ther.* 2016;25:74–89.
101. Choi S, Na CJ, Kim J, Han YH, Kim HK, Jeong HJ, et al. Comparison of therapeutic efficacy and clinical parameters between recombinant human thyroid stimulating hormone and thyroid hormone withdrawal in high-dose radioiodine treatment with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Mol Imaging (2010).* 2015;49(2):115–21.
102. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, et al. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:953–60.
103. Duccini K, De Souza MVL, Delfim R, Aguiar AP, Teixeira P, Vaisman M. High Serum Thyrotropin Concentrations within the Reference Range: A Predictor of Malignancy in Nodular Thyroid Disease. *Med Princ Pract.* 2018;27(3):272–7.
104. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4295–4301.

105. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, Cho JS, Kweon SS, Kang HC. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):472–7.
106. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2682–92.
107. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jónasson JG. Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2000;39(8):973–7.
108. Shi L, Li Y, Guan H, Li C, Shi L, Shan Z, et al. Usefulness of serum thyrotropin for risk prediction of differentiated thyroid cancers does not apply to microcarcinomas: results of 1,870 Chinese patients with thyroid nodules. *Endocr J*. 2012;59:973–80.
109. Negro R, Valcavi R, Riganti F, Toulis K, Colosimo E, Bongiovanni M, et al. Thyrotropin values in patients with micropapillary thyroid cancer versus benign nodular disease. *Endocr Pract*. 2013;19:651–5.
110. Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:763–70.
111. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18:943–52.
112. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg*. 2010;199:294 –297 discussion 298.
113. Gershpacher M, Göbl C, Anderwald C, Gessl A, Krebs M. Thyrotropin serum concentrations in patients with papillary thyroid microcancers. *Thyroid*. 2010;20:389 –392.
114. Kumar H, Daykin J, Holder R, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Gender, clinical findings, and serum thyrotropin measurements in the prediction of thyroid neoplasia in 1005 patients presenting with thyroid enlargement and investigated by fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 1999;9:1105–1109.
115. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4318–4323.

116. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:231–239.
117. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*. 2007;204:764–73, 773–5.
118. Muller S, Senne M, Kirschniak A, Königsrainer A, Bares R, Falch C. Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer-a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15:190.
119. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. p. 701–12.
120. Qin J, Yu Z, Guan H, Shi L, Liu Y, Zhao N, et al. High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dis Markers*. 2015;2015:7.
121. Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: Special emphasis on using 18F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):558–63.
122. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20:885–91.
123. Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:637–42.
124. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1121–1127.
125. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):474–482.
126. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PPB. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):458–463.