

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI)

**TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM TANISI İLE ENDOKRİNOLOJİ
BÖLÜMÜNDE TAKİPLİ HASTALARDA LENF NODU METASTAZ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve ÜN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI)

**TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM TANISI İLE ENDOKRİNOLOJİ
BÖLÜMÜNDE TAKİPLİ HASTALARDA LENF NODU METASTAZ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve ÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA 2025

ÖNSÖZ

Tıbbi bilimlerde sağlanan ilerlemelerle birlikte, tiroid nodüllerinin tanısı ve takibinde önemli gelişmeler kaydedilmiş; özellikle papiller tiroid kanserinin mikroskopik varyantı olan papiller mikrokarsinom, son yıllarda artan sıklıkla saptanmaya başlanmıştır. Genellikle iyi prognozlu bir seyir göstermesine karşın, bazı olgularda lenf nodu metastazı gibi klinik açıdan önemli komplikasyonlar görülebilmekte; bu durum, hastalığın tedavi yaklaşımını ve takip stratejilerini doğrudan etkilemektedir.

Bu çalışmada, tiroid papiller mikrokarsinom tanısı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen hastalarda lenf nodu metastazı sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Retrospektif olarak yürütülen bu çalışma, hem klinik karar süreçlerine katkı sağlamayı hem de düşük çaplı tümörlerin biyolojik davranışlarını daha iyi anlamaya yönelik literatüre veri sunmayı hedeflemektedir.

Bu sürece katkı sunan, bilgi ve deneyimleriyle çalışmanın her aşamasında yol gösterici olan değerli sorumlu araştırmacı **Prof. Dr. Feridun Karakurt**'a ve özverili desteğiyle çalışmanın planlanmasından verilerin analizine kadar birçok aşamada katkı sağlayan yardımcı araştırmacı **Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Kocabaş**'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez sürecinde sabırla yanımda olan aileme ve manevi desteğini her daim hissettiren dostlarıma teşekkür ederim. Bu süreçte gösterdikleri anlayış ve motivasyon, çalışmamın tamamlanmasında önemli bir rol oynamıştır.

Ağustos 2025

Merve Ün

ÖZET

TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM TANISI İLE ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİPLİ HASTALARDA LENF NODU METASTAZ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Konya 2025

Giriş ve Amaç: Tiroid kanseri olgularının yaklaşık %85'ini papiller tiroid karsinomu (PTK) oluşturmaktadır. Tiroid kanserine yakalanma riski, 50 yaş sonrasında belirgin şekilde artış göstermektedir. Kadınlarda bu risk daha yüksek oranlarda seyretmektedir. Papiller tiroid karsinomları genellikle tiroid bezi ve servikal lenf nodları ile sınırlı kalmakta ve nadiren uzak organ metastazı yapmaktadır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid kanserlerinin tanısında temel bir yöntem olmakla birlikte, teknik sınırlılıkları nedeniyle folliküler lezyonlar ile folliküler karsinomların ayırt edilmesinde yetersiz kalabilmektedir.

PTK'nin esas tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrası nihai histopatoloji sonucuna göre her hastada evreleme ve rekürens riskinin belirlenmesi gerekmektedir. Tümör çapı ve lenf nodu metastazı PTK hastalarında rekürens riski üzerinde etkili olabilecek en önemli prognostik faktörlerdendir.

Papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK), 1 cm ya da daha küçük çaplı papiller tiroid kanserlerini tanımlayan, genellikle yavaş seyirli ve prognozu iyi olan bir tümör grubudur. Ancak bazı olgularda lenf nodu metastazı gibi klinik açıdan önemli durumlar gelişebilmekte ve bu durum tedavi yaklaşımını etkileyebilmektedir. Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde PTMK tanısı ile takip edilen hastalarda lenf nodu metastaz sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma 2018–2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde PTMK tanısı almış 136 hastanın tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı durumu, lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, çıkarılan lenf nodu sayısı ve patolojik lenfadenopati (LAP) varlığı gibi klinik ve patolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Lenf nodu

metastazı ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, modelin öngörü performansı ROC analizi ile test edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastaların %80,1'i kadın, %19,9'u erkek olup yaş aralıkları 23–91 yıl arasında değişmektedir. Olguların %16,9'unda lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenfatik invazyon oranı metastazı olanlarda %30,4 iken, metastazı olmayanlarda %2,7 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer şekilde, ekstratiroidal yayılım metastaz grubunda %13,0 oranında gözlenmiş, metastazı olmayanlarda bu oran %0,9'dur ($p=0,015$). Preoperatif patolojik LAP, metastazı olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizine göre çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenfatik invazyon varlığı, metastaz öngörüsünde en belirleyici değişkenler olarak öne çıkmıştır. ROC analizi sonucunda modelin AUC değeri yüksek bulunmuş ve 6,5 çıkarılan lenf nodu eşiği metastazı öngörmede anlamlı bir sınır olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, PTMK tanılı hastalarda lenf nodu metastazı ile ilişkili klinik ve patolojik belirleyicileri ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, özellikle lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, çıkarılan lenf nodu sayısı ve preoperatif patolojik LAP varlığının lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. Lojistik regresyon ve ROC analizleri sonucunda, 6,5'in üzerinde lenf nodu çıkarılması, metastaz varlığı için önemli bir eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, PTMK hastalarının risk sınıflamasında bu değişkenlerin dikkate alınmasının, daha doğru tanı, evreleme ve bireyselleştirilmiş izlem stratejileri açısından klinik karar süreçlerine değerli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Papiller Tiroid Karsinomu, Mikrokarsinom, Mikrokalsifikasyon, Lenf Nodu, Metastaz.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH THYROID PAPILLARY MICROCARCINOMA IN THE ENDOCRINOLOGY DEPARTMENT

Uzmanlık Tezi

Konya 2025

Introduction and Purpose: Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for approximately 85% of thyroid cancer cases. The risk of developing thyroid cancer increases significantly after the age of 50. This risk is higher in women. Papillary thyroid carcinomas are generally confined to the thyroid gland and cervical lymph nodes and rarely metastasize to distant organs.

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a fundamental method in the diagnosis of thyroid cancer; however, due to its technical limitations, it may be insufficient in distinguishing follicular lesions from follicular carcinomas.

The primary treatment for PTC is surgery. Following surgical treatment, staging and recurrence risk must be determined for each patient based on the final histopathological results. Tumor size and lymph node metastasis are among the most important prognostic factors that may influence recurrence risk in PTC patients.

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMK) is a group of tumors that describe papillary thyroid cancers with a diameter of 1 cm or less, which are generally slow-growing and have a good prognosis. However, in some cases, clinically significant conditions such as lymph node metastasis may develop, which may affect the treatment approach. This study aimed to evaluate the frequency of lymph node metastasis in patients diagnosed with PTMK and followed up at the Endocrinology Outpatient Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine.

Materials and Methods: This study was conducted by retrospectively reviewing the medical records of 136 patients diagnosed with PTMK at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital between 2018 and 2023. The clinical and pathological characteristics of the patients, such as age, gender, lymph node metastasis status, lymphatic invasion, extrathyroidal spread, number of lymph nodes removed, and presence of

pathological lymphadenopathy (LAP), were evaluated. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine the factors associated with lymph node metastasis, and the predictive performance of the model was tested using ROC analysis.

Results: Of the patients included in the study, 80.1% were female and 19.9% were male, with ages ranging from 23 to 91 years. Lymph node metastasis was detected in 16.9% of the cases. The rate of lymphatic invasion was 30.4% in those with metastasis and 2.7% in those without metastasis ($p < 0.05$). Similarly, extrathyroidal spread was observed in 13.0% of the metastasis group and 0.9% of those without metastasis ($p = 0.015$). Preoperative pathological LAP was significantly higher in patients with metastasis. According to logistic regression analysis, the number of lymph nodes removed and the presence of lymphatic invasion emerged as the most predictive variables for metastasis. The ROC analysis revealed that the model had a high AUC value, and a threshold of 6.5 lymph nodes removed was determined to be a significant cutoff point for predicting metastasis.

Conclusion: This study identified clinical and pathological determinants associated with lymph node metastasis in patients diagnosed with PTMK. The findings indicate that lymphatic invasion, extrathyroidal spread, the number of lymph nodes removed, and the presence of preoperative pathological LAP are significantly associated with lymph node metastasis. Based on logistic regression and ROC analyses, the removal of more than 6.5 lymph nodes was determined to be an important threshold value for the presence of metastasis. These results suggest that considering these variables in the risk classification of PTMK patients could provide valuable contributions to clinical decision-making processes in terms of more accurate diagnosis, staging, and individualized follow-up strategies.

Keywords: Papillary Thyroid Carcinoma, Microcarcinoma, Microcalcification, Lymph Node, Metastasis.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
KISALTMA VE SİMGELER	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	7
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi	8
2.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	9
2.4. Benign Tiroid Hastalıkları	10
2.4.1 Hipotiroidizm	10
2.4.2. Hipertiroidizm	11
Toksik Nodüler Guatr / Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)	12
Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)	12
2.5. Malign Tiroid Hastalıkları	13
2.5.1. Tiroid Tümörögenезisinin Moleküler Genetiği	14
2.5.2. Papiller Tiroid Karsinomu	16
2.5.3. Foliküler Karsinom	20
2.5.4. Onkositik Karsinom	20
2.5.5. Medüller Karsinom	21
2.5.6. Anaplastik Tiroid Karsinomu	22
2.6. İnsidans ve Epidemiyoloji	22

2.7. Papiller Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi.....	23
2.8. Papiller Tiroid Kanseri Patogenezi	23
2.9. Papiller Tiroid Kanseri Prognuzu	24
2.9.1. Yaş, Evre ve Cinsiyet	24
2.9.2. Ailesel Sendromlar	25
2.9.3. Tümör Çapı ve Multifokalite	25
2.9.4. Lenf Nodu Metastazı.....	27
2.9.5. Tiroid Dışı İnvazyon	28
2.9.6. Uzak Metastaz.....	29
2.10. Papiller Tiroid Kanselerinde Risk Sınıflandırma	29
2.11. Alt Tipler	30
2.11.1. Klasik Alt Tipler	30
2.11.2. Enkapsüle Folliküler Alt Tip	31
2.11.3. İnfiltratif Folliküler Alt Tip	31
2.11.4. Uzun Hücreli (“Tall Cell”) Alt Tip	32
2.11.5. Hobnail Alt Tip	32
2.11.6. Kolumnar Alt Tip.....	32
2.11.7. Warthin-Benzeri Alt Tip.....	33
2.11.8. Solid Alt Tip	33
2.11.9. Onkositik Alt Tip	33
2.11.10. Kribriform-Morular Tiroid Karsinomu	33
2.11.11. Diffüz Sklerozan Alt Tip	33
2.11.12. Şeffaf Hücreli Alt Tip.....	34
2.11.13. Fibromatöz/Fasiit-benzeri Stromaya Sahip Alt Tip	34
2.11.14. İğsi Hücreli Alt Tip	34
2.11.15. Tiroid Papiller Mikrokarsinom (PTMK) Alt Tip	34

2.12. Papiller Tiroid Kanserlerinde Görüntüleme Yöntemleri.....	36
2.13. Tanı ve Ayırıcı Tanı	42
2.14. Evreleme.....	44
2.15. Tedavi.....	45
2.15.1. Cerrahi	45
2.15.2. Tiroid Hormonu	47
2.15.3. Radyoaktif İyot	48
2.16. Yanıt Değerlendirmesi	49
2.17. Uzun Dönem Takip	52
3. YÖNTEM.....	54
3.1. Araştırmanın Modeli	54
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	54
3.2.1 Çalışma Örneklemine Dahil Edilme Kriterleri	54
3.3. Çalışmanın Etik Boyutu	54
3.4. Veri Toplama	55
3.5. Verilerin Analizi	55
4. BULGULAR.....	57
4.1. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı İle Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	57
4.2. Lenf Nodu Metastazı ile Cerrahi ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	58
4.3 Lenf Nodu Metastazı ile Preoperatif USG Özellikleri ve Tiroid Fonksiyonunun İncelenmesi.....	61
4.4 Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Hormonal, İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Analizi.....	65
4.5 Lojistik Regresyon Analizi.....	65
4.6 ROC Analizi	67

5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	69
KAYNAKLAR.....	77

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Amerikan Tiroid Derneğine Göre Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması	29
Tablo 2. ACR-TIRADS Sınıflaması	40
Tablo 3. Bethesda Sınıflaması	42
Tablo 4. Diferansiye Tiroid Kanserinde AJCC/UICC TNM evrelemesi 8. Baskı	44
Tablo 5. Diferansiye Tiroid Kanserinde AJCC/UICC TNM evrelemesi 8. Baskı	45
Tablo 6. Total Tiroidektomi ve RAI Ablasyon Uygulanmış Hastalar İçin Tedavi Yanıtları	50
Tablo 7. TTx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış Ya Da Lobektomi Yapılmış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabının Değerlendirmesi	51
Tablo 8. Risk Gruplarına Göre TSH Hedefleri.....	53
Tablo 9. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Klinik ve Demografik Özelliklerin İlişkisi	58
Tablo 10. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Cerrahi ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki.....	60
Tablo 11. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Preoperatif USG Özellikleri ve Tiroid Fonksiyon Durumu Arasındaki İlişki.....	63
Tablo 12. Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Hormonal, İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	65
Tablo 13. Logistik Regresyon Analiz Sonuçları.....	66
Tablo 14. ROC Analiz Sonuçları.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Brankial Sistem. I-IV: Brankial Arklar, 1-4: Brankial Poşlar (iç) ve Brankial Yarıklar (dış), a: Tuberkulum Laterale, b: Tuberkulum Impar, c: Foramen Cekum, d: Tiroglossal Duktus	8
Şekil 2. USG Örnekleri	37
Şekil 3. USG Örnekleri	38
Şekil 4. USG Örnekleri	38
Şekil 5. USG Örnekleri	39
Şekil 6. USG Örnekleri	39
Şekil 7. ROC Eğrisi.....	68

KISALTMA VE SİMGELER

- ATA** : Amerikan Tiroid Birliği
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- CEA** : Karsino Embriyonik Antijen
- CLND**:Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu
- DIT** : Diiyodotirozine
- DTK** : Diferansiye Tiroid Kanseri
- GAG** : Glikozaminoglikan
- ICD** : Uluslararası Hastalık Sınıflaması
- İİAB** : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- MIT** : Monoiyodotirozine
- MR** : Manyetik Rezonans
- MTK** : Medüller Karsinom
- NCNN**: Ulusal Kanser Veri Tabanı
- RLN** : Rekürren Laringal Sinir
- TSH** : Tiroid Stimulan Hormonu
- USG** : Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Erişkin bir bireyde tiroid bezinin ortalama ağırlığı 15 ila 20 gram arasında olup, yaklaşık 70 kilogram ağırlığındaki bir kişinin vücut kütlesinin %0,2'sine karşılık gelmektedir. Trakeanın ön yüzeyinde, krikoid kıkırdağın hemen altına yerleşmiş olan tiroid bezi, istmus aracılığıyla birbirine bağlanan iki ayrı lobdan oluşmaktadır.

Tiroid bezinin yapısı, tek katlı epitel hücrelerinden oluşan follikül hücreleri, yani tiroisitlerle çevrelenmiş, merkezinde kolloid materyal bulunan folliküler bir organizasyon sergilemektedir. T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) hormonlarını sentezleyen tiroisitler; tiroglobulin, tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1), düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (SK7, SK8, SK18, SK19), epitelyal membran antijen (EMA) ve vimentin gibi birçok immünohistokimyasal belirteçle pozitif immün reaktivite göstermektedir. Bu belirteçlere karşı gösterilen immün yanıt, aynı zamanda tiroisit kökenli iyi diferansiyel tiroid kanserlerinde de saptanabilmektedir (1).

Folliküler hücrelerin çoğalma kapasitesi yaşla birlikte değişkenlik göstermekte olup, en yüksek proliferatif aktivite prenatal dönemde izlenirken, bu oran erişkin dönemde en düşük seviyeye inmektedir. Yaşam süresi boyunca oldukça yavaş bir hücresel dönüşüm gösteren tiroisitlerin, toplamda yaklaşık 6 ila 8 defa hücre bölünmesi geçirdiği kabul edilmektedir (2). Erişkin dönemde ise tiroid dokusunun hacmi ve yapısal bileşimi büyük oranda sabit kalmaktadır.

Tiroid bezinin bir diğer önemli hücresel bileşeni ise parafolliküler C hücreleridir. Bu hücreler, çok sayıda nörosekratuar granül içermekte olup, kalsitonin hormonunun sentez ve sekresyonundan sorumludur (1).

Tiroid kanseri, tüm kanser vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda özellikle kadınlar arasında tiroid kanseri insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir. Malignite sıklığı kadınlarda %2, erkeklerde ise %0,5 civarındadır. Tiroid kanserine bağlı mortalite oranı milyonda yaklaşık 6–8 olarak bildirilmektedir. Ortalama tanı yaşı 51 olup, hastalık görülme yaşı genellikle ileri yaşlara kaymaktadır. Vakaların sayısındaki artışa rağmen tiroid kanserine bağlı mortalite oranları son yıllarda belirgin şekilde azalmıştır. Bu durum, hastalığın daha erken evrede tanı alması, cerrahi tekniklerin gelişmesi ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi gibi tedavi seçeneklerinin çeşitlenmesi ile ilişkilendirilmektedir.

Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu papiller tiroid karsinomları (PTK) oluşturmaktadır. PTK, genellikle iyi prognozlu bir tümör olup, mortalite oranı düşüktür. PTK tanısı alan hastalarda birincil tedavi seçeneği tiroidektomi olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yalnızca 2011 yılında, tiroid nodülleri veya kanseri nedeniyle yaklaşık 130.000 tiroid cerrahisi gerçekleştirilmiştir.

Tiroid kanseri, endokrin sistemde en sık karşılaşılan neoplazm türüdür ve bu kanser türü içerisinde PTK, en yaygın form olarak tanımlanmaktadır. Diferansiye tiroid kanseri, genellikle tiroid bezinin parankiminde düzensiz sınırlara sahip solid ya da kistik yapıda kitle ya da nodül şeklinde klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Söz konusu malignitenin kesin tanısı ise çoğunlukla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yöntemiyle elde edilen patolojik bulgular aracılığıyla konulmaktadır. Son yıllarda tanısal görüntüleme tekniklerinin ve İİAB'nin klinik uygulamalarda daha sık tercih edilmesi, tiroid kanseri tanısının daha fazla sayıda hastada konulmasına yol açmıştır. Bu insidans artışının özellikle PTK ile doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın temel nedeni olarak boyun bölgesine yönelik ultrasonografi (USG) uygulamalarının yaygınlaşması ve bu sayede çok küçük tiroid nodüllerinin bile İİAB ile değerlendirilebilmesi sonucunda subklinik hastalıkların daha erken evrede saptanabilmesi gösterilmektedir (3).

PTK genellikle iyi diferansiye tümör yapısına sahip olup, bu nedenle genel olarak düşük mortalite oranlarına sahiptir. Tedavi sürecini tamamlayan hastalarda, klinik olarak remisyona sağlandıktan sonra saptanan biyokimyasal veya yapısal hastalık bulguları, nüks kavramı kapsamında değerlendirilmektedir. Literatürde yer alan verilere göre hastaların ilk yıl tedaviye verdikleri yanıt doğrultusunda remisyona sonrası nüks oranları farklılık göstermektedir. Mükemmel yanıt grubuna dahil edilen hastalarda bu oran %1 ile %4 arasında değişirken; belirsiz yanıt (indetermine) grubunda %15 ila %20, biyokimyasal tam yanıt elde edilemeyen grupta %30 oranında, yapısal tam yanıt elde edilemeyen grupta ise %50 ile %85 arasında persistan hastalık gözlenmektedir (4). Bazı araştırmalar, düşük risk grubuna dahil olan hastalarda çoğu nüks vakasının cerrahi müdahaleyi takip eden ilk beş yıl içinde ortaya çıktığını belirtse de daha ileri yıllarda nüks görüldüğünü gösteren çalışmalarda rastlanmaktadır (5). Bu nedenle Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış bireylerin yaşam boyu izlenmesi gerektiği görüşü genel kabul görmeye birlikte, izlem süresinin ne kadar olması ve kontrollerin hangi aralıklarla gerçekleştirilmesi gerektiği konusunda kesin bir uzlaşıya varılamamıştır.

Amerikan Tiroid Derneği tarafından yayımlanan ve tiroid kanseri yönetimine yönelik hazırlanan son kılavuz 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu kılavuzda hastalığın izlenmesinde temel yöntem olarak fizik muayene, periyodik boyun USG'si ve serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin ölçümü önerilmiştir (4). Ancak ilk tanı anındaki risk değerlendirmesinden bağımsız olarak, izlem sürecinde kullanılabilir sabit bir risk sınıflaması modeli önerilemediği için, bu eksikliği gidermek amacıyla aktif takip sürecine entegre edilebilecek bir dinamik risk sınıflama sistemi geliştirilmiştir (6).

Kanser etiyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik yürütülen çalışmalarda, erken tanı, hastalığın önlenmesi, prognoz tahmini ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amacıyla çeşitli moleküler yapılar ve biyobelirteçler araştırılmaktadır. Bu bağlamda, kanser hücrelerinin metabolik aktiviteleri ile normal hücrelerin metabolizması arasında belirgin farklılıklar olduğu ilk kez 1920'li yıllarda Otto Warburg tarafından ortaya konmuştur. Bu farklılık, daha sonra literatüre "Warburg fenomeni" olarak geçmiştir. Warburg fenomenine göre; normal hücreler yalnızca oksijensiz (anaerobik) koşullarda glikoliz yoluyla laktat üretirken, tümör hücreleri oksijen varlığında dahi glukozu temel enerji kaynağı olarak kullanmakta ve yine laktat üretmektedir. Bu özellik, tümör hücrelerinin artmış glukoz tüketimiyle karakterizedir; öyle ki bu hücrelerin kendi ağırlıklarının yarısı kadar glukozu yaklaşık bir saat içinde tüketebildikleri bildirilmektedir.

PTK₂ tiroidin foliküler epitel hücrelerinden köken alan ve tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan en yaygın malign tümör tipidir. Bu tümörün gelişiminde **Rat sarkoma (RAS) proto-onkogen mutasyonları, serin/treonin protein kinaz (BRAF) mutasyonları ve RET/tirozin kinaz** geninin yeniden düzenlenmesi gibi moleküler değişikliklerin rol oynadığı gösterilmiştir.

PTK etiyopatogenezi, çevresel maruziyetler, kalıtsal yatkınlıklar ve hormonal etkiler gibi birden fazla faktörle ilişkilendirilmektedir. Bu faktörler arasında özellikle genotoksik ajanlar ön plana çıkmakta olup, iyonizan radyasyonun PTK gelişiminde güçlü bir risk faktörü olduğu çeşitli bilimsel kaynaklarca belgelenmiştir. 1950'li yıllarda timüs bezi hastalıkları ve akne vulgaris gibi bazı tıbbi durumların tedavisinde X-ışını kullanımının yaygınlaşması, PTK insidansında anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu artışın en dramatik örneklerinden biri, 1986 yılında meydana gelen Çernobil nükleer felaketidir. Bu kazanın ardından, özellikle Belarus başta olmak üzere eski Sovyetler Birliği'nin kazaya yakın bölgelerinde PTK olgularında ciddi düzeyde bir artış kaydedilmiştir. Bu artış en belirgin

şekilde çocukluk çağı bireylerinde gözlemlenmiştir. Bunun temel nedeni, tiroid bezinin büyüme hızının çocukluk döneminde maksimum seviyeye ulaşması ve erişkinlikte bu büyüme oranının belirgin şekilde azalmasıdır (7).

Her ne kadar PTK çoğu olguda yavaş ilerleme gösteren bir klinik seyir izlese de bazı durumlarda oldukça agresif davranış özellikleri sergileyebilmektedir. PTK, histopatolojik açıdan birbirinden ayrılan birçok alt tipe sahiptir. Bu histolojik alt tiplerin belirlenmesi ve moleküler düzeyde karakterizasyonunun yapılması amacıyla çok sayıda kapsamlı çalışma yürütülmüştür. Günümüzde hastalığın prognozunu önceden öngörebilmek, cerrahi müdahale öncesi ve sonrasında hastaya özgü tedavi planları oluşturabilmek adına PTK'nın histopatolojik sınıflandırması ile bu alt tiplere eşlik eden moleküler belirteçlerin tanımlanması büyük önem arz etmektedir.

Tiroid nodülleri, klinik günlük pratikte oldukça sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olup, özellikle iyot eksikliği görülen coğrafyalarda daha yaygındır. Bu bölgelerde yapılan bazı epidemiyolojik araştırmalar, kadınların yaklaşık %5'inde, erkeklerin ise %1'inde tiroid nodüllerinin palpasyonla tespit edilebildiğini ortaya koymuştur (8). Rastlantısal olarak gerçekleştirilen yüksek çözünürlüklü tiroid USG incelemelerinde ise bu oran %19 ile %68 arasında değişmektedir; ileri yaş grubunda ve kadınlarda bu oran daha da yüksek bulunmuştur (9). Değerlendirmeye alınan tiroid nodüllerinde, yaş, cinsiyet, radyasyon öyküsü, ailesel yatkınlık ve diğer bazı klinik faktörlere bağlı olarak %7 ila %15 oranında tiroid kanseri tanısı konduğu bildirilmektedir (10).

Tiroid malignitelerinin %90 ila %95'i, folliküler hücre kökenli iyi diferansiye tümörlerden oluşmaktadır. Bu gruba dâhil diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini papiller tip, %10'unu folliküler tip ve %3'ünü ise onkositik tümörler meydana getirmektedir. Öte yandan, medüller tiroid karsinomu tiroid kanserlerinin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır ve bu grubun %20 ila %30'u Multipl Endokrin Neoplazi sendromlarına eşlik eden kalıtsal nitelikli vakalardır. Anaplastik tiroid kanseri ise oldukça nadir görülmekle birlikte, en agresif seyreden tiroid malignitesi olarak kabul edilmekte ve toplam tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Özellikle iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde anaplastik tiroid kanseri insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir (11).

Diferansiye tiroid kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan alt tip PTK olup 2010 yılında ABD'de bildirilen 44.670 tiroid kanseri vakasının %90'ını oluşturduğu rapor edilmiştir (12). PTK'nın yaşa göre düzeltilmiş insidansında son 25 yıl içerisinde iki katına

yakın bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu kanser türü, sıklıkla 20 ila 50 yaş arasındaki kadın bireylerde ve iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde daha yaygın olarak izlenmektedir. Genellikle yavaş seyreden bu tümörlerin prognozu oldukça iyidir ve 20 yıllık sağkalım oranlarının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tall hücre varyantı, kolumnar hücreli varyant ve diffüz sklerozan varyant gibi belirli sitolojik alt tiplerin prognozu diğer varyantlara kıyasla daha olumsuzdur. PTK'nın karakteristik özelliklerinden biri de %30 ila %80 oranında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğiliminde olması ve çok odaklı (multisentrik) bir yerleşim göstermesidir (13).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid tümörleri sınıflandırmasına göre, en büyük boyutu 1 cm ve altında olan papiller tiroid kanserleri papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) olarak adlandırılmaktadır. PTMK olgularının büyük bölümü, maligniteye yönelik yapılmamış tiroid cerrahileri sonrası veya tiroid dışı nedenlerle yaşamını yitiren bireylerde otopsi sırasında rastlantısal olarak saptanmıştır. Bazı otopsi serilerinde bu tümörlerin görülme oranı %2,3 ile %5,2 arasında bildirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü USG ve İİAB tekniklerinin tanısal hassasiyetinin artmasıyla birlikte, rastlantısal olarak saptanan, elle hissedilemeyen tiroid nodüllerinin ve PTMK vakalarının oranı artış göstermiştir (14). Mevcut tanı algoritmalarında, 1 cm ve altındaki nodüllere yönelik yaklaşım, cerrahi girişimin kapsamı ile cerrahi sonrası izlenecek tedavi ve takip protokolü bakımından halen tartışmalı bir konu olmayı sürdürmektedir. Her ne kadar PTMK'ların klinik seyri genellikle iyi huylu olsa da bazı durumlarda uzak metastaz yaparak kötü prognozlu bir tablo oluşturabildikleri de bilinmektedir (14).

Tiroid bezi içerisinde radyolojik olarak çevre dokudan farklılık gösteren yapılar, tiroid nodülü olarak tanımlanmakta; ancak nadir durumlarda palpasyonla saptanabilen nodüller radyolojik farklılık göstermeyerek bu tanımın dışında kalabilmektedir. Palpasyonla saptanamayıp yalnızca USG veya diğer görüntüleme yöntemleriyle rastlantısal olarak tespit edilen bu yapılar insidentaloma olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, aynı boyuttaki insidentalomalar ile fizik muayene ile saptanan tiroid nodüllerinin tiroid kanseri açısından benzer risk taşıdığı belirtilmiştir (15).

Genel olarak 1 cm'den büyük tiroid nodülleri daha yüksek malignite riski taşıdığı için ileri değerlendirmeye alınmaktadır. Ancak nadiren de olsa 1 cm'den küçük nodüller için de ileri inceleme gerektiren durumlar söz konusudur. Bu durumlar; radyolojik incelemede malignite şüphesi oluşturan bulguların varlığı, patolojik lenfadenopati (LAP) tespiti, çocukluk çağında baş-boyun bölgesine yönelik radyoterapi uygulanmış olması, iyonizan

radyasyona maruz kalma öyküsü ya da birinci derece akrabalarda tiroid kanseri bulunması gibi risk etmenlerine dayanmaktadır (4).

Aile öyküsünde tiroid kanseri bulunması, nodül değerlendirme algoritmalarında önemli bir faktör olarak kabul edilmekle birlikte, bu gruptaki bireyler için sistematik bir tiroid kanseri tarama programı önerilmemektedir. Gerek rastlantısal olarak gerekse fizik muayene ile saptanan tiroid nodüllerinde ilk basamak olarak tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir. TSH değeri normalin altında tespit edilirse tiroid sintigrafisi yapılması TSH düzeyi normal sınırlar içerisinde ya da yüksekse sintigrafi yapılmaması gerektiği güncel kılavuzlarda açıkça ifade edilmektedir (4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

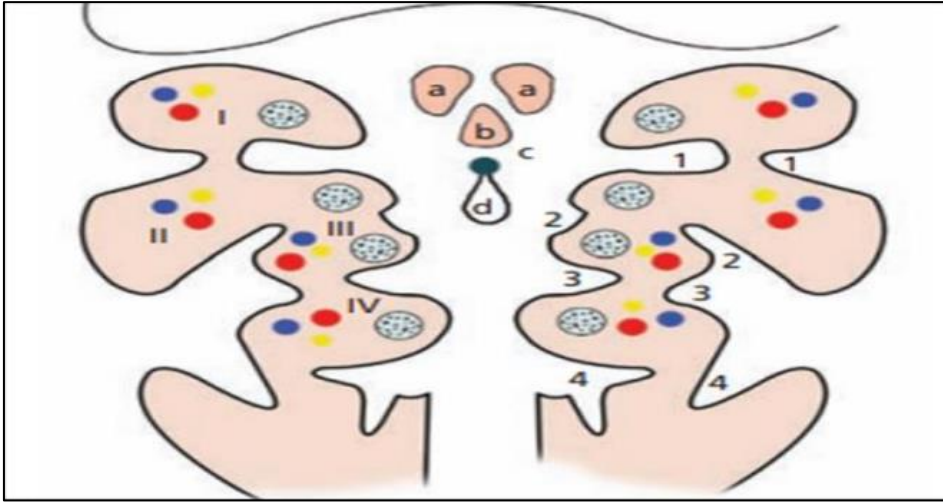
Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi, fertilizasyondan sonra yaklaşık 24. günde başlamaktadır. Tiroid bezi, birinci ve ikinci faringeal arkus arasında yer alan bir divertikülden köken alarak, primitif farinksin orta hattında, taban kısmında oluşur. Bu yapı, ağız boşluğunu oluşturan endoderm tabakasının kaudal yönde gelişimi sonucu ortaya çıkan divertikülün uzantısıdır. Divertikülün ağız boşluğuna açıldığı noktaya, gelişimin ilerleyen evrelerinde **foramen caecum** adı verilir (16).

Embriyolojik olarak foramen caecum, primitif gastrointestinal kanalın bir uzantısı olarak kabul edilir. Tiroid bezi, gelişim süreci içerisinde faringeal bağırsağın ön yüzünden iki loblu bir divertikül olarak aşağı doğru göç eder. Bu göç esnasında, tiroid bezi dil köküne ince bir kanal olan **tiroglossal duktus** ile bağlıdır. Ancak bu kanal, normal gelişim sürecinde zamanla kaybolur. Bu süreçte, endodermal epitel hücrelerinin hızlı proliferasyonu ile kordon yapıları oluşur ve sonrasında bu yapılar arasına mezenkimal dokudan köken alan vasküler bağ dokusunun yerleşmesiyle **folikül yapıları** gelişir (17).

Altıncı haftadan itibaren tiroid bezi ile paratiroid bezlerinin gelişimi başlar. Bu dönemde, üçüncü faringeal arkusun dorsal bölgesinden **alt paratiroidler**, ventral bölgesinden ise **primitif timus** oluşur. Dördüncü faringeal cepteki dorsal bölgenin değişime uğraması ile **üst paratiroidler**, dördüncü ve beşinci faringeal arklardan ise **kalsitonin üreten C hücreleri** meydana gelir (18).

Gelişim süreci ilerledikçe tiroid bezi, hiyoid kemik ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağıya doğru göç eder ve gebeliğin 7. haftasından itibaren trakeanın ön yüzüne yerleşir. Bu aşama, tiroid bezinin normal gelişimi açısından kritik öneme sahiptir; çünkü gelişimsel anomalilerin büyük bir bölümü bu dönemde ortaya çıkmaktadır (16).

Gebeliğin 12. haftasında tiroid bezi iyot tutma ve kolloid üretimi yeteneğine sahip hale gelir. 13. haftadan itibaren hipofiz bezinin gelişimiyle birlikte **TSH** üretimi başlar. Gebeliğin son trimesterine doğru, **hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen**i işlevsel hale gelir ve fetal tiroid bezinin endokrin aktivitesi başlamış olur (19).



Şekil 1. Brankial Sistem. I-IV: Brankial Arklar, 1-4: Brankial Poşlar (iç) ve Brankial Yarıklar (dış), a: Tuberkulum Laterale, b: Tuberkulum Impar, c: Foramen Cecum, d: Tiroglossal Duktus (20).

2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, boyun bölgesinde, servikal 5. ve torasik 1. vertebra sınırları arasında yer alır. Ön yüzü strap kaslar tarafından örtülmüştür (21).

Tiroid bezinin ağırlığı yaklaşık 25 gramdır. Krikoid kıkırdağın hemen altında, orta hatta yer alan **isthmus** aracılığıyla birleşen iki lobdan oluşur. Her bir lob ortalama olarak 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2–3 cm kalınlığındadır. Isthmus ise yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 2–6 mm kalınlığındadır. Tiroglossal kanal tipik olarak atrofiye uğrar ya da fibröz bir bant şeklinde kalır. Ancak bireylerin yaklaşık yarısında, tiroid bezine bağlanan kısmı açık kalmakta ve bu durumda isthmusun üst kısmında bir **piramidal lob** gözlenmektedir.

Tiroid kapsülü, arka kısımda **Berry ligamanı** yönünde kalınlaşarak birleşir. Berry ligamanı, tiroid bezi ile larengotrakeal yapılar arasında temel bağlayıcı yapı olarak görev yapar (22).

Tiroid bezi, yüzeyden derine doğru sırasıyla; deri, superficial fasya (platysma dahil), derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası, bu tabakanın örttüğü **sternokleidomastoid**, **omohyoid**, **sternotiroid** ve **sternohyoid** kaslar tarafından çevrelenir. Tiroid bezi normalde komşu organlardan kolayca ayrılabilir konumda bulunur. Ancak Berry ligamanı aracılığıyla krikoid kıkırdağ ve üst trakeal halkalara sıkı şekilde yapışıktır. Bu bölge, **rekürren laringeal**

sinirlerin en çok hasar görebileceği anatomik alanlardan biri olduğu için cerrahi işlemlerde özel dikkat gerektirir (23).

2.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik açıdan aktif hormonlar, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olarak adlandırılır. Periferik dokularda T4'ün büyük bir kısmı, daha aktif form olan T3'e dönüşmektedir. T3, T4'e kıyasla biyolojik olarak daha etkili olmakla birlikte, dolaşımdaki konsantrasyonu daha düşüktür.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak, iyodür iyonlarının okside edilerek iyoda dönüştürülmesidir. Bu reaksiyon, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Ardından iyot, tiroglobulin (Tg) proteini ile birleşerek organifikasyon evresini oluşturur. Bu aşamada iyot, tirozin aminoasitlerine yavaş bir şekilde bağlanır ve bu bağlanma sürecinde iyodinaz enzimleri görev alır. Bu süreç sonucunda öncelikle monoiyodotirozin (MIT), ardından iki MIT molekülünün birleşmesiyle diiyodotirozin (DIT) oluşur (24).

Gerektiğinde, tiroglobuline bağlı halde bulunan T3 ve T4 serbest hale getirilerek dolaşıma salınır. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük bir kısmı, plazma proteinlerine (örneğin TBG, transtiretin ve albumin) bağlı olarak taşınmaktadır (25).

Tiroid hormonlarının hücrel etkileri, aktif hormonların pasif difüzyonla veya özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre zarından geçmesiyle başlar. Hücre içine giren T4, T3'e dönüştürülerek çekirdekteki tiroid hormon reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler, periferik dolaşımdaki hormon düzeylerine bağlı olarak sentezlenir ve dokuya özgü farklılıklar gösterebilir (25).

Tiroid hormonları, vücutta neredeyse tüm sistemleri etkileyen yaygın fizyolojik roller üstlenir. Kardiyovasküler sistemde kalp hızını ve miyokard kasılma gücünü artırırken, beyin sapında solunum merkezlerini uyarır. Ayrıca gastrointestinal motiliteyi hızlandırır, kemik metabolizmasını aktive eder ve kas kasılma kapasitesini artırır (25).

2.4. Benign Tiroid Hastalıkları

2.4.1 Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının dolaşımdaki yetersizliği hipotiroidizme neden olur. Gelişmiş ülkelerde hipotiroidinin başlıca nedenleri arasında Hashimoto tiroiditi, aşırı radyoaktif iyot tedavisi, tiroidektomi, aşırı iyot alımı, subakut tiroidit, antitiroid ilaçlar ve lityum kullanımı yer almaktadır. Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelerde hipotiroidizmin en yaygın nedeni iyot eksikliğidir (26).

Endemik Guatr

Endemik guatr, belirli coğrafi bölgelerde iyot eksikliğine bağlı olarak gelişir. Rutin olarak iyotlu tuz kullanımının yaygınlaşması, bu hastalığın görülme sıklığını belirgin biçimde azaltmıştır. İyot eksikliği, T3 ve T4 konsantrasyonlarında azalmaya neden olurken, bu durum serum TSH düzeyinde artışa yol açar. Yükselen TSH düzeyi, tiroid bezinde hipertrofiye neden olur (26).

Tiroiditler

Akut süperatif tiroidit, tiroid kapsülünün sağladığı koruma nedeniyle nadir görülse de enfeksiyöz etkenler bazı yollarla beze ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. Bu yollar arasında tiroglossal kanal kistleri, priform sinüs fistülü, hematojen veya lenfatik yayılım, penetran travmalar ve immünsüpresyon durumları yer alır. Genellikle çocuklarda, üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben gelişir. Klinik olarak en karakteristik belirtisi tek taraflı ve şiddetli boyun ağrısıdır. Tedavide apse drenajı ve antibiyotik tedavisi uygulanır (26).

Hashimoto tiroiditi, erişkinlerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Otoimmün bir hastalık olup, lenfosit infiltrasyonu ile tiroid dokusunda hasara neden olur ve kronik lenfositik tiroidit olarak da adlandırılır. Başlangıçta T3 ve T4 düzeylerinde geçici bir artış (haşitoksikoz) görülebilse de zamanla hipotiroidi gelişir (26).

Subakut tiroidit, ağrılı tiroid bezi hastalıklarının en sık görülenidir. Genellikle 40 yaş civarındaki kadınlarda, kulaklara yansıyan ani başlangıçlı boyun ağrısıyla ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, viral veya otoimmün kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Semptomlar arasında ateş, ağrı ve kilo kaybı yer alır. Genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır ve tedavi semptomatiktir. Klasik olarak başlangıçta nonsteroid

antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmekle birlikte yeterli yanıt alınamayan vakalarda kortikosteroidler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli nadir vakalarda tiroidektomi gerekebilir.

Sessiz tiroidit (ağrısız, postpartum), otoimmün kökenlidir ve genellikle doğum sonrası dönemde, immün toleransın azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Tedavi semptomlara yöneliktir-

Riedel tiroiditi, nadir görülen bir durumdur ve tiroid parankiminin kısmen veya tamamen fibröz doku ile yer değiştirmesi ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe trakea, rekürren laringeal sinir ve özofagusa bası yaparak hava yolu obstrüksiyonu ve disfaji gibi semptomlara neden olabilir. İleri evrelerde hipotiroidi ve hipoparatiroidizm gelişebilir. Sert doku yapısı nedeniyle İİAB yetersiz kalabilir ve açık biyopsi gerekebilir. Tedavide öncelikli yaklaşım cerrahidir. Amaç, bası semptomlarını giderecek kadar bir rezeksiyon sağlamaktır. Fibröz dokuların çevre dokulara infiltrasyonu nedeniyle geniş rezeksiyonlar önerilmez. Gelişen hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi uygulanır (26).

Cerrahi Sonrası Hipotiroidizm

Total tiroidektomi sonrası hipotiroidizm gelişir. Lobektomi veya hemitiroidektomi sonrası da postoperatif dönemde hipotiroidizm gelişebilir. Bu durumun semptomları, antitiroid ilaçların süresi ve kalan dokuda lenfositik infiltrasyon olup olmasına göre değişebilir (26).

Farmakolojik Hipotiroidizm

Bazı ilaçlar da hipotiroidiye neden olabilir. Bu ilaçlar arasında lityum, sitokinler, antitiroid ilaçlar ve amiodaron sayılabilir (26).

2.4.2. Hipertiroidizm

Tiroid hormon düzeylerinin dolaşımında artması, hipertiroidizm olarak tanımlanan klinik tabloya yol açar (27). Gelişmiş ülkelerde hipertiroidizmin en yaygın nedeni **Graves hastalığıdır**. Fiziopatolojik olarak, foliküler hücrelerdeki TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorlar (TSH reseptör antikorları, TRAb), tiroid bezini sürekli olarak uyararak hormon sentezini artırır. Graves hastalığında tiroid bezinde belirgin bir kanlanma artışı gözlenir ve

buna bağı olarak makroskopik düzeyde damar yapılarında genişleme meydana gelir. Bez, genellikle difüz ve asimetrik şekilde büyüme gösterir.

Hastalığın **kardinal bulguları** arasında büyümüş tiroid bezi (guatr), **ekzoftalmus** ve **tirotoksikoz** yer alır. Bunlara ek olarak, **jinekomasti**, **miksödem**, **alopesi** ve **splenomegali** gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilir (28). Hastaların yaklaşık %70'inde **oftalmopati**, %1–2'sinde ise **dermopati** gelişir. Bu durumun temelinde göz arkasında ve deri altı dokularda **glikozaminoglikan (GAG)** birikimi yatmaktadır; bu birikim ekzoftalmus ve dermal kalınlaşma ile sonuçlanır.

Graves hastalığının tedavisinde geleneksel olarak üç ana yöntem kullanılmaktadır:

1. Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi
2. Cerrahi (Tiroidektomi)
3. Antitiroid İlaçlar

Toksik Nodüler Guatr / Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)

Toksik adenom, tiroid bezi içerisinde otonomi kazanmış tek bir nodülün TSH'dan bağımsız olarak aşırı tiroid hormon üretimine neden olduğu durumdur. Literatürde bu tablo **Plummer hastalığı** olarak da adlandırılır. Graves hastalığına göre daha hafif klinik seyirli olan bu hastalık genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar.

Radyoaktif iyot taramasında, hiperfonksiyon gösteren “**sıcak nodül**” ile çevre tiroid dokusunun baskılandığı (suppress edildiği) görülür. Tedavi yaklaşımında öncelikli seçenek cerrahidir. Antitiroid ilaçlara rağmen sık nüks (relaps) gözlendiğinden, bu ilaçlar kalıcı tedavi yöntemi olarak yeterli bulunmamaktadır. Ayrıca, toksik adenomda RAİ tedavisi de genellikle yetersiz etki göstermektedir (29).

Toksik Multinodüler Guatr (TMNG)

Toksik multinodüler guatr, tiroid bezinin heterojen ve difüz büyüme gösterdiği, birden fazla nodül içeren bir hastalık tablosudur. Genellikle başlangıçta toksik olmayan multinodüler guatrın bir veya birkaç nodülünün zamanla otonomi kazanmasıyla hipertiroidizm gelişir.

Bu hastalık, özellikle iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık görülmektedir. Klinik olarak genellikle asemptomatik başlayabilir ve tiroid hormonlarında artışla birlikte semptomlar zamanla belirginleşir. Toksik multinodüler guatrda malignite gelişme riski %5–10 civarındadır. Bu nedenle İİAB’de şüpheli bulgular saptanan olgular için cerrahi tedavi önerilmektedir (30).

2.5. Malign Tiroid Hastalıkları

Tiroid bezinin normal dokusunda histolojik olarak iki temel parankimal hücre tipi bulunmaktadır. Bu hücreler; foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler (C hücreleri) olarak adlandırılmaktadır. Kolloid foliküllerini çevreleyen foliküler hücreler, iyodu konsantre ederek tiroid hormonlarının sentezinde görev almaktadır. Bu hücrelerin hem anaplastik tiroid kanseri (ATK) ne hem de iyi diferansiye tiroid kanserlerine dönüşebilme potansiyelleri bulunmaktadır. Öte yandan, kalsitonin hormonunun sentezinden sorumlu olan parafoliküler (C) hücreler ise medüller tiroid karsinomunun kökenini oluşturmaktadır.

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %90’ı diferansiye tiroid kanserlerinden, %5-9’u medüller tiroid kanserinden (MTK), %1-2’si ATK, %1-3’ü lenfomalardan ve %1’den azı ise sarkomlar ve diğer nadir tümörlerden oluşmaktadır. Bu bağlamda tiroid kanserleri, köken aldıkları hücre tipine göre foliküler hücre kaynaklı ve parafoliküler hücre kaynaklı olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır (31).

Tiroid kanserleri arasında en sık karşılaşılan alt tip, PTK olup, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %85’ini oluşturmaktadır. FTK, olguların yaklaşık %10’unu, Onkositik karsinom ise %3’ünü oluşturmaktadır. Parafoliküler C hücrelerinden köken alan MTK ise tiroid kanserlerinin yaklaşık %5’inden sorumludur. Mortalite oranı oldukça yüksek olan ATK ise daha nadir görülmesine rağmen prognozu en kötü olan alt tiptir (32). Tiroid kanserlerinin sınıflandırılmasında; diferansiyasyon düzeyine göre “iyi”, “orta” ve “kötü” olarak yapılan değerlendirme klinisyenler ve patoloğlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kapsamda, klasik PTK, mikrokarsinomlar, folliküler varyantlar, klasik folliküler karsinomlar ve onkositik karsinomlar iyi diferansiye; medüller tiroid karsinomu, sklerozan papiller varyantlar, insular karsinom ve uzamış yüksek silindirik hücreli varyantlar orta derecede diferansiye; ATK ise kötü diferansiye kategorisine girmektedir (31).

Tiroid karsinomları genel olarak dört ana gruba ayrılmaktadır: PTK, FTK, MTK ve ATK (31).

Son yıllarda moleküler biyoloji alanında yaşanan gelişmeler ve insan genom projesindeki ilerlemeler sayesinde karsinogenez süreci daha iyi anlaşılakta, kalıtsal değişimler yeniden tanımlanmakta ve tiroid kanserine özgü biyolojik belirteçler ortaya konmaktadır (33).

Diferansiye tiroid kanserlerin (DTK) patogenezinde kalıtsal ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle iyot eksikliği ya da fazlalığı, kronik inflamasyon ve iyonize radyasyona maruz kalma gibi çevresel etmenlerin DTK gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir. Kalıtsal faktörler ise sinyal yollarında meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikleri kapsamaktadır (34).

Tiroidin normal fizyolojisinde etkili olan hücrelerin, önce adenomlara, daha sonra da iyi diferansiye tiroid kanserlerine ve nihayetinde ATK'ye dönüşebildiği bilinmektedir (35).

2.5.1. Tiroid Tümörögenезisinin Moleküler Genetiği

Tiroid kanserinin patogenezinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır (36).

Genetik Faktörler

Tiroid kanserinin dört ana tipi tanımlanmıştır ve her biri farklı moleküler mekanizmalarla ilişkilidir. Foliküler hücrelerden köken alan tiroid kanserlerinde genellikle iki onkojenik yol ön plandadır:

1.Mitogenle Aktive Olan Protein (MAP) Kinaz Yolu

2.Fosfatidilinozitol-3-Kinaz (PI3K) /AKT Yolu

Normal hücrelerde bu yollar, büyüme faktörü ligandlarının reseptörlerin sitoplazmik yüzeyinde otofosforilasyona neden olmasıyla aktive edilir. Böylece hücre içi bir dizi sinyal iletimi başlatılır. Tiroid karsinomlarında, tıpkı diğer solid tümörlerde olduğu gibi bu sinyal iletim yollarında çeşitli kazanılmış mutasyonlar gelişir. Bu mutasyonlar, hücreSEL büyüme ve çoğalma üzerinde kontrolsüz aktivasyona neden olarak karsinogenez sürecini başlatır. Ligand varlığına gerek duymaksızın bu yolların sürekli aktif kalması, malign transformasyona zemin hazırlar (36).

PTK olgularında, kanserogenez çoğunlukla MAP kinaz yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu aktivasyon iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşir:

1.RET proto-onkogeninin veya **NTRK1 geninin** yeniden düzenlenmesi (genetik rekombinasyon)

2.BRAF geninde nokta mutasyonu (en sık V600E mutasyonu)

RET geni normal koşullarda tiroid foliküler hücrelerinde ekspresse edilmez. Ancak PTK olgularının yaklaşık %20–40'ında RET gen yeniden düzenlenmeleri saptanır. Bu genetik değişiklikler, özellikle radyasyona maruz kalan bireylerde daha sık gözlenmektedir. Benzer şekilde, NTRK1 gen yeniden düzenlenmeleri papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %5–10'unda bulunur. Bu değişimler sonucunda oluşan protein ürünleri, MAP kinaz yolunu ligandan bağımsız şekilde sürekli aktive eder (30).

PTK olgularının yaklaşık yarısında, **BRAF geninin** V600E mutasyonu saptanır. Bu mutasyon da MAP kinaz yolunu sürekli aktive eder ve RET mutasyonu ile karşılıklı olarak dışlayıcı bir ilişki içindedir. Bu mutasyonlar foliküler adenom veya karsinomlarda izlenmez (36).

Foliküler tiroid karsinom (FTK)'ların yaklaşık %50'sinde **PI3K/AKT yoluna** ait mutasyonlar bulunur. Bu mutasyonlar, bu yolun sürekli aktive olmasına neden olur. PI3K ve RAS genlerinde aktivasyon sağlayan mutasyonlar; **PTEN geninde** ise fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar tanımlanmıştır (28).

ATK, genellikle iyi diferansiye foliküler veya papiller tiroid karsinomlardan köken alarak gelişir. Bu tümörlerde RAS ve PIK3CA gibi mutasyonlara ek olarak, **TP53'ün inaktivasyonu** gibi yalnızca anaplastik tümörlere özgü olan moleküler değişiklikler de görülür. Bu mutasyonlar, tümörün yüksek agresivitesi ile ilişkilendirilir (36).

Medüller tiroid karsinom olgularının ailesel formları genellikle **MEN-2 sendromu** ile ilişkili olup, **RET proto-onkogeninde** aktivasyon oluşturan germline mutasyonlarla ortaya çıkar. RET mutasyonları aynı zamanda sporadik medüller tiroid karsinom olgularının yaklaşık %50'sinde de mevcuttur (28).

Çevresel Faktörler

Tiroid kanserine yol açan en önemli çevresel risk faktörü **iyonize radyasyona maruz kalmadır**. Özellikle 20 yaş altı bireylerde maruziyet riski artırmaktadır (36). 1986 yılında gerçekleşen **Çernobil nükleer kazası** sonrasında radyasyon maruziyeti yaşayan çocuklar arasında PTK insidansında anlamlı artış bildirilmiştir.

Diğer bir çevresel faktör ise **diyetle yetersiz iyot alımıdır**. İyot eksikliği, özellikle **FTK** gelişimi ile ilişkilidir (30).

2.5.2. Papiller Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini PTK oluşturur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre iki kat fazladır. Ortalama tanı yaşı 30-40 yaş aralığındadır. Hastaların çoğu ötiroid durumdadır ve sıklıkla boyunda yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle ile başvururlar. İleri evrelerde dispne, disfaji ve disfoni gibi basıya bağlı semptomlar gelişebilir.

Tanı, tiroid kitlesinden veya metastatik lenf nodundan alınan İİAB ile konur. Tanı doğrulandıktan sonra, boyun USG ile lateral ve santral lenf nodu tutulumu değerlendirilir. Uzak metastaz nadiren görülmekle birlikte, tanı sonrası en sık metastaz akciğerlere, daha nadiren karaciğer, kemik ve beyne olur.

PTK tanısında, karakteristik nükleer ve hücresel özellikler ön plandadır. Tümör hücreleri soluk, küboid şekilli ve bol sitoplazmalıdır. Çekirdekler sıkışık, oluklu yapıdadır ve intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar içerir. Psammoma cisimcikleri tanıya yardımcı histolojik bulgulardandır. PTK'ların %85'inde multifokalite gözlenir ve bu durum servikal lenf nodu metastazları ile ilişkilidir.

Malign epitelyal özellik taşıyan ve folliküler hücre farklılaşması gösteren PTK'lar, çeşitli patolojik varyantlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu alt tipler morfolojik yapıları, biyolojik davranışları ve klinik prognozları bakımından farklılıklar arz etmekte olup aşağıda ayrıntılı biçimde sunulmuştur:

1. Folliküler Varyant: PTK'ların yaklaşık %10'unu oluşturan bu varyant, en sık gözlenen alt tiptir. Tümör hücreleri, küçük ya da orta boyutlu folliküler yapılar içerisinde organize olurken, sitolojik açıdan klasik PTK'ya özgü hücre özelliklerini barındırmaktadır. Folliküler varyant, klasik tipe göre daha küçük boyutlu olmasının yanı sıra, bölgesel lenf

nodlarına metastaz yapma oranı daha düşüktür. Ancak genel sağ kalım oranı ve nüks sıklığı açısından her iki varyant arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (37).

2. Tall-cell Varyant: Hücrelerin sitoplazmasının onkositik özellik göstermesi ile tanımlanan bu varyantta, hücre boyu enlerine oranla iki ila üç kat daha fazladır. Geniş tümör çapına sahip olan tall-cell varyantlarında mitotik aktivite belirgin şekilde artmış olup, aynı zamanda vasküler invazyon da sıklıkla izlenmektedir. Klasik PTK ile karşılaştırıldığında çok daha agresif bir klinik seyir gösteren bu alt tip tüm PTK vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır ve özellikle ileri yaş grubunda daha sık ortaya çıktığı bildirilmektedir (38).

3. Diffüz Sklerozan Varyant: Daha çok çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkan bu varyant, tiroid dışına yayılabilme kapasitesi ve uzak metastaz oluşturma potansiyeli nedeniyle oldukça agresif bir seyir izlemektedir. Çocukluk döneminde gözlenen PTK varyantları içerisinde prognozu en ciddi olan alt tiplerden biri olarak kabul edilmektedir (39).

4. Papiller Mikrokarsinom: Çapı 1 santimetre ya da daha küçük olan PTK lezyonları bu kategoriye girmektedir. Klinik olarak genellikle iyi seyirli olan bu alt tip, düşük riskli bir profil çizmektedir (38).

5. Kolumnar Varyant: Mikroskopik incelemede belirgin köşeli hücrelerle karakterize edilen bu alt tip, oldukça agresif klinik davranış göstermekte ve hem medikal hem de cerrahi yaklaşımlarla yoğun tedavi gerektirmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenen kolumnar varyant, vakaların yaklaşık %90'ında uzak metastazla birlikte seyretmektedir ve prognozu son derece kötüdür (40).

6. Trabeküler/Solid Varyant: Oldukça nadir görülen bu varyant, çocukluk çağında daha yüksek oranda saptanmaktadır. Yapısal olarak trabeküler ya da solid hücre dizilimleri sergileyen bu tümör, düşük sıklıkta izlenmesine rağmen uzak metastaz oluşturma eğilimi nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır (41).

Tiroid dokusunu etkileyen malignitelerin büyük bir kısmında, yani yaklaşık %90'ında, en az bir patogenetik lezyonun varlığı tespit edilmiştir. Bu lezyonların genetik düzeydeki karşılıkları genellikle MAPK-ERK ve PI3K-AKT sinyal iletim yollarında işlev gören proteinleri kodlayan genlerdir. Bununla birlikte bazı tiroid kanseri alt tiplerinde bu iki ana yolağın ötesinde patogeneze katkı sağlayan başka özgün moleküler yollar da belirlenmiştir. Bu alternatif patojenik yollar arasında PAX8-PPAR γ füzyonu, THADA gen

füzyonu, EIF1AX, TP53 ve TERT promotör mutasyonları gibi genetik değişiklikler yer almaktadır (42).

PTK'ların gelişiminde, gen mutasyonları ile genetik yeniden düzenlenmelerin etkisi büyüktür. Bu tümörler MAPK sinyal yolunun aktivasyonu aracılığıyla hücre proliferasyonunu tetiklemektedir. Bu aktivasyon sürecinde RET ve NTRK1 gibi tirozin kinaz genlerinin yeniden yapılanması BRAF ve RAS genlerinde meydana gelen mutasyonların aktive olmasıyla birleşerek MAPK yolunun etkinleşmesine neden olmaktadır (43).

PTK'ların kökeninde, transmembran tirozin kinaz fonksiyonu taşıyan RET ve NTRK1 genlerinin yeniden yapılanması büyük rol oynamaktadır. Bu yeniden yapılanma sonucunda oluşan şimerik proteinler, tirozin kinaz aktivitesini ortaya çıkarmakta ve bu aktivite, hücrelerin malign fenotip geliştirmesine yol açmaktadır. Bu genetik yeniden düzenlenme sırasında, tirozin kinaz bölgesi ilgili genin 5 ucuna eklenmekte; bu durum tirozin kinaz fonksiyonunun yapısal olarak artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak hücrel büyüme sinyallerinin aşırı aktivasyonu PTK oluşumuna zemin hazırlamaktadır (44).

Şu ana kadar en az altı farklı RET/PTC şimerik formu ve tirozin kinaz geni tanımlanmıştır. Bu genetik alt tipler klinik olarak benzer önem taşımakla birlikte, söz konusu moleküler değişikliklere sahip PTK'lar, bu değişiklikleri taşımayan vakalara göre daha agresif seyir göstermektedir (45).

PTK'nın patogeneğinde etkili olan BRAF geni, RAF gen ailesinin bir izoformu olarak tanımlanmaktadır. Bu genin, folliküler karsinom ya da tiroid nodüllerinin oluşumunda herhangi bir etkisinin bulunmadığı bilinmektedir. RAF proteinleri, serin-treonin kinaz aktivitesi üzerinden RAF/MEK/MAPK sinyal yolağını aktive etmekte ve bu yolla hücrel proliferasyon mekanizmalarına etki etmektedir (46). BRAF geninde gözlenen T1799A mutasyonu, malign melanomlarda yaklaşık %50 oranında, kolorektal kanserlerde düşük oranda izlenirken, PTK'da %29 ile %69 arasında değişen sıklıkta saptanmıştır. Öte yandan BRAF V600E mutasyonunun neden olduğu protein, bazal kinaz aktivitesini artırmakta ve normal tip (wild-type) BRAF genine kıyasla NIH3T3 hücre serilerini daha etkin bir şekilde uyararak, bu mutasyonu taşıyan hücrelerde PTK gelişimini tetiklemektedir (47).

BRAF V600E mutasyonu, BRAF geninde en sık rastlanan değişikliklerden biri olup, yayılımcı tümör gelişimiyle ve folliküler varyant tipiyle doğrudan ilişkilidir. Bu mutasyonu

taşıyan bireylerde hastalık seyri, mutasyonu taşımayan bireylere kıyasla daha olumsuzdur. Aynı zamanda bu gruptaki hastalarda hastalığın nüks etme olasılığı da anlamlı şekilde daha yüksektir (48).

BRAF mutasyonu olan hastalarda, tiroid kapsülünü aşan yayılım ve lenf nodlarına metastaz gelişimi daha sık gözlenmekte; bu hastalar genellikle ilk cerrahi girişim sırasında daha ileri evrelerle tanı almaktadır. Her ne kadar hastalığın prognozunu belirlemede klasik histopatolojik incelemeler değerli olsa da bazı lenf nodu metastazlarının yalnızca BRAF mutasyonu varlığında ortaya çıktığı bildirilmektedir (45).

Laboratuvar ortamında yapılan deneysel çalışmalar BRAF mutasyonuna sahip tiroid hücre kültürlerine seçici BRAF inhibitörlerinin uygulanmasının bu hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu durum BRAF mutasyonlarının PTK tedavisinde hedeflenebilir bir moleküler mekanizma olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir (49).

Öte yandan iyi diferansiye tiroid kanserlerine yatkınlığı artıran bazı genetik anomaliler de tanımlanmıştır. Yapılan geniş ölçekli populasyon araştırmalarında, istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik açıdan orta derecede önemli üç farklı tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerden biri olan MikroRNA-146a prekürsörüne ait AG/C heterozigotluğu, PTK gelişimine eğilimi artırmaktadır. Bu genetik değişiklik, mikroRNA sekanslarını modifiye ederek mikroRNA ekspresyon düzeyini yükseltmekte ve bunun sonucunda yeni mikroRNA türlerinin oluşumunu teşvik etmektedir. Bu yeni mikroRNA türleri, hedef genlerin ekspresyon profilini değiştirmektedir. Saptanan tek nükleotid polimorfizmi örneklerinden biri, 14q13.3 bölgesindeki NKX2-1 (TTF1) genine, diğeri ise 9q22.33 bölgesindeki FOXE1 (TTF2) genine oldukça yakın konumda yer almaktadır. Her iki gen de tiroid hücrelerinde genetik regülasyonun sağlanmasında temel rol üstlenmektedir (43).

MikroRNA'lar, 3' untranslated region (UTR) olarak adlandırılan bölgede özgül hedeflerine bağlanarak gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Bu mekanizma, farklı dokularda tümör gelişiminin başlamasında etkili olabilmektedir. PTK'da, özellikle miR-221, miR-222 ve miR-146 gibi mikroRNA'ların regülasyonu tümör oluşum sürecine katkı sağlamaktadır (50).

2.5.3. Foliküler Karsinom

Tiroid malignitelerinin yaklaşık %10'unu FTK oluşturur. Genellikle iyot eksikliğinin yaygın olduğu coğrafi bölgelerde görülür. Ortalama tanı yaşı 50 civarındadır ve kadınlarda daha sık rastlanır.

FTK sıklıkla soliter bir tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Tümör içinde kanama odaklarına sık rastlanır ve bu durum bazen ani büyüme ile kendini gösterebilir. Servikal lenf nodu metastazı, PTK'ya kıyasla daha az görülürken, uzak metastaz (akciğer, kemik) olasılığı mevcuttur. Metastaz oranı yaklaşık %5'tir.

Foliküler neoplazilerin sitolojik olarak ayırt edilememesi nedeniyle İİAB tanı koymakta yetersiz kalabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda moleküler belirteçlerin kullanımı önem kazanmıştır. Histopatolojik olarak, kapsülle çevrili, folikül içerikli, kolloid açısından fakir lezyonlardır. Tanı için en önemli kriterler kapsül ve damar invazyonudur.

İİAB'de kesin tanı konulamayan hastaların çoğunda (%80) foliküler adenom saptandığı için cerrahi olarak lobektomi uygulanır. Ancak ailesel kanser öyküsü ya da radyasyon maruziyeti varlığında total tiroidektomi tercih edilir. Lobektomi sonrası FTK tanısı alan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi uygulanır. On yıllık mortalite oranı yaklaşık %15, yirmi yıllık oran ise %30 civarındadır (51).

2.5.4. Onkositik Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılında tiroid tümörlerinin sınıflandırmasında değişikliğe gitmiştir ve bu yeni sınıflamada önceden "*hürthle hücreli karsinom*" olarak bilinen bu alt tipin artık "*onkositik karsinom*" olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (52).

Tiroid maligniteleri arasında %3 oranında görülen Onkositik karsinom, foliküler kanserlerin bir alt tipi olarak kabul edilmektedir. Tanısı genellikle İİAB ile konulamaz çünkü kapsül ve vasküler invazyonun değerlendirilmesi gereklidir.

Bu tümörler, tiroidin oksifilik hücrelerinden köken alır. Tümör hücreleri bol mitokondrili, eozinofilik sitoplazmalı hücre tabakaları içerir. Foliküler tümörlerden farklı olarak, yaklaşık %30 oranında multifokal veya multisentrik seyredebilirler. Radyoaktif iyot tutmazlar. Lenf nodu metastazı %25 oranında gözlenir ve 10 yıllık mortalite oranı yaklaşık %20'dir.

Tedavi yaklaşımı foliküler kanserlerle benzerdir. Tek taraflı tümörlerde lobektomi yeterli olabilir; nihai patolojide invazyon saptanırsa tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmalıdır (51).

2.5.5. Medüller Karsinom

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan ve parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan bir neoplazmdır. Vakalarda %25 oranında ailesel geçiş söz konusudur ve bu hastalık sıklıkla multipl endokrin neoplazi tip 2A (MEN2A) ve tip 2B (MEN2B) sendromlarıyla ilişkilidir. Hastalar çoğunlukla ağırlı boyun kitlesi veya palpe edilebilen LAP ile başvurmaktadır. Ortalama tanı yaşı 50-60 olup kadınlarda daha sık görülmektedir.

Sporadik olgularda multisentrikite oranı yaklaşık %20 iken, ailesel formlarda bu oran %90'a kadar çıkmaktadır. Tanı; öykü, yükselmiş serum kalsitonin düzeyi, fizik muayene bulguları, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi ve tiroid kitlesinden yapılan İİAB ile konulmaktadır. Tanı sonrası santral ve lateral lenf nodlarının değerlendirilmesi için boyun USG yapılmalı, ayrıca feokromositoma varlığı dışlanmalıdır. Feokromositoma eşlik ediyorsa öncelikle onun tedavisi planlanmalıdır.

Tedavide temel yaklaşım total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonudur. Bu, hastalığın yüksek multisentrikite oranı ve agresif seyri nedeniyle gereklidir. MTK, RAİ tedavisine yanıt vermediğinden cerrahi en etkili tedavi yöntemidir. Santral boyun diseksiyonu ise yüksek metastaz riski nedeniyle profilaktik olarak uygulanmalıdır (53).

Çoğu kanser türüyle ortak bazı biyolojik özellikler taşımasına rağmen, tiroid kanseri belirli yönleriyle diğer solid organ kanserlerinden ayrılmaktadır. Örneğin, solid organ kanserlerinde prekanseröz lezyonlar sıklıkla tanımlanabilirken, tiroid kanserinin en yaygın alt tipi olan PTK'de prekanseröz formasyonlara rastlanmamaktadır (54). Ayrıca mide, akciğer, kolon ve meme gibi hızlı proliferasyon gösteren organ kanserlerinin aksine, tiroidin iyi diferansiye karsinomları düşük proliferatif aktivite sergilemektedir (55). Proliferasyon hızı yüksek karsinomlarda yaygın olarak görülen apoptoz, iyi diferansiye tiroid karsinomlarında oldukça sınırlıdır veya hiç gözlenmemektedir (56).

Tiroidin foliküler ve parafoliküler hücrelerinden kaynaklanan kanser türlerinin kendilerine özgü bazı hücreysel davranışları ve moleküler mekanizmaları bulunmaktadır. Bu özgüllük, hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde önemli rol oynamaktadır.

2.5.6. Anaplastik Tiroid Karsinomu

ATK, tiroid malignitelerinin yaklaşık %1'ini oluşturan, en agresif seyirli tümör türüdür. Genellikle 70-80 yaş aralığında, kadınlarda daha sık görülmektedir. Tipik olarak uzun süredir mevcut olan boyun kitlelerinin kısa sürede hızla büyümesi ve ağrı yapması ile karakterizedir. Lezyonun büyük olması nedeniyle disfaji, dispne ve disfoni gibi semptomlara sıklıkla rastlanır. Kitle genellikle çevre dokulara invazyon gösterir ve ülser olabilir.

Hastalarda tanı sırasında genellikle lenf nodlarında metastaz saptanır ve sıklıkla uzak organ metastazı da eşlik eder. Tanı, İİAB'de dev ve multinükleer hücrelerin saptanması ile konur. ATK, en agresif tiroid malignitesi olup tanı sonrası ileri evre görüntüleme yöntemleri (BT, PET-CT, MRG) ile değerlendirilmelidir. ATA (American Thyroid Association) kılavuzlarına göre, total veya totale yakın tiroidektomi ve terapötik lenf nodu diseksiyonları önerilmektedir. Vokal kord paralizisi açısından cerrahi öncesi hastaların değerlendirilmesi gerekir; şüpheli durumlarda lobektomi tercih edilebilir. Ekstratiroidal yayılım söz konusu ise en blok rezeksiyon düşünülmelidir (57).

2.6. İnsidans ve Epidemiyoloji

Son otuz yılda tiroid kanseri insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid kanseri, toplumda en sık görülen sekizinci kanser tipi olup, kadınlar arasında ise beşinci sırada yer almaktadır (58). Tiroid kanseri, endokrin sistem kanserleri içinde en sık görülen malignitedir ve tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Endokrin sistem kökenli kanserlere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %66'sı tiroid kanserinden kaynaklanmaktadır (59). Artan tanı oranları ile, 2030 yılı itibarıyla tiroid kanserinin dünya genelinde en sık görülen dördüncü malignite olacağı öngörülmektedir (60).

Türkiye'de tiroid kanseri prevalansına ilişkin epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Ancak 52.214 kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, tiroid kanseri %4'lük oranla en sık görülen on kanser türü arasında yer almıştır (61). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2015 yılı verilerine göre, DTK insidansı 100.000 kişide 6 olarak bildirilmiştir. Ancak, bu veriler

ICD kodlamalarının doğruluğuna ve sistematik kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, gerçek insidansın daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde tiroid kanseri sıklığı erkeklerde %2, kadınlarda ise %8,81 olarak raporlanmıştır (61). Kadınlarda görülme oranı erkeklere kıyasla yaklaşık 3-4 kat daha fazladır. Hastalık hemen her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, olguların üçte ikisi 55 yaş altındadır. Tanı konulan hastalarda medyan yaş kadınlarda 40, erkeklerde ise 44 olarak saptanmıştır (62). Kadın olgular tüm vakaların yaklaşık %75'ini oluşturmakta olup, yıllar içerisinde kadınlarda insidansın anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (63).

2.7. Papiller Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

DTK'lerin yaklaşık olarak %85'ini PTK oluşturmaktadır. Tiroid kanserinin kesin tanısı adına altın standart yöntem İİAB'dir (64). Son yıllarda tanısal görüntülemelerin ve İİAB'nin klinik içerisinde kullanılmasının artış göstermesi ile tiroid kanserinin insidansı artış gösterebilmektedir (65). Tiroid kanseri insidansında yaşanan bu artışın temel sebebi PTK ile alakalıdır (66). Artış gösteren insidansların, boyun USG'nin çok daha yaygın şekilde kullanılmasına ve çok küçük tiroid nodüllerinin İİAB'sine ikincil şekilde subklinik hastalıkların çok daha erken saptanması nedeni ile meydana geldiği düşünülmektedir (67).

2.8. Papiller Tiroid Kanseri Patogenezi

PTK, ekzon sekanslaması ile incelenen kanser türleri arasında en düşük mutasyon yüküne sahip olanlardan biridir. Bu tümörlerde en sık gözlemlenen genetik değişiklikler, MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) sinyal yolları ile ilişkilidir. Bu yolda; %60 oranında BRAF V600E mutasyonu, %15 oranında RAS mutasyonları ve %12 oranında RET, NTRK ve ALK gibi reseptör tirozin kinaz genlerinin yeniden düzenlenmeleri saptanmaktadır. Geriye kalan yaklaşık %13'lük hasta grubunda ise henüz tanımlanamamış genetik değişiklikler söz konusudur.

Farklı genetik mutasyonların belirli histolojik varyantlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. BRAF mutasyonu, klasik varyant ya da uzun hücreli varyant PTK'da sıklıkla gözlemlenmekte olup, lenf nodu metastazı ve tiroidektomi sonrasında rekürrens riski ile ilişkilidir. Bu tümörler, genellikle RAİ tedavisine düşük yanıt vermektedir. RAS mutasyonları ise daha çok foliküler varyant PTK ile ilişkilidir. Vasküler invazyon gösteren

foliküler varyantlarda nadiren rejyonel lenf nodu metastazı gelişmekte, ancak iyot metabolizmasına ilişkin gen ekspresyonunun genellikle korunduğu bildirilmektedir (68).

Radyasyon maruziyetine bağlı gelişen PTK'da ise yüksek oranda füzyon onkogenleri saptanmaktadır. Bu mutasyonlar, çoğunlukla yüksek düzeyde RET onkogenini aktive eden intrakromozomal yeniden düzenlenmelerden kaynaklanmakta olup, daha düşük sıklıkla NTRK genleri tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkilidir. Ayrıca, germline 9q22.33 ve 14q13.3 kromozom bölgelerinde gözlemlenen artmış mutasyon insidansının DTK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

2.9. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu

Bu başlık altında PTK Prognozu, alt başlıklar içerisinde değerlendirilmektedir.

2.9.1. Yaş, Evre ve Cinsiyet

Papiller ve foliküler tiroid kanserinde pek çok prognostik faktör etkili olmakla birlikte, tanı anındaki hastanın yaşı ve tümör evresi en belirleyici faktörler arasında yer almaktadır. Tiroid kanseri mortalitesi açısından yaş, en temel prognostik belirleyici olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tiroid kanseri, erkek hastalarda daha agresif seyretme eğilimindedir. Bu nedenle cinsiyet, sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (69).

Özellikle 40 yaşını aşmış erkek hastaların, hastalığın seyri açısından daha yakından izlenmesi önerilmektedir (70). Tiroid kanserine bağlı mortalite, 40 yaşın üzerindeki bireylerde anlamlı düzeyde artmakta; her dekatta bu risk katlanarak yükselmektedir. Altmış yaş sonrasında ise mortalitede dramatik bir artış gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, yaşın nüks (rekürrens) ve mortalite ile olan ilişkileri farklı yönlerde seyretmektedir. 60 yaş üzeri ve 20 yaş altı bireylerde nüks riski daha yüksek bulunmuştur (71). Nitekim, 60 yaş üzerindeki hastalarda nüks riski yaklaşık %40 iken, bu oran 20–60 yaş aralığında %20 düzeyindedir. Ayrıca, tümör büyüme hızının yaşla ters orantılı olduğu bildirilmiştir (72).

Bazı klinisyenler genç yaşın mortalite üzerinde koruyucu etkileri olduğunu düşünmekle birlikte, tedavi planlamasında yalnızca yaş değil, tümörün evresi ve histopatolojik özellikleri de dikkate alınmalıdır (5).

2.9.2. Ailesel Sendromlar

PTK vakalarının yaklaşık %5'i ailesel formlar olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olguların bazıları, sporadik formlara kıyasla daha agresif seyir gösterebilmektedir (73). Ailesel PTK tanısı konulabilmesi için, birinci derece akrabalarından en az üç kişide PTK tanısının bulunması gerekmektedir. Mikroskobik düzeyde ailesel PTK genellikle bilateral ve multifokal bir dağılım göstermekte; vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve rekürrens oranları sporadik vakalara göre daha yüksek gözlemlenmektedir (74).

Ailesel PTK ile ilişkili bazı genetik sendromlar arasında *familial adenomatöz polipozis* (FAP), *Carney kompleksi* ve *Cowden sendromu* yer almaktadır. Bu sendromlara eşlik eden PTK olgularının prognozu ile sporadik PTK vakalarının prognozu arasında anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmektedir.

Familial adenomatöz polipozis (FAP), gastrointestinal mukozada ciddi adenomatöz poliplerle karakterize olan ve otozomal baskın kalıtım gösteren bir sendromdur (75). Bu hastalarda desmoid tümörler, dental ve osteom anomaliler, retinal pigment epiteli konjenital hipertrofisi, deri lezyonları ve nazal anjiofibrom gibi benign ekstraintestinal bulgular da gözlemlenebilir. FAP olgularında kolon kanseri gelişme riski belirgin derecede artmakla birlikte; duodenal ve periampuller bölge tümörleri, santral sinir sistemi tümörleri, pankreas, tiroid ve hepatoblastom gibi çeşitli ekstraintestinal maligniteler de daha sık görülmektedir. Gardner ve Turcot sendromları, FAP spektrumunun alt varyantları olarak kabul edilmektedir (76).

FAP ile takip edilen bireylerde tiroid kanseri gelişme riski genel popülasyona göre artmıştır. Bazı çalışmalarda bu risk %2 olarak bildirilmiş olsa da USG ile yapılan taramalarda bu oran %12'ye kadar çıkabilmektedir (77). FAP ile ilişkili tiroid kanseri olgularında, en sık gözlemlenen genetik değişiklikler APC geninin ekzon bölgesinde bulunan germline mutasyonlarıdır (78). Bu hastalardaki tiroid kanserlerinin %70-90'ı, kribriiform-morular varyant olarak sınıflandırılmaktadır (79).

2.9.3. Tümör Çapı ve Multifokalite

PTK da tümör çapı, malignite potansiyelini öngörmeye önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutu arttıkça hem santral hem de lateral lenf nodu metastazı insidansının anlamlı şekilde yükseldiği bildirilmektedir (80). Ito ve arkadaşlarının

gerçekleştirdiği çalışmalarda, 2 cm'nin üzerindeki tümörlerin hem mikroskopik santral hem de mikroskopik lateral lenf nodu metastazı açısından en güçlü bağımsız öngörücülerden biri olduğu vurgulanmıştır (81). Benzer şekilde, Scheumann ve arkadaşlarının verilerine göre, 4 cm'den büyük tümörlere sahip hastalarda lenf nodu metastazı oranı, küçük tümörlere göre 2 ila 6 kat daha fazla saptanmıştır (82).

PTMK, çapı 1 cm ya da daha küçük olan PTK'ler olarak tanımlanmaktadır. PTMK'ler, genellikle iyi prognozlu tümörler olup hastalığa özgü mortalite oranı %1'in altında, lokoregional nüks oranı %2–6 ve uzak metastaz oranı %1–2 düzeyindedir (83,84). Her ne kadar sağkalım oranları yüksek olsa da bazı olgularda lokal nüks veya lenf nodu metastazı gelişebilmektedir. Bu durum, tümörün biyolojik davranışının her zaman indolent olmayabileceğini göstermekte ve bazı hastalarda daha agresif cerrahi yaklaşımları gündeme getirmektedir.

PTMK tanısı günümüzde kullanılan görüntüleme ve biyopsi teknikleriyle daha sık konur hâle gelmiştir. Bununla birlikte, PTMK'ler genellikle klinik olarak sessiz seyretmekte ve fizik muayene ile saptanamayacak kadar küçük olmaktadır. Otopsi çalışmalarında PTMK prevalansı, coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte %0.01 ila %35 arasında bildirilmektedir. Bu geniş aralık, PTMK'lerin büyük çoğunluğunun klinik olarak sessiz ve benign davranışlı olduğunu göstermektedir (85-88).

Çoğu PTMK olgusu, benign tiroid hastalıkları nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi sırasında tesadüfen saptanmaktadır. Günümüzde ise yüksek çözünürlüklü tiroid USG'nin yaygınlaşması ve 1 cm'den küçük şüpheli nodüllere yönelik uygulanan İİAB ile PTMK tanısı daha sık konulmaktadır.

Multifokalite, PTK'de özellikle santral lenf nodu metastazı ile yakın ilişkili bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Literatürde, multifokal PTMK'lerin hem unilateral hem de bilateral santral bölge metastazları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Multifokalite varlığında santral lenf nodu metastazı insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Bu bulgular, tümör çapı ve multifokalitenin, PTMK'nin klinik seyrini etkileyen önemli patolojik parametreler olduğunu ortaya koymaktadır.

2.9.4. Lenf Nodu Metastazı

Boyun USG'si, cerrahi öncesinde santral ve özellikle lateral servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi ve hastalığın evrelendirilmesi amacıyla önerilmektedir (4). Perioperatif dönemde yapılan USG, hastaların %20–31'inde servikal LAP'ları ortaya koymakta ve yaklaşık %20'sinde cerrahi yaklaşımın değiştirilmesine neden olmaktadır (89, 90). Ancak preoperatif USG, intraoperatif olarak saptanan lenf nodlarının yalnızca yarısını tespit edebilmektedir (91).

PTK hastalarında servikal lenf nodu metastazı oranı %20–50 arasında değişmektedir (92). İntratiroidal ve küçük tümörlerde dahi lenf nodu metastazı gelişebilmektedir (85). Makrometastazların klinik etkileri mikrometastazlara göre çok daha belirgin olmaktadır. PTK, sıklıkla santral lenf nodlarına metastaz yapar ve ardından lateral kompartmanlara yayılım gösterir. Malign lenf nodu metastazları en çok level III, IV ve VI bölgelerinde görülmektedir. Tiroidin üst polünden kaynaklanan tümörler ise genellikle seviye II ve III lenf nodlarına atlayarak metastaz yapma eğilimindedir.

Lenf nodu metastazlarının prognoz üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Yaklaşık on bin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı bulunan hastaların 14 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 2012 yılında yayımlanan bir çalışmada, rekürrens riski ile metastatik lenf nodu sayısı ve boyutu arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (93).

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzuna göre, beşten az ve çapı 0.2 cm'den küçük metastatik lenf nodu varlığı düşük rekürrens riski olarak sınıflandırılırken; klinik olarak saptanan N1 lenf nodları orta risk, patolojik N1 ve 3 cm'den büyük lenf nodları ise yüksek rekürrens riski grubuna dahil edilmektedir. Buna göre, beşten az 0.2 cm'den küçük lenf nodu metastazı %2 düzeyinde rekürrens riski taşırken, 3 cm'den büyük veya beş ila ondan fazla metastatik lenf nodu varlığında bu oran %20–30'a çıkmaktadır (4).

Bununla birlikte, literatürde metastatik lenf nodu sayısının rekürrensle ilişkisiz olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Ancak pek çok çalışma, metastatik lenf nodu sayısının artışı ile rekürrens oranlarının yükseldiğini ve nüks süresinin kısaldığını bildirmiştir (94). Bu nedenle santral ve lateral lenf nodu metastazı bulunan hastalar postoperatif dönemde dikkatle izlenmelidir.

TNM sınıflandırma sisteminde yapılan son güncellemeye göre, daha önce lenf nodu metastazı ile daha yüksek evreye alınan hastalarda artık evre düşüklüğü dikkati çekmektedir. Ayrıca, bu güncellemede yaş sınırı 45'ten 55'e çıkarılmış ve 55 yaş üzeri hastalarda santral ya da lateral lenf nodu metastazı olan, T3 boyutuna kadar tümörü bulunan olgular evre II olarak değerlendirilmiştir (95).

TNM sınıflandırması prognoz öngörüsünde sıklıkla kullanılmakla birlikte, bazı faktörleri dışarıda bırakması nedeniyle yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, özellikle PTK olgularında ekstranodal yayılım (ENE), son yıllarda prognozu etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır ve bu konuda literatürde artan sayıda çalışma yer almaktadır.

2.9.5. Tiroid Dışı İnvazyon

Ekstratiroidal yayılım, tümörün tiroid içerisindeki anatomik lokalizasyonu ve biyolojik davranışı ile doğrudan ilişkilidir. Bu yayılım, santral bölgedeki dokuların tutulmasının yanı sıra inferior ve lateral invazyonla birlikte lateral servikal bölgeler ve mediastinal yapıları da etkileyebilmektedir. Ekstratiroidal yayılım, histolojik invazyon tipi ya da topografik yerleşim açısından iki farklı düzlemde ele alınmaktadır.

En sık invazyon gösteren yapılar arasında çevredeki kas dokusu (%8), rekürren laringeal sinir (%6) ve trakea (%5) yer almaktadır (69). Bunlara ek olarak; larinks, komşu vasküler yapılar, vagus siniri, özofagus, farinks ve servikal sempatik zincir gibi yapılarda da invazyon meydana gelebilir. Ayrıca süperior laringeal sinir, brakial pleksus, frenik sinir, spinal aksesuar sinir ve nadiren spinal kord tutulumu da bildirilmektedir (96).

Literatürde, PTK hastalarında makroskobik ekstratiroidal yayılımın, lokal rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (97). ATA kılavuzları, mikroskobik düzeyde ekstratiroidal yayılım saptanan hastaların orta-yüksek rekürrens riski altında olduğunu vurgulamakta ve bu hastalara daha agresif cerrahi tedavi ve RAİ tedavisinin uygulanmasını önermektedir. Benzer şekilde, Avrupa Tiroid Derneği de ekstratiroidal yayılım saptanan PTK hastalarında RAİ ablasyonunu desteklemektedir.

2.9.6. Uzak Metastaz

PTK ile ilişkili mortalitenin başlıca nedeni uzak metastazlardır. İlk tanı anında olguların yaklaşık %5'inde uzak metastaz saptanmaktadır. Bu metastazların yaklaşık %50'si yalnızca akciğerde, %25'i kemikte, %20'si hem akciğer hem kemikte, %5'i ise diğer organlarda izlenmektedir (98).

Yalnızca küçük akciğer metastazı bulunan ve başka metastatik odağı olmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %30–50 civarındadır. Özellikle sadece RAİ sintigrafisi ile saptanabilen küçük akciğer metastazı bulunan hastalarda prognoz daha iyidir (98). Uzak metastazı bulunan bazı olgularda, erken yaş, iyi diferansiye tümör histolojisi, yalnızca akciğer metastazının varlığı, küçük metastatik lezyon boyutu ve I-131 tutulumu, daha iyi bir prognozu işaret etmektedir.

Nadir görülen beyin metastazı olgularında ise sağkalım genellikle düşüktür ve ortalama 1 yıl civarındadır (99).

2.10. Papiller Tiroid Kanserlerinde Risk Sınıflandırma

PTK vakalarında, hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi sürecini yönlendirmek amacıyla risk sınıflandırması büyük önem taşımaktadır. ATA tarafından 2015 yılında yayınlanan kılavuzda, PTK hastaları klinikopatolojik prognostik özelliklere göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma, nüks riski ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından temel teşkil etmektedir.

Tablo 1. Amerikan Tiroid Derneğine Göre Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması (4)

Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu.	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu.	Lokal ya da uzak metastazı bulunmamaktadır.
İnkomplet tümör rezeksiyonu.	Vasküler invazyon bulunan PTK	Makroskopik tümörün tamamı çıkarılmıştır.
Uzak metastaz	1131 tedavisinin ardından ilk bütün vücut RAİ taramasında tiroid yatağının dışında boyunda tutulma	Çevre doku ve yapılar tümör invazyonu bulunmamaktadır.
Agrasif tümör histolojisi bulunmamaktadır.	Agrasif tümör histolojisi	Uzak metastaz olduğunu düşündüren postoperatif serum Tg yüksekliği.

Herhangi bir durumda en büyük çap 3<cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodları.	Klinik şekilde N1 ya da en yüksek çap 3< olarak ele alınan 5< patolojik N1.	1131 verildiği zaman tedavi ardından taramada tiroid yatağının dışında tutulum bulunmamaktadır.
Yaygın vasküler invazyon bulunan FTK.	Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım BRAF V600E.	Vasküler invazyon bulunmamaktadır.
		Klinik olarak N0 ya da 5< patolojik N1 mikrometastazları
		İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK.
		Kapsüller invazyonu bulunan <4 vasküler invazyon odağı olarak değerlendirilen diferansiye FTK.
		İntratiroidal, tek ya da multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF V600E mutasyonları bulunmaktadır.

ATA'nın bu risk sınıflandırması sistemi, tedavi planının bireyselleştirilmesini sağlamanın yanı sıra, izlem protokollerinin belirlenmesine de katkı sunmaktadır. Ayrıca, RAİ tedavisi gerekliliği ve dozu, cerrahi yaklaşımın kapsamı ve uzun dönem takip stratejileri açısından klinisyenlere önemli bir yol haritası sunmaktadır.

2.11. Alt Tipler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılında yayımladığı “Endokrin Tümörler” sınıflandırmasında, önceki literatürde yaygın olarak kullanılan “varyant” terimi yerine, morfolojik ve biyolojik özelliklerdeki farklılıkları daha uygun biçimde yansıttığı gerekçesiyle “alt tip” terimini benimsemiştir. Bu çalışmada da terminolojik yaklaşım 2022 DSÖ sınıflandırmasına uygun şekilde belirlenmiştir (100).

2.11.1. Klasik Alt Tipler

Klasik PTK, nükleer özellikleri belirgin olan, fokal veya yaygın olarak gelişmiş fibro-vasküler kor içeren papillalar ile karakterize tümörleri kapsamaktadır (101).

DSÖ'nün yeni sınıflandırmasında, klasik alt tipler “klasik” ve “enkapsüle klasik” olarak iki gruba ayrılmıştır (100). Enkapsüle klasik alt tip, kalın fibröz kapsülle çevrili olup

klasik PTK'nın histolojik özelliklerini taşımaktadır. Kapsül, tüm çevre boyunca ya da fokal olarak infiltre olabilir. İnvazyon saptanmadığı durumlarda bu alt tip, oldukça iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir (102).

2.11.2. Enkapsüle Folliküler Alt Tip

Enkapsüle folliküler varyant (EFV), belirgin kapsül ile çevrelenmiş, folliküler büyüme paterni gösteren, az ya da hafif derecede florid nükleer atipi içeren tümörleri tanımlar (101).

Bu alt tip, kapsüllü folliküler tiroid tümörleri içinde folliküler adenom ve FTK ile sınıflandırılmaktadır (100). Papiller nükleer özellik taşımayan tümörler, FTK grubuna dahil edilmektedir; ancak bu ayırım, patologlar arasında belirgin yorum farklılıklarına yol açabilmektedir (101).

Histolojik, moleküler ve klinik veriler, folliküler varyant PTK'nın heterojen bir grup tümörden oluştuğunu ortaya koymaktadır. EFV-PTK, invazyon paternleri ve lenf nodu metastaz özellikleriyle folliküler adenom ve FTK ile benzerlik göstermektedir (103).

Bu tümörler, kapsüller ya da çevre parankime invazyon gösterebilir. Vasküler invazyon genellikle kapsül içerisindeki damarları tutar (101). Kapsüller ve/veya vasküler invazyon varlığı, lenf nodu metastazı oranlarında belirgin artışla ilişkilendirilmektedir (103).

2.11.3. İnfiltratif Folliküler Alt Tip

İnfiltratif folliküler varyant (İFV) PTK, invazif büyüme paterni ve lenf nodu metastazı açısından klasik alt tipe benzerlik göstermektedir (103). Moleküler düzeyde, klasik PTK gibi BRAF V600E mutasyonu ile karakterizedir. Papillaların belirgin olmadığı, ancak nükleer atipinin, stromal fibrozisin ve psammoma cisimciklerinin bulunduğu yapılar gözlenir. Lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı bu alt tipte sık görülür (100).

Liu ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, İFV-PTK olgularında; EFV-PTK'ya kıyasla anlamlı düzeyde artmış intratümöral fibrozis, lenf nodu metastazı oranı, ekstratiroidal yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır (103).

2.11.4. Uzun Hücreli (“Tall Cell”) Alt Tip

Tall cell alt tipi, genişliklerinin en az üç katı uzunluğa sahip, yoğun eozinofilik sitoplazma ve belirgin hücre membranları ile karakterize hücrelerden oluşan ve bu hücrelerin tümörün en az %30’unu oluşturduğu tümörleri tanımlar (100). Bu alt tipte nükleer psödoinklüzyonlar sıklıkla görülmektedir (104).

Genellikle ileri yaşta görülen bu tümörler, lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz eğilimi bakımından klasik alt tipe kıyasla daha agresif bir seyir göstermektedir. Bu nedenle, parsiyel tiroidektomi yapılan olgularda tamamlayıcı tiroidektomi, santral lenf nodu diseksiyonu ve rezidüel tiroid dokusuna yönelik RAİ tedavisi önerilmektedir. Tall cell alt tipi, olumsuz prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (104).

2.11.5. Hobnail Alt Tip

Hobnail alt tipi; belirgin nükleer atipi içeren, apikal bölgede belirgin, iri çekirdekli hücrelerden oluşan, papiller ve mikropapiller yapılara sahip tümörlerle karakterizedir (101). Psammoma cisimcikleri sık görülür. Vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, rekürrens, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz olasılığı bu alt tipte yüksektir (102).

Bu alt tipte en sık gözlemlenen moleküler değişiklik BRAF V600E mutasyonudur; bunu TP53 mutasyonu takip etmektedir (102). Bazı klasik PTK vakalarında hobnail benzeri morfoloji gösteren, dejeneratif atipi içeren desmoplastik stromalı hücreler gözlenebilir. Ancak bu hücreler gerçek hobnail alt tipini temsil etmez. Bu olgular genellikle daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve daha az agresif seyretmektedir. Bu nedenle daha iyi prognoz ile ilişkilidir (100).

2.11.6. Kolumnar Alt Tip

Kolumnar alt tip, kalın papillalar veya gland benzeri boşluklar oluşturan, psödostratifikasyon gösteren ve klasik PTK’ya özgü nükleer özellikleri barındırmayan hücrelerden oluşmaktadır (102). Bazı olgularda subnükleer vakuolizasyon veya berrak sitoplazma da izlenebilir. Vakaların yaklaşık yarısında CDX2 ekspresyonu pozitif bulunmuş, TTF-1 ise değişken pozitiflik göstermiştir (105).

Bu alt tipin prognozu tümörün kapsül varlığı ile yakından ilişkilidir. Enkapsüle formu daha iyi huylu bir seyir izlerken, infiltratif formlar daha kötü prognoz göstermektedir (102).

2.11.7. Warthin-Benzeri Alt Tip

Morfolojik olarak tükrük bezlerindeki Warthin tümörüne benzerlik gösteren bu alt tipte, iyi gelişmiş papillalar ve stromada yoğun lenfoplazmositik hücre infiltrasyonu gözlenir (101). Genellikle düzgün sınırlı, nadiren ise enkapsüle şekilde izlenir. Prognostik açıdan klasik PTK ile benzer özellikler taşır (102).

2.11.8. Solid Alt Tip

Solid/trabeküler alt tip; düşük DTK ile ayırıcı tanıya girse de yüksek mitoz ve nekroz içermemesi ile ayrılır. Trabeküler ya da solid büyüme paternine sahip bir PTK alt tipidir (101). İyonize radyasyon maruziyeti olan genç bireylerde daha sık görülür ve bu vakalarda RET/PTC mutasyonu sık olarak saptanır (102). Klasik alt tiplere göre daha agresif seyirli olduğu bildirilmektedir (106).

2.11.9. Onkositik Alt Tip

Bu alt tip, disfonksiyonel mitokondri birikimi nedeniyle sitoplazmada granüler eozinofilik bir görünüm sergiler (101). Tümörün %75'inden fazlasının onkositik hücrelerden oluşması, bu tanının konulmasında esastır (100). Solid yapıdaki tümörlerde düşük diferansiyasyonu dışlamak amacıyla, 2 mm alanda üç veya daha fazla mitoz ve nekroz varlığı araştırılmalıdır (101).

2.11.10. Kribriiform-Morular Tiroid Karsinomu

Önceki sınıflamada “kribriiform-morular varyant PTK” olarak adlandırılan bu tümör, folliküler hücre kaynaklı PTK'dan farklı genetik özellikler taşımaktadır. Kribriiform alanların PAX8 ve Tg ile negatif, moruların ise TTF-1 negatifliği göstermesi, folliküler hücre kökenine ilişkin şüphe uyandırmaktadır. Bu nedenle DSÖ 2022 sınıflamasında PTK alt tiplerinden çıkarılarak “kribriiform-morular tiroid karsinomu” olarak ayrı bir tümör grubu altında değerlendirilmiştir (101).

2.11.11. Diffüz Sklerozan Alt Tip

Nadir görülen bu alt tip genellikle 20–30 yaşlarındaki kadınlarda ortaya çıkar (102). Kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişen, tiroidin tamamını veya büyük bir kısmını tutan,

solid yapıda, skuamöz morulalar içeren bir tümördür. Psammoma cisimcikleri sıklıkla gözlenir (101).

Klasik alt tipe göre daha sık lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu ve uzak metastaz eğilimi gösterir. Hastalısız sağkalım süresi daha kısadır (101). Bu alt tipte en sık görülen genetik değişiklik RET/PTC yeniden düzenlenmeleridir; BRAF mutasyonu ise daha nadir olarak saptanır (102).

2.11.12. Şeffaf Hücreli Alt Tip

Oldukça nadir görülen bu alt tip, tümörün en az yarısının şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşması ile tanımlanır. Bazı vakalarda onkositik alanlar da bulunabilir (105). Ayırıcı tanıda şeffaf hücreli medüller karsinom, metastatik renal hücreli karsinom ve intratiroidal paratiroid neoplaziler düşünülmelidir (102).

2.11.13. Fibromatöz/Fasiit-benzeri Stromaya Sahip Alt Tip

Bu nadir görülen alt tip, geniş ve hücre açısından zengin stromaya sahip olması nedeniyle nodüler fasiit veya fibromatoz ile benzerlik gösterir (102).

2.11.14. İğsi Hücreli Alt Tip

Bazı tümörler, fokal iğsi hücre alanları içerebilir. Bu hücreler epitelyal morfoloji gösterir ve sitokeratin ile TTF-1 pozitifliği saptanır (102). Ancak bu bölgelerin aspirasyon hattını temsil etmediğinden emin olunmalı; hemosiderin ve kan varlığına dikkat edilmelidir. Nekroz veya yüksek mitotik aktivite varlığında ATK ayırıcı tanıya alınmalıdır (102)

2.11.15. Tiroid Papiller Mikrokarsinom (PTMK) Alt Tip

PTMK, 1cm ya da daha küçük çapta olan PTK'ları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Genellikle yavaş seyirli ve prognozu iyi olan bu tümör tipi, son yıllarda gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla daha sık saptanmaktadır.

2.11.15.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

PTMK, PTK'nin 1 cm veya daha küçük boyuttaki alt tipini ifade eder ve DSÖ tarafından bu şekilde tanımlanmıştır (107). Genellikle insidental olarak saptanmakta ve çoğu zaman klinik belirti göstermemektedir. Otopsi çalışmalarında %5-35 arasında değişen

sıklıklarla bildirilmiş olup, toplum genelinde subklinik olarak yaygın görüldüğü düşünülmektedir (86, 88).

Kadınlarda daha sık görülmekte olup, artan USG duyarlılığı ve tiroid nodüllerine yönelik biyopsi oranlarının artmasıyla birlikte tanı sıklığı da belirgin biçimde artmıştır (85).

2.11.15.2 Klinik Özellikleri ve Tanı

PTMK'ler genellikle asemptomatik seyretmekte olup, hastalar çoğunlukla benign tiroid nodülleri nedeniyle opere edilen olgularda tesadüfen tanı almaktadır (87). Palpabl kitle nadiren görülür; ancak bazı olgularda servikal lenf nodu metastazı ilk bulgu olabilir.

USG'de hipoekoik yapıda, düzensiz sınırlı, mikro-kalsifikasyon içeren ve taller-than-wide konfigürasyon gösteren nodüller yüksek riskli kabul edilmektedir. Tanıda altın standart yöntem, USG eşliğinde uygulanan İİAB'dir (4).

2.11.15.3 Tedavi ve İzlem Prensipleri

PTMK'lerin yönetiminde aktif izlem ile cerrahi tedavi arasındaki seçim, hastaya özgü risk faktörlerine bağlıdır. ATA 2015 kılavuzuna göre, tek odaklı, <1 cm, invazyon veya metastaz göstermeyen olgularda aktif izlem güvenli bir seçenek olarak kabul edilmiştir (4).

Cerrahi tedavi gerektiren olgularda lobektomi çoğunlukla yeterli olmaktadır. Ancak multifokalite, nodal metastaz varlığı veya risk faktörleri durumunda total tiroidektomi tercih edilebilir (81). Cerrahi sonrası tiroid hormon replasmanı ve rekürrens takibi amacıyla serum Tg düzeyleri ve servikal USG kullanılarak düzenli izlem önerilmektedir (108).

2.11.15.4. Multifokalite ve Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

PTMK'lerde multifokalite sık karşılaşılan bir histopatolojik özelliktir. Literatürde multifokalite insidansı %20–40 arasında bildirilmektedir ve bazı çalışmalarda bu durumun santral lenf nodu metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmektedir (109; 110). Özellikle bilateral multifokalite varlığı, lokal nüks ve lenf nodu tutulumu açısından risk artışına işaret etmektedir. Bu nedenle multifokal tümör varlığının saptanması durumunda cerrahi tedavi planlamasında daha agresif bir yaklaşım tercih edilmesi önerilmektedir (111).

2.11.15.5. Nüks Riski ve Prognostik Faktörler

PTMK genellikle iyi prognozlu olmasına karşın, bazı olgularda lokal nüks veya uzak metastaz riski göz ardı edilmemelidir. Nüks gelişimini etkileyen başlıca faktörler arasında genç yaş, erkek cinsiyet, tümör multifokalitesi, ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı sayılmaktadır (112). Ayrıca postoperatif dönemde yüksek Tg düzeylerinin saptanması da nüks olasılığı açısından uyarıcı kabul edilmektedir (108). ATA risk sınıflandırması ve dinamik risk değerlendirmesi, nüks riski tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.11.15.6. Güncel Tartışmalar: Aktif İzlem ve Cerrahi Yaklaşım

Son yıllarda PTKM yönetiminde aktif izlem stratejileri, cerrahi tedaviye alternatif olarak ön plana çıkmaktadır. Özellikle Japonya’da Miyauchi ve Ito’nun öncülüğünde yürütülen prospektif çalışmalarda, <1 cm çaplı, düşük riskli PTKM olgularında aktif izlemin güvenli ve etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir (113). ATA’nın 2015 kılavuzu da bu yaklaşımı desteklemektedir (4). Ancak bazı klinisyenler, hasta kaygısı, takip sürecinde uyumsuzluk ve mikrometastaz riski gibi nedenlerle cerrahi müdahalenin daha uygun olabileceğini savunmaktadır. Dolayısıyla, tedavi planlamasında hastaya özgü risk faktörlerinin ve hasta tercihinin dikkate alınması önem arz etmektedir.

2.12. Papiller Tiroid Kanserlerinde Görüntüleme Yöntemleri

USG, tiroid bezinin cilt yüzeyine yakın olması nedeniyle yüksek çözünürlükte görüntü elde etmeye imkân tanıyan bir yöntemdir. Tiroid parankimini ve tiroid lezyonlarının izlenmesini mümkün kılan bu yöntem, kolay erişilebilir olması, düşük maliyetli oluşu, non-invaziv ve iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları sayesinde klinik uygulamalarda sıkça tercih edilmektedir (114). Ancak USG’nin tanısal doğruluğu, uygulayan hekimin deneyimine bağımlı olması nedeniyle değişkenlik gösterebilir; bu durum yöntemin başlıca dezavantajlarından biridir.

USG ile tiroid bezinin volümü, yerleşimi ve morfolojisi değerlendirilebilmektedir. Özellikle tiroid nodüllerinin yerleşimi, şekli, boyutu, iç yapısı ve damar yapısı göz önünde bulundurularak benign ya da malign nitelikte olup olmadığına ilişkin bilgi elde edilmesi mümkündür (115). Tiroid USG’si, malignite riskinin belirlenmesi ve İİAB’ye ihtiyaç duyulan nodüllerin seçilmesi açısından değerli bir görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (114).

Malignite riski taşıyan tiroid nodüllerine ait bazı karakteristik USG bulguları tanımlanmıştır. Bu özellikler arasında kapsüler invazyon varlığı, metastatik lenf nodu izlenimi, belirgin hipoekoik yapı, büyük oranda ya da tamamen solid nodül, nodülün yüksekliğinin eninden (diğer ifadeyle ön-arka çapının transvers çapından) büyük olması, infiltratif veya lobüle sınır yapısı, mikroekojenik odakların mevcudiyeti, düzensiz ya da kesintili periferik kalsifikasyonların varlığı sayılabilir (114).

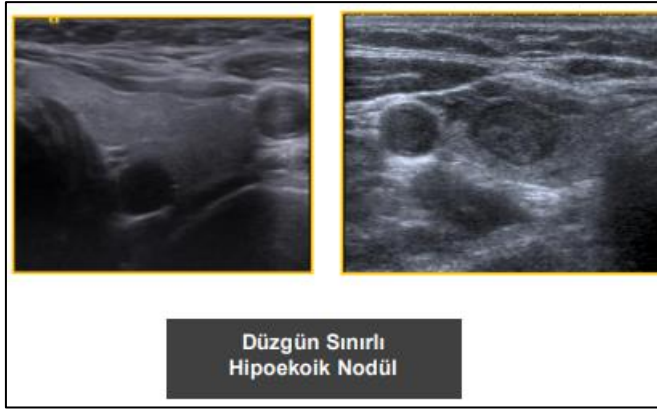
Birçok ulusal ve uluslararası tiroid derneği, USG bulgularına dayanarak tiroid nodüllerini risk sınıflarına ayıran sistemler geliştirmiştir. ATA, tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmek amacıyla USG bulgularını beş kategori altında sınıflandırmaktadır: benign, çok düşük şüpheli, düşük şüpheli, orta şüpheli ve yüksek şüpheli.

Yüksek şüpheli USG özellikleri, solid hipoekoik veya kısmi kistik solid hipoekoik olup eşlik eden 1 veya daha fazla risk faktörü (düzensiz sınırlı nodül yapısı, mikrokalsifikasyonlar, transvers kesitte anteroposterior çapın eninden büyük olması, ekstratiroidal yayılım, yumuşak doku uzanım olan kenar kalsifikasyonu) bulunduran nodül yüksek şüpheli olarak sınıflandırılır.



Şekil 2. USG Örnekleri (116).

Orta şüpheli özellikler, düzensiz sınırlı nodül yapısı, mikrokalsifikasyonlar, transvers kesitte anteroposterior çapın eninden büyük olması, ekstratiroidal yayılım, yumuşak doku uzanım olan kenar kalsifikasyonu gibi yüksek risk kriterlerini taşımayan, düzgün sınırlı, solid ve hipoekoik nodül özellikleridir.



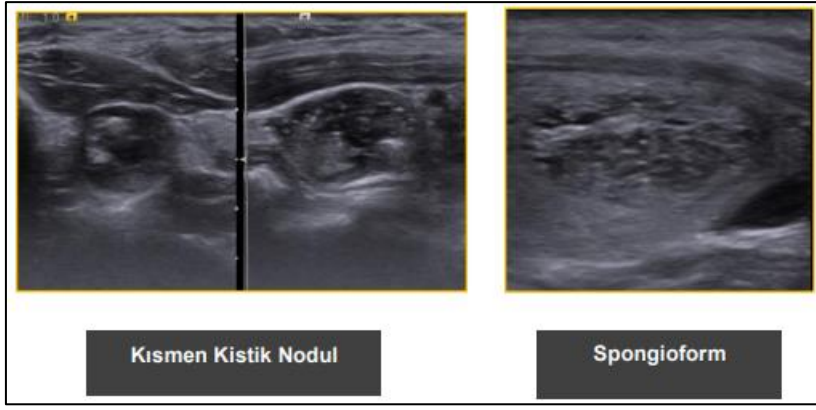
Şekil 3. USG Örnekleri (116).

Düşük şüpheli özellikler, ekstratiroidal yayılım, mikrokalsifikasyon ve anteroposterior çapın transvers çaptan belirgin şekilde büyük olması gibi yüksek risk bulgularını taşımayan, izoekoik ya da hiperekoik solid nodüller ile eksantrik solid komponent içeren parsiyel kistik nodülleri kapsamaktadır.



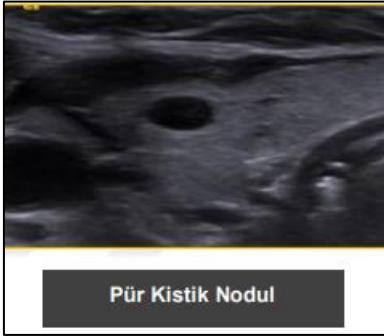
Şekil 4. USG Örnekleri (116).

Çok düşük şüpheli özellikler, spongiform yapıdaki ya da kısmen kistik nodüller olarak tanımlanır. Bu nodüller, ultrasonografi özellikleri açısından yüksek, orta veya düşük şüpheli kategorilere ait herhangi bir özelliği taşımamalıdır.



Şekil 5. USG Örnekleri (116).

Benign özellikler, tamamen kistik yapıda olan ve hiçbir solid komponent içermeyen nodüller olarak tanımlanmaktadır (4).



Şekil 6. USG Örnekleri (116).

Bununla birlikte, ATA'nın risk sınıflandırma sistemi bazı nodül tiplerini; özellikle izoekoik ve hiperekoik yapıdaki nodülleri, yüksek risk özellikleri taşımamalarına rağmen açık şekilde sınıflandıramamaktadır. Bu nedenle, tiroid USG'si ile ilgilenen çeşitli radyoloji dernekleri tarafından alternatif sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla, **TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System)** sınıflamaları tercih edilmektedir (117).

Öne çıkan sınıflama sistemleri arasında **European Thyroid Association EU-TIRADS**, **The Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR)** tarafından geliştirilen **K-TIRADS**, ve **American College of Radiology (ACR) TI-RADS** yer almaktadır (118).

Bu sistemler arasında en yaygın olarak kullanılanı ACR TI-RADS sınıflamasıdır. ACR TI-RADS, nodülleri **kompozisyon, ekojenite, sınır özellikleri, şekil ve ekojenik odak** varlığına göre puanlayarak toplam puana göre beş kategoriye ayırmaktadır:

TR1 (0 puan): Pür kistik nodül – *Benign*

TR2 (2 puan): Kısmen kistik nodül – *Malignite şüphesi yok*

TR3 (3 puan): Spongiform nodül – *Minimal şüpheli*

TR4 (4–6 puan): Orta düzeyde şüpheli nodül

TR5 (≥ 7 puan): Yüksek şüpheli nodül

Bu puanlama sistemi, malignite riskine göre nodüllerin takibini ve gerektiğinde İİAB endikasyonlarını daha standart ve nesnel bir şekilde yönlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (117).

Tablo 2. ACR-TIRADS Sınıflaması (119).

ACR- TIRADS	Skor	Sınıflama	Öneri	Malignite Riski
TR1	0	Benign	İİAB gerekmemektedir	% 0,3
TR2	2	Malignite Şüphesi bulunmamaktadır	İİAB gerekmemektedir	% 1,5
TR3	3	Hafif seviyede malignite şüphesi	$\geq 1,5$ cm takip; $\geq 2,5$ cm İİAB	%4,8
TR4	4-6	Orta seviyede malignite şüphesi	≥ 1 cm takip; $\geq 1,5$ cm İİAB	%9,1
TR5	>7	Yüksek Malignite şüphesi	$\geq 0,5$ cm takip; ≥ 1 cm İİAB	%35

USG ile santral ve lateral boyun kompartmanlarında şüpheli lenf nodlarının varlığı da değerlendirilebilmektedir. Lenf nodlarında malignite açısından şüpheli özellikler arasında; hiler yağ dokusunun kaybı, mikrokalsifikasyon varlığı, kistik görünüm, perihiler vaskülarite, hiperekojenite ve yuvarlak şekilli morfoloji yer almaktadır. Ancak tiroid kanseri metastazının lenf nodlarında saptanmasında kullanılacak tek başına yeterli duyarlılığa sahip bir USG özelliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, şüpheli özellikler taşıyan ve İİAB gerektiren lenf nodlarının belirlenmesinde USG önemli bir yardımcı yöntemdir (4).

Tiroid sintigrafisi günümüzde genellikle TSH düzeyinde anormallik saptanan hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. TSH düzeyi baskılanmış olan hastalarda I-123 sintigrafisi ile saptanan sıcak nodüllerde malignite riski son derece düşük olduğundan, bu hastalarda İİAB endikasyonu bulunmamaktadır (120). PTK'li nodüllerin bir kısmı iyot organifikasyon yeteneği göstermemektedir ve bu nedenle I-123 ve I-131 sintigrafilerinde

soğuk nodül olarak izlenmektedir. Benzer şekilde, birçok benign tiroid nodülü de iyot konsantrasyonu yapmamaktadır. Bu nedenle, TSH düzeyi normal olan hastalarda sintigrafi, benign ve malign nodüllerin ayırımına anlamlı katkı sağlamamaktadır (121).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), tiroid kanserinde tümörün çevre yapılarla olan ilişkisini ve özellikle trakeal invazyon şüphesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. BT ile trakeal lümen içerisindeki tümör varlığı gösterilebilmekte ve kontrastlı BT, tiroid kitlesinin çevresindeki vasküler yapılarla olan ilişkisini daha ayrıntılı olarak tanımlayabilmektedir (122, 123). Tiroidin toraks içerisine uzanımı ve retrotrakeal yerleşimli kitlelerin değerlendirilmesinde ise kontrastsız BT veya MR tercih edilmektedir (124).

BT’de kullanılan kontrast maddeler yüksek iyot içeriğine sahip olduğundan, postoperatif RAİ tedavisini ve sintigrafik görüntülemeyi en az sekiz hafta geciktirebilmektedir. Bu nedenle, tiroid kanseri olan hastaların preoperatif değerlendirilmesinde BT kullanılacaksa, mümkünse kontrast madde kullanılmadan çekim yapılması önerilmektedir (124). Ayrıca, kontrastlı BT sonrasında iyot birikimine bağlı olarak Jod-Basedow sendromu gelişme riski bulunduğundan, tirotoksik hastalarda intravenöz kontrast madde uygulaması kontraendikedir (125).

MR kullanılan kontrast madde gadolinyumdur ve bu maddenin tiroid dokusunun radyoaktif iyot tutulumunu etkilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle, bazı kurumlarda MR görüntüleme, BT’ye göre daha uygun bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ancak solunum hareketleri, vasküler pulsatilite ve yutma sırasında oluşan hareket artefaktları MR görüntü kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (124).

İİAB, tiroid nodülü saptandığında malignite ayırımının yapılmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla kullanılan en ekonomik, uygun ve güvenilir yöntem İİAB olup, tiroid nodüllerinde benign-malign ayırımında altın standart test olarak kabul edilmektedir (126). Tiroid nodüllerinin sitolojik değerlendirmesi, genellikle **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology** (Bethesda Sistemi) kapsamında raporlanmaktadır. 2007 yılında tanımlanan Bethesda Sistemi, geniş serilerde uygulanarak güvenilir sonuçlar elde edilmiştir ve günümüzde yaygın şekilde kullanılmaktadır (126).

Tablo 3. Bethesda Sınıflaması (127).

I. Nondiagnostik veya yetersiz , Tamamı ya da büyük ölçüde kistik içerikten oluşan, genellikle belirgin şekilde hücresel olmayan materyal içeren örnekler bu grupta değerlendirilir. Ayrıca, kanama, pıhtı ya da preparasyona bağlı artefakt gibi nedenlerle sitolojik analiz için uygun olmayan örnekler de bu sınıflamaya dâhildir.
II. Benign Bu kategori, sitolojik açıdan iyi huylu özellikler gösteren örnekleri kapsamaktadır. Bulgular; adenomatoid nodül, kolloid nodül gibi yapılarla uyumlu benign foliküler nodül izlenimi verebilir. Ayrıca lenfositik tiroidit ve granülomatöz tiroidit ile örtüşen sitolojik paternler de bu sınıfta değerlendirilir.
III. Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
IV. Foliküler Sitolojik bulguların, foliküler neoplaziyi düşündürdüğü ya da bu olasılığı dışlayamadığı durumlar bu grupta yer almaktadır. Örneklerde onkositik varyant gözlenmesi hâlinde, bu durumun açıkça belirtilmesi gerekmektedir.
V. Malignite şüphesi Sitolojik değerlendirme sonucunda, malignite lehine bulgular saptanmasına rağmen kesin tanının konulmadığı durumlar bu grupta sınıflandırılmaktadır. Bulgular, PTK, MTK, metastatik tiroid tümörleri veya lenfoma yönünde kuşku uyandırıcı olabilir. Ayrıca, diğer malignite şüpheli olgular da bu başlık altında değerlendirilmelidir.
VI. Malign Bu kategori, sitolojik olarak maligniteyi açık biçimde destekleyen bulguların saptandığı olguları kapsamaktadır. Tanı, PTK, az diferansiye tiroid karsinomu, MTK, ATK, skuamöz hücreli karsinoma, mikst özellikli karsinoma, metastatik karsinoma ve Non-Hodgkin lenfoma gibi malign neoplazmlerden biri lehine konulmaktadır.

İİAB, tiroid kanseri kapsamında boyun lenf düğümlerinde metastaz şüphesi bulunan LAP'ların tanısında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Şüpheli lenf nodunun palpe edilebilir olması durumunda, biyopsi palpasyon rehberliğinde gerçekleştirilebilmektedir (123).

İİAB'nin sitolojik değerlendirilmesi sürecinde elde edilen biyopsi örneği serum fizyolojik ile yıkanarak yıkama sıvısında Tg düzeyi ölçülebilmektedir (4). Bu yöntem, İİAB'nin tanısal duyarlılığını ve özgüllüğünü neredeyse %100'e kadar artırabilmektedir (128).

2.13. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalar genellikle asemptomatik olup, ağrısız bir tiroid nodülü ya da servikal lenf nodunda büyüme ile başvurmaktadır. Vakaların yaklaşık %20'sinde ses kısıklığı veya disfaji gibi semptomlar gözlenmektedir. Klinik olarak tiroid fonksiyon testleri genellikle normal sınırlar içerisindedir (102).

Başvuru anında ilk olarak serum TSH düzeylerinin değerlendirilmesi gereklidir. Yüksek serum TSH düzeyleri, nodülde artmış malignite riski ile ilişkilendirilmektedir. Düşük ya da normal TSH düzeylerinin varlığında, radyonüklid tiroid taraması önerilmektedir. Bu inceleme ile nodüllerin hiperfonksiyonel, izofonksiyonel ya da nonfonksiyonel olup olmadıkları belirlenmektedir. Görüntülemeye malign nodüller genellikle “soğuk” yani hipofonksiyone görünüme sahiptir. Ancak nadir vakalarda “sıcak” yani hiperfonksiyonel nodüller de malignite içerebilmektedir (129).

Tiroid nodülü tespit edilen veya bu yönde klinik şüphe bulunan her hastada, USG ile hem tiroid nodülü hem de servikal lenf nodları incelenmelidir. USG özelliklerine ve nodül boyutuna göre malignite riski değerlendirilmekte, gerekli görüldüğü durumlarda İİAB yapılmaktadır (4).

İİAB, Bethesda Sistemi doğrultusunda belirli tanı kategorilerine göre raporlanmaktadır. Bu kategoriler sırasıyla: “nondiagnostik”, “benign”, “önemi belirsiz atipi”, “folliküler neoplazi”, “malignite şüphesi” ve “malign” olarak sınıflandırılmaktadır (127).

Yeni tespit edilen tiroid nodülleri için pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi önerilmemektedir. Bununla birlikte, PET tutulumunun varlığı artmış tiroid kanseri riski ile ilişkilidir. Ancak, USG ve klinik bulgularla kronik lenfositik tiroidit düşünülen vakalarda, yaygın PET tutulumu ileri inceleme gerektirmeyebilir (4).

Cerrahi sonrası gerçekleştirilen patolojik incelemelerde, PTK, makroskopik olarak genellikle sert kıvamlı, granüler yapıda, beyaz renkli kesi yüzeylerine sahip ve ortalama 2–3 cm boyutlarında, düzensiz sınırlı kitleler olarak tanımlanmaktadır. Lezyonlar farklı boyutlarda olabilmekle birlikte genellikle nekroz izlenmemekte, ancak kalsifikasyonlar sıklıkla gözlemlenebilmektedir (102).

PTK’ler mikroskopik düzeyde tanıları karakteristik nükleer özelliklerine dayanarak almaktadır. Bu özellikler arasında nükleus şekil ve boyut farklılıkları, nükleer membran düzensizlikleri, kenara itilmiş kromatin, kalınlaşmış nükleer membranlar, camsı (optik boşluklu) nükleer görüntü, nükleer çentikler ve nükleer psödonüklüzyonlar yer almaktadır. Bu özellikler, PTK’nin tipik nükleer bulguları olarak değerlendirilmektedir (102).

Klasik tümör morfolojisi, ince damarlar içeren fibrovasküler bir iskelet üzerinde dizilmiş, tipik nükleer özellikleri sergileyen tümör hücrelerinden oluşan papiller yapı ile karakterizedir (102). Bununla birlikte, PTK'ler morfolojik ve yapısal çeşitlilik gösterebilmekte olup, bu nedenle farklı alt tipler altında sınıflandırılmaktadır.

PTK'lerde, 2 mm² alanda beş veya daha fazla mitoz ya da tümör nekrozu varlığında, “yüksek dereceli DTK” olarak tanı konulmalıdır. Bu durumda tedavi yaklaşımının daha agresif şekilde planlanması önem arz etmektedir (100).

Foliküler büyüme paterni gösteren tümörler ile ayırıcı tanıda yer alan ve düşük dereceli neoplazi olarak kabul edilen NIFTP (Non-invaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi) tanısı, %1'den az papilla içeren ve 2 mm² alanda üçten az mitoz barındıran lezyonlar için uygun görülmektedir. Ancak 2 mm²'de üç ila dört mitoz izlenmesi durumunda tanı, “EFV-PTK” olarak yükseltilmekte; 2 mm²'de beş veya daha fazla mitoz varlığında ise “yüksek dereceli DTK” sınıflamasına geçilmektedir (4).

Solid ya da trabeküler büyüme paterni gösteren PTK'lerde, tanı için PTK'ye özgü nükleer özelliklerin mutlaka araştırılması gerekmektedir. Eğer bu nükleer özellikler saptanmaz ve solid/trabeküler büyüme paterni gösteren odakta kıvrımlı çekirdekler izlenir, ayrıca 2 mm²'de üç veya daha fazla mitoz ve tümör nekrozu mevcutsa, bu tümör “az diferansiye tiroid karsinomu” olarak sınıflandırılmalıdır (100).

2.14. Evreleme

Hastalığa özgü mortalitenin öngörülmesinde, tümör ve metastaz sınıflandırma şemaları ile lenf nodu durumu ve nüks riskinin ilk değerlendirmesi kapsamında ATA tarafından önerilen nüks evreleme sistemi kullanılabilmektedir (4). DTK'lerde, TNM evrelemesi Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından belirlenen standartlara göre yapılmakta olup, bu evreleme aşağıdaki tabloda ayrıntılı biçimde sunulmaktadır.

Tablo 4. Diferansiye Tiroid Kanserinde AJCC/UICC TNM evrelemesi 8. Baskı (130).

Primer Tümör		
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir.	
T0	Primer Tümör kanıtı bulunmamaktadır	
T1	T1a	Tümör ≤1 cm, tiroide sınırlı
	T1b	1 cm < Tümör ≤2 tiroide sınırlı
T2	2 cm < Tümör < 4 cm arasında	
	T3a	Tümör >4 cm, tiroide sınırlı

T3	T3b	Herhangi bir boyutta, strap kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, omohyoid) gross ekstrapiroidal yayılımı olan tümör	
T4	T4a	Herhangi bir boyutta, subkutan yumuşak dokulara, larinkse, trakeaya, özefagusa veya rekürren laryngeal sinire gross ekstrapiroidal yayılımı olan tümör	
T4	T4b	Herhangi bir boyutta, prevertebral fascia, mediastinal damarlara veya karotid artere yayılımı olan tümör	
Rejyonel Lenf Nodu (N)			
Nx	Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor		
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok		
N0	N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak onaylanan benign lenf nodu	
	N0b	Radyolojik veya klinik olarak lokorejyonel lenf nodu metastazı bulgusu yok	
N1	Lenf nodu metastazı var		
N1	N1a	Santral boyun metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delfian)	Seviye 6
	N1b	Üst mediastinal metastaz Aynı taraf boyun, karşı taraf boyun, bilateral boyun, retrofaringeal	Seviye 7 Seviye I, II, III, IV, V
Metastaz			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		

Tablo 5. Diferansiye Tiroid Kanserinde AJCC/UICC TNM evrelemesi 8. Baskı (130).

Tanı Evrelemesi S		
	<55	>55
Evre I	Herhangi bir T, N, M0	T1, N0/NX, M0 - T2, N0/NX, M0
Evre II	Herhangi bir T, N, M1	T1, N1, M0 - T2, N1, M0 - T3a/b, herhangi bir N, M0
Evre III		T4a, herhangi bir N, M0
Evre IV	Evre IVA	T4b, herhangi bir N, M0
	Evre IVB	Herhangi bir T, N, M

2.15. Tedavi

Aşağıda verilen başlıklar içerisinde tiroid kanseri tedavi yöntemleri değerlendirilmektedir.

2.15.1. Cerrahi

Cerrahi, PTK tanısı almış hastalar için birincil tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ameliyatın, hipoparatiroidizm ve tekrarlayan laringeal sinir yaralanması gibi komplikasyon risklerini en aza indirmek amacıyla deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Yılda en az 25 tiroidektomi yapan cerrahlar tarafından

gerçekleştirilen operasyonlarda komplikasyon oranlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu bildirilmiştir (131).

Herhangi bir tümör boyutunda PTK saptanan ve çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda total tiroidektomi yapılması önerilmektedir (132).

Boyutu 1 cm'den küçük olan düşük riskli PTK'lerde, karşı lobun çıkarılmasını gerektiren açık bir endikasyon yoksa lobektomi önerilmektedir (4). Boyutu 1 ile 4 cm arasında olan düşük riskli tümörlerde ise total tiroidektomi veya lobektomi cerrahi seçenekler olarak değerlendirilmektedir. ATA'nın 2015 kılavuzuna göre, hastanın tercihi, ileri yaş, karşı lobda USG ile saptanmış anormalliklerin varlığı, tiroid kanseri ile ilişkili aile öyküsünün olmaması, baş-boyun radyoterapi öyküsü bulunması ve tedavi ekibinin RAI tedavisinin tanı ve takip açısından faydalı olacağı yönündeki kanaati gibi faktörler dikkate alınarak, düşük riskli hastalarda geleneksel olarak kabul edilen total tiroidektomiye alternatif olarak lobektomi ve istmusektomi de başlangıç tedavisi olarak önerilebilmektedir (4).

Beşten az odaklı PTMK'si bulunan hastalarda, tek taraflı lobektomi ve istmusektomi uygun bir cerrahi yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Beşten fazla odaklı multifokal PTMK bulunan olgularda ise total tiroidektomi, uzun dönem takipte daha düşük nüks oranları ile ilişkili olmakla birlikte, tek taraflı lobektomi de geçerli bir tedavi stratejisi olarak kabul edilebilmektedir. Zira total tiroidektomiye yönelik tamamlayıcı cerrahi, tek taraflı lobektomi sonrası nüks gelişen hastalarda etkili bir tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (133).

PTK hastalarının yaklaşık yarısında bölgesel lenf nodu metastazları saptanmaktadır. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda, uzun dönem sağkalım oranlarının azaldığı ve nüks oranlarının arttığı bildirilmektedir. Santral ya da lateral kompartmanlarda klinik veya radyolojik olarak lenf nodu tutulumu saptanması durumunda terapötik lenfadenektomi yapılması gerekmektedir. Klinik olarak santral kompartmanda lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, ancak tümör ileri evredeyse veya klinik olarak lateral boyun lenf nodu tutulumu mevcutsa, profilaktik santral kompartman diseksiyonu önerilmektedir (4).

2.15.2. Tiroid Hormonu

Lobektomi uygulanmış düşük veya orta riskli hastalarda, eğer hastada Hashimoto tiroiditi yoksa ve preoperatif TSH düzeyi yüksek normal aralıkta değilse, cerrahi sonrasında tiroid hormonu tedavisine başlanması önerilmektedir. Bunun yerine alternatif bir yaklaşım olarak, ameliyattan altı hafta sonra serum TSH düzeyinin ölçülmesi ve elde edilen değere, ayrıca postoperatif hastalık durumunun değerlendirilmesine göre T4 tedavisinin başlanması da uygun bir yöntemdir. Lobektomi sonrası kabul edilebilir TSH düzeyleri genellikle 0.5–2 mIU/mL aralığında tanımlanmaktadır (134).

Total tiroidektomi uygulanmış tüm hastalarda ise hem gelişecek hormon eksikliğini gidermek hem de tümör rekürrensini baskılamak amacıyla postoperatif tiroid hormonu replasman tedavisi gerekmektedir. Tiroid hormonunun başlangıç dozu ve tercih edilecek hormon türü, RAİ taraması veya ablasyon gerekliliği ile hastanın bu hazırlık sürecine nasıl alınacağına göre belirlenmektedir.

ATA kılavuzuna göre, RAİ taramasına ihtiyaç duyulmayan düşük ve orta riskli hastalarda, günlük 1.6–2 mcg/kg dozunda levotiroksin ile hormon tedavisine cerrahi sonrasında doğrudan başlanabilmektedir (4).

ATA, yüksek ve orta riskli hastalarda rekombinant insan tirotropin (rhTSH) kullanılarak RAİ taraması veya ablasyonun yapılabileceğini belirtmektedir. RAİ işleminin tiroid hormon kesilerek uygulanacağı durumlarda, kısa süreli tiroid hormonu replasmanı yapılabilir. Bu durumda, postoperatif dönemde günde iki veya üç kez 25 mcg dozunda T3 tedavisi başlanmakta ve iki ya da üç hafta sonra T3 kesilmektedir. Serum TSH düzeyinin 25–30 mIU/L üzerine çıkmasının ardından görüntüleme işlemleri gerçekleştirilebilmektedir.

Alternatif olarak, hastalara tiroid hormonu verilmeden izlem yapılabilir ve serum TSH düzeyinin 30 mIU/L üzerine çıkması beklenerek RAİ görüntüleme veya ablasyon uygulanabilir. Yapılan araştırmalar, tiroid hormonunun kesilerek yapılan RAİ uygulamaları ile rhTSH kullanılarak yapılan uygulamalar arasında kısa dönem ablasyon başarısı ve uzun dönem takipte anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir (135).

2.15.3. Radyoaktif İyot

Tiroid dokusu, dolaşımdaki iyodu tutma özelliğine sahiptir. RAİ, kandaki normal iyot gibi alınmakta ve tiroid folliküler hücrelerinde konsantre edilmektedir (136). RAİ tedavisi; rezidüel tiroid dokusunun ablasyonu, adjuvan tedavi veya inoperabl hastaların tedavisinde kullanılabilir. Bununla birlikte, tüm olgularda RAİ tedavisi önerilmemektedir (4).

ATA rehberine göre, orta riskli hastalarda RAİ tedavisinin etkinliğini destekleyen veriler sınırlıdır; bu nedenle yalnızca seçilmiş vakalarda önerilmektedir (4). Postoperatif serum Tg düzeyi, RAİ tedavisine karar verme sürecinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bir çalışmada, postoperatif uyarılmamış serum Tg düzeyleri <1 ng/mL olan orta riskli hastalarda RAİ tedavisi alanlarla almayanlar arasında beş yıllık nüksüz sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (137).

Total tiroidektomi yapılmış orta riskli 21.870 hastanın değerlendirildiği, RAİ tedavisi alanlar ve almayanların karşılaştırıldığı Ulusal Kanser Veri Tabanı (NCCN) verilerine dayanan bir çalışmada, RAİ alan hastalarda genel sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur (138). Mikroskobik düzeydeki minör ekstratiroidal yayılım, orta riskli özellikler arasında yer almaktadır. Ancak 2022 NCCN kılavuzuna göre, yalnızca bu özelliğin varlığı RAİ ablasyonu veya adjuvan tedavi için endikasyon oluşturmaz hale gelmiştir (139).

RAİ tedavisine bağlı olarak gelişebilecek akut ve kronik komplikasyonlar, bu tedavinin etkinliğini sınırlayabilir. Kısa vadede radyasyon tiroiditi, ağrısız boyun ödemi, sialadenit ve tümörde kanama veya ödem gibi komplikasyonlar özellikle yüksek dozlarda daha sık görülmektedir. I-131 uygulaması sonrası bulantı gibi semptomlar, oral proklorperazin ile tedavi edilebilir. RAİ'nin hızlı eliminasyonu için hastalara bol sıvı alımı önerilmektedir (140).

RAİ tedavisi, birçok hastada doza bağlı olarak tükürük akışını azaltmakta ve bazı hastalarda geçici tat duyusu azalması gibi semptomlara yol açmaktadır. Bu tablo "radyasyon sialadeniti" olarak adlandırılmaktadır. Bu durumu önlemek amacıyla limon şekeri veya diğer sialagogların kullanımı önerilmekle birlikte etkinliği tartışmalıdır (141). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, akut sialadenit semptomlarını hafifletmede genellikle yeterlidir. Glukokortikoidler ise nadiren gereklidir; ancak bazı şiddetli olgularda etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (142).

RAİ tedavisi sonrası ikincil malignite riski hakkında mevcut veriler heterojen olmakla birlikte, bazı çalışmalarda tükürük bezi, mesane, meme, gastrointestinal sistem kanserleri ve lösemi gibi ikinci primer malignitelerin RAİ tedavisi sonrası daha sık görülebileceği bildirilmiştir (141). Öte yandan, Subramanian ve arkadaşlarının yürüttüğü bir meta-analiz çalışmasında RAİ tedavisinin sekonder malignitelerle ilişkisiz olduğu saptanmıştır (143).

RAİ tedavisini takiben geçici oligospermi ve over fonksiyonlarında azalma görülebilse de yüksek dozlar dışında infertilite nadir olarak gelişmektedir (141).

Tiroid hormonunun kesilmesine bağlı olarak serum TSH düzeylerinin aşırı artması, tümör boyutunda artışa neden olabilmektedir. RhTSH uygulamasını takiben, tümörün hava yolunu tıkaması, nörolojik semptomlar veya medulla spinalis baskısı gibi bulgular birkaç saat içinde gelişebilir. Bu nedenle, bası semptomu oluşturma riski taşıyan lezyonları bulunan hastaların, TSH artışına karşı yakından izlenmesi gereklidir. Bu hastalarda, tümör büyümesine bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla günde iki kez 8 mg deksametazon veya bir gün öncesinden başlanarak günlük 60 mg prednizon uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir (144).

Gebelik ve emzirme, RAİ tedavisi açısından mutlak kontrendikasyonlardır. Fetal tiroid dokusu 10–12. gebelik haftaları arasında fonksiyon kazandığı için, RAİ tarafından tahrip edilmesi durumunda kretinizm gibi kalıcı hasarlar oluşabilir. Bu nedenle RAİ tedavisi yalnızca, tedaviden önceki 72 saat içinde yapılan gebelik testi negatif olan, sterilizasyon öyküsü bulunan veya gebelik olasılığı güvenilir şekilde dışlanmış kadın hastalara uygulanmalıdır (145).

2.16. Yanıt Değerlendirmesi

PTK hastaları, tedavi sonrası yanıt durumuna göre dört grupta değerlendirilmektedir: **mükemmel yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve belirsiz yanıt** (108). Bu sınıflama, tedaviye verilen cevabın yanı sıra hastalığın nüks riski açısından da klinik yönetimi şekillendirmektedir. Yanıt değerlendirme, hastaların cerrahi tedavi sonrası dönemde yapılmaktadır.

Yanıt değerlendirilirken, uygulanan cerrahi prosedür ve hastanın cerrahi sonrası RAI tedavisi alıp almadığı önemli belirleyicilerdendir. Bu faktörler, serum Tg düzeylerinde farklılıklara yol açabileceğinden, yorumlamada dikkate alınmalıdır (146).

Tedavi sonrası takipte, **anti-Tg antikorları** ve **serum Tg düzeyleri**, cerrahi yöntem, RAI ablasyonu uygulanıp uygulanmadığı ve görüntüleme bulguları çerçevesinde değerlendirilir. Tiroid hormonu supresyonu altındaki serum Tg düzeyleri, tedavinin ilk yılı içerisinde genellikle üç ila altı ay aralıklarla ölçülmektedir. Başlangıçta yapılan risk değerlendirmesine göre, boyun USG'si 6 ila 12 ayda bir önerilmektedir (108).

Hastaların tedavi yanıtlarının kategorik değerlendirmesi aşağıda sunulan tablo ile gösterilmektedir.

- “Mükemmel yanıt”, biyokimyasal ve yapısal olarak hastalık belirtisinin bulunmadığı durumu ifade eder.
- “İnkomplet yanıt”, Tg veya anti-Tg değerlerinde anormallik ya da yapısal lezyon saptanmasa da takipte şüpheli bulguların varlığına işaret eder.
- TSH hedefleri, risk grubuna ve tedaviye yanıtı göre bireyselleştirilerek belirlenmelidir.

Tablo 6. Total Tiroidektomi ve RAI Ablasyon Uygulanmış Hastalar İçin Tedavi Yanıtları (147)

Kategori	Tanım	Klinik sonuçlar
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve aşağıdakilerden birisi; *suprese Tg<0,2 ng/ml veya *TSH-stimüle Tg<1 ng/mL	% 1-4 rekürrens <%1 hastalığa özgül ölüm
Biyokimyasal İnkomplet yanıt	Negatif görüntüleme ve eşlik eden; *suprese Tg>1 ng/mlveya *TSH stimüle Tg>10 ng/ml veya artan anti-Tg titresi	%20'sinde yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm

Yapısal İnkomplet yanıt	Tg düzeyinden ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	%50-85'inde ilave tedaviye rağmen persistan hastalık devam eder.Hastalığa özgül mortaalite;lokorejyonel hastalıkta %11 ve uzak metastaz varlığında %50 dolayındadır.
Belirsiz yanıt	Görüntüleme yöntemlerinde spesifik olmayan bulgular, RAİ taramada tiroid yatağında zayıf tutulum,stimüle olmayan Tg ölçülebilir ancak<10 ng/ml Veya yapısal ve fonksiyonel hastalık olmaksızın anti-Tg titrelerinin sabit seyretmesi veya düşmesi	% 15-20'sinde takipte yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm

Tablo 7. TTx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış Ya Da Lobektomi Yapılmış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabın Değerlendirmesi (147).

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg<0.2 ng/ml veya stimüle Tg<2 ng/ml	Stabil,bazal Tg<30 ng/ml ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve bazal Tg>5 ng/ml veya stimüle Tg>10 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri	Negatif görüntüleme ve bazal Tg>30 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg düzeyinden ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	Tg düzeyinden ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine yanıt	Görüntüleme yöntemlerinde spesifik olmayan bulgular veya RAİ taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/ml veya stimüle Tg 2-10 ng/ml veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

2.17. Uzun Dönem Takip

Tiroid kanseri tedavisinin ardından hastalar, **6–12 ay içerisinde**, ayda bir olacak şekilde; fizik muayene, boyun USG, Tg ve TSH düzeyi ölçümleri ile izlenmektedir (146).

Serum Tg ölçümleri, yalnızca kısa dönem tedavi yanıtını değerlendirmekle kalmayıp uzun dönem takipte de oldukça önemlidir. Total tiroidektomi ve ardından RAİ tedavisi uygulanmış hastalarda serum Tg düzeylerinin ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenmektedir. Ancak tedavi öncesinde anti-Tg antikor pozitifliği saptanmış bireylerde, bu antikorların postoperatif 3 yıla kadar serum Tg ölçümlerinin güvenilirliğini azaltabileceği unutulmamalıdır (148).

DTK'li hastaların yaklaşık %25–30'unda anti-Tg antikor pozitifliği görüldüğünden, **serum Tg düzeyleri ile anti-Tg antikorlarının da düzenli olarak izlenmesi** gerekmektedir (149). Ayrıca, RAİ ve cerrahi tedavi sonrası anti-Tg düzeylerinde gözlenen artış, hastalık aktivitesine işaret edebileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Takip sürecinde serum Tg düzeylerindeki yükselme, kalıntı tiroid dokusu ya da PTK rekürrensine bağlı olabilir (13).

USG ile yapılan değerlendirmelerde, tiroid yatağı ve boyun lenf nodu kompartmanlarının ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Şüpheli lenf nodları ya da nodüller saptandığında, İİAB ile sitolojik inceleme ve aspirat Tg ölçümü yapılmalıdır. Sitoloji sonuçlarının PTK ile uyumlu olduğu ya da aspirat Tg düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (3).

Tiroid sintigrafisi (TVİT), RAİ tedavisinden sonraki ilk hafta içinde yapılan tarama dışında, **rutin takipte önerilmemektedir**. Ancak metastatik hastalık şüphesi taşıyan olgularda kullanımı uygun olabilir (147).

Yanıt değerlendirmesi sonrasında, hastaların cerrahi sonrası risk gruplarına göre **hedef TSH düzeyleri belirlenmekte** ve takip süreci bu hedeflere göre şekillendirilmektedir. Bu hedefler aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 8. Risk Gruplarına Göre TSH Hedefleri (147).

Risk Grubu		Başlangıç TSH Hedefi	Takipte TSH Hedefi
Düşük Riskli	Mükemmel yanıt	0.5-2 mU/L	0.5-2 mU/L
	Biyokimyasal inkomplet veya belirsiz yanıt	0.1-0.5 mU/L	
	Lobektomi	0.5-2 mU/L	
Orta riskli	Mükemmel yanıt	0.1-0.5 mU/L	0.5-2 mU/L
	Biyokimyasal inkomplet veya belirsiz yanıt		0.1-0.5 mU/L
Yüksek Riskli	Mükemmel yanıt	0.1-0.5 mU/L	0.5-2 mU/L
	Biyokimyasal inkomplet veya belirsiz yanıt	< 0.1 mU/L	0.1-0.5 mU/L
	Yapısal inkomplet yanıt		

3. YÖNTEM

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın modeline, evren ve örnekleme, veri toplama araçlarına ve verilerin analizine dair genel bilgilere yer verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Modeli

Lenf nodu metastaz sıklığının ele alındığı bu çalışmada hastalık tanılı kişilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu doğrultuda Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2018-2023 tarihleri arasında tiroid papiller mikrokarsinom tanısı alan hastaların laboratuvar bilgileri retrospektif olarak taranmıştır. Yapılan araştırma Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.04.2025 tarihinde onaylanmıştır. Araştırma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına bağlı kalınarak yapılmıştır. Araştırma kapsamına dahil edilen tiroid papiller mikrokarsinom tanısı alan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle mali destek alınmamıştır.

3.2. Araştırma Evreni ve Örnekleme

Konya Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde 2018-2023 tarihleri arasında tedavi olan 18 yaş ve üzeri hastaların klinik, laboratuvar ve patoloji verilerine ulaşılmıştır. Verilerine ulaşılan toplam 136 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1 Çalışma Örnekleme Dahil Edilme Kriterleri

- Konya Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümünde tedavi görüyor olmak
- Tiroid papiller mikrokarsinom tanısı almış olmak

3.3. Çalışmanın Etik Boyutu

Bu araştırmanın yürütülebilmesi için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli etik onay alınmıştır. Çalışmanın uygulama aşamasına geçilmeden önce, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden resmi kurum izni temin edilmiştir.

Araştırma kapsamında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde papiller tiroid mikrokarsinomu tanısı ile izlenen hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sistemi ve e-Nabız platformu üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Veri toplama sürecinde, kişisel verilerin gizliliği ve güvenliği 6698 sayılı Kişisel

Verilerin Korunması Kanunu çerçevesinde korunmuş; kimlik belirleyici bilgiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm veriler anonimleştirilerek analiz edilmiş ve yalnızca araştırma sorumlusu ve tez danışmanlarıyla paylaşılmıştır.

Çalışma boyunca etik ilkelere, Helsinki Bildirgesi'ne ve bilimsel araştırma etiğine uygun hareket edilmiştir. Katılımcıların zarar görmemesi, kişisel hak ve özgürlüklerinin korunması, verilerin güvenli şekilde saklanması ve yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılması temel ilke olarak benimsenmiştir. Araştırma sürecinde hiçbir şekilde çıkar çatışmasına girilmemiş, şeffaflık ve bilimsel sorumluluk ilkeleri gözetilmiştir.

3.4. Veri Toplama

Veri toplama sürecinde; hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, eşlik eden hastalıklar diyabet (Diabetes Mellitus), hipertansiyon, romatolojik hastalık varlığı, hiperlipidemi, ailede tiroid kanseri öyküsü, uygulanan cerrahi türü, tümör boyutu, histolojik varyant, tümörün yer aldığı taraf, tümör odak sayısı, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, kapsüler invazyon, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, ekstrasitroidal yayılım, lenf nodu diseksiyonu, çıkarılan lenf nodu sayısı, lenf nodu metastazı, metastazın yer aldığı lenf nodu seviyesi ve sayısı, ameliyat öncesi lenfadenopati varlığı, preoperatif hipotiroidi, preoperatif hipertiroidi, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipo- veya hipertiroidi), tiroid parankim yapısı, tek nodül ya da multinodüler guatr varlığı, nodülün transvers (T) ve anteroposterior (AP) çapı, kalsifikasyon durumu, nodül kompozisyonu, ekojenitesi, kenar düzeni, halo yapısı ve özellikleri, preoperatif inceleme iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu, İİAB tekrarı, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, serbest T3, tiroglobulin antikoru (TgAb) ve pozitifliği, tiroid mikrozomal antikor (TMAb) ve pozitifliği, tiroglobulin, kalsitonin, kalsiyum, fosfor, albümin, paratiroid hormon (PTH), D vitamini, glukoz ve hemoglobin A1c düzeyleri kaydedilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri R (Version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing) ve JASP (Version 0.13.1., University of Amsterdam, Netherlands) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kantitatif değişkenler için normallik varsayımı çarpıklık ve basıklık katsayıları esas alınarak yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Aritmetik Ortalama±Standart Sapma, Medyan (minimum-maksimum) ve frekanslar n (%) şeklinde verilmiştir. Normal dağılım sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Independent Samples T test, normal dağılım sağlanmadığında bağımsız grup

farklılıklarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene homojenlik testi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizleri kategori sayısı ve beklenen değerler dikkate alınarak Chi-square, Fisher Exact test ve Fisher-Freeman-Halton Exact testlerinden uygun olanı kullanılarak yapılmıştır.

Lenf nodu metastazı olasılığını etkileyen risk faktörlerini tespit etmek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Lojistik regresyon analizinde en doğru kestirim yapan modeli tespit etmek için Backward değişken seçimi yönteminden yararlanılmıştır.

Lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan çıkartılan lenf nodu sayısı değişkeninin, lenf nodu metastazı varlığını öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirilmiştir.

Tüm istatistik analizlerde p değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

Araştırmanın normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi amacıyla değişkenlerin çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerlerine bakılmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin +1.5 ile -1.5 değerleri arasında olması Tabachnick ve Fidell'e göre (150) değişkenin normal dağıldığı anlamına gelmektedir.

4. BULGULAR

4.1. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı İle Klinik ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya toplam 136 TPMK tanısı almış hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 49.39 ± 12.92 yıl olup %19.9'u erkek, %80.1'i kadındır (Tablo 10). 136 hastanın 23'ünde (%16.9) lenf nodu metastazı mevcuttur. 113 hastada (%83.1) ise lenf nodu metastazı saptanmamıştır.

Lenf nodu metastazı olmayan grup ile lenf nodu metastazı olan grup karşılaştırıldığında, yaş ortalamaları sırasıyla 49.46 ± 13.09 ve 49.04 ± 12.30 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,889$).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, çalışma grubunun %80.1'i kadın ($n = 109$) ve %19.9'u erkek ($n = 27$) bireylerden oluşmaktadır. Lenf nodu metastazı varlığına göre cinsiyet dağılımı benzer olup, cinsiyet ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.401$).

Ek hastalık durumu incelendiğinde, hastaların büyük bir kısmında (%72.1) eşlik eden sistemik hastalık bulunmamaktadır.

Ek hastalıklar iki grupta karşılaştırıldığında, lenf nodu metastazı olan hastaların %26.1'inde ($n = 6$), olmayanların ise %28.3'ünde ($n = 32$) ek hastalık varlığı tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.828$).

Ek malignite varlığı açısından değerlendirildiğinde, tüm hastaların %3.7'sinde ($n = 5$) tiroid dışı malignite saptanmıştır. Bu oran lenf nodu metastazı olan grupta %4.3 ($n = 1$), olmayan grupta ise %3.5 ($n = 4$) olup, aradaki fark anlamlı değildir ($p = 1,000$).

Diyabet (DM) varlığı, tüm grupta %11.8 ($n = 16$) oranında görülmüş olup, lenf nodu metastazı olan grupta %8.7 ($n = 2$), olmayan grupta %12.4 ($n = 14$) oranında saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 1.000$).

Benzer şekilde hipertansiyon (HT) varlığı da lenf nodu metastazı grupları arasında benzer dağılım göstermektedir: metastazı olan grupta %8.7 ($n = 2$), olmayan grupta %16.8 ($n = 19$) oranında olup fark anlamlı değildir ($p = 0.527$).

Romatolojik hastalık varlığı oldukça düşüktür (%3.7) ve iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde farklılık göstermemektedir (p = 1.000).

Ailede tiroid kanseri öyküsü olan bireylerin oranı tüm grup içinde %2.9 (n = 4) olarak belirlenmiştir. Bu oran metastazı olan grupta %4.3 (n = 1), olmayan grupta %2.7 (n = 3) olup, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,528).

Tablo 9. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Klinik ve Demografik Özelliklerin İlişkisi

Değişkenler	Total n=136	Lenf Nodu Metastazı Yok n=113 (%83.1)	Lenf Nodu Metastazı Var n=23 (%16.9)	p
Yaş	49.39±12.92 49.0(23-91)	49.46±13.09 50.0(23-91)	49.04±12.30 46.0(24-73)	0.88 9*
Cinsiyet	Erkek 27(19.9) Kadın 109(80.1)	21(18.6) 92(81.4)	6(26.1) 17(73.9)	0.40 1#
Ek Hastalık	Yok 98(72.1) Var 38(27.9)	81(71.7) 32(28.3)	17(73.9) 6(26.1)	0.82 8£
Ek Malignite	Yok 131(96.3) Var 5(3.7)	109(96.5) 4(3.5)	22(95.7) 1(4.3)	1.00 0#
Diyabet	Yok 120(88.2) Var 16(11.8)	99(87.6) 14(12.4)	21(91.3) 2(8.7)	1.00 0#
Hipertansiyon	Yok 115(84.6) Var 21(15.4)	94(83.2) 19(16.8)	21(91.3) 2(8.7)	0.52 7#
Romatolojik Hastalıklar	Yok 131(96.3) Var 5(3.7)	109(96.5) 4(3.5)	22(95.7) 1(4.3)	1.00 0#
Ailede Tiroid Kanseri	Yok 132(97.1) Var 4(2.9)	110(97.3) 3(2.7)	22(95.7) 1(4.3)	0.52 8#

DM:diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon,, LN MET:Lenf Nodu Metastazı

*: Independent t test
, #: Fisher Exact test,
£: Chi-Square test,
\$: Mann- Whitney U test

4.2. Lenf Nodu Metastazı ile Cerrahi ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Cerrahi yöntem açısından hastaların büyük çoğunluğuna (%86.0; n = 117) total tiroidektomi, %14.0'ına ise (n = 19) lobektomi uygulanmıştır. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, total tiroidektomi yapılan hastaların oranı sırasıyla

%87.0 (n = 20) ve %85.8 (n = 97); lobektomi yapılanların oranı ise %13.0 (n = 3) ve %14.2 (n = 16) olarak bulunmuştur. Cerrahi tür açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 1.000).

Tümör boyutu değerlendirildiğinde, ortalama tümör boyutu tüm hasta grubunda 6.68 ± 2.30 mm olarak belirlenmiştir. Lenf nodu metastazı olan grupta tümör boyutu ortalama $6,73 \pm 2,22$ mm, olmayan grupta ise 6.67 ± 2.33 mm olarak ölçülmüş; medyan değer her iki grupta da 7.0 mm olup aralıklar sırasıyla 3–10 mm ve 1–10 mm olarak saptanmıştır. Tümör boyutu açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p = 0.951).

Tümörün anatomik yerleşimi (taraf) değerlendirildiğinde en sık yerleşim sağ lobda gözlenmiştir (%35.3; n = 48). Bunu sırasıyla sol lob (%27.2; n = 37) ve bilateral yerleşim (%22.1; n = 30) izlemiştir. Diğer yerleşim yerleri arasında isthmus (%5.1), sol ve isthmus (%4.4), sağ ve isthmus (%2.2) ve belirtilemeyen (%3.7) olgular yer almaktadır.

Lenf nodu metastazı varlığına göre dağılım incelendiğinde, metastazı olan grupta en sık yerleşim yine sağ lob (%43.5; n = 10) olarak belirlenmiş, bunu bilateral (%26.1), isthmus (%8.7), sağ ve isthmus (%8.7), sol (%8.7) ve belirtilemeyen (%4.3) yerleşimler takip etmiştir. “Sol ve isthmus” yerleşimi olan olgularda lenf nodu metastazı saptanmamıştır.

Taraf dağılımına göre gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.059).

Tümör odak sayısı değerlendirildiğinde olguların %61.0’ında (n = 83) tek odak, %17.6’sında (n = 24) iki odak, %9.6’sında (n = 13) üç odak, %1.5’inde (n = 2) beş odak ve %10.3’ünde (n = 14) multifokalite saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olan grupta üç odaklı (%21.7) ve multifokal (%13.0) olguların oranı, metastazı olmayanlara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında odak sayısına göre fark istatistiki olarak anlamlı değildir (p = 0.105).

Lenfatik invazyon (INV) varlığı açısından değerlendirildiğinde, tüm grubun %7.4’ünde (n = 10) lenfatik invazyon saptanmış olup, bu oran metastazı olan grupta %30.4 (n = 7) iken, olmayan grupta yalnızca %2.7 (n = 3) olarak gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,000), bu da lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ile güçlü ilişkili olduğunu göstermektedir.

Perinöral invazyon varlığı sadece 1 olguda (%0.7) gözlenmiş olup, bu olgu metastazı olmayan grupta yer almaktadır. Metastazı olan grupta hiçbir olguda perinöral invazyon saptanmamıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p = 1.000).

Kapsül invazyonu ise tüm grubun %7.4'ünde (n = 10) tespit edilmiş olup, metastazı olan grupta %13.0 (n = 3), olmayan grupta ise %6.2 (n = 7) oranında izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.372).

Cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre dağılım incelendiğinde, olguların büyük çoğunluğunda (%94.9; n = 129) cerrahi sınırdaki tümör izlenmemiştir. Lenf nodu metastazı olan grupta bu oran %95.7 (n = 22), olmayan grupta %94.7 (n = 107) olarak gözlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 1.000).

Ekstratiroidal yayılım varlığı, lenf nodu metastazı olan grupta %13.0 (n = 3), olmayan grupta ise yalnızca %0.9 (n = 1) oranında izlenmiştir. Bu fark istatistiki olarak anlamlıdır (p = 0.015), bu da ekstratiroidal yayılımın lenf nodu metastazı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta oranı tüm grup içinde %48.5 (n = 66) olup, bu oran metastazı olan grupta %100 (n = 23), metastazı olmayan grupta ise %38.1 (n = 43) olarak bulunmuştur. Lenf nodu diseksiyonu varlığı ile metastaz varlığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (p = 0.000).

Çıkarılan lenf nodu sayısı, metastazı olan grupta ortalama 18.08 ± 15.96 iken, metastazı olmayan grupta 1.86 ± 3.92 olarak ölçülmüştür. Fark oldukça belirgindir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.000).

Tablo 10. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Cerrahi ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Değişkenler		Total n=136	Lenf Nodu Metastazı Yok n=113(%83.1)	Lenf Nodu Metastazı Var n=23(%16.9)	p
Cerrahi Türü	Lobektomi	19(14.0)	16(14.2)	3(13.0)	1.000 [#]
	Total Tiroidektomi	117(86.0)	97(85.8)	20(87.0)	1.000 [#]
Tm Boyutu		6.68±2.30 7.0(1-10)	6.67±2.33 7.0(1-10)	6.73±2.22 7.0(3-10)	0.951 ^s
Varyant	Belirtilmedi	39(28.7)	32(28.3)	7(30.4)	0.971 ^{ve}
	Foliküler	13(9.6)	12(10.6)	1(4.3)	
	Klasik	71(52.2)	57(50.4)	14(60.9)	
	Enkapsüle Papiller	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	
	Klasik Ve FOLİKÜLER	3(2.2)	3(2.7)	0(0.0)	
	Oksifilik	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	
	Onkositik	6(4.4)	5(4.4)	1(4.3)	
	Tall Cell	3(2.2)	3(2.7)	0(0.0)	
Taraf	Belirtilmedi	5(3.7)	4(3.5)	1(4.3)	

	Bilateral	30(22.1)	24(21.2)	6(26.1)	0.105 ^{ve}
	Isthmus	7(5.1)	5(4.4)	2(8.7)	
	Sağ	48(35.3)	38(33.6)	10(43.5)	
	Sag Ve Isthmus	3(2.2)	1(0.9)	2(8.7)	
	Sol	37(27.2)	35(31.0)	2(8.7)	
	Sol Ve Isthmus	6(4.4)	6(5.3)	0(0.0)	
TM Odak Sayısı	1	83(61.0)	72(63.7)	11(47.8)	0.105 ^{ve}
	2	24(17.6)	21(18.6)	3(13.0)	
	3	13(9.6)	8(7.1)	5(21.7)	
	5	2(1.5)	1(0.9)	1(4.3)	
	Multifokal	14(10.3)	11(9.7)	3(13.0)	
Lenfatik İnvazyon	Yok	126(92.6)	110(97.3)	16(69.6)	0.000 [#]
	Var	10(7.4)	3(2.7)	7(30.4)	
Perinöral İnvazyon	Yok	135(99.3)	112(99.1)	23(100.0)	1.000 [#]
	Var	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	
Kapsül İnvazyonu	Yok	126(92.6)	106(93.8)	20(87.0)	0.372 [#]
	Var	10(7.4)	7(6.2)	3(13.0)	
Cerrahi Sınırdaki Tümör	Yok	129(94.9)	107(94.7)	22(95.7)	1.000 [#]
	Var	7(5.1)	6(5.3)	1(4.3)	
Ekstratiroidal yayılım	Yok	132(97.1)	112(99.1)	20(87.0)	0.015 [#]
	Var	4(2.9)	1(0.9)	3(13.0)	
Lenf nodu diseksiyonu	Yok	70(51.5)	70(61.9)	0(0.0)	0.000 ^s
	Var	66(48.5)	43(38.1)	23(100.0)	
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı		4.64±9.62 1.0(0-63)	1.86±3.92 0.0(0-22)	18.08±15.96 12.0(1-63)	0.000 ^s
Lenf nodu metastaz bölgesi	Lateral	12(8.8)	0(0.0)	12(52.2)	0.000 ^{ve}
	Sağ Santral ve Lateral	1(0.7)	0(0.0)	1(4.3)	
	Santral	9(6.6)	0(0.0)	9(39.1)	
	Yok	114(83.8)	113(100.0)	1(4.3)	
Lenf nodu metastaz sayısı				3.60±6.37 2.0(1-31)	

TM.Tümör

*: Independent t test, #: Fisher Exact test, ^{ve}: Fisher Freeman Halton Exact test, [£]: Chi-Square test, ^s: Mann-Whitney U test

4.3 Lenf Nodu Metastazı ile Preoperatif USG Özellikleri ve Tiroid Fonksiyonunun İncelenmesi

Preoperatif lenfadenopati (Preop LAP) durumu değerlendirildiğinde, olguların %74.3'ünde (n = 101) LAP saptanmamışken, %19.1'inde (n = 26) reaktif, %6.6'sında (n = 9) ise patolojik LAP gözlenmiştir. Lenf nodu metastazı olan grupta patolojik LAP oranı belirgin şekilde yüksektir (%26.1; n = 6) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.000$).

Preoperatif hipotiroidi varlığı %6.6 (n = 9) oranında saptanmış olup, bu durum sadece metastazı olmayan grupta görülmüştür. Metastazı olan hastaların hiçbirinde preop hipotiroidi bulunmamaktadır; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.356$).

Preoperatif hipertiroidi ise tüm olguların %8.8'inde (n = 12) mevcut olup, bu oran metastazı olan grupta %17.4 (n = 4), olmayan grupta %7.1 (n = 8) olarak izlenmiştir. Artış eğilimi olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.121$).

Tiroid parankim yapısı incelendiğinde, olguların %30.9'unda (n = 42) heterojen, %32.4'ünde (n = 44) homojen, %34.6'sında (n = 47) USG'de normal parankim, %0.7'sinde (n = 1) psödonodüler görünüm, %1.5'inde ise preop USG verisi bulunmamaktadır. Metastaz varlığına göre parankim yapısı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0.259$).

Nodül sayısı açısından değerlendirildiğinde, olguların %64.7'sinde (n = 88) multinodüler guatr (MNG), %17.6'sında (n = 24) tek nodül, ve %17.6'sında da nodül saptanmamıştır. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında MNG, tek nodül ya da nodül varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.748$).

Nodül transvers çapı (T çapı) tüm grupta ortalama 13.67 ± 10.78 mm olarak bulunmuştur. Metastazı olan grupta ortalama 10.64 ± 5.39 mm, olmayan grupta ise 14.23 ± 11.44 mm olarak ölçülmüş, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.616$).

Nodül anteroposterior (AP) çapı da benzer şekilde değerlendirildiğinde, tüm grubun ortalaması 14.23 ± 9.08 mm iken, metastazı olan grupta 10.66 ± 1.15 mm, olmayan grupta 15.00 ± 9.89 mm olarak bulunmuştur. AP çapı açısından da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 0,613$).

Nodül kompozisyonu açısından en sık gözlenen yapı karışık eko yapısı (%36.0; n = 49) ve solid yapı (%23.5; n = 32) şeklindedir. İzokoid yapı, kistik yapı ve preoperatif ultrasonografi verisi bulunmayan olguların oranı oldukça düşüktür. Her iki grupta da kompozisyon dağılımları benzer olup, lenf nodu metastazı varlığı ile nodül kompozisyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.637$).

Kenar düzeni incelendiğinde, olguların %28.7'sinde (n = 39) düzensiz sınırlı nodüller saptanmış olup, %7.4'ünde (n = 10) düzgün sınırlı nodüller, %64.0'ında ise kenar düzeni hakkında bilgi mevcut değildir. Metastazı olan ve olmayan gruplar arasında kenar düzeni açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0.353$).

Halo varlığı, yalnızca %6.6 (n = 9) oranında görülmüş olup, bu özellik ile lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1.000$).

Preoperatif İİAB sonuçları değerlendirildiğinde en sık tanı malign (%36.0; n = 49) ve benign (%16.9; n = 23) kategorilerinde yer almaktadır. AUS (Atypia of Undetermined Significance) oranı %10.3 (n = 14) iken, biyopsi yapılmayan ya da sonuçsuz (YOK) olanlar %28.7 (n = 39) oranındadır. İİAB sonuçları ile lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0.810$).

İİAB tekrarı yapılan olguların oranı sınırlı olup, %78.7'sinde (n = 107) tekrar biyopsi yapılmamıştır. Tekrar edilen biyopsilerde en sık tanı yine malign (%9.6; n = 13) olarak saptanmıştır. Ancak preop İİAB tekrarı ile lenf nodu metastazı varlığı arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.838$).

Anti-Tg pozitifliği değerlendirildiğinde, tüm olguların %12.5'inde (n = 17) pozitiflik saptanmıştır. Metastazı olan grupta Anti-Tg pozitifliği oranı %26.1 (n = 6) iken, metastazı olmayan grupta bu oran %9.7 (n = 11) olarak belirlenmiştir. Artış eğilimi olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.131$).

TMAB pozitifliği, tüm grubun %14.7'sinde (n = 20) mevcuttur. Lenf nodu metastazı olan grupta TMAB pozitifliği %21.7 (n = 5), olmayan grupta %13.3 (n = 15) olarak tespit edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.563$).

Tablo 11. Tiroid Papiller Mikrokarsinom Tanılı Hastalarda Lenf Nodu Metastazı ile Preoperatif USG Özellikleri ve Tiroid Fonksiyon Durumu Arasındaki İlişki.

Değişkenler		Total n=136	Lenf Nodu Metastazı Yok n=113(%83.1)	Lenf Nodu Metastazı Var n=23(%16.9)	p
Preop LAP	Patolojik	9(6.6)	3(2.7)	6(26.1)	0.000 ve
	Reaktif	26(19.1)	21(18.6)	5(21.7)	
	Yok	101(74.3)	89(78.8)	12(52.2)	
Preop Hipotiroidi	Yok	127(93.4)	104(92.0)	23(100.0)	0.356 #
	Var	9(6.6)	9(8.0)	0(0.0)	
Preop Hipertiroid	Yok	124(91.2)	105(92.9)	19(82.6)	0.121 #
	Var	12(8.8)	8(7.1)	4(17.4)	
Tiroid Parankimi	Heterojen	42(30.9)	34(30.1)	8(34.8)	0.259 ve
	Homojen	44(32.4)	39(34.5)	5(21.7)	
	Belirtilmedi	2(1.5)	2(1.8)	0(0.0)	
	Psödonoduler	1(0.7)	0(0.0)	1(4.3)	
	Yok	47(34.6)	38(33.6)	9(39.1)	
Tek nodül vs MNG	Yok	24(17.6)	19(16.8)	5(21.7)	0.748 ve
	MNG	88(64.7)	73(64.6)	15(65.2)	
	Tek	24(17.6)	21(18.6)	3(13.0)	

		13.67±10.78	14.23±11.44	10.64±5.39	0.616
Nodül T Çap		10.0(3-70)	10.0(3-70)	10.0(4-22)	\$
		14.23±9.08	15.00±9.89	10.66±1.15	0.613
Nodül AP Çap		12.0(2-37)	13.5(2-37)	10.0(10-12)	\$
Kalsifikasyon	Belirtilmedi	18(13.2)	14(12.4)	4(17.4)	0.205
	Makro	15(11.0)	10(8.8)	5(21.7)	
	Mikro	30(22.1)	25(22.1)	5(21.7)	
	Miks	2(1.5)	1(0.9)	1(4.3)	
	Periferal	3(2.2)	3(2.7)	0(0.0)	
Kompozisyon	Yok	68(50.0)	60(53.1)	8(34.8)	0.637
	İZOEKOİK	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	
	KARIŞIK	49(36.0)	43(38.1)	6(26.1)	
	KİSTİK	2(1.5)	2(1.8)	0(0.0)	
	PREOP USG	2(1.5)	2(1.8)	0(0.0)	
	YOK	32(23.5)	27(23.9)	5(21.7)	
	SOLİD	50(36.8)	38(33.6)	12(52.2)	
Ekोजenite	İZOEKOİK	1(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	0.637
	KARIŞIK	49(36.0)	43(38.1)	6(26.1)	
	KİSTİK	2(1.5)	2(1.8)	0(0.0)	
	PREOP USG	2(1.5)	2(1.8)	0(0.0)	
	YOK	32(23.5)	27(23.9)	5(21.7)	
Kenar Düzeni	SOLİD	50(36.8)	38(33.6)	12(52.2)	0.353
	YOK	10(7.4)	10(8.8)	0(0.0)	
	Düzenli	39(28.7)	31(27.4)	8(34.8)	
	Düzensiz	87(64.0)	72(63.7)	15(65.2)	
Halo Vasfi	Yok	127(93.4)	105(92.9)	22(95.7)	1.000
	Var	9(6.6)	8(7.1)	1(4.3)	
Preop İİAB	AUS	14(10.3)	12(10.6)	2(8.7)	0.779
	BENİGN	23(16.9)	18(15.9)	6(26.1)	
	MALİGN	49(36)	42(37.2)	7(30.4)	
	NON	9(8.1)	7(6.2)	2(8.7)	
	YOK	40(28.7)	34(30.1)	6(26.1)	
Preop İİAB Tekrarı	AUS	10(7.4)	8(7.1)	2(8.7)	0.838
	BENİGN	5(3.7)	4(3.5)	1(4.3)	
	MALİGN	13(9.6)	12(10.6)	1(4.3)	
	NON	7(0.7)	1(0.9)	0(0.0)	
TGAB Pozitifliği	YOK	107(78.7)	88(77.9)	19(82.6)	0.131
	Var	63(46.3)	54(47.8)	9(39.1)	
TMAB Pozitifliği	Yok	17(12.5)	11(9.7)	6(26.1)	0.563
	Var	108(79.4)	91(80.5)	17(73.9)	
		20(14.7)	15(13.3)	5(21.7)	#

**İİAB:İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, T:Transvers, AP:Anterioposterior, TGAB:Tiroglobulin Antikor, TMAB:Antitiroid Mikrozomal Antikor, AUS:Önemi Belirsiz Atipi, NON:Non diagnostik, LAP:Lenfadenopati, MNG:Multinodüler guatr

*: Independent t test,

#: Fisher Exact test,

ve: Fisher Freeman Halton Exact test,

£: Chi-Square test,

§: Mann-Whitney U test.

4.4 Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Hormonal, İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Analizi

Lenf nodu metastazı varlığına göre hormonal, immünolojik ve bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılma sonuçları Tablo 13'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre lenf nodu metastazı varlığının Tablo 13'te verilen değişkenler üzerindeki etkisi istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 12. Lenf Nodu Metastazı Varlığına Göre Hormonal, İmmünolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Lenf Nodu Metastazı Yok	Lenf Nodu Metastazı Var	p [§]
TSH	2.31±4.18 1.94(0.01-44.60)	1.96±1.06 2.25(0.21-3.99)	0.586
T4	1.35±0.80 1.26(0.46-7.96)	1.63±1.89 1.24(0.61-10.20)	0.622
T3	4.04±7.26 3.39(2.10-80.30)	3.28±0.47 3.30(2.35-3.91)	0.420
TGAB	68.38±99.43 71.1(0.0-587)	146.54±220.24 81.6(0.0-924)	0.048
TMAB	106.98±161.17 104.28(0.0-1200)	91.02±58.39 104.28(0.0-270)	0.992
TG	184.30±153.23 234.13(0.0-1299)	478.92±1081.46 234.13(0.0-5000)	0.267
Kalsitonin	1.61±1.20 1.60(0.0-7.78)	1.55±1.72 1.60(0.0-7.68)	0.389
Ca	9.37±0.61 9.35(7.21-11.5)	9.27±0.78 9.35(6.8-10.5)	0.788
P	3.83±0.62 3.88(2.0-6.6)	4.08±0.99 3.88(2.21-6.05)	0.276
Alb	4.42±0.31 4.43(2.4-5.12)	4.47±0.27 4.43(3.6-4.84)	0.470
PTH	40.21±11.34 39.26(4.10-94.10)	34.57±13.68 39.26(0.0-55.12)	0.071
D Vit	21.57±6.69 21.19(4.01-49.0)	19.31±4.70 21.19(4.73-22.8)	0.249
Glukoz	113.27±86.51 103.2(65.6-988.0)	106.96±22.26 100.0(82.60-169.0)	0.845
A1c	5.89±0.58 5.87(4.4-8.7)	5.78±0.25 5.87(5.2-6.4)	0.298

TGAB:Tiroglobulin Antikor, TMAB:Antitiroid Mikrozomal Antikor, TG:Tiroglobulin,PTH:Parathormon,TSH:Tiroid stimüle hormon,Alb.Albumin,Ca:Kalsiyum,P.Fosfor

§: Mann Whitney U test

4.5 Lojistik Regresyon Analizi

Tiroid papiller mikrokarsinom tanısı alan hastalarda lenf nodu metastazını doğru bir şekilde öngörebilecek bir lojistik regresyon modeli geliştirmek amacıyla, Tablo 13'te yer alan değişkenlerin lenf nodu metastazı olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediği uygun tek değişkenli analiz yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Bu

değişkenlerin lenf nodu metastazı gelişimi üzerinde risk faktörü olup olmadığını belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. En iyi öngörü gücüne sahip modelin elde edilmesi amacıyla geriye doğru eleme (backward elimination) yöntemi tercih edilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda, Tablo 13'te katsayıları sunulan model oluşturulmuştur. Elde edilen modele dahil edilen anlamlı değişkenler şunlardır: lenfatik invazyon varlığı (lenfatik_INV), çıkarılan lenf nodu sayısı ve tiroglobulin antikoru (TgAb) düzeyi.

Model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($\chi^2 = 39,069$, $p < 0,001$) ve uyum iyiliği kabul edilebilir düzeyde değerlendirilmiştir. Hosmer-Lemeshow testi, modelin gözlenen ve beklenen değerler arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur ($p = 0,200$). Ayrıca, Nagelkerke R^2 değeri 0,621 olarak hesaplanmış ve modelin bağımlı değişkendeki varyansın %62,1'ini açıkladığı belirlenmiştir.

Modelin sınıflandırma başarısı yüksektir. Model %91,4 doğruluk oranı ile tahmin yapmıştır. Regresyon modeli içerisinde yer alan değişkenlerden Lenfatik invazyon varlığı, LN_MET olasılığı ile anlamlı şekilde ilişkilidir ($B = 3,079$, $p = 0,037$). Bu değişkenin Odds Ratio değeri 21,743 olup, lenfatik invazyon varlığında lenf nodu metastazı görülme olasılığı yaklaşık 21 kat artmaktadır. %95 güven aralığı [1,202 – 393,148] olarak hesaplanmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı değişkeni de anlamlı bir prediktör olarak modele katkı sağlamıştır ($B = 0,212$, $p=0,001$). Bu değişkenin Odds Ratio değeri 1,236 olup, çıkarılan her ek lenf nodu için lenf nodu metastazı olasılığında yaklaşık %23,6'lık bir artış olduğu gözlenmiştir. %95 güven aralığı [1,107 – 1,380] olarak belirlenmiştir. Ayrıca değişkenlerin çıkarılması durumunda modele etkisi incelenmiş ve modelden çıkarılan her bir değişkenin -2 log likelihood değerinde anlamlı değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Özellikle lenfatik invazyon varlığı ile çıkarılan lenf nodu sayısı, oluşturulan modelin öngörü (prediktif) performansını anlamlı ölçüde artıran başlıca belirleyici faktörlerdir.

Tablo 13. Logistik Regresyon Analiz Sonuçları.

Değişkenler	B	S.S.	Wald	P	Odds Ratio	%95 Güven Aralığında Alt ve Üst Sınır
lenfatik_INV (1)	3.079	1.477	4.346	0.037	21.743	[1.202 – 393.148]
Çıkarılan_LN_sayısı	0.212	0.056	14.188	0.000	1.236	[1.107 – 1.380]
TGAB	0.003	0.002	2.785	0.095	1.003	[0.999 – 1.008]
Sabit (Constant)	-2.154	0.871	6.121	0.013	0.116	–

TGAB = Tiroglobulin antikoru; LN = Lenf Nodu; INV = İnvazyon

Lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan çıkartılan lenf nodu sayısı değişkeninin, lenf nodu metastazı (LN_MET) varlığını öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda, eğri altında kalan alan (AUC) 0.926 olarak hesaplanmış olup, bu değer oldukça yüksek bir doğruluk düzeyine işaret etmektedir. AUC'nin %95 güven aralığı [0.878 – 0.973] olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p =0.000) (Tablo 14). Bu bulgular, çıkarılan lenf nodu sayısının, lenf nodu metastazı olan ve olmayan bireyleri ayırt etmede çok güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir.

4.6 ROC Analizi

ROC eğrisine ait koordinatlar incelendiğinde, Cut-off=6.5 eşiği, denge açısından optimal düzeyde görünmektedir:

Eşik değeri (cut-off): >6.5 çıkarılan lenf nodu

Duyarlılık (sensitivity): 0.739

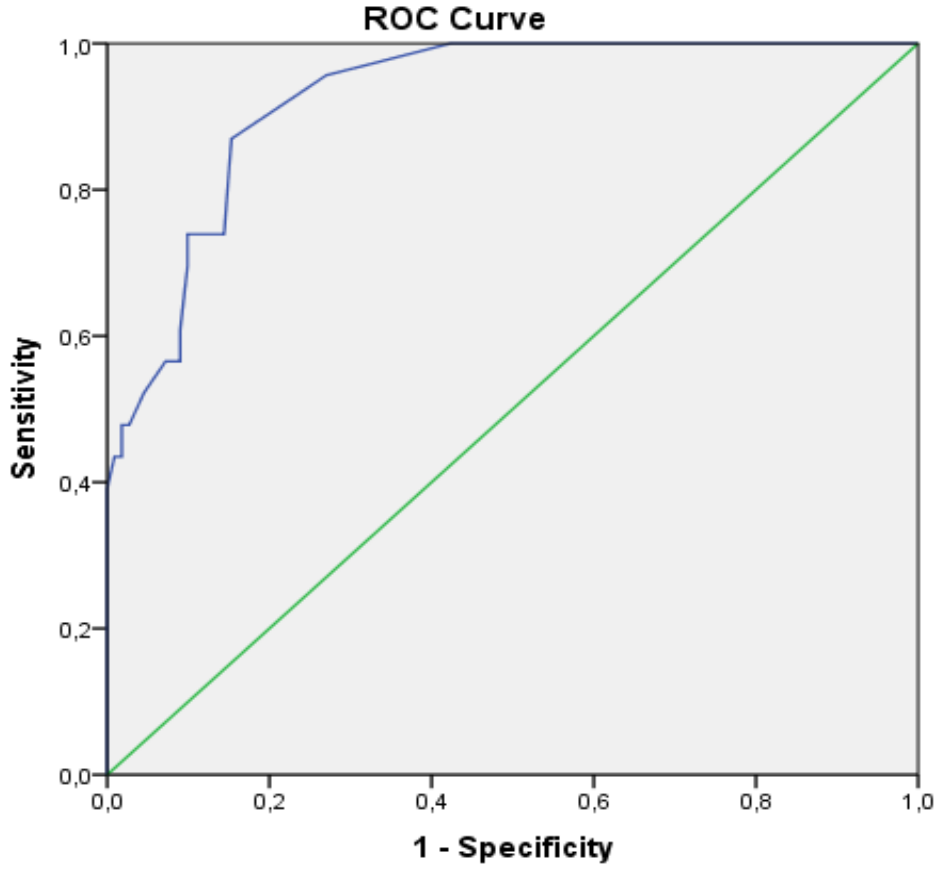
1 – Spesifisite: 0.108 → Spesifisite = 0.901

Bu değer hem duyarlılık hem özgüllük açısından klinik uygulamalarda tercih edilebilecek uygun bir eşik noktasıdır.

Elde edilen bulgular, 6.5'ten fazla lenf nodu çıkarılan bireylerde lenf nodu metastazı olasılığının önemli ölçüde arttığını göstermektedir. ROC analizine göre bu değişkenin AUC'si 0.926 olduğu için, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastaz varlığını öngörmeye "mükemmel düzeyde" bir ayırt edicilik kapasitesine sahiptir. Bu bulgu, cerrahi uygulamalarda çıkarılan lenf nodu sayısının tanısal değerini vurgulamakta ve bu sayının artırılmasının tanısal doğruluk açısından önem arz ettiğini göstermektedir.

Tablo 14. ROC Analiz Sonuçları.

Test Değişkeni	AUC	Stn. Hata	p	%95 Güven Aralığında Alt ve Üst Sınırı	Eşik Değeri	Hassaslık %	Özgüllük%
Çıkartılan LN Sayısı	0.926	0.024	0.000	0.878-0.973	>6.5	73.9%	90.1%



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 7. ROC Eğrisi

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma, PTMK tanısı almış hastalarda lenf nodu metastazı sıklığını ve bu durumla ilişkili klinik ile patolojik parametreleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2018–2023 yılları arasında PTMK tanısı konulan 136 hastanın tıbbi kayıtları incelenerek gerçekleştirilen bu çalışma, genellikle iyi prognozlu kabul edilen bu tümör tipinde gelişebilecek lenf nodu metastazı gibi klinik açıdan önemli komplikasyonların, tedavi ve takip stratejileri üzerindeki etkilerine dair değerli veriler sunmaktadır.

Çalışmamızda PTMK tanısı alan hastaların %16,9'unda (n = 23) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Bu oran, genellikle düşük riskli ve yavaş seyirli olarak değerlendirilen PTMK için dikkat çekici bir düzeydedir.

Literatürde yer alan Ito ve arkadaşlarının 1235 PTMK hastasını kapsayan retrospektif takip çalışmasında, beş yıl içerisinde %1,7 ve on yıl sonunda %3,8 oranında lenf nodu metastazı geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda saptanan %16,9'luk lenf nodu metastazı oranı, Ito ve arkadaşlarının bildirdiği oranlara kıyasla anlamlı derecede yüksektir (151).

Bununla birlikte, PTMK'de lenf nodu metastazı oranları farklı çalışmalarda oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Örneğin, Gui ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı oranı %27,4 olarak rapor edilmiştir (152). Benzer şekilde, Siddiqui ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir başka araştırmada, hastaların %14'ünde santral veya lateral lenf nodu metastazı saptanmış; lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların ise %23'ünde metastaz varlığı belirlenmiştir (153). Bu bulgular, lenf nodu diseksiyonunun tanısal açıdan taşıdığı önemi vurgulamakta ve çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen %16,9'luk LNM sıklığı, Koo ve arkadaşlarının PTMK hastalarında bildirdiği %60'ın üzerindeki okült lenf nodu metastazı oranlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük olmakla birlikte, bu çalışmalarda uygulanan detaylı patolojik inceleme yöntemleri ve santral kompartman diseksiyonlarının yaygınlığı göz önüne alındığında, elde ettiğimiz oran bu bağlamda dikkat çekicidir (154). Bu durum, PTMK'nin tümör boyutuna rağmen biyolojik davranışının daha agresif olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızın retrospektif tasarımı ve tek merkezli oluşu, hasta popülasyonuna özgü özelliklerin etkisini yansıtabilir. Genetik yatkınlıklar, çevresel faktörler ve bölgesel farklılıklar da lenf nodu metastazı sıklığını etkileyebilecek diğer önemli etmenler arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör odak sayısı (multifokalite), preoperatif USG bulguları (transvers ve anteroposterior çap, kalsifikasyon, nodül kompozisyonu, kenar düzeni, halo varlığı) ve bazı hormonal/immünolojik parametrelerin [tiroglobulin antikoru (TGAB), antitiroid mikrozomal antikor (TMAB), tirotropin (TSH), serbest T4, serbest T3, kalsitonin, kalsiyum, fosfor, albumin, parathormon, D vitamini, açlık glukozu, hemoglobin A1c] lenf nodu metastazı varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir.

Gui ve arkadaşları, yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve multifokalitenin santral lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini; metastazın daha büyük tümör boyutuna, erkek cinsiyete ve daha genç yaş grubuna sahip bireylerde daha sık gözlemlendiğini bildirmiştir (152). Benzer şekilde, Kwon ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da genç yaş ve erkek cinsiyetin, PTMK' de lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (155).

Medas ve arkadaşları ise tümör boyutunun, LNM açısından en güçlü prediktör değişken olduğunu vurgulamışlardır (156). Çalışmamızda tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, bu bulgularla çelişmektedir. Bu durum, PTMK'nin genellikle iyi prognozlu bir tümör olması ve çalışmamıza dâhil edilen hasta popülasyonunun homojen yapısı nedeniyle, demografik faktörlerin etkisinin maskelenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, çalışmamızın cinsiyet ve tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması, Siddiqui ve arkadaşlarının PTMK tanısı alan bireylerde cinsiyet ve tümör boyutunun lenf nodu metastazı sıklığını etkilemediğine dair bulgularıyla paralellik göstermektedir (153). Bu durum, PTMK biyolojik davranışının, genel PTK'dan farklı olabileceğine işaret eden önemli bir ipucu olarak değerlendirilebilir.

Yaşın prognostik bir faktör olarak etkisi literatürde halen tartışmalı bir konudur. Grogan ve arkadaşları (157), 45-60 yaş aralığındaki hastaların daha yüksek mortalite riski taşıdığını bildirmişken, Siddiqui ve arkadaşları (153) yaş grupları arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur (153). Çalışmamız LNM sıklığını incelemeyi amaçladığından, mortaliteyle ilgili doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da yaşın lenf nodu metastazı üzerindeki etkisine dair literatürdeki görüş ayrılıkları dikkate değerdir.

Ek hastalıkların lenf nodu metastazı üzerindeki etkisi ise çoğunlukla doğrudan değil, dolaylı mekanizmalarla , özellikle immün sistem üzerine olan etkileri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada bu tür dolaylı etkiler ayrıca değerlendirilmemiştir. Diyabet gibi kronik hastalıkların tiroid kanseri prognozu üzerindeki etkisi literatürde hâlâ tartışmalı bir konu olup, farklı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu nedenle, bu tür demografik değişkenlerin ve PTMK’de lenf nodu metastazı üzerine etkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek için daha geniş örneklemler ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, lenf nodu metastazı saptanan hastaların büyük çoğunluğunun kadın olması, tiroid kanserinin kadınlarda daha sık görülmesiyle uyumlu bir bulgudur. Bununla birlikte, cinsiyetin lenf nodu metastazı ile ilişkisi konusunda literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, genç yaş ve erkek cinsiyetin daha yüksek lenf nodu metastazı riski ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (158). Buna karşılık, çalışmamızda cinsiyet ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.401$). Bu durum, PTMK’nin genel olarak iyi prognozlu bir seyir göstermesi ve çalışmamızdaki hasta grubunun homojen dağılımı ile açıklanabilir.

Çalışmada incelenen hasta grubunun genelinde lenfatik invazyon oranı %7,4 olarak saptanmıştır. Ancak bu oran, lenf nodu metastazı bulunan hastalarda %30,4 gibi anlamlı derecede yüksekken, metastazı olmayan hastalarda yalnızca %2,7 olarak tespit edilmiştir. Bu belirgin fark, lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ile doğrudan ve güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Lenfatik invazyon varlığı ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunması ($p = 0,000$), literatürde sunulan güçlü kanıtlarla da uyumlu olup bu ilişkinin klinik önemini desteklemektedir (110, 159, 160, 161).

Çınar ve Saygın tarafından yapılan bir çalışmada, lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki ortaya konmuş ve bu durum, lenfatik invazyonun metastaz sürecindeki rolünü destekleyen önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (160). Benzer şekilde, Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da lenfatik invazyonun PTMK’de lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110).

Lenfovasküler invazyonun santral lenf nodu metastazı (CLNM) ile ilişkisini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, bu invazyonun PTMK’de önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Lenfovasküler invazyon için hesaplanan birleşik risk oranı

(Odds Ratio, OR) 3,87 olarak bulunmuş olup, bu durum söz konusu invazyonun CLNM riskini yaklaşık 3,87 kat artırdığını göstermektedir (159).

Aynı zamanda, Song ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, tek odaklı PTMK olgularında minimal ekstratiroidal yayılımın lenfatik invazyon, perinöral invazyon ve vasküler invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (161). Bu çalışmada yapılan univaryant analizde, lenf nodu metastazı ile lenfatik invazyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş; çok değişkenli analizde ise lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Lateral boyun lenf nodu metastazı (LLNM) üzerine yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise, lenfatik invazyonun erkek cinsiyet, multifokalite, ekstratiroidal yayılım ve santral lenf nodu metastazı gibi klinikopatolojik özelliklerle birlikte LLNM için yüksek risk oluşturduğu ortaya konmuştur (162).

Ayrıca, kapsüler invazyonu bulunmayan hastalarda vasküler invazyonun lenf nodu metastazı riskini yaklaşık 3,093 kat artırdığı rapor edilmiştir (163). Bu bulgu da lenfatik sistem invazyonunun, genel anlamda lenf nodu metastazı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Tüm bu veriler, lenfatik invazyonun PTMK'da lenf nodu metastazının önemli ve bağımsız bir öngörücüsü olduğunu açık biçimde ortaya koymakta ve çalışmamızın bulguları ile de tam bir uyum göstermektedir. Bu durum, lenf nodu metastazı riskinin değerlendirilmesinde ve cerrahi karar sürecinde lenfatik invazyonun kritik bir patolojik özellik olarak dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Ekstratiroidal yayılım (ETE), tümörün tiroid kapsülünü aşarak çevre dokulara infiltrasyon göstermesi anlamına gelmekte olup, papiller tiroid kanserinde daha agresif bir klinik seyir ve artmış nüks riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda, ekstratiroidal yayılım oranı lenf nodu metastazı olan grupta %13,0 iken, metastazı olmayan grupta yalnızca %0,9 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p = 0,015$) ve ekstratiroidal yayılımın lenf nodu metastazı ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu açıkça ortaya koymuştur.

Bu bulgu, Besler ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmanın sonuçlarıyla da örtüşmektedir (164). Söz konusu çalışmada, ekstratiroidal yayılımın PTK hastalarında, PTMK grubuna kıyasla daha sık izlendiği rapor edilmiştir. Bu durum, PTK nin PTMK'YE göre daha invaziv bir biyolojik davranış sergilediğini ve çevre dokulara yayılma eğiliminin

daha yüksek olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde, Gui ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada da ekstratiroidal yayılımın merkezi lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (152).

Literatürde, yalnızca mikroskopik düzeyde tespit edilen ekstratiroidal yayılımın dahi nüks riskini artırdığına ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur (165). Bu nedenle, cerrahi öncesi dönemde yüksek çözünürlüklü USG başta olmak üzere görüntüleme yöntemleriyle ekstratiroidal yayılım varlığının dikkatli ve ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi hem cerrahi planlamanın doğru yapılması hem de lenf nodu diseksiyonunun kapsamının belirlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu patolojik bulgunun varlığı, hastaların daha yüksek risk grubuna dahil edilmesini gerektirebilir ve daha agresif bir takip stratejisinin uygulanmasına zemin hazırlayabilir. Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association) tarafından yayımlanan kılavuzlarda da mikroskopik düzeyde ekstratiroidal yayılım saptanan hastalar orta-yüksek rekürrens riski altında değerlendirilmekte; bu hastalarda daha agresif cerrahi yaklaşım ve radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir (4).

Lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım, PTMK'de kötü prognozu belirlemede önemli rol oynayan iki temel patolojik özelliktir. Özellikle ekstratiroidal yayılımın hem lenf nodu metastazı hem de uzak organ metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda saptanan %13,0 oranındaki ekstratiroidal yayılım sıklığı, yalnızca metastaz grubunda gözlenmiş ve bu durum, hastalığın daha agresif bir biyolojik davranış sergileyebileceğine işaret etmiştir.

Preoperatif LAP değerlendirmesinde, hastaların %74,3'ünde LAP saptanmazken, %19,1'inde reaktif ve %6,6'sında patolojik LAP tespit edilmiştir. Patolojik LAP oranı, metastazı olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, Ayan tarafından yapılan ve preoperatif görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu tutulumu saptanmamasına rağmen cerrahi sırasında şüpheli lenf nodlarının gözlemlendiği, bu nodlarda metastaz tespit edilen hastaların ise daha olumsuz bir klinik seyir izlediği yönündeki sonuçlarla örtüşmektedir (166). Dolayısıyla, cerrahi öncesi dönemde lenf nodlarının dikkatli ve sistematik bir biçimde değerlendirilmesi, doğru evrelemenin yapılabilmesi ve tedavi sürecinin etkili şekilde planlanabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda, lenf nodu metastazı saptanan hasta grubunda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı $18,08 \pm 15,96$ iken, metastazı olmayan grupta bu değer $1,86 \pm 3,92$ olarak

belirlenmiştir. Bu fark, istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p = 0,000$). Lojistik regresyon analizinde, çıkarılan her ek lenf nodu için lenf nodu metastazı olasılığında yaklaşık %23,6 oranında artış olduğu gösterilmiştir (Odds Ratio = 1,236; $p = 0,000$).

Lenf nodu metastazı varlığını öngörebilecek faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapılmış ve Backward Elimination yöntemi kullanılarak oluşturulan lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Modelin performansını değerlendirmek üzere yapılan ROC analizinde, AUC değeri mükemmel model performansı göstermiş ve optimal eşik değeri 6,5 olarak belirlenmiştir. Bu değer, klinik uygulamalarda kullanılabilir bir eşik noktası sunmaktadır. Çıkarılan lenf nodu sayısı ile lenfatik invazyon varlığı da modelin prediktif gücünü anlamlı ölçüde artırmaktadır. Özellikle 6,5'ten fazla lenf nodu çıkarılan hastalarda lenf nodu metastazı olasılığı belirgin şekilde yükselmektedir.

Literatürde, çıkarılan toplam lenf nodu sayısının ve metastatik lenf nodu sayısının, hastalığın nüks etme olasılığı ve sağkalım süresi üzerindeki etkisi geniş çapta tartışılmaktadır. Bazı çalışmalar, daha fazla sayıda lenf nodu çıkarılmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu ve nüks riskini azalttığını göstermektedir. Örneğin, Zhu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun (CLND) PTMK'de bölgesel nüks oranlarını azalttığı ve bu nedenle profilaktik CLND'nun yararlı olabileceği öne sürülmüştür (167).

Ancak, bazı araştırmalar belirli bir eşik değerinin üzerinde lenf nodu çıkarılmasının ek klinik fayda sağlamadığını, aksine komplikasyon riskini (örneğin hipoparatiroidi ve sinir hasarı) artırabileceğini bildirmektedir (168). Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen 6,5 lenf nodu eşik değeri, PTMK'de lenf nodu diseksiyonunun kapsamını belirlemede potansiyel bir kriter olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu eşik değerinin klinik uygulamalara entegre edilmeden önce daha büyük örneklemlili, prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Ayrıca, bu eşik değerinin her hasta için bireysel risk faktörleri, tümör boyutu, tümörün anatomik yerleşimi gibi diğer klinik özelliklerle birlikte bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Klinik uygulamada, PTMK tanısı konulan hastalarda preoperatif değerlendirme büyük önem arz etmektedir. Yüksek çözünürlüklü boyun USG ile servikal lenf nodlarının detaylı olarak değerlendirilmesi, şüpheli lenf nodlarının belirlenmesi ve İİAB ile bu lenf

nodlarının malignite açısından doğrulanması, cerrahi planlama sürecinde kritik rol oynamaktadır. Çalışmamızın bulguları, lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılımın lenf nodu metastazı ile güçlü ilişkisini ortaya koyduğundan, USG raporlarında bu özelliklerin varlığına özellikle dikkat edilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Örneğin, Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği (American Association of Endocrine Surgeons, AAES) kılavuzları, preoperatif USG’de şüpheli lenf nodu tespit edilmesi durumunda terapötik santral veya lateral boyun diseksiyonunun uygulanmasını önermektedir (169)

Çalışmamızda saptanan yüksek lenf nodu metastazı sıklığı, özellikle lenfatik invazyon veya ekstratiroidal yayılım gibi risk faktörlerinin bulunduğu olgularda, PTMK hastalarında profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun daha sık gündeme getirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, profilaktik diseksiyonun potansiyel faydaları ve beraberinde getirebileceği komplikasyon riskleri (örneğin hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir hasarı) dikkatle değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) kılavuzları (139), profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun yalnızca yüksek riskli PTMK hastalarında veya deneyimli cerrahlar tarafından uygulanması gerektiğini belirtmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, PTMK tanılı hastalarda postoperatif takip stratejilerinin belirlenmesi açısından önemli çıkarımlar sunmaktadır. Lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım gibi prognostik açıdan anlamlı faktörlerin varlığı, bu hastaların daha yüksek nüks riski taşıdığını ve bu nedenle daha sıkı ve kapsamlı bir takip programına dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Örneğin, Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association, ATA) risk sınıflamasına göre (4), mikroskopik düzeyde ekstratiroidal yayılım ya da lenf nodu metastazı saptanan olgular, orta veya yüksek risk grubunda değerlendirilmekte; bu hastalar için daha sık serum Tg düzeyi takibi ve görüntüleme yöntemleri önerilmektedir.

Çalışmamızda saptanan 6,5 sayısal eşiği, çıkarılan lenf nodu sayısının prognostik açıdan taşıdığı önemi bir kez daha vurgulamaktadır. Bu eşik değerinin üzerinde lenf nodu çıkarılan hastalarda, postoperatif süreçte daha dikkatli ve sıkı bir takip stratejisi izlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu kapsamda, serum Tg düzeylerinin daha sık aralıklarla izlenmesi, servikal bölge USG’sinin düzenli aralıklarla yapılması ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışması, PTMK’de lenf nodu metastazının, tümörün genellikle iyi prognozlu kabul edilmesine rağmen önemli bir klinik sorun teşkil edebileceğini ve belirli prognostik faktörlerle anlamlı ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, özellikle lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım ve çıkarılan lenf nodu sayısı gibi parametrelerin risk sınıflamasında dikkate alınmasının, tanı ve evreleme süreçlerinin doğruluğunu artırabileceğini ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Amerikan Tiroid Derneği kılavuzlarında da vurgulandığı üzere (4), hastaların takibinde fizik muayene, düzenli boyun USG’si ve serum Tg düzeylerinin değerlendirilmesi temel izlem yöntemleri arasında yer almakta, ayrıca dinamik risk sınıflama sistemlerinin önemi özellikle vurgulanmaktadır.

Bu bulgular doğrultusunda, gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş örneklemelere dayalı ve prospektif tasarımlı olması, mevcut retrospektif verilerin güçlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle tümör boyutu, yaş ve multifokalite gibi faktörler ile lenf nodu metastazı arasındaki çelişkili literatür verilerinin netleştirilmesi, PTMK’de bu değişkenlerin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, bu tümör tipinde lenf nodu metastazının uzun dönem prognoz üzerindeki etkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek adına, uzun süreli takip verilerine sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rosai, J., ve Tallini, G. Thyroid gland. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, (2011); 487-564.
2. Dumont, J. E., Lamy, F., Roger, P., ve Maenhaut, C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiological reviews*, (1992); 72(3), 667-697.
3. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):133-9.
4. 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.
5. Mazzaferri, E. L., ve Jhiang, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, (1994); 97(5), 418- 428.
6. Tuttle, R. M. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocrine Practice*, (2008); 14(6), 764-774.
7. Lloyd, R. V., Buehler, D., ve Khanafshar, E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head and neck pathology*, (2011); 5(1), 51-56.
8. Vander, J. B., Gaston, E. A., ve Dawber, T. R. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine*, (1968); 69(3), 537-540.
9. Guth, S., Theune, U., Aberle, J., Galach, A., ve Bamberger, C. M. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *European journal of clinical investigation*, (2009); 39(8), 699-706.
10. Hegedüs, L. The thyroid nodule. *New England Journal of Medicine*, (2004); 351(17), 1764-1771.
11. Hanks, J. B., Townsend, C. M., Beauchamp, R. D., Evers, B. M., ve Mattox, K. L. *Sabiston Textbook of Surgery*, (2004).
12. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., ve Ward, E. Cancer statistics 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, (2010); 60(5), 277-300.

13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19: 1167–214.
14. Papini, E., Guglielmi, R., Bianchini, A., Crescenzi, A., Taccogna, S., Nardi, F., ... ve Pacella, C. M. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, (2002); 87(5), 1941-1946.
15. Hagag, P., Strauss, S., ve Weiss, M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*, (1998), 8(11), 989-995.
16. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (çeviri). Langman Medikal Embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık 2005: 375-376
17. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Demir R.(çeviri). 1. Baskı, İstanbul: Palma Yayıncılık 2006.
18. Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, Chen WD, Wang YD. Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Front Pharmacol* 2019; 10: 457.
19. Jameson JL, Harrsion Endokrinoloji. Bereket A.(çeviri). 16. Baskı, İstanbul: Nobel 2009
20. Toprak M. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi 7. İstanbul: Deomed 2011: 4.
21. Ercihan G. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. 1. Baskı, İstanbul: İyi İşler Matbaacılık 2008: 3-20.
22. John BH, Leslie JSThyroid in Sabiston Text-Book of Surgery. 18th Edition. Sektin 8, Chapter 36, (2021); 917-955.
23. İşgör A. Anatomi. In: İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp 2000: 515-540.
24. Guyton AC. Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Arthur C (editor). Tıbbi Fizyoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel/W.B. Saunders 2001.
25. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. Schwartz's principles of surgery. 8th edition, New York: McGraw-Hill 2005: 1395-1470.
26. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition, Türkçe Çeviri, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1523-1525
27. Knecht H, Saremaslani P, Hedinger C: Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis, and thyroiditis de Quervain: Compaarative study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 393:215-231, 1981

28. Cheung P: Medical and surgical treatment of endemic goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders 1997, pp 15-21
29. Harada T, Katagiri M, Ito K: Hyperthyroidism: Graves disease and toxic nodular goiter. In Clark OH, Duh QY (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, WB Saunders 1997, pp47-53
30. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid diseases. N England J Med 338:1438-1447 1998
31. Wells, S. A. Cancer of the endocrine system. In V. T. Devita, S. Hellman and S. A. Rosenberg (Eds.), Cancer: Principles and practice of oncology (8th Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams veWilkins, (2008); 1655-1682.
32. Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., and Menck, H. R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985- 1995. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, (1998); 83(12), 2638-2648.
33. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer 2005; 12: 245–262
34. Xing, M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nature Reviews Cancer, (2013); 13(3), 184-199.
35. Dumont, J. E., Maenhaut, C., Pirson, I., Baptist, M., and Roger, P. P. Growth factors controlling the thyroid gland. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, (1991); 5(4), 727-754.
36. Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. First edition. China: Lippincott WilliamsveWilkins 2009: 94-102.
37. Tielens, E. T., Sherman, S. I., Hruban, R. H., ve Ladenson, P. W. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. Cancer, (1994); 73(2), 424- 431.
38. Lloyd, R. V., Osamura, R. Y. G. ve Kloppel, R. J. WHO classification of tumors of endocrine organs. (4th edition). Lyon: International Agency for Research on Cancer, (2017); 66–67.
39. Mills, S. E., Greenson, J. K., Hornick, J. L., Longacre, T. A., ve Reuter, V. E. Sternberg's diagnostic surgical pathology. (6th edition). Şehir: Wolters Klover Health, (2015); 533-594.
40. Baloch, Z. W., and LiVolsi, V. A. Special types of thyroid carcinoma. Histopathology, (2018); 72(1), 40-52.

41. Nikiforov, Y. E., Erickson, L. A., Nikiforova, M. N., Caudill, C. M., and Lloyd, R. V. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical–pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *The American Journal of Surgical Pathology*, (2001); 25(12), 1478-1484.
42. Hsiao, S. J., ve Nikiforov, Y. E. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocrine-Related Cancer*, (2014); 21(5), 301-313.
43. Kimura, E. T., Nikiforova, M. N., Zhu, Z., Knauf, J. A., Nikiforov, Y. E., ve Fagin, J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*, (2003); 63(7), 1454-1457.
44. Jhiang, S. M., Sagartz, J. E., Tong, Q., Parker-Thornburg, J., Capen, C. C., Cho, J. Y., Xing, S., ve Ledent, C. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology*, (1996); 137(1), 375-378.
45. Jazdzewski, K., Murray, E. L., Franssila, K., Jarzab, B., Schoenberg, D. R., ve De La Chapelle, A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2008); 105(20), 7269-7274.
46. Di Cristofano, A., ve Pandolfi, P. P. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell*, (2000); 100(4), 387-390.
47. Knauf, J. A., Ma, X., Smith, E. P., Zhang, L., Mitsutake, N., Liao, X. H., Refetoff, S., Nikiforov, Y. E., Fagin, J. A., ve Fagin, J. A. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Research*, (2005); 65(10), 4238-4245.
48. Xing, M., Westra, W. H., Tufano, R. P., Cohen, Y., Rosenbaum, E., Rhoden, K. et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, (2005); 90(12), 6373-6379.
49. Salerno, P., De Falco, V., Tamburrino, A., Nappi, T. C., Vecchio, G., Schweppe, R. E., Bollag, G., Santoro, M., ve Salvatore, G. Cytostatic activity of adenosine triphosphate-competitive kinase inhibitors in BRAF mutant thyroid carcinoma cells. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, (2010); 95(1), 450-455.
50. Santoro, M., Chiappetta, G., Cerrato, A., Salvatore, D., Zhang, L., Manzo, G., Picone, A., Portella, G., Santelli, G., Vecchio, G., ve Fusco, A. Development of thyroid papillary carcinomas secondary to tissue-specific expression of the RET/PTC1 oncogene in transgenic mice. *Oncogene*, (1996); 12(8), 1821-1826.

51. Paivi Siironen, Stig Nordling, Johanna Louhimo, Reijo Haapiainen, Caj Haglund. Immunohistochemical Expression of Bcl-2, Ki-67 and p21 in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Tumor Biol* 2005; 26: 50-56. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: The CV Mosby Company 2004, volume two: 515-594
52. Lloyd, R., Osamura, R., ve Rosai, J. WHO Classification of tumours editorial board: endocrine and neuroendocrine tumours. *International agency for research on cancer. Lyon, France, (2022).*
53. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al: Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22:718-724 1998
54. Katoh, R., Bray, C. E., Suzuki, K., Komiyama, A., Hemmi, A., Kawaoi, A., Oyama, T., Sugai, T., and Sasou, S. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Human Pathology, (1995); 26(2), 139-146.*
55. Sreelekha, T. T., Pradeep, V. M., Vijayalakshmi, K., Belthazar, A., Chellam, V. G., Nair, M. B., and Pillai, M. R. (2000). In situ apoptosis in the thyroid. *Thyroid, 10(2), 117-122.*
56. Yoshida, A., Nakamura, Y., Imada, T., Asaga, T., Shimizu, A., and Harada, M. Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumors. *Surgery Today, (1999); 29, 204-208.*
57. Solbiati L, Charboneay WJ, Osti V, James ME. The Thyroid Gland. Diagnostic Ultrasound. Associate Editor: Johnson MJ. 3th. Elsevier Mosby. St. Louis.Missouri. 2005, pp: 735 – 770
58. Davies, L., and Welch, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama, (2006); 295(18), 2164-2167.*
59. Garcia, M., Jemal, A., Ward, E. M., Center, M. M., Hao, Y., Siegel, R. L., and Thun, M. J. Global cancer facts ve figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, (2011); 1, 52.
60. Simard, E. P., Ward, E. M., Siegel, R., and Jemal, A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA: A Cancer Journal For Clinicians, (2012); 62(2), 118-128.*
61. Eser, S., Yakut, C., Özdemir, R., Karakiliç, H., Özalan, S., Marshall, S. F., Karaođlanođlu, O., Anbarciođlu, Z., Üçüncü, N., Akin, Ü., Özen, E., Özgül, N., Anton-Culver, H., and Tuncer, M. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, (2010); 11(6), 1731-1739.*

62. Carling, T., and Udelsman, R. Thyroid tumors. In V. T. DeVita, S. Hellman and S. A. Rosenberg (Eds.), *Cancer: Principles and practice of oncology*. (7th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams ve Wilkins, (2005); 502- 509.
63. Enewold, L., Zhu, K., Ron, E., Marrogi, A. J., Stojadinovic, A., Peoples, G. E., and Devesa, S. S. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology Biomarkers ve Prevention*, (2009); 18(3), 784-791.
64. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey Jr RB. Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(10):1083-90.
65. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14(12):1056-60.
66. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngology–Head ve Neck Surgery*. 2014;140(4):317-22.
67. Leenhardt, L., Bernier, M. O., Boin-Pineau, M. H., Conte Devolx, B., Marechaud, R., Niccoli-Sire, P., ... ve De Vathaire, F. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European journal of endocrinology*, (2004); 150(2), 133-139.
68. Fagin JA, Wells SA, Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2307.
69. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994;97(5):418–428. doi:10.1016/0002-9343(94)90321-2
70. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(7):819-24.
71. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997;79(3):564-73.
72. Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP, et al. Association of Patient Age With Progression of Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(6):552-60.

73. Hemminki, K., Li, X., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2008). Familial risks for common diseases: etiologic clues and guidance to gene identification. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 658(3), 247-258.
74. Agostini L, Mazzi P, Cavaliere A. Multiple primary malignant tumours: gemistocytic astrocytoma with leptomeningeal spreading and papillary thyroid carcinoma. A case report. *Acta Neurol (Napoli)*. 1990;12(4):305-10.
75. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med*. 2007;7(1):29-46.
76. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *Histopathology*. 2015;66(1):78-87.
77. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):367-73.
78. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol*. 1999;154(1):127-35.
79. Crippa S, Saletti P, Barizzi J, Mazzucchelli L. The clinical management in familial adenomatous polyposis deserves continuous monitoring for thyroid carcinoma. *BMJ Case Reports*. 2012;2012:bcr2012007046.
80. Salter, K. D., Andersen, P. E., Cohen, J. I., Schuff, K. G., Lester, L., Shindo, M. L., Sauer, D., ve Gross, N. D. Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality. *Archives of otolaryngology--head ve neck surgery*, (2010); 136(7), 692–696.
81. Ito, Y., Fukushima, M., Higashiyama, T., Kihara, M., Takamura, Y., Kobayashi, K., Miya, A., ve Miyauchi, A. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocrine journal*, (2013); 60(1), 113–117.
82. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(6):559–567. doi:10.1007/BF00353525
83. Mazzaferri, Ernest L. "Management of low-risk differentiated thyroid cancer." *Endocrine Practice* 13.5 (2007): 498-512.
84. HAY, Ian D. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Practice*, 2007, 13.5: 521-533.

85. Hay, I. D., Grant, C. S., van Heerden, J. A., Goellner, J. R., Ebersold, J. R., & Bergstralh, E. J. (1992). Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*, 112(6), 1139-1147.
86. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(10):1144-8.
87. Küçük NO, Bayır Ö, Sağlam S, vd. Klinik olarak sessiz tiroid mikrokarsinomlarında klinikopatolojik değerlendirme. *Turk J Endocrinol Metab*. 2007;11(1):1-6.
88. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-73.
89. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL, 3rd. Surgeonperformed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg*. 2004;70(7):576-80; discussion 80-2.
90. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006;141(5):489-94; discussion 94- 6.
91. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3590-4.
92. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
93. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
94. Roh, J. L., Kim, J. M., ve Park, C. I. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Annals of surgical oncology*, (2008); 15(4), 1177-1182.
95. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., ve Winchester, D. P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to

- a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(2), 93–99.
96. Mazafferri, E. L. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatments and outcomes. *The Thyroid*, (2005); 934-966.
 97. Ito, Y., Tomoda, C., Uruno, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., Kuma, K., ve Miyauchi, A. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surgery today*, (2006); 36(1), 12–18.
 98. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, Wang HQ, Ding XD, Yang F, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122:2050-56.
 99. Meesiripan N, Petmitr S, Swangsri T, Thiangtrongjit T, Tangthai W, Svedginda J, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level in invasive ductal breast carcinoma patients. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2021;52(4):505-16.
 100. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism*. 2022 Oct 31;37(5):703–18.
 101. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 14;33(1):27–63.
 102. Rosai J., Albores Saavedra J., Ascoli S., Baloch Z. W. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Ricardo V. Lloyd, Robert Y., editors. 2017. 81–91 p.
 103. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1255–64.
 104. Jalisi S, Ainsworth T, LaValley M. Prognostic Outcomes of Tall Cell Variant Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *J Thyroid Res*. 2010;2010:1–4.
 105. Gücer H, Kefeli M, Mete Ö, Kıran T. *Patolojide Tuzaklar*. 1st ed. Dervişoğlu S, editor. Vol. 1. 2022. 671–774 p.
 106. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2011 Jul;33(7):1052–9.
 107. World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022.
 108. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):401-21.

109. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(3):327-33.
110. Lee YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1):38-44.
111. Scheumann GF, et al. Prognostic significance of regional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 1995;19(1):94-100.
112. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
113. Ito Y, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34(1):28-35.
114. Langer J. E. Sonography of the Thyroid. *Radiologic clinics of North America*, (2019); 57(3), 469-483.
115. Rago, T., ve Vitti, P. Diagnostic role of ultrasound and elastosonography in nodular goiter. *Best practice ve research. Clinical endocrinology ve metabolism*, (2014); 28(4), 519-529.
116. Wortsman, X., Araya, I., Maass, M., Valdes, P., & Zemelman, V. (2024). Ultrasound Patterns of Vitiligo at High Frequency and Ultra-High Frequency. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 43(9), 1605-1610.
117. Tessler, F. N., Middleton, W. D., Grant, E. G., Hoang, J. K., Berland, L. L., Teefey, S. A., et al. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(5), 587-595.
118. Russ, G., Bonnema, S. J., Erdogan, M. F., Durante, C., Ngu, R., ve Leenhardt, L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal*, (2017); 6(5), 225-237
119. Smith, D., Botz, B. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS). Reference article, *Radiopaedia.org*. (accessed on 27 Feb 2022)
120. Page, C., Biet, A., Boute, P., Cuvelier, P., ve Strunski, V. 'Aggressive papillary' thyroid microcarcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, (2009); 266(12), 1959-1963.

- 121.Nelson, R. L., Wahner, H. W., ve Gorman, C. A. Rectilinear thyroid scanning as a predictor of malignancy. *Annals of internal medicine*, (1978); 88(1), 41–44.
- 122.Sosa, J. A., ve Udelsman, R. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Journal of surgical oncology*, (2006); 94(8), 701–707.
- 123.Yip, L., Stang, M. T., ve Carty, S. E. Thyroid carcinoma: the surgeon's perspective. *Radiologic clinics of North America*, (2011); 49(3), 463–vi.
- 124.Şimşek, Duygu Has, Et Al. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Görüntüleme: Spect-Bt Görüntülemenin Planar Görüntülemeye Katkısı. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine/İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018, 81.4.
- 125.Hoang, J. K., Sosa, J. A., Nguyen, X. V., Galvin, P. L., ve Oldan, J. D. Imaging thyroid disease: updates, imaging approach, and management pearls. *Radiologic clinics of North America*, (2015); 53(1), 145–161.
- 126.Gharib, H., Papini, E., Garber, J. R., Duick, D. S., Harrell, R. M., Hegedüs, L., et al. (2016). American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22(5), 622– 639.
- 127.Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-1346.
- 128.Salmashioğlu, A., Erbil, Y., Cıtlak, G., Ersöz, F., Sarı, S., Olmez, A., Tunacı, M., Yılmazbayhan, D., Colak, N., ve Ozarmağan, S. Diagnostic value of thyroglobulin measurement in fineneedle aspiration biopsy for detecting metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck's archives of surgery*, (2011); 396(1), 77–81.
- 129.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 Nov 1;91(11):4295–301.
- 130.Manzardo OA, Cellini M, Indirli R, Dolci A, Colombo P, Carrone F, et al. TNM 8th edition in thyroid cancer staging: is there an improvement in predicting recurrence? *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):325-36.

131. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes? *Ann Surg.* 2017;265(2):402-7.
132. Fogelfeld L, Wiviott MB, Shore-Freedman E, Blend M, Bekerman C, Pinsky S, et al. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. *N Engl J Med.* 1989;320(13):835-40.
133. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-Term Prognosis of Unilateral and Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinoma After Unilateral Lobectomy Versus Total Thyroidectomy. *Annals of Surgical Oncology.* 2019;26(9):2952-8.
134. Lee DY, Seok J, Jeong WJ, Ahn SH. Prediction of thyroid hormone supplementation after thyroid lobectomy. *J Surg Res.* 2015;193(1):273-8.
135. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4063-8.
136. Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC. Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3327-35.
137. Ibrahimovic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer--is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012;152(6):1096-105
138. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1529-36.
139. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):925-51.
140. Phay JE, Ringel MD. Metastatic mechanisms in follicular cell-derived thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(6):R307-19.
141. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(11):1277-86; quiz 87.
142. Reyhan, Mehmet. "I-131 Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Yan Etkiler ve Hasta Yönetimi." *Nuclear Medicine Seminars.* Nuclear Medicine Seminars, 2021.

- 143.Subramanian M, Baby MK, Seshadri KG. The effect of prior antithyroid drug use on delaying remission in high uptake Graves' disease following radioiodine ablation. *Endocrine Connections*. 2016;5(1):34–40.
- 144.Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(1):49-64
- 145.Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, Hurley JR, Brierley JD, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2011;21(4):335-46.
- 146.Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. *Annual Reviews of Medicine*. 2014; 65: 125–37.
- 147.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 7.baskı, Ankara. 2023; 165-200.
- 148.Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*. 2004; 89: 3702–3704
- 149.Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*. 2006 Apr; 91(4): 1364-1369.
- 150.Tabachnick, B. ve Fidell, L. S. (2015). Çok değişkenli istatistiklerin kullanımı (M. Baloğlu, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Yayıncılık
- 151.Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24: 27-34
- 152.Gui, C. Y., Qiu, S. L., Peng, Z. H., ve Wang, M. (2018). Clinical and pathologic predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41, 403-409.
- 153.Siddiqui, S., White, M. G., Antic, T., Grogan, R. H., Angelos, P., Kaplan, E. L., ve Cipriani, N. A. (2016). Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*, 26(6), 807-815.

- 154.Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH, et al. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. Vol. 17, *Annals of Surgical Oncology*. 2010.
- 155.Kwon, H. T., Jeong, H. K., Lee, A. S., An, H. S., & Lee, J. S. (2015). Heteroepitaxially grown zeolitic imidazolate framework membranes with unprecedented propylene/propane separation performances. *Journal of the American Chemical Society*, *137*(38), 12304-12311.
- 156.Medas, F., Canu, G. L., Cappellacci, F., Boi, F., Lai, M. L., Erdas, E., ve Calò, P. G. (2020). Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: Retrospective analysis on 293 cases. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 551.
- 157.Grogan R. H., Kaplan S. P., Cao H., Weiss R. E., Degroot L. J., Simon C. A., Embia O. M., Angelos P., Kaplan E. L., Schechter R. B. (2013). A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery* *154*:1436–1446; discussion 1446–1447.
- 158.Kim, Dae-Kyum, et al. "EVpedia: an integrated database of high-throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles." *Journal of extracellular vesicles* *2.1* (2013): 20384.
- 159.Liu Z, Wang L, Xiang J, Jin X, Meng H, Lv C, et al. Lymphovascular invasion is an independent risk factor of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671653.
- 160.Çınar, E., ve Saygın, İ. (2019). Meme Karsinom Olgularında Retraksiyon Artefaktı Varlığı ile Lenfatik İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Diğer Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, *9*(3), 196-202.
- 161.Song J, Wu S, Xia X, Wang Y, Fan Y, Yang Z. Cell adhesion-related gene somatic mutations are enriched in aggressive papillary thyroid microcarcinomas. *J Transl Med*. 2018;16:269.
- 162.Lim J, Lee HS, Heo JH, Song YS. Clinicopathological features and molecular signatures of lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(2):324-33.

- 163.Kabasawa, T., Ohe, R., Aung, N. Y., Urano, Y., Kitaoka, T., Tamazawa, N., ... & Yamakawa, M. (2021). Potential role of M2 TAMs around lymphatic vessels during lymphatic invasion in papillary thyroid carcinoma. *Scientific Reports*, *11*(1), 1150.
- 164.Besler, E., Çitgez, B., Aygün, N., Köksal, H. M., Celayif, M. F., ve Mihmanlı, M. (2015). Papiller tiroid kanserinde santral ve lateral lenf nodu metastazı gelişimine etkili klinikopatolojik faktörler. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2015; 49: 25, 30.*
- 165.Ryu, J. K., Hong, S. M., Karikari, C. A., Hruban, R. H., Goggins, M. G., & Maitra, A. (2010). Aberrant MicroRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology*, *10*(1), 66-73.
- 166.Ayan, S. (2006). Uzak metastazı olmayan nodal metastazlı renal hücreli karsinom. *J Urol*, *175*(3), 864-869.
- 167.Zhu, Y., Zheng, K., Zhang, H., Chen, L., Xue, J., Ding, M., ... & Chen, X. (2016). The clinicopathologic differences of central lymph node metastasis in predicting lateral lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid cancer associated with or without Hashimoto's thyroiditis. *Tumor Biology*, *37*(6), 8037-8045.
- 168.Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3058-65.
- 169.Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Annals of Surgery.* 2020;271(3):e21–e93.