



TC

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DAHİLİYE ANABİLİM DALI

İNSİDENTAL PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLU HASTALARIN
PREOPERATİF NODÜL ÖZELLİKLERİ VE TİROİD FONKSİYON
TESTLERİ AÇISIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. CÜNEYT BEYAZ

DANIŞMAN
DR.ÖĞR. ÜYESİ UĞUR AVCI

RİZE-NİSAN 2025

ETİK KURUL ONAY: E-40465587-050.01.04-1339 28.01.2025



**"BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESAI İLE KABİL-İ TEMİNDİR."**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

TEŞEKKÜR

Dahiliye Anabilim Dalında bilgi, beceri ve hayat tecrübelerini benimle paylaşan başta tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Uğur AVCI olmak üzere tüm değerli hocalarıma, bu süreçte her zaman yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen eşim Arzu BEYAZ ve tüm aileme, Dahiliye Anabilim Dalında birlikte emek harcıyıp, zamanımın çoğunu yan yana geçirdiğim, acısıyla tatlısıyla hep birlikte olduğumuz meslektaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma, ayrıca aile hekimliği yaptığım sırada beni uzmanlık sınavına girmem ve uzman hekim olmam yönünde teşvik eden Dr. Muhammet Mustafa SAYMAZ' a ve diğer meslektaşlarıma teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	3
İÇİNDEKİLER	4
KISALTMALAR	5-6
RESİMLER	7
TABLolar DİZİNİ	8
ŞEKİLLER	9
ÖZET	10
SUMMARY	11
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	13-20
3. TİROİD KANSERLERİ	21-29
4. PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU TAKİP VE TEDAVİ	30-36
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37-38
6. BULGULAR	39-43
7. TARTIŞMA	44-47
8. KISITLILIK	47
9. SONUÇ	48-49
10. ÖNERİLER	49
11. KAYNAKÇA	50-56

KISALTMALAR

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

TSH: Tiroid stimulan hormon

AACE: American association of clinical endocrinologists

ACE: American college of endocrinology

AME: Associazione medici endocrinologi Medical

ATA: American thyroid association

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

EU-TIRADS: Avrupa tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi

K-TIRADS: Korean Society of Thyroid Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System

NIFTP: Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmi

RNA: Ribonükleik asit

PTK: Papiller tiroid karsinomu

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

İEFVPTK: İnvazif enkapsüle foliküler variant PTK

PTMK: Papiller tiroid mikrokarsinomu

SEER: Epidemiology and End Results

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin

FDG: Florodeoksiglukoz

TERT: Telomeraz ters transkriptaz

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

DİT: Diiyodotirozin

MİT: Monoiyodotirozin

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi

TBG: Tiroid bağlayıcı globulin

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz

Anti-Tg: Tioglobülin

Tg: Tiroglobulin

OİTH: Otoimmün tiroid hastalığı

DTK: Diferansiye tiroid karsinomu

MTK: Medüller tiroid karsinomu

DTH: Diffüz tiroid hastalığı

RLN: Rekürren laringeal sinir

NCNN: National Comprehensive Cancer Network

LT4: Levotiroksin

RAI: Radyoaktif iyot tedavisi

mCi: Miliküri

rRTSH: Tyrogen, rekombinant TSH

TVT: Tüm vücut tarama

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

ACR-TIRADS: Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

RESİMLER

	Sayfa No
Resim 1- Tiroid nodülü	13
Resim 2- Tiroid sintigrafisi nodül görüntüsü	18
Resim 3- Tiroid nodülü PET görüntüsü	19
Resim 4- Papiller tiroid karsinom histolojik görüntü	23
Resim 5- Papiller karsinom gösteren bir tiroid nodülünün TİİAB	24
Resim 6- Psammoma cımcıkları	24
Resim 7- Boyun lenf bölgeleri	31

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Tiroid nodülleri etiyolojisi	13
Tablo 2: EU-TIRADS a göre USG bulguları ve risk değerleri	17
Tablo 3: USG özelliklerine ait hassasiyet ve özgüllükler	17
Tablo 4: Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi (2023)	19
Tablo 5: Tiroid tümörlerinin sınıflandırması	22
Tablo 6: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme	29
Tablo 7: Risk grubuna göre erken ve geç dönem TSH hedefleri	35
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 9. Çalışma Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 10. Ötiroid Hastalarda Çalışma Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karş.	40
Tablo 11. Çalışma Gruplarının Nodül Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması	41
Tablo 12. Çalışma Gruplarının Nodül Çaplarının Karşılaştırılması	41
Tablo 13. Çalışma Gruplarının Tiroid Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması	42
Tablo 14. Çalışma Gruplarının Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 15. Kadın Katılımcıların Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması	43
Tablo 16. Erkek Katılımcıların Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Malign Grupta İnsidental Olarak Tespit Edilen PTK Lob Dağılımı

40



ÖZET

Tiroid kanseri insidansı son yıllarda dünya çapında artış göstermiştir. Bu artışın nedeni ultrasonografik tetkiklerin ve patolojik değerlendirmelerin yaygın olarak uygulanmaya başlanmasıdır. Ancak tiroid kanser insidansında artış olmasına rağmen tiroid kanserine bağlı mortalitede artış olmamıştır.

Tiroid karsinomlarının en sık görülen türü epitelyal tiroid karsinomlarından olan papiller tiroid karsinomlarıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre en büyük çapı ≤ 10 mm olan tümörler tiroid papiller mikrokarsinomları olarak (PTMK) adlandırılmaktadır.

Tirotoksikoz, bası yapan guatr ya da multi nodüler guatr (MNG), kozmetik sorun ve hasta isteği gibi kanser dışı nedenlerle yapılan tiroidektomiler sonrasında patoloji spesmeninin incelenmesi ile tesadüfen tanı alan tümörlere insidental papiller karsinom denmektedir. Bu tümörlerin klinik önemiyle ilgili birçok tartışmalı konu vardır. İnsidental PTMK sağkalım oranı hemen hemen genel popülasyon ile aynıdır.

İnsidental tiroid karsinomu son yıllarda artış göstermekte ancak bu artışa rağmen bu olguların saptanması için henüz belirlenmiş spesifik özellikler ortaya konamamıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan 250 insidental PTMK hastası ile total tiroidektomi sonrası benign patoloji rapor edilen 250 nodüler guatr hastası (kontrol grubu) retrospektif olarak taranmıştır. Her iki grup arasında preoperatif nodül özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri (TFT) açısından maligniteyi ön gören bir fark olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda malign ve benign gruplar arasında T3 değeri, nodül boyutları, nodül çap oranları, nodül ekojenitesi, EU-TIRADS skoru ve tiroid bez boyutları parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklar tespit edildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnsidental tiroid papiller karsinomu, tiroid nodülü, Tiroid fonksiyon testleri

SUMMARY

The incidence of thyroid cancer has increased worldwide in recent years. The reason for this increase is the widespread use of ultrasonographic examinations and pathological evaluations. However, despite the increase in the incidence of thyroid cancer, there has been no increase in mortality due to thyroid cancer.

The most common type of thyroid carcinoma is papillary thyroid carcinoma, which is an epithelial trochlear carcinoma. According to the definition made by the World Health Organization, tumors with a largest diameter of ≤ 10 mm are called papillary thyroid microcarcinomas (PTMK).

Incidental papillary carcinoma is a tumor that is diagnosed incidentally by examining the pathological specimen after thyroidectomy performed for non-cancerous reasons such as thyrotoxicosis, compressive goiter or multi-nodular goiter (MNG). There are many controversial issues regarding the clinical significance of these tumors. The survival rate of incidental PTMK is almost the same as that of the general population.

Incidental thyroid carcinoma has been increasing in recent years, but despite this increase, specific features for the detection of these cases have not yet been established.

In our study, 250 incidental PTMK patients diagnosed in our clinic and 250 nodular goiter patients with benign pathology reported after total thyroidectomy (control group) were retrospectively screened. It was evaluated whether there was a difference between the two groups in terms of preoperative nodule characteristics and thyroid function tests (TFT) that predicted malignancy.

As a result of the study, statistically significant differences were detected between the malignant and benign groups in the parameters of T3 value, nodule dimensions, nodule diameter ratios, nodule echogenicity, EU-TIRADS score and thyroid gland dimensions.

KEYWORDS: Incidental micro-papillary thyroid microcarcinoma, thyroid nodule, Thyroid function tests

1.GİRİŞ

Tiroid nodülü foliküler hücrelerden köken almakta olup radyolojik olarak tiroid parankiminden ayırt edilen lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır.

Tiroid nodüllerinin insidansı coğrafi bölgelere, toplumdan topluma değişmektedir. İyot yetersizliğinin olduğu yerlerde görülme oranı daha sıktır. İyot yetersizliği bulunmayan bölgelerde ise kadınların yaklaşık %5 erkeklerin ise %1' inde görüldüğü bildirilmiştir.¹ Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup (4:1); yaşla birlikte (özellikle 40 yaş sonrası) prevalans her iki cinsiyet için de artmaktadır.²

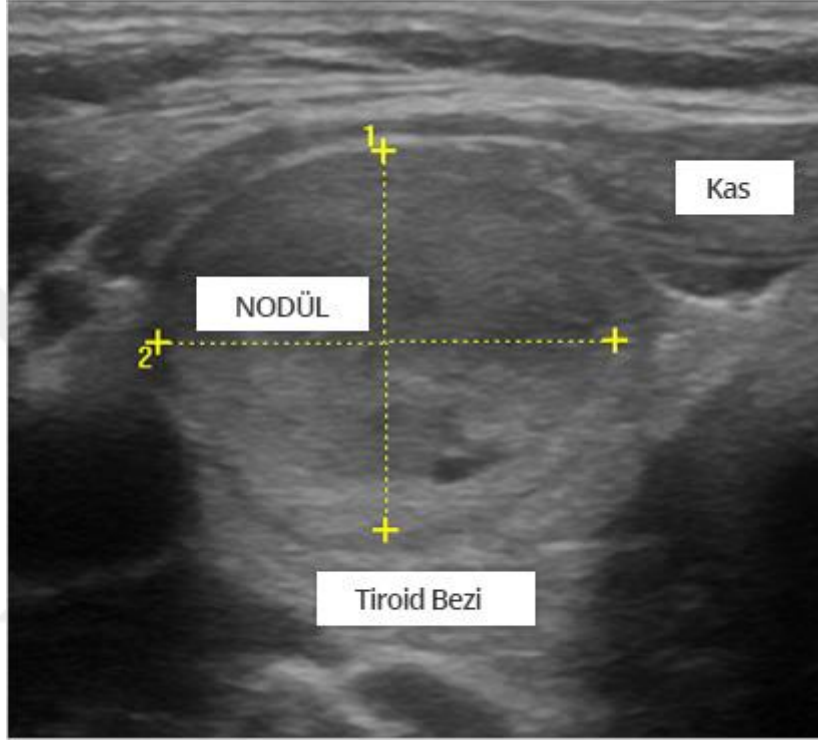
Hastanın kendisi tarafından fark edilebileceği gibi, fizik muayene sırasında ya da rastlantısal bir görüntüleme tetkiki ile (boyun USG, PET, BT, MR vb.) de (insidental tiroid nodülü) teşhis edilebilir. İnsidental saptanan nodüllerin önemi malignite risklerinin olmasıdır. Tiroid nodül insidansı palpasyonda %4-7 arasında tespit edilebilirken, görüntüleme yöntemleri ile bu oran 10 katına ulaşmaktadır. Yapılan USG taramalarında %20-67 tiroid de nodül saptanmaktadır.³ Otopsi serilerine göre erişkin çağda %50-60 oranında tiroid nodülü bulunmaktadır. Ülkemizde, 18- 65 yaş arasındaki sonografik prevalans %23,5 iken, 65 yaşın üzerinde bu sıklık %37 olarak bulunmuştur.²

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

2.1.1 Etiyoloji

Tiroid nodüllerinin etiyolojik sebepleri Tablo-1 de verilmiştir. Tiroid nodüllerinin insidansı toplumdan topluma ve coğrafi bölgelere göre değişmektedir. İyot yetersizliği olan bölgelerde tiroid nodüllerinin görülme sıklığı artmaktadır.



Resim 1: Tiroid nodülü

Benign	Malign
Benign nodüler guatr	Papiller karsinom
Basit veya hemorajik kistler	Foliküler karsinom
Kolloidal nodül	Medüller karsinom
Foliküler adenom	Anaplastik karsinom
Fokal tiroidit alanları	Hürtle hücreli karsinom
	Metastatik karsinom, sarkom
	Teratom, primer tiroid lenfoma

Tablo 1: Tiroid nodül etiyolojisi

Tiroid nodülleri benign özellik gösterenler (Benign nodüler guatr, Basit veya hemorajik kistler, Kolloidal nodül, Foliküler adenom, Fokal tiroidit alanları) ve malign özellik gösterenler (Papiller karsinom, Foliküler karsinom, Medüller karsinom, Anaplastik karsinom, Hurtle hücreli karsinom, Primer tiroid lenfoması, Metastatik karsinom, Sarkom, teratom vb.) olarak ikiye ayrılır.

Tiroid nodüllerinin %7-15'lik kısmından kanser gelişmektedir.⁴

2.1.2 Anamnez

Tiroid nodülü tespit edildiğinde öncelikle detaylı anamnez alınmalıdır. Anamnez de hastanın yaşı, tiroid fonksiyonları ile ilişkili semptomlar (hipotirodi, hipertirodi), nodülün hızlı büyümesi ve bu nedenle oluşacak semptomlar (disfaji, disfoni, dispne, ses kısıklığı ve öksürük vb.) semptomlar, ilaçlar (özellikle iyot içeren), varsa daha önce yapılan görüntülemeler, biyopsiler, baş, boyun bölgesine alınan radyasyon ve/veya cerrahiler, tiroid hastalıklarına ait aile hikayesi veya tiroid kanseri ilişkili sendromların varlığı (Familiyal medüller tiroid karsinomu, Multiple Endokrin Neoplazi, Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu, Familiyal adenomatozis poli sendromu, DICER1 sendromu, gibi) sorgulanmalıdır. Çocukluk ve adolesan çağda tiroid nodülü tanısı konanlar ve ileri yaş erkek hastalarda malignite sıklığı artması nedeniyle daha dikkatli değerlendirme yapılmalıdır

2.1.3 Laboratuvar

Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirmesinde ikinci aşamada laboratuvar testleri kullanılmalıdır. Testler; TSH, T3, T4, tiroglobulin, anti-TPO antikoları anti-tiroglobulin antikoları, tiroid reseptör antikoları, kalsitonin şeklindedir. Tiroid bezinin fonksiyonel durumunu göstermek için TSH ve serum serbest T3 ve T4 seviyelerinin ölçümü yapılır. Nodül tespit edilen birçok hasta ötiroiddir. Hipertirodi veya hipotirodi saptanan hastalarda tiroid bezi büyümüş veya nodüler olabilir

-Tiroid Fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi:

Tiroid hormonları metabolizması: T4 (tiroksin, tetraiyodotironin) ve T3'ün (triiodotironin) salgılanması, hipofiz tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından düzenlenir

Hipotalamustan salınan TRH (tiotropin salgılatıcı hormon) ön hipofiz lobuna etki ederek, tiroid bezi tarafından T3 ve T4'ün sentezlenmesini ve salgılanmasını uyaran TSH salgısını artırır. T3 ve T4, TRH salınımını negatif yönde etkileyerek hem doğrudan hem de dolaylı olarak ön hipofizden TSH salgılanmasını engeller. T4, başlıca karaciğerde olmak üzere diğer birçok dokuda T4 monodeiyodinazların etkisiyle T3'e dönüştürülür. Bir kısım T4 ve T3, karaciğerde glukuronid ve sülfatla konjuge edilir, safra ile atılır ve bağırsakta kısmen hidrolize uğrarlar. Bağırsakta bu şekilde oluşan bazı T4 ve T3 yeniden emilerek sistemik dolaşıma katılabilir. İlaç etkileşimleri bu bölgelerin herhangi birinde meydana gelebilir.

Tiroid hormon sentezi şu şekilde gerçekleşir:

- (1) Tiroid foliküler hücreleri tarafından iyodür moleküllerinin yakalanması
- (2) İyodürün hücrelere difüzyonu
- (3) İyodürün kolloid içine taşınması

- (4) İnorganik iyodürün iyodine oksidasyonu ve iyodun kolloiddeki tiroglobulin molekülleri içindeki tirozin kalıntılarına eklenmesi
- (5) Tetraiyodotironin T4 (tiroksin) oluşturmak için iki DİT (diiyodotirozin) molekülünün veya T3 oluşturmak için DIT ile MIT'nin (monoiyodotirozin) birleşmesi
- (6) Tiroglobulinin kolloidden endositoz yoluyla foliküler hücreye alınması, tiroglobulinin bir lizozomla füzyonu ve T4, T3, DIT ve MIT'nin proteolizi ve salınması
- (7) T4 ve T3'ün dolaşıma salınması
- (8) Tirozin elde etmek için DIT ve MIT' nin deiyodinasyonu.

T3 aynı zamanda tiroid ve periferik dokularda T4'ün monodeiyodinasyonu ile de oluşur.

TSH değerlendirilmesi: Serum TSH için uygun üst normal sınırı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çoğu laboratuvar yaklaşık 4,5 ila 5,0 mU/L değerlerini kullanmıştır. TSH için yaşa göre ayarlanmış referans aralıkları klinik laboratuvarlar tarafından rutin olarak bildirilmesede, önerilen TSH için yaşa göre ayarlanmış normal aralıkların kullanılmasını tercih ediyoruz.⁵

Serum TSH düzeyi, tiroid kanseri için bağımsız risk faktörü olup, yüksek evreli tiroid kanser ile yüksek TSH değerlerinin ilişkili olduğu görülmüştür. TSH düzeyine göre hipotiroidi veya hipertiroidi için ileri değerlendirme yapılmalıdır.²

Yaşa bağlı TSH artışı: TSH değerlerinin dağılımı yaşa göre farklılık göstermektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi III'te (NHANES III) 16.533 kişinin analizinde, yaşlı hastalarda daha yüksek TSH seviyeleri gözlenmekte ve bu durum, antitiroid antikörleri pozitif olan kişiler dahil edilmediğinde de devam etmekteydi.⁶ Serum TSH değerleri 5 ile 10 mU/L arasında olan subklinik hipotiroidizm tanılı hastaların tedaviye ihtiyacı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir.

NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/ mL olarak kabul edilmektedir.²

Serum ve total serbest T4 ve T3 değerlendirilmesi: Serbest hormon, hücrelere alınmaya ve nükleer reseptörlerle reaksiyona girmeye hazır olan formunu ifade eder. Total hormon, hücrelere alınmaya hemen hazır olmayan ve serbest hormon toplamını ifade eder.

Serbest ve toplam hormon konsantrasyonları birbirleri ile çeşitli nedenlerle uyumlu olmayabilir. Bir örnek, östrojen kaynaklı TBG (Tiroid bağlayıcı globulin) fazlalığıdır; burada toplam T4 düzeyleri artan TBG nedeniyle yüksektir, ancak fizyolojik olarak serbest T4 düzeyleri normaldir. Normal aralık laboratuvarlar arasında önemli ölçüde değişir.

Tiroid fonksiyonlarının sonuçlara değerlendirilmesi

- TSH yüksek iken sT4'ün düşük olması primer hipotiroidi düşündürür.
- TSH düşük iken sT4 ve/veya T3/sT3'ün yüksek saptanması primer hipertiroidii düşündürür.
- TSH yüksek iken sT4 normal bulunması subklinik hipotiroidi lehine değerlendirilir
- TSH düşük iken sT4 ve sT3 normal olması subklinik hipertiroidi lehine değerlendirilir.

- Gebelikte değerlendirme yapılırken trimestere özel referans değerleri dikkate alınmalıdır.
- Santral hipotiroidide TSH normal/düşük, serbest tiroid hormonları düşük olması beklenir.
- TSH salgılayan hipofiz adenomu varlığında TSH yüksek/normal, serbest tiroid hormonları yüksek olarak tespit edilir.
- ÖHS durumunda TSH normal/düşük, T3/sT3 düşük saptanmakta ayrıca kritik hastalarda sT4 de düşük tespit edilebilmektedir.

Tiroid otoantikörleri: Otoimmün tiroid hastalığında (OİTH) serumda bazı otoantikörler artmış olarak bulunur. Anti-TPO (tiroid peroksidaz) ve anti-Tg (tiroglobülin), kronik tiroiditte (Hashimoto tiroiditi) %95-100 oranında, Graves hastalığında %60-90 oranında pozitif olarak tespit edilmekte olup tanısında kullanılmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede bu antikörler kullanılmamaktadır. Tanıda en sık kullanılan antikör, anti-TPO'dur.²

Anti- TPO, tiroid peroksidaz Tg tirozin rezidülerinin iyodinizasyonunu katalizleyen enzim olup, enzime karşı gelişen antikörler OİHT hastalarının çoğunda pozitif görülmektedir.

Anti-Tg, DTK'lı (Diferansiye tiroid karsinomu) hastaların %25'inde pozitif olarak bulunur. Normal popülasyonda da %10 oranında bulunmaktadır.

OİTH olan ve anti TPO pozitifliği bulunan çoğu hastada anti-Tg de yüksek bulunacağından tanıda yararlı değildir. Ancak anti-TPO düşük veya negatif olan hastalarda, anti-Tg düzeyi yüksek olan OİTH sıklığı %5 civarında olduğu tespit edilmiştir.²

DTK tedavisi nedeni ile tiroidektomi veya lobektomi sonrası hastalığın durumunu takibinde kullanılmakta olup düzeylerini yaklaşık dört ila altı hafta sonra kontrol ederiz. Tiroid kanseri takibinde ise anti-Tg varlığı, tiroglobulin (Tg) ölçümlerini etkileyeceği için rutin olarak Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg bakılması gereklidir.

Tiroglobulin: Tiroglobulin, 660 kilodaltonluk (kD) bir glikoproteindir. Tiroid bezinden günlük yaklaşık 100 mcg salgılanır. Tiroid foliküllerinde, T4 ve T3 üretiminde rol alır. T3 ve T4 kana salgılanacağı zaman, tiroglobulin tiroisitlerce reabsorbe edilir ve parçalanır ve az bir miktar tiroglobulin T3 ve T4 ile beraber dolaşıma karışır.

Tg takibi DTK'ların (papiller ve foliküler) cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot ablasyonu sonrasında takibinde kullanılır. Ancak tiroid kanserleri tanı sürecinde kullanılmamaktadır.

Kalsitonin: Kalsitonin, medüller tiroid karsinomunda (MTK) tümör belirteci olarak kullanılmakta olup, tiroidektomi sonrası MTK tanısı almış hastaların izleminde kullanılmaktadır.

Tiroid nodülü tespit edilen hastalarda rutin pratikte kalsitonin ölçümüne hasta özelinde karar verilmesi önerilmekte olup, USG ve TİİAB sitolojisinde malignite riskli bulunan nodül varlığında ve nodüler guatr nedeni ile operasyon planlanan tüm hastalarda kalsitonin ölçümünün faydalı olacağı düşünülmektedir.²

TSH reseptör antikoru: Stimülan (TSHSAb), Blokan (TSHBAb) ya da nötral (TSHNAb) çeşitleri mevcuttur. Stimülan antikör baskın olduğunda Graves hastalığı saptanırken, blokan antikör baskın olduğunda hipotiroidi gelişir. Tiroid kanserlerinde takipte yeri yoktur.

2.1.4 Görüntüleme ve Biyopsi

Tiroid ultrasonografisi (USG) ile küçük nodüller bile saptanabilmekte ayrıca, nodüllerin tanınmasının yanında benign ve malign ayrımı konusunda yol göstermektedir. Rastlantısal olarak boyunda eşlik eden lenfadenopatilerin veya diğer kitlesel lezyonların tespit edilmesini sağlayabilir. Tiroid nodüllerinin USG ile değerlendirilen parametreler ve risk kategorileri Tablo 2 de gösterilmiştir

	USG Bulguları	Malignite Riski	TİİAB Endikasyonu
EU-TIRADS 1	Nodül yok	%0	Yok
Benign (EU-TIRADS 2)	saf/anekoik kistler, süngerimsi	%0	Yok
Düşük Risk (EU-TIRADS 3)	Yüksek US riskleri yok oval şekil, düzenli kenarlar, izoekoik veya hiperekoik	%6-17	TİİAB >20 mm
Orta Risk (EU-TIRADS 4)	Yüksek risk yok Oval şekilli, düzgün kenarlı, hafif hipoekoik	%6-17	TİİAB >15 mm
Yüksek Risk (EU-TIRADS 5)	Aşağıda eşlik eden ≥ 1; oval olmayan şekil, düzensiz kenarlar, mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite	%26-87	TİİAB >10 mm
Şüpheli USG Bulguları	Oval olmayan şekil Düzensiz kenarlar Mikrokalsifikasyonlar Belirgin hipoekojenite		

Tablo 2: EU-TIRADS a göre USG bulguları ve risk değerleri

USG ile değerlendirilen bazı nodül özelliklerinin hassasiyet ve özgüllükleri Tablo 3 de belirtilmiştir

USG özellikleri	Özgüllük %	Hassasiyet %
Solid	53	73
Düzensiz kenar	83	51
Uzunluk> genişlik	97	27
Hipoekojenite	62	63
Halo yokluğu	72	56
Santral vaskülarizasyon	78	46
Mikrokalsifikasyon	88	40

Tablo 3: USG özelliklerine ait hassasiyet ve özgüllükler

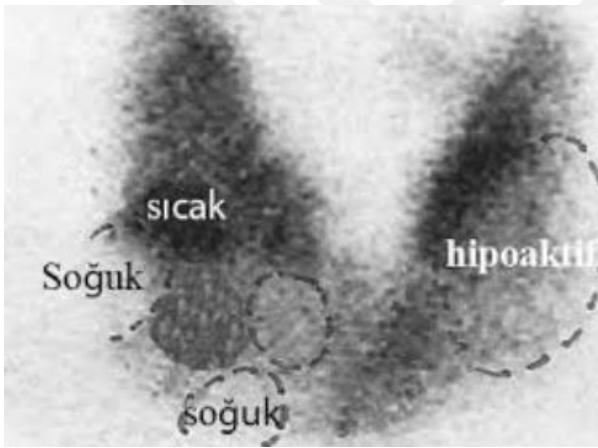
2.1.5 Tiroid Sintigrafisi

Tiroid nodülü olan ve Serum TSH değeri düşük olan hastalarda nodülün fonksiyonel durumunu tespit etmek için tiroid sintigrafisi yapılır. Nodüller sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme durumlarına göre üç gruba ayrılırlar.

Hiperfonksiyone olan nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken sıcak nodül olarak adlandırılır. Fonksiyone nodül normal tiroid dokusu ile aynı oranda konsantre ederken, hipofonksiyone nodül ise daha az oranda konsantre eder ve soğuk nodül olarak isimlendirilir.

Sıcak nodüllerde malignite %1-4 oranında iken soğuk nodüllerde bu oran %15-25'e kadar çıkmaktadır. Papiller karsinomlar çoğunlukla sintigrafide soğuk nodül olarak görülmektedir.⁷

Tiroid sintigrafide 10 mm' den daha küçük nodüller sintigrafide saptanamaması açısından dezavantajlı olmakla birlikte, uzak metastaz açısından vücut taramasında, tiroidektomi sonrası kalan tiroid dokusu varlığını tespit etmede ve tümör nüksü gelişimi takibinde de kullanılmaktadır.



Resim 2: Tiroid sintigrafisi nodül görüntüsü

2.1.6 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TİİAB, tiroid nodülü tanı ve takibinde önemli bir konuma gelmiştir. TİİAB benign nodüllerde yapılması muhtemel gereksiz cerrahi tedaviyi önlemektedir. USG ve klinik bulgular ışığında biyopsi kararı alınarak tedaviler planlanmaktadır. TİİAB, tiroid nodüllerinin benign-malign ayrımında altın standart test olarak kullanılmaktadır. Ancak küçük tümörlerde sensitivitesi düşmektedir.²

TİİAB endikasyonu temel olarak nodülün USG özelliklerine göre belirlenmelidir. (Tablo 2) Bethesda Tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi 2007'de ilk defa tartışılmış ve en son 2023 yılında güncellenmiştir. (Tablo-4)

Bethesda sınıfı	Tanı kategorisi	Malignite riski
I	Tanısal olmayan	%12
II	İyi huylu	%2
III	Belirsiz öneme sahip atipi	%16
IV	Foliküler neoplazm	%23
	Onkositik foliküler neoplazm	
		Yok
V	Malignite şüphesi	%65
VI	Malignite	%94

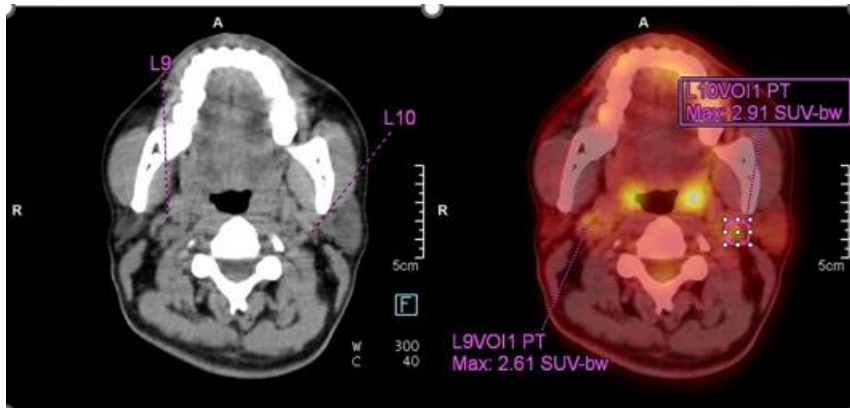
Tablo 4: Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi (2023)

TİİAB ile malign lezyonların yaklaşık 1/3 lük kısmına tanı konulamadığı için hastaların yakın takip edilmesi ve malignite şüphesi devam etmekte ise TİİAB'nin tekrarlanması önerilmektedir.⁸

2.1.7 PET (Pozitron emisyon tomografisi)

PET yönteminin extratiroidal nedenle kullanıldığı durumlarda, tiroid bezinde %2-3 oranında, insidental olarak tiroid nodüllerinde fokal tutulum olduğu tespit edilmiştir. Bir meta-analizde PET tutulumu olan tiroid nodüllerde %30-35 oranında malignite saptanmıştır.²

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tiroid nodüllerinin ilk değerlendirmesinde veya takipte gerekli önerilmemektedir. Ancak substernal uzanımı olan veya retrosternal olan nodüllerde trakeal veya özefagial bası veya invazyon göstermesi bakımından, vasküler anatomi ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek için USG ye ilave olarak kullanılabilir.²



Resim3: Tiroid nodülü PET görüntüsü

2.1.8 Moleküler Testler

TİİAB örneklerinde özellikle son yıllarda geliştirilmekte olan moleküler test uygulamaları, gereksiz tanısal lobektomileri/total tiroidektomileri önleyen bir yaklaşım olmuştur. Üç moleküler ana yolla tanı konmaktadır.

Bu yollar somatik mutasyon test etme, gen ekspresyonu değerlendirmesi ve micro-RNA tabanlı değerlendirmedir. Her ne kadar kullanımları ile ilgili gl kanıt derecesinde bulgular, yksek nodl sayısına sahip, geni kapsamlı, karılatırma çalışmaları olmasa da arada kalınan nodller için cerrahiye oranla daha maliyet etkin teknikler olarak öne çıkacağı değerlendirilmektedir.

Papiller tiroid karsinomu, Foliküler tiroid karsinomu için en sık görülen mutasyonlar BRAF, RAS mutasyonları, RET/PTC ve PAX8/PPARG re-aranjmanlarıdır. TERT promoter mutasyonları ve TP53 mutasyonları diferensiye tiroid kanserlerinde, kötü diferensiye kanserlere nazaran daha az görülür. BRAF, TERT promoter ve TP53 gen mutasyonlarının aranması Bethesda sınıf V ve fokal PTK zellikleri gösteren Bethesda sınıf 3 kategorisinde kullanılması önerilmektedir.

Sitolojik olarak indetermine nodüllerde (Bethesda kategori 3 ve 4) eğer mümkünse BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARG ve RAS mutasyonları gereksiz cerrahileri önlemek veya tamamlayıcı tiroidektomilerin gereksinimini önlemek bakımından yardımcı olabilir.²

2.1.9 Yapay Zeka ve Tiroid Nodül Risk Kategorizasyonu

Yapay zeka uygulamaları geliştirilen yazılımlar ve sistemler tarafından insana ait öğrenme ve problem çözme yeteneğine dayanır. Tiroid nodülleri için uygulanmasında da riskli sonografik özelliklere sahip görüntülerin tanımlanmasıyla malign nodüller benign olanlardan ayrımı öngörülebileceği dnlmektedir.

2.2 Tiroid Nodül Takibi

Tiroid nodülleri radyolojik görüntüleri ve kliniğine göre takibe alınırlar. Takip planları yapılırken nodüllerin sitolojik tanıları temel alınmalıdır. Tanısal olmayan olarak gelen sonuçlarda biyopsi tekrarı, biyopsiye bağlı reaktif değişiklikler olabileceğinden en az 1 ay sonrasına planlanmalıdır. Tekrarlayan tanısal olmayan solid nodül sitolojilerinde 6-12 ay aralıklarla sonografik takip veya ilave şüpheli özellikler varlığında cerrahi dnlebilir.

Benign sitolojide, asemptomatik ise klinik ve radyolojik olarak takip edilir. Klinik zellikler ve nodül hacim artışına bağlı 12-24 ay aralıklarla USG ile takip edilebilir. Nodül boyut artıı, en az 2 boyutta ve en az 2 mm olmak üzere, büyüme veya volümde %50'den fazla artış şeklinde tanımlanmalıdır. Stabil USG zellikleri varlığında 2 yılda bir takip edilebilir.

Semptomatik hale gelen, büyüme gösteren, pheli USG zellikleri geliştiren nodüllerde re-biyopsi dnlebilir. Benign nodüllerde LT4 supresyon tedavisi nodül boyut azalması için önerilmez. 4 cm üzeri nodüllerde neoplastik olma ihtimali arttığı için elektif olarak veya semptomatik hale gelen nodüllerde cerrahi dnlebilir.

İndetermine sitolojik tanıların varlığında, kişisel ve aile içinde tiroid kanseri hikayesi veya risk faktörleri, nodül boyutu, US zellikleri, elastografik bilgiler (malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu prensibine da-yanılarak geliştirilmiş ve son yıllarda kullanıma girmiş invaziv olmayan bir yöntemdir) ışık tutabilir.

Gereklik halinde US ve/veya biyopsi tekrarları, immün-histokimyasal çalışmalar veya TİİAB örneklerinde moleküler testler yararlı olabilir.²

3. TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin organ malignitesidir. Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitelerden biri olup tüm malignitelerin %0.5-%1.5 kadarını oluşturur.⁹

Tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanser iken erkeklerde sekizinci sırada görülmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tiroid kanserleri kadınlarda daha çok görülmektedir. Risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, obezite, iyot eksikliği ve çocukluk çağında radyasyon maruziyeti tiroid kanseri ile ilişkisi gösterilen etiyolojik nedenler olarak sıralanmıştır.¹⁰

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılında yayınladığı sınıflamada Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler için yeni öneriler getirmiştir.

Gelişimsel Bozukluklar	Tiroglossal Duktus Kisti Diğer Konjenital Tiroid Anormallikleri
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar	1.Benign Tümörler a. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı b. Foliküler Adenom c. Papiller Yapı Göst. Foll. Adenom d. Tiroidin Onkositik Adenomu 2. Düşük Riskli Neoplazmlar a. Papiller Benz. Nükleus Özell. Göst. Non-İnvaziv Folikül Tiroid Neoplazmı b. Malign Potans. Belirsiz Tiroid Tm c. Hiyalinizasyon Göst. Trabeküler Tm
Düşük Riskli Neoplazmlar	a. Papiller Benz. Nükleus Özell. Göst. Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neop. b. Malign Potans. Belirsiz Tiroid Tm. c. Hiyalinizasyon Göst. Trabeküler Tm.
Malign Tümörler	Aa. Foliküler Tiroid Karsinomu b. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Variant c. Papiller Tiroid Karsinomu d. Onkositik Karsinom e. Foliküler Yüksek Evre (Dereceli) Karsinomlar- Diferansiye Yüksek Evre (Dereceli) Tiroid Karsinomu- Az Diferansiye Tiroid Karsinomu f. Anaplastik Karsinom
Tiroid-C Hücre Kaynaklı Karsinom	Medüller Tiroid Karsinomu
Mix Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar	
Tiroidin Tükrük Bezi Tipi Karsinomları	Mukoepidermoid Karsinom Tükrük Bezi Tipi Sekretuvar Karsinom
Belirsiz Histogenezli Tiroid Tümörleri	Eosinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom Kribriform Morular Tiroid Karsinomu
Tiroid Bezi İçinde Timik Tümörler	Timomalar Timus Benzeri Elementleri Olan İgşi Epiteyal Tümör,Timik Karsinomlar
Embriyonel Tiroid Tümörleri	Tiroblastoma

Tablo 5: Tiroid tümörlerinin sınıflandırması

Foliküler hücre kaynaklı tümörler, en sık görülen tiroid neoplazma grubudur. Bu tümörler; benign, düşük riskli ve malign tümörler olarak üçe ayrılır. Benign tümörler; foliküler adenomlar, hiperfonksiyonel ve onkositik adenomlar gibi klinik öneme sahip varyantları kapsamaktadır.²

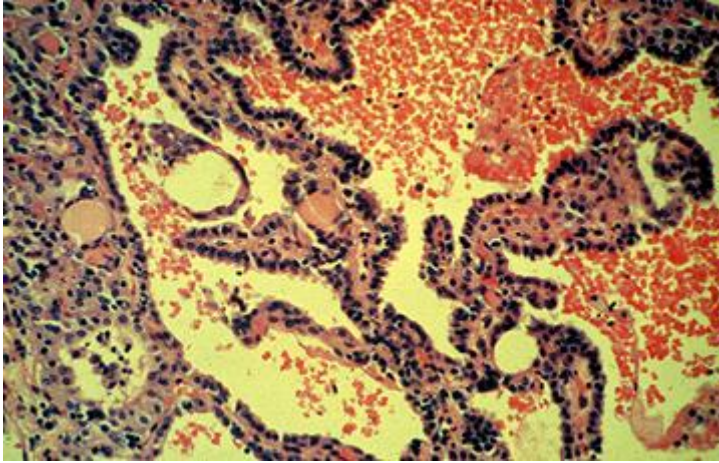
Birçok morfolojik alt tipleri olan papiller tiroid karsinomaları (PTK) BRAF-tipi malignitelerdir.

3.1 Papiller Tiroid Karsinomları

Papiller tiroid karsinomu (PTK) en sık görülen kanserlerden biri olup prognozu iyi ancak ömür boyu takip gerektirmektedir. Tümörün en büyük çapı ≤ 10 mm ise papiller mikrokarsinom (PTMK) olarak tanımlanır. PTK prognozunu olumsuz yönde etkileyen faktörler içinde tümör boyutu, ileri yaş, odak sayısı fazlalığı, tiroid kapsülü dışına ekstansiyon, patolojik lenf nodu ve uzak metastaz varlığı bulunmaktadır.⁹

Papiller tiroid karsinomları histolojik görünüm, moleküler profil ve sıklıkla biyolojik davranış açısından farklılık gösteren alt tiplere ayrılırlar.

PTK'da agresif histolojik alt tipler; tall cell, kolumnar cell ve hobnail olgularını kapsar. Papiller mikrokarsinomaların da kendi içinde alt tip sınıflamalarının yapılması önemlidir. Bu yüzden de mikrokarsinoma, PTK'nın alt tipi olarak düzenlenmemeli, çünkü agresif alt tipler de mikrokarsinoma olarak görülebilir.²



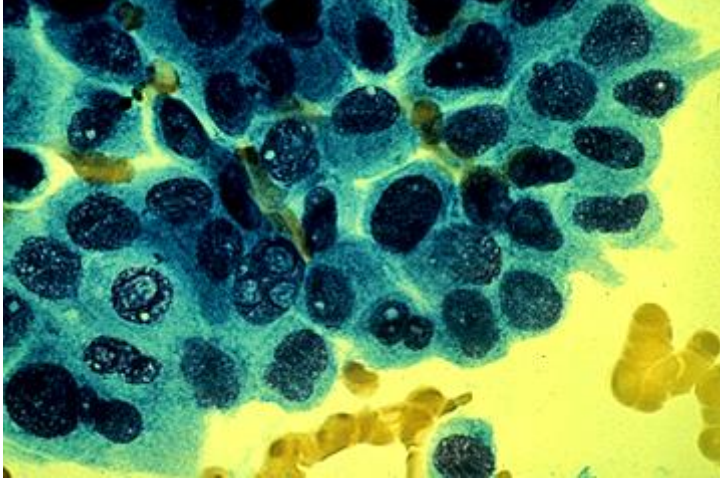
Resim 4: Papiller tiroid karsinomu histolojik görüntü (UPTODATE)

3.2 İnsidental Papiller Tiroid Mikrokarsinomları

TİİAB sonucu benign olarak rapor edilen ve/veya tirotoksikoz, bası yapan guatr, multinodüler guatr (MNG) kozmetik sorun, hasta kendi isteği gibi kanser dışı endikasyonlar ile yapılan tiroidektomiler sonrası patolojik spesmenin incelenmesinde tesadüfen tanı alan tümörler insidental papiller tiroid mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Bu tümörlerin tedavisinde genellikle yapılmış olan tiroidektomi genellikle yeterli olmaktadır. RAI ve RT gibi ek tedavilere gerek görülmemektedir. Sağkalım oranları normal popülasyonlarla aynıdır.

3.3 Klasik Alt Tipler

Papiller karsinomların klasik alt tipleri tipik olarak kapsülsüzdür ve kısmen kistik olabilir. Mikroskobik olarak çoğu, iyi tanımlanmış fibrovasküler bir çekirdeği çevreleyen bir veya iki tümör hücresi katmanından oluşan papillaların varlığıyla karakterize edilir; foliküller ve kolloid tipik olarak yoktur

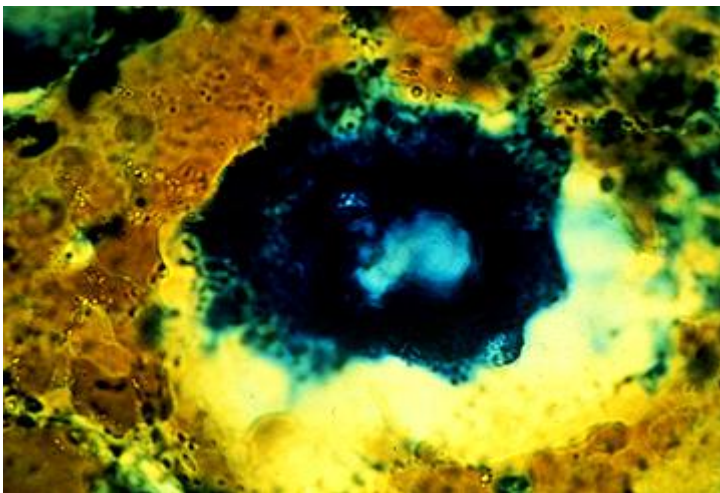


Resim 5: Papiller karsinomu gösteren bir tiroid nodülünün TİİAB(UPTODATE)

Açıklama: Hücreler ve çekirdekler büyüktür ve sitoplazmaları "buzlu cam" görünümündedir. Nükleoller belirgindir ve çekirdeklerde intranükleer sitoplazmik inklüzyonlar nedeniyle yarıklar, oluklar ve "delikler" vardır. (Orphan Annie gözleri)

Morfolojik tanı tipik sitolojik özelliklerin bir toplamına dayanır (resim 1), hiçbirisi papiller karsinom için tek başına patognomonik değildir. Çekirdekler büyük, ovaldir ve mikroskopik kesitlerde kalabalık ve üst üste binmiş görünür. Hipodens toz halinde kromatin, yedek nükleer membrandan kaynaklanan sitoplazmik psödoinklüzyonlar veya nükleer oluklar içerebilirler.

Papiller karsinomların yaklaşık yarısı, muhtemelen enfarktüs geçirmiş tümör papillalarının yara izi kalıntıları olan kalsifiye psammoma cisimcikleri içerir. İltihaplı hücreler kötü huylu büyüme alanlarını çevreleyebilir veya bu alanlara sızabilir, ancak bu genellikle kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) varlığını göstermez.



Resim 6- Psammoma cisimcikleri (UPTODATE)

Papiller tiroid karsinomu genellikle multifokal görülmekte olup, bazı durumlarda bu birincil tümörden intraglandüler metastazları temsil etmektedir.¹¹

3.4 İnfiltratif Foliküler Alt Tip

İnfiltratif alt tip, foliküler karsinomlardan daha çok klasik papiller tiroid karsinomuna benzeyen bir biyolojik davranışa ve moleküler profile sahiptir.¹²

Sitolojik olarak tümörler, hipodens kromatin, nükleer psödoinklüzyonlar ve nükleer oluklar içeren büyük, örtüşen çekirdekler dahil olmak üzere yaygın tip papiller karsinomların tipik özelliklerini göstermektedirler. Çoğu ayrıca psammoma cisimcikleri içerir.(resim 3)¹³

3.5 Tall Cell Alt Tip

Klasik papiller karsinoma göre daha agresif seyretme özelliğine sahiptir.¹⁴ Bu tümörler papiller karsinomların yaklaşık %1'ini oluşturur ve tipik olarak BRAF genindeki bir V600E mutasyonu ile ilişkilidir.

Tümör hücrelerinin ≥ 30 'unun uzun hücre özelliklerine (genişliklerinin üç katı kadar uzun) ve eozinofilik sitoplazmaya sahip olmasıyla karakterize edilirler. Birincil tümörler büyük olma eğilimindedir, sıklıkla invazivdir ve birçok hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastazlar mevcuttur.¹⁴ Çoğu hastada ilk tedaviden sonra hastalık belirtileri vardır ve beş yıllık ölüm oranı klasik papiller karsinomlu hastalara göre daha yüksektir.

3.6 Diğer Alt Tipler

Klasik papiller karsinomların histolojik farklılıklara dayalı olarak birkaç başka alt tipi tanımlanmıştır. Tümör hücre çekirdeklerinin özellikleri nedeniyle papiller karsinomlar olarak kabul edilirler:

- Palizadlı çekirdeklere sahip uzun hücrelerden oluşan sütunlu hücre alt tipi.
- Hürthle veya oksifilik alt tip, onkositik karsinomların hücresel özelliklerine sahip ancak hücreleri papiller oluşumlar halinde düzenlenmiştir.
- Katı veya trabeküler alt tip.
- Böbrek veya kolon gibi diğer organların tiroide metastaz yapmış berrak hücreli karsinomlarından ayırt edilmesi gereken berrak hücreli alt tip.
- Yaygın sklerozan alt tip, tiroidin yaygın tutulumu, stromal fibrozis ve belirgin lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir.
- BRAF V600E mutasyonlarını barındıran ve uzak metastaz riskinin yüksek olması ve hastalığa özgü mortalitenin artmasıyla ilişkili görünen hobnail alt tipi.¹⁵

Bu alt tiplerin çoğu nadirdir ve bu nedenle özellikleri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Ancak genel olarak klasik papiller karsinomlardan daha agresif oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak, bu tümörlere sahip hastalar genellikle aynı evredeki klasik papiller karsinomlu hastalara göre daha agresif bir şekilde yönetilir.

3.7 Papiller Tiroid Karsinomlarında Prognostik Özellikler

Papiller karsinomlu hastaların çoğu hastalıklarından ölmez. 16 yıllık ortalama takip süresine sahip bir hasta serisinde, başlangıçta metastazları olmayan hastalarda kanserle bağlı ölüm oranı yalnızca %6 olarak tespit edildi.¹⁶

Tiroid kanserinden ölme riski en yüksek görülen hastalar, uzak metastazlar veya tümörün hava yoluna, sinirlere veya boynun ana damarlarına büyük yayılımı ile gelen yaşlı hastalardır. (tanı anında >55 yaş)¹⁷

Nüks riski en yüksek olan hasta grubu ise, ana boyun yapılarına büyük yayılım, uzak metastazlar, elle tutulur metastatik lenf nodu metastazları, yaygın mikroskopik vasküler yayılım veya ilk tedaviden sonra uygunsuz şekilde yükselmiş serum tiroglobulin gösteren hastalardır.¹⁸

3.7.1 Yaş

Tiroid kanseri ölüm oranı, diğer faktörlerden bağımsız olarak ilerleyen yaşla birlikte kademeli olarak artmaktadır.¹⁹ Bu durum, SEER veri tabanında ki 53.581 hastanın analizinde gösterilmiştir; burada beş yıllık sağ kalım oranı, tanı anındaki yaş arttıkça azalmıştır.(beş yıllık kategorilerde 20 ila 84 yaş arasında katmanlaştırılmıştır)²⁰ Tanı anında 65 yaşın altındaki hastalarda sağ kalım %90'ın üzerinde olmuştur.

3.7.2 Tümör Boyutu

Büyük tümörleri olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Bir seride, tümör çapları 2 ila 3,9 cm, 4 ila 6,9 cm veya 7 cm veya daha büyük olan hastalarda 20 yıllık tiroid kanser ilişkili ölüm yüzdeleri sırasıyla %6, %16 ve %50 olarak tespit edildi. (He et al., 2024) Küçük tümörler genellikle mükemmel bir prognoza sahip olarak gözlenmiş olsa da, klinik olarak belirgin nüksler sıklıkla tespit edilmiştir. 1,5 cm'den küçük tiroid kanserli 299 hastada yapılan bir araştırmada, ortalama 45 aylık takip süresince mortalite görülmedi, ancak %14,4'ünde kalıcı/nüks hastalığa dair kanıtlar mevcuttu.²¹

Tiroid kanserli 3965 hastada (yüzde 65'i ≤ 2 cm tümörlü) yapılan bir çalışmada, ≤ 2 cm tümörler için tiroid, lenf nodları ve uzak organlara 10 yıllık nüks oranları sırasıyla %0,3, %1,9 ve %0,4 idi .²² Tekrarlama oranları tümör boyutuyla birlikte artma eğilimi göstermiştir.(>4 cm tümörler için sırasıyla %1,9, %8,1 ve %3,4). Her iki grupta da mortalite düşük olarak gözlenmiştir. (%0,04 ve %0,4).

3.7.3 Yumuşak Doku İnvazyonu

Klinik olarak belirgin yumuşak doku invazyonu durumunda ölüm riskini 5 kat artmaktadır. Trakea, özofagus, tekrarlayan laringeal sinirler veya omurilik tutulumu varsa önemli morbiditeye de neden olabilir. Klinik muayenede, intraoperatif olarak veya görüntülemeye tanımlanan belirgin yumuşak doku invazyonu (genellikle ekstratiroidal genişleme olarak tanımlanır) artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu bilmek önemlidir.

3.7.4 Uzak Metastazlar

Sağ kalım oranı, uzak metastazların bulunduğu yere bağlı olarak değişir. Akciğer metastazları olan ancak boyun dışında başka metastazları olmayan hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı %30 ila %50'olarak tespit edilmiştir.²³ Tersine, beyin metastazları olan hastaların ortalama sağ kalımı yaklaşık bir yıldır.²⁴

Çok değişkenli analizde, florodeoksiglukoz (FDG) pozitifliği, metastatik hastalığı olan büyük bir hasta kohortunda ölümün en güçlü öngörücüsüydi. Yoğun FDG tutulumu olan hastaların, PET taramasından itibaren 3 yıllık, hastalığa özgü sağ kalımları %50'den az görülmüştür.²⁵

3.7.5 Histolojik Alt Tip

Birkaç çalışma, tall cell, kolumnar ve hobnail alt tipleri dahil olmak üzere papiller tiroid karsinomlarının belirli alt tipleri için daha kötü bir prognoz göstermiştir.^{15 26}

3.7.6 Moleküler Özellikler

Geleneksel histopatolojik risk faktörlerine ek olarak, spesifik moleküler profiller (örneğin, BRAF, telomeraz ters transkriptaz (TERT) ekstratiroidal yayılma, lenf nodu metastazları ve hatta uzak metastaz riskini tahmin etmek için kullanılabilir.^{27 28 29} Bu gözlemlerin daha fazla doğrulanmaya ihtiyacı olsa da, birincil tümörün spesifik moleküler profilinin, derecelendirme sistemlerine dahil edilebilecek önemli bir prognostik değere sahip olması muhtemeldir.

Düşük riskli intratiroid papiller tiroid karsinomu hastalarından oluşan bir kohortta (<4 cm, N0, M0; %33'ü BRAF mutasyonlu), beş yıllık takipte yapısal hastalığın tekrarlama riskinin genel oranı %3 idi.³⁰ Ancak, BRAF V600E mutasyonlu tümörlerin tekrarlama oranı %8 (106'da 8) iken, BRAF negatif tümörlerde bu oran yalnızca %1'di (213'te 2). Dahası, çok değişkenli analizde, beş yıllık takipten sonra kalıcı hastalığın klinikopatolojik olarak anlamlı tek öngörücüsü mutasyonlu BRAF V600E'nin varlığıydı.

TERT mutasyonları papiller tiroid karsinomunun %7 ila %22'sinde ve foliküler tiroid karsinomunun %14 ila %17'sinde tanımlanmıştır ancak agresif tiroid kanserinde önemli ölçüde daha yüksek bir yaygınlığa sahiptir. Bildirilen en geniş seride (ortalama sekiz yıl boyunca takip edilen 332 papiller ve 70 foliküler tiroid karsinomu), TERT mutasyonu iyi farklılaşmış tiroid karsinomu için kalıcı hastalığın (olasılık oranı [OR] 4,68, %95 GA 1,54-14,27) ve mortalitenin (tehlike oranı [HR] 10,35, %95 GA 2,01-53,24) bağımsız bir öngörücüsüyü.^{31 32 33 34 34}

BRAF'ın varlığının mortaliteyi bağımsız olarak öngörüp öngörmediği belirsizdir. Retrospektif bir analizde, BRAF V600E mutasyonunun varlığı tiroid kanseri mortalitesiyle ilişkilendirilmiş olsa da (BRAF V600E pozitif hastalarda genel mortalite %5,3'e karşı mutasyon negatif hastalarda %1,1), lenf nodu metastazları, tiroid dışı invazyon ve uzak metastaz dahil olmak üzere klinik ve histopatolojik özellikler ayarlandıktan sonra ilişki artık anlamlı değildi. Bununla birlikte, BRAF V600E mutasyonunun önemli klinikopatolojik risk faktörleriyle anlamlı bir etkileşime sahip olduğu görülmektedir; lenf nodu metastazları, uzak metastazlar ve tanı anında 45'ten büyük yaş koşullarında mortalite riski BRAF mutasyonlu tümörlerde BRAF vahşi tip tümörlere kıyasla daha yüksekti.^{35 36}

3.7.7 Diğer Faktörler

Tekrarlama veya ölüm riskinde küçük bir artışla ilişkili diğer faktörler şunlardır.^{37 38}

- İntratiroidal tümörün multisentrikliği
- Bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu
- 10'dan fazla nodal metastaz
- Ekstranodal yayımlı nodal metastazlar
- Erkek cinsiyeti
- Tiroid nodülünün saptanmasından sonra birincil cerrahi tedavide bir yıldan fazla gecikme

3.7 PTK da Sınıflama ve Evreleme

Her bir olgunun klinikopatolojik özelliklerine dayanan postoperatif evreleme, prognostik bilgi sağlamak için önemlidir. Hastalığa özgü mortalite tahmini için hem tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflandırma şemasın ile değerlendirme yapılabilir.

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde TNM Sınıflaması- 7. AJCC/TNM Sınıflaması – 2010

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

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

Tablo 6: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme

4.PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU TEDAVİ VE TAKİP

Papiller tiroid karsinomunun olağan kadın-erkek oranı yaklaşık 2,5:1'dir ve kadınlardaki çoğunluğun yaşamın dördüncü ve beşinci on yıllarında ortaya çıktığı görülmektedir. Tedavide, tiroid bezin lobektomi veya tamamen çıkarılması, gerekliliğe göre RAI ve kimi durumlarda da radyoterapi, kemoterapi gibi tedaviler de eklenebilmektedir.

4.1 Operasyon Öncesi Değerlendirme

Bilinen veya şüphelenilen tiroid karsinomu hastalarında preoperatif sonografik görüntülemenin amaçları; primer tümörü değerlendirmek, santral ve lateral boyundaki patolojik lenf nodlarını belirlemektir.^{39 40}

Primer tümör boyutu, yeri, sınırlarının netliği, multifokalite ve lokal invazyon açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca ek tümör odakları açısından da değerlendirilmelidir, çünkü kontralateral odaklar, kontralateral lenf nodları için klinik şüphe uyandırabilir.⁴¹

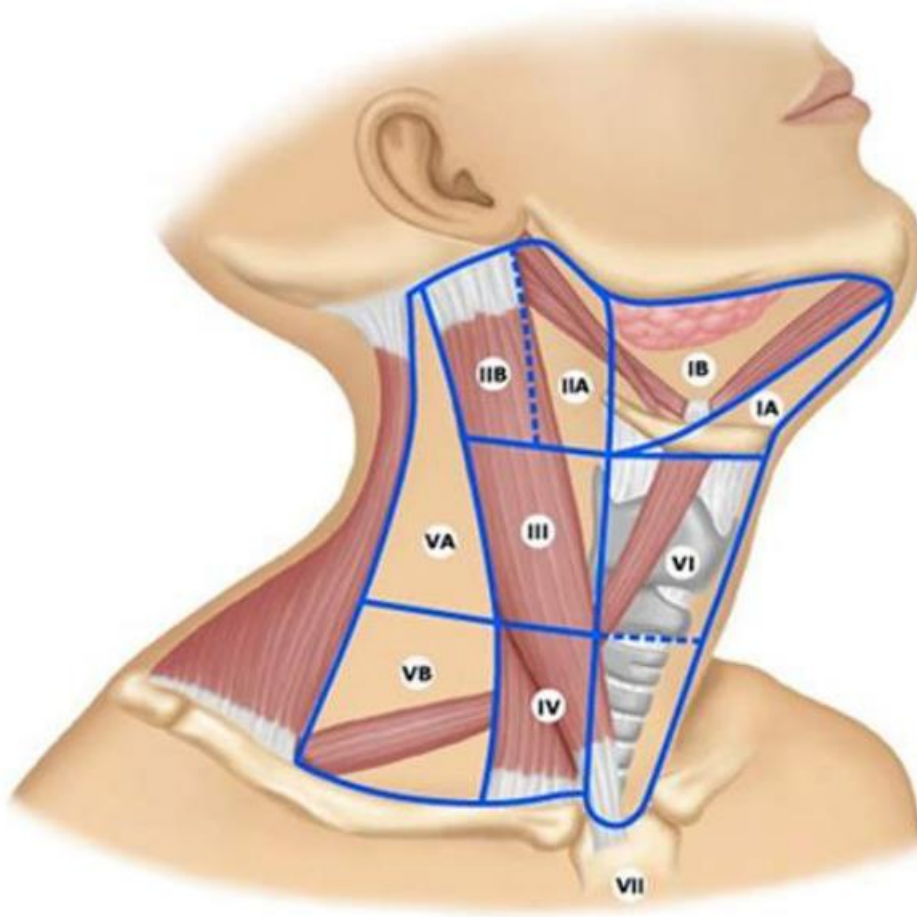
USG'nin patolojik lenf nodlarını tespit oranı santral boyun için %25 ile %60 arasında değişirken, bu oran lateral boyun için daha fazla bir oranda olup %70 ile %95 arasında değişmektedir.⁴²

Büyümüş lenf nodları, benign bir reaktif süreci gösterebileceği gibi maligniteyi de işaret edebilir. Benign lenf nodları tipik olarak oval, hiperekoik bir merkezi şerit, lenf nodunun merkezinde vaskülarite bulunması ile ayırt edilebilmektedir. Hilus kaybının, tümör invazyonu ile lenfatik akışın kesildiği ve malignite işaret ettiği düşünülür.⁴³

Hilus eksikliğinin, malignite tahmin etmedeki özgüllüğü, %29 olarak bildirilmiştir.⁴⁴ Maksimum tümör çapı 1 cm'den büyük olan lenf nodlarının malignite içerme olasılığı daha yüksek olarak değerlendirilse de, pek çok benign veya reaktif lenf nodu da bu boyutu aşarken, fusiform şeklinde olma eğilime sahiptir.⁴⁵

Metastatik tutulum değerlendirilmesi açısından önemli bir belirteç lenf nodu yerleşimidir. Tiroid kanserinde servikal metastazlar en sık olarak ipsilateral seviye 6'da (prevalans %50-70) ve ipsilateral seviye 2, 3 ve 4'te görülürler. (prevalans %30-45). PTK metastazlarının sıklıkla ipsilateral seviye 6'da ve daha az sıklıkla seviye 2'ye ilerlediğine dair bazı kanıtlar mevcuttur.²

Boyun lenf bölgeleri resim 7 de belirtilmiştir.



Resim 7: Boyun lenf bölgeleri

Malign lenf nodları, genellikle yuvarlak görünümde olurlar. Lenf nodunun en kısa çapı, metastatik tutulum olasılığı açısından ölçümü yapılabilir. Malignite içeren lenf nodlarının en kısa çapı $>0,5$ cm olarak ölçülmektedir. Ancak, bu kriterin özgüllüğü (%96), duyarlılığından (%61) yüksektir.⁴⁴

Mikrokalsifikasyonlar malignite açısından spesifik bir bulgudur; PTK'sı olduğu bilinen veya şüphelenilen bir hastada lenf nodunda mikrokalsifikasyon görülmesi, malignite açısından yüksek riskli kabul edilip değerlendirilmelidir.⁴⁴

Benign lenf nodları, sıklıkla üniform olarak hipoekoiktir. Malign lenf nodlarının hiperekoik görünümü olabilir ve hatta kistik değişiklikler sergileyebildiği gözlenmektedir. Kistik lenf nodları ayrıca artmış tümör agresifliği ile bağlantı gösterebilir. Bu durum çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir.⁴⁶

Tipik bir şekilde, kistik metastazlar primer lezyonun ipsilateralinde oluşur, seviye 3 ve 4 lenf nodlarını içermektedir.⁴⁷ Lenf nodu içinde tümör tutulumu çoğaldıkça periferde vasküler akımda dikkat çekici bir artış görülmektedir.⁴⁷ Periferik hipervaskülaritenin, metastatik tiroid

kanserinden etkilenen servikal lenf nodlarının tespit edilmesinde en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Lenf nodu iğne ucu sitoloji değerlendirmesinde solid ve kistik komponentlerden elde edebilmek için hedeflenen bölge solid vasküler kısım olmalıdır.²⁵ TİİAB yıkamasından elde edilen Tg ölçümünün, sitolojinin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir.^{34 49} Özellikle kistik lenf nodları için sitoloji yalnızca epitel hücreleri olmayan makrofajları ortaya çıkarmasını sağlayabilir ve tanı, aspire edilen sıvısının Tg yıkaması ile konulabilir.

Ses değişiklikleri, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, solunum güçlüğü, hızlı tümör büyümesine bağlı ses ve hava yoluna kitlesel fiksasyon gibi belirtiler lokal olarak invaziv bir primer tümörün işareti olabilir ve operasyon öncesi aksiyal tarama gerekebilir. BT bulguları, cerrahi öncesinde cerrahi seçenekleri etkileyebilir.

PTK'da, lenf nodu metastazlarının prognostik önemini vurgulayan bir çalışmaya göre, pozitif nodların sayısı ve büyüklüğünün, ektranodal tümör yayılımı için tek başına bir belirteç olduğu gösterildi.⁵⁰

Lenf nodüllerinin 3 cm'den büyük olanları çoğunlukla çevredeki yapılara ekstrakapsüler uzanım gösterir, bu en iyi şekilde aksiyal tarama ile tanımlanabilir.

USG 4. ve 6. seviyelerin aşağı yönlerinde belirgin LAP bulunan hastalar, sırasıyla derin boyun boşluklarını değerlendirmek için alt boyun/üst toraks BT görüntülemesinden yararlanabilir. Bu bilgi de cerrahi planlamayı değiştirebilir.

PET görüntüleme metastatik hastalığı tespit etme ve tedavisi olmayan hastalarda rehberlik ve palyatif tedaviler konusunda yol gösterici olabilir.⁴⁷

4.2 Operasyon Öncesi Ultrason Bulgularını Etkileyen Klinik Faktörler

Diffüz tiroid hastalığının (DTH) USG özellikleri parankim ekojenite değişiklikleri, mikronodülerite ve dağınık kalsifikasyonlar bulunur.^{51 52} Ultrason sırasında bulunan DTH'nin özellikleri, özellikle multifokalitenin saptanması yönünden, operasyon öncesi USG bulgularının tanısal kalitesini bozabilir ve böylece DTH lenf nodu metastazını tahmin etmedeki doğruluğu da etkileyebilir.⁵³ Yapılan bir çalışmada, DTH ile ilişkili servikal lenfadenopatinin hatalı lenf nodu evrelemesine neden olduğu bulunmuştur.⁵⁴ Başka bir çalışmada ise N0 evreleme için USG doğruluğunun, DTH'si olan ve olmayanlarda sırası ile (%48.8)/(%70.2) olup, anlamlı bir oranda daha düşük bulmuşlardır; ancak, N1 için anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.⁵³

4.3 Cerrahi Tedavi

Ameliyat, papiller tiroid karsinomu olan hastalar için birincil tedavi yöntemidir. İlk ameliyattan sonra, tiroid kanseri olan hastalar genellikle tiroid kanseri tedavisinde deneyimli endokrinologlar tarafından yönetilmelidir.

Yetişkinlerde normal bir tiroid lobu yaklaşık olarak 4-4,8 x 1-1,8 x 0,8-1,6 cm her iki lobun toplam hacmi 8-10 mL'dir. (aralığı 3-20 mL) ²

Ameliyat, komplikasyonlarla (hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir (RLN) yaralanması) en az karşılaşmak için deneyimli bir tiroid cerrahı tarafından yapılmalıdır.⁵⁵

Operatif yaklaşım olarak total tiroidektomi veya tiroid lobektomi tercih edilir. Bu tercih hastalığın yaygınlığına, yaşına ve eşlik eden hastalıklarına göre karar verilir.

4.3.1 Ekstratiroidal Yayılımın Olmaması, Metastazların Olmaması

Tümör ≤1 cm – Tek taraflı intratiroidal PTK, diğer lobun çıkarılması için açık endikasyonlar yok ise (örneğin, karşı lobda tiroid kanseri, çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailede tiroid kanseri öyküsü) tiroid lobektomi tercih edilen yaklaşımdır.

Tümör >1 ila ≤4 cm – İlk cerrahi prosedür total tiroidektomi veya tiroid lobektomi olabilir. Total tiroidektomi, hastanın isteği, diğer lobda USG anormallikler (nodüller, karşı lobda tiroidit veya takibi zorlaştıracak nonspesifik lenfadenopati) veya tedavi ekibinin radyoaktif tedavisinin adjuvan tedavi olarak veya takibi kolaylaştırmak için yararlı olabileceğine dair kararına göre seçilir.

Tümör >4 cm – Servikal lenf nodu tutulumu veya tiroid dışına dağılım olmadan tiroid papiller karsinomu >4 cm olması nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle, tümörleri >4 cm olan hastaların büyük çoğunluğu tiroidektomi geçirir. Ancak, 2024 NCCN kılavuzları, düşük riskli intratiroid papiller tiroid karsinomu >4 cm olan seçilmiş hastalarda lobektomi açısından değerlendirilmeye izin vermek için kılavuzlarda değişikliğe gitmiştir.⁵⁶

Düşük riskli olarak değerlendirilen hastalarda, düşük mortalite, rekürrens ve cerrahi komplikasyon oranlarını gösteren kapsamlı verilere dayanarak tiroid lobektomisi total tiroidektomiye kabul edilebilir bir alternatiftir olduğu değerlendirilmiştir.^{57 55 58}

4.3.2 Ekstratiroidal Yayılım ve/veya Metastazlar Olduğunda

Yaklaşık 3000 farklı tiroid kanseri hastasının sonuçlarının çok merkezli bir analizinde, ekstratiroidal yayılımı ve/veya lokal-bölgesel lenf düğümlerine veya uzak bölgelere metastazı olan ve totalden az veya totale yakın tiroidektomi geçiren hastalarda genel sağ kalımın önemli ölçüde daha kötü olduğu bildirilmiştir Ekstratiroidal yayılımı olan ya da nodüllere veya uzak bölge metastatik hastalığı mevcut olan hastalarda total tiroidektomi yapılması önerilmektedir.^{57 59}

4.3.3 Çocukluk Çağında Baş ve Boyun Radyasyonu Öyküsü Durumunda

Baş ve boyun bölgesinde radyasyon öyküsü olan tüm tiroid kanserli hastalarda, tümör boyutundan bağımsız olarak total tiroidektomi de yapılmalıdır.⁶⁰

4.3.4 Multifokal Papiller Mikrokarzinom Durumunda

5'ten az odak mevcut ise tek taraflı lobektomi ve istmusektomi uygun bir işlemdir. 5'ten fazla odak mevcut ise total tiroidektomi yapma olasılığımız daha yüksektir.^{59 61}

4.4 Cerrahi Komplikasyonlar

Tiroid cerrahisinin komplikasyonları yara seroma veya hematoma, hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, ses kısıklığı veya değişikliği, sinir yaralanmasına bağlı ses teli parezisi veya felci, Horner sendromu, şil fistülü, trakea veya özofageal yaralanma ve disfaji yer alır.

-Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi: Klinik olarak ikinci sıklıkla gözlenen komplikasyondur. Bu komplikasyonda cerrahi sırasında paratiroid bezinin eksizyonu, travması ve kan akımının bozulmasıdır. Literatürde bilateral subtotal tiroidektomi sonrası kalıcı hipokalsemi oranı %0.6, geçici ve kalıcı hipokalsemi oranı %0-30, total tiroidektomi sonrası bu oranı %2.8'dir.^{62 63 64}

4.5 Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi

Cerrahi sonrası risk değerlendirme, prognozu öngörüsü, cerrahi sonrasında RAI tedavisine kararı ve TSH supresyon düzeyine karar vermede yol göstericidir.

TEMD 2023 tiroid cerrahisi sonrası değerlendirme kılavuzuna göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3'e ayrılmaktadır

Düşük riskli (Tüm özellikleri taşımali): Bölgesel veya uzak metastaz olmaması, makroskobik tümör dokusunun tümüyle rezeke edilmesi, bölgesel dokulara tümör invazyonu olmaması, agresif histopatolojik alt tipte olmaması, eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut taramada (TVT) tiroid yatağı dışında odak olmaması, vasküler invazyon olmaması, intratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAFV600E mutasyonlu olanlar dâhil

Orta riski (En az bir özelliği taşımali): Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon durumu, RAI tedavi sonrası ilk TVT' de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan odak olması, Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi), vasküler invazyon mevcudiyeti, klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı (<3 cm boyutunda) veya >5 mikroskobik (<2 mm boyutunda) lenf nodu metastazı varlığı (N1)

Yüksek risk (En az bir özelliği taşımali): Peritiroidal doku ve/veya yapıların makroskopik invazyon, yaygın damar invazyonu, kötü diferansiye tiroid kanseri, inkomplet tümör rezeksiyonu, uzak metastaz (M1), uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği, ≥3 cm boyutunda veya ektranodal uzantılı lenf nodu metastazları (N1)

Bu risk gruplarının sırası ile tahmini riski %5/%5-20/%20 dir.

4.6 PTK Cerrahisi Sonrası Levotiroksin (LT4) Süpresyon Tedavisi

PTK uzun dönem takibinde levotiroksin (LT4) tedavisi yalnızca hormon replasmanı amacıyla değil, suprafizyolojik dozlarda hipofiz bezinden TSH salınımının baskılanması amacıyla da kullanılmaktadır. In vivo ve in vitro modellerde TSH'nın tümör yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla tiroid bezinde hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir.^{65 66} Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek TSH düzeyi ile PTK gelişimi ve progresyonu arasında pozitif ilişki gözlenmiştir.^{67 58}

Cerrahi tedavisi lobektomi olan düşük ve orta riskli hastalarda, eğer operasyon hashimoto tiroiditi ve TSH yüksekliği mevcut değilse ameliyattan hemen sonra LT4 tedavisi başlatmıyoruz. Ameliyattan 6 hafta serum TSH ölçümü ile levotiroksin ihtiyacını belirliyoruz. Lobektomiyi sonrası, 0,5-3 mU/L arasındaki bir TSH kabul edilebilir değerdir.⁶⁸

Cerrahi tedavisi total tiroidektomi olan tüm hastalarda ihtiyaç olan tiroid hormonu ve tümör büyümesini baskılamak için LT4 tedavisi başlanır. Tiroid hormonunun başlangıç dozu ve türü kararı kalıcı/tekrarlayan hastalık tahmini riskine dayanır.

4.7 PTK Cerrahisi Sonrası RAI (radyoaktif iyot) Tedavisi

Cerrahi sonrasında; kalan dokunun ablasyonu, nüksü azaltmak, persistan hastalığı mevcut olanlar için RAI tedavisi yapılabilir. RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir.² Kalan dokunun ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda önerilen RAI dozu 30 mCi'dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'ye kadar çıkmaktadır. Genellikle lenf nodu metastazı

varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmesi uygun görülmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da >100 mCi dozlar seçilebilir.²

RAI tedavisine bağlı olarak erken dönemde bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sırasıyla radyasyon tiroiditi, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı ve kusma olarak özetlenebilir. RAI tedavisi öncesi hazırlıkta hastanın TSH değerinin >30 mU/mL olması gereklidir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan birisi cerrahi sonrasında LT4 3-4 hafta süre ile kesilmesi, diğer yöntemde LT4 kesilerek iki hafta süreyle 2x25 µg veya 3x25 µg/gün T3 başlanır ve RAI tedavisinden iki hafta önce de T3 kesilir. Diğer bir yöntemde rhTSH uygulamasıdır.

Endojen hipotiroidi ile hazırlanan hastalarda, RAI tedavisinden 24 saat sonra genellikle 2 ya da 3. gününden itibaren LT4 başlanmalıdır.²

4.8 Tedavi Sonrası Erken ve Geç Dönem TSH Takip Hedefleri

Risk düzeyine göre ATA kılavuzunda belirlenen TSH hedefleri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Risk grubu (ATA)	Başlangıçta TSH hedefi	Takipte (5 yıl) TSH hedefi
Yüksek riskli (yapısal inkomplet yanıt)	<0,1 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Yüksek riskli (yapısal inkomplet yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)	<0,1 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Yüksek riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0.5-2 mU/L
Orta riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Orta riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0.5-2 mU/L
Düşük riskli (ölçülemez Tg düzeyi)	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (ölçülebilir Tg düzeyi)	0,1-0.5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli lobektomi	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L

Tablo 7: Risk grubuna göre erken ve geç dönem TSH hedefleri

LT4 tedavisi takibi TSH 2-3. ayda kontrol edilerek yapılır. Hedefte olmayan değerlerde ise genellikle 25 µg/gün doz artışı yapılarak 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü yapılmalıdır. Hedef TSH aralığına ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır.²

4.9 Takip

İzleme stratejileri nüks, takiplerde tedaviye yanıtın yeniden değerlendirilmesi açısından ATA kılavuzlarına göre yapılması uygun bir yaklaşımdır.⁶⁹

Hastalar, mükemmel yanıt (Hastalığın klinik, biyokimyasal veya yapısal kanıtı yok), biyokimyasal eksik yanıt (Lokalize hastalık yokluğunda anormal Tg veya yükselen Tg antikor

değerleri), yapısal eksik yanıt (Kalıcı veya yeni tanımlanmış lokal-bölgesel veya uzak metastazlar), belirsiz yanıt (İyi huylu veya kötü huylu olarak güvenle sınıflandırılmayan spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulgular) durumlarına göre sınıflandırılır.^{70 71}

Mükemmel yanıt takip; stimüle edilmemiş Tg 1-2 yılda bir, boyun USG 3-5 yılda bir, serum TSH 0.5-2 mU/L arasında takibi önerilir.

Biyokimyasal eksik yanıt takip; stümile edilmemiş Tg 6 ayda bir, stimüle edilmiş Tg mükemmel yanıt açısından 2-3 yılda bir, boyun USG 5 yıl boyunca yılda 1, serum TSH 0,1-0,5 mU/L arasında takibi önerilir.

Yapısal eksik yanıt; stimüle edilmemiş Tg 6 ayda bir, boyun USG 5 yıl boyunca yılda 1, TVT yapısal hastalığın RAI aviditesini değerlendirmek için, MR-BT ilerleme hızına göre 6-12 ay ara ile, PET hastalığın ek bölgelerini tespit ve prognoz açısından, serum TSH <0.1 mU/L arasında takibi önerilir.

Belirsiz yanıt; stimüle edilmemiş Tg 6-12 ayda bir, stimüle edilmiş Tg mükemmel yanıt açısından 2-3 yılda bir, boyun USG Beş yıl boyunca 6-12 ay ara ile, serum TSH 0,1-0,5 mU/L arasında takip edilir.

4.10 Prognoz

1975'ten 2018'e kadar SEER e dayalı bir raporda, PTK görülme sıklığı 100 binde 4,8'den 14,9'a yükseldi, sabitlendi ve daha sonra 2018'e kadar 100 binde yaklaşık 13,5'e geriledi. Ölüm oranları değişmemiş olup, 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %98,3 (2011-2017 verileri) olarak gerçekleşti.⁷²

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1 Hastalar

2014-2024 tarihleri arasında Rize Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran hastalardan 18 yaş üstü insidental papiller karsinomu tanısı alan ve tiroidektomi sonrası patolojisi benign gelen 2000 üzerinde hastanın dosyaları tarandı. Taranan dosyalardan verilerine uygun olarak ulaşılabilen 250 insidental tiroid papiller karsinom hastası hasta grubu olarak seçildi. 250 tane kontrol grubu (nodüler guatr nedeni ile opere edilen ve patolojisi benign gelen) olmak üzere 500 hastanın verileri toplandı. Bu araştırma Recep Tayyip Erdoğan Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

5.2 Yöntemler

Örneklem grubu 2014-2024 yılları arasında tiroidektomi operasyonu geçiren hastaların patoloji raporunda insidental tiroid papiller karsinom olarak belirtilen hastalar seçilmiş olup, kontrol grubu nodüler guatr nedeni ile opere edilen hastalardan patoloji sonucu benign olarak gelen hastalar seçilmiştir.

Hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. İnsidental ve kontrol grubunda tanı yaşı tiroidektomi yapılan yaş olarak kaydedildi.

Hastane otomasyon sisteminden laboratuvar parametreleri olan serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, anti-TPO, Anti-TG değerleri kaydedildi. Hastanemizde TSH normal aralığı: 0,55-4,78 uIU/ml olarak kabul edilmekte olup, hastaların preoperatif son TSH değeri kaydedilmiştir. Ayrıca hastalar preoperatif TSH değerlerine göre değil tedavi verilme öncesi tiroid hormon durumlarına göre hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroidi olarak sınıflandırıldı. Hastanemiz anti-TPO değeri 0-60 U/ml arasında normal değer olarak tanımlı olup, hastaların preoperatif anti-TPO değerleri ölçülmüş ise kaydedilmiştir. Hastanemiz anti-TG değeri 0-4,5 IU/ml arasında normal değer olarak tanımlı olup, hastaların anti-TG değeri preoperatif ölçülmüş ise kaydedilmiştir. Hastanemiz sT4 değeri 0,89-1,76 ng/dl arasında normal değerler olarak kaydedilmiş olup, hastaların preoperatif son sT4 değeri kaydedilmiştir. Hastanemizde sT3 değeri 2,3-4,2 pg/ml arasında normal değerler olarak kabul edilmiş olup, hastaların preoperatif son sT3 değeri kaydedilmiştir.

Sistemde kayıtlı preoperatif USG bulguları kaydedildi. Nodüle ait nodül boyutu, nodül transvers çap, A-P çap, nodül A-P/Transvers çap oranı, nodül parankim yapısı, tiroid bezi kalsifikasyon varlığı ve tipi, nodül kanlanma durumu, nodül ekojenite durumu ve nodül halo varlığı kaydedildi. Nodül boyutları A-P çap ve transvers çap olarak mm cinsinden değerlendirildi. Nodül parankimi solid, kistik (solid komponenti %25 in altında olan nodüller) ve solid/kistik (mikst) olarak sınıflandırıldı. Nodül kanlanması ise yok, periferik kanlanma, santral kanlanma, periferik/santral kanlanma olarak sınıflandırıldı. Nodülün ekojenitesi tiroid dokusuna göre izoekoik, hipoeikoik, hiperekoik, izo-hipoeikoik, izo-hiperekoik olarak sınıflandırıldı. Nodül halo durumu var veya yok olarak sınıflandırıldı.

Tiroid bezi kalsifikasyonlar makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyonlar ve kalsifikasyon olmaması olarak sınıflandırıldı. Tiroid bezi servikal LAP varlığı var veya yok olarak sınıflandırıldı.

İnsidental papiller karsinom grubunun patoloji sonuçları taranarak malignite tespit edilen lob sağ, sol ve istmus olarak sınıflandırıldı.

Hastaların EU-TIRADS skoru preoperatif USG raporlarından hesaplanarak 1, 2, 3, 4, 5 olarak sınıflandırıldı. Hastaların preoperatif USG raporları taranarak tiroid bezindeki nodül sayısı 1, 2, 3, 4, 5 ve 5 üzeri nodül olarak sınıflandırıldı.

5.3 Dışlama Kriterleri

18 yaş altı, preoperatif dönemde USG sonucu olmayan, Preoperatif dönemde TFT/tiroid antikor sonucu olmayan, USG raporlarında taranan parametreler ile ilgili çelişkili sonuçlar olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

5.4 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analiz aşamasında SPSS 27,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, olarak verilmiştir. Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız grupların kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışma kapsamında insidental papiller karsinom grubunda 250, kontrol grubunda 250 kişi yer almaktadır. İnsidental papiller karsinom grubunun %78,8'i (n=197), kontrol grubunun %80,4'ü (n=201) kadındır. İnsidental papiller karsinom grubunda yaş ortalaması 50,5±11,5 iken; kontrol grubunda 50,7±11,2'dir. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır. (sırasıyla p=0,657; p=0,856) (Tablo 8)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	197 (78.8)	201 (80.4)	0.657
Erkek	53 (21.2)	49 (19.6)	
Yaş Grubu-1			
<50	125 (50.0)	117 (46.8)	0.474
≥50	125 (50.0)	133 (53.2)	
Yaş Grubu-1			
<65	219 (87.6)	226 (90.4)	0.317
≥65	31 (12.4)	24 (9.6)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş	50.5±11.5	50.7±11.2	0.856 [¥]

Tablo 8: Çalışma Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

*Ki-kare testi, ¥Student-T testi

Çalışma gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. İnsidental papiller karsinom grubundaki hastaların T3 değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,045). Gruplar arasında TSH, T4, Anti-TPO ve Anti-TG değerleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Ancak bu değerler hastaların operasyon öncesi son değerleri olup bu değerler hipertiroidi olanlarda antitiroid ve hipotiroidi olanlarda tiroid hormon replasmanı altında ölçülmüş olması nedeni ile çalışma açısından anlamlı bulunmamıştır.

	İnsidental Papiller Karsinom (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
TSH	1.33±1.42	1.85±4.11	0.631
T4	1.15±0.49	1.13±0.27	0.170
T3 (n=250/248)	3.27±1.13	3.16±1.02	0.045
Anti-TPO (n=67/57)	98.25±229.15	131.79±330.34	0.908
Anti-TG (n=59/56)	45.39±105.64	78.52±202.60	0.172

Tablo 9: Çalışma Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

*Mann-Whitney U testi

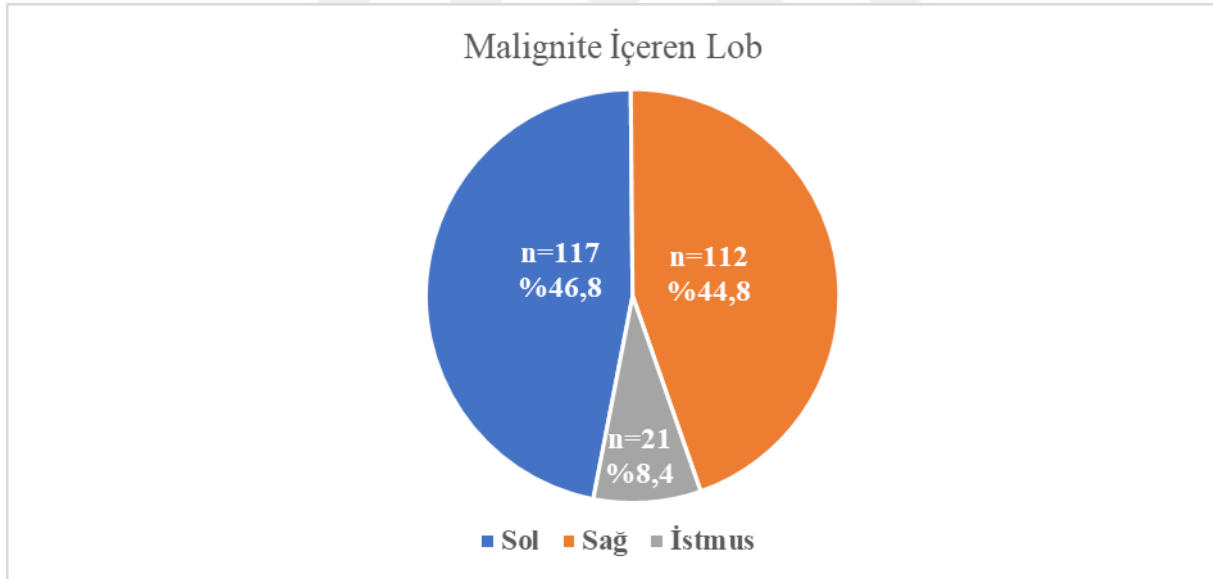
Çalışma gruplarının tiroid fonksiyon durumu ötiroidi olan (antitiroid veya tiroid hormon replasmanı tedavisi almayan) laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10’de verilmiştir. İnsidental papiller karsinom grubundaki hastaların T3 değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Gruplar arasında TSH, T4, Anti-TPO ve Anti-TG değerleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır. ($p>0,05$)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=144)	Kontrol (n=155)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
TSH	136±1.12	1.31±0.96	0.888
T4	1.12±0.40	1.09±0.16	0.315
T3 (n=144/154)	3.10±0.52	3.00±0.46	0.007
Anti-TPO (n=30/26)	63.77±203.35	21.97±57.28	0.554
Anti-TG (n=25/27)	36.13±66.07	71.99±206.85	0.374

Tablo 10: Ötiroid Hastalarda Çalışma Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

* Mann-Whitney U testi

Malign grupta insidental olarak tespit edilen papiller karsinomların lob dağılımı Şekil 1’de verilmiştir. Hastaların 117’sinde (%46,8) sol, 112’sinde (%44,8) sağ lobda ve 21’inde (%8,4) istmus bölgesinde insidental olarak papiller karsinom tespit edilmiştir.



Şekil 1: Malign Grupta İnsidental Olarak Tespit Edilen Papiller Karsinomların Lob Dağılımı

Çalışma gruplarının nodül ultrason bulguları karşılaştırıldığında, nodül yapısı ve nodül ekojenitesinde istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır. (sırasıyla $p=0,036$; $p<0,001$) İnsidental papiller karsinom grubunda kistik nodül yapısı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Nodül ekojenitesi izo-hipoekoik olma oranı insidental papiller karsinom grubunda, izo-hiperekoik olma kontrol grubunda daha yüksektir. (Tablo 11)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	n (%)	n (%)	
Nodül Yapısı			
Kistik	17 (6.8) ^a	6 (2.4) ^b	0.036
Solid	96 (38.4) ^a	89 (35.6) ^a	
Solid+Kistik	137 (54.8) ^a	155 (62.0) ^a	
Nodül İçeriği			
Heterojen	110 (44.0)	113 (45.2)	0.787
Homojen	140 (56.0)	137 (54.8)	
Nodül Ekojenitesi			
Hiperekoik	25 (10.0) ^a	18 (7.2) ^a	<0.001
İzoekoik	77 (30.8) ^a	76 (30.4) ^a	
Hipoekoik	91 (36.4) ^a	89 (35.6) ^a	
İzo-hipoekoik	54 (21.6) ^a	18 (7.2) ^b	
İzo-hiperekoik	3 (1.2) ^a	49 (14.6) ^b	
Nodülde Halo Varlığı			
Var	50 (20.0)	61 (24.4)	0.237
Yok	200 (80.0)	189 (75.6)	

Tablo 11: Çalışma Gruplarının Nodül Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması

*Ki-kare testi, Not: Satırlardaki farklı harfler arasında istatistiksel olarak önemli fark vardır.

Çalışma gruplarının nodül çaplarının karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir. Nodül A-P çap ve nodül transvers çap değerleri açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Nodül A-P ve transvers çap değerleri insidental papiller karsinom grubunda, kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşüktür. İnsidental papiller karsinom grubunun A-P/transvers çap oran ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir düzeyde düşüktür. ($p=0,037$)

	İnsidental Papiller Kanser (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
A-P Çap	17.7±12.1	21.8±12.4	<0.001
Transvers Çap	14.3±12.0	16.3±9.7	<0.001
A-P/Transvers Çap Oranı	1.33±0.37	1.42±0.42	0.037

Tablo 12: Çalışma Gruplarının Nodül Çaplarının Karşılaştırılması

*Mann-Whitney U testi

Çalışma gruplarının tiroid ultrason bulgularının karşılaştırılması Tablo 13’te verilmiştir. Gruplar arasında EU-TIRADS skoru ve tiroid bez boyutları açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,027$; $p<0,001$). İnsidental papiller karsinom grubunda EU-TIRADS skoru 3 olanların oranı kontrol grubuna göre, kontrol grubunda EU-TIRADS skoru 4 olanların oranı insidental papiller karsinom grubuna göre önemli düzeyde yüksektir. Tiroid bezi boyutları açısından bakıldığında, kontrol grubunda tiroid bezi boyutlarının artmış olanların oranı insidental papiller karsinom grubuna göre önemli düzeyde yüksek saptanmıştır. Tiroid bezi parankimi, yapısal değişiklik gösteren servikal lap varlığı, kanlanma,

tiroidde ki nodül sayısı ve kalsifikasyon açısından gruplar arasında önemli fark yoktur ($p>0,05$).

	İnsidental Papiller Karsinom (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	n (%)	n (%)	
Tiroid Bez Parankimi			
Heterojen	158 (63.2)	145 (58.0)	0.234
Homojen	92 (36.8)	105 (42.0)	
EU-TIRADS Skoru			
1	0 (0.0) ^a	1 (0.4) ^a	0.027 [†]
2	2 (0.8) ^a	0 (0.0) ^a	
3	119 (47.6) ^a	93 (37.2) ^b	
4	86 (34.4) ^a	112 (44.8) ^b	
5	43 (17.2) ^a	44 (17.6) ^a	
Servikal Lap Varlığı			
Var	16 (6.4)	9 (3.6)	0.151
Yok	234 (93.6)	241 (96.4)	
Kanlanma			
Periferik	28 (11.2)	32 (12.8)	0.782
Santral	16 (6.4)	16 (6.4)	
Periferik+Santral	61 (24.4)	68 (27.2)	
Kanlanma yok	145 (58.0)	134 (53.6)	
Tiroidde ki Nodül Sayısı			
1	118 (47.2)	103 (41.2)	0.256
2	23 (9.2)	35 (14.0)	
3	52 (20.8)	44 (17.6)	
4	30 (12.0)	41 (16.4)	
5	14 (5.6)	17 (6.8)	
>5	13 (5.2)	10 (4.0)	
Tiroid Bezi Kalsifikasyonu			
Makrokalsifikasyon	52 (20.8)	52 (20.8)	0.882
Mikrokalsifikasyon	38 (15.2)	42 (16.8)	
Kalsifikasyon yok	160 (64.0)	156 (62.4)	
Tiroid Bezi Boyutları			
Artmış	120 (48.0)	169 (67.6)	<0.001
Normal	130 (52.0)	81 (32.4)	

Tablo 13: Çalışma Gruplarının Tiroid Ultrason Bulgularının Karşılaştırılması

*Ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton Exact testi, Not: Satırlardaki farklı harfler arasında istatistiksel olarak önemli fark vardır.

Çalışma gruplarının operasyon öncesi dönemde ki tiroid fonksiyon durumu karşılaştırılması Tablo 14’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır. ($p=0,264$)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=250)	Kontrol (n=250)	p*
	n (%)	n (%)	
Preoperatif Tiroid Hastalık Durumu			
Ötiroidi	144 (57.6)	155 (62.0)	0.264
Hipertiroidi	78 (31.2)	62 (24.8)	
Hipotiroidi	28 (11.2)	33 (13.2)	

Tablo 14: Çalışma Gruplarının Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

*Ki-kare testi

Kadın katılımcıların operasyon öncesi tiroid hastalık durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır. (p=0,329) (Tablo 15)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=197)	Kontrol (n=201)	p*
	n (%)	n (%)	
Preoperatif Tiroid Hastalık Durumu			
Ötiroidi	113 (57.4)	121 (60.2)	0.329
Hipertiroidi	59 (29.9)	48 (23.9)	
Hipotiroidi	25 (12.7)	32 (15.9)	

Tablo 15: Kadın Katılımcıların Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

*Ki-kare testi

Erkek katılımcıların operasyon öncesi tiroid hastalık durumlarının karşılaştırılması Tablo 16'da özetlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir. (p=0,394)

	İnsidental Papiller Karsinom (n=53)	Kontrol (n=49)	p*
	n (%)	n (%)	
Preoperatif Tiroid Hastalık Durumu			
Ötiroidi	31 (58.5)	34 (69.4)	0.394
Hipertiroidi	19 (35.8)	14 (28.6)	
Hipotiroidi	3 (5.7)	1 (2.0)	

Tablo 16: Erkek Katılımcıların Operasyon Öncesi Tiroid Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

* Fisher-Freeman-Halton Exact testi

7. TARTIŞMA

Tiroid nodül prevalansı günümüzde tüm dünyada ve toplumumuzda artmıştır ancak bu artışın temel nedenlerinden biri eskiden inspeksiyon veya palpasyon ile tanı konulabilen nodüllerin artık yüksek rezolüsyonlu US cihazları sayesinde çok daha küçük boyutlardayken ve klinik bulgu vermeden asemptomatik iken yakalanabilmesidir. USG ile toplumda tiroid nodülü sıklığının %30-50 düzeyinde olduğu ve bu nodüllerin %5-6,5 'inin malign olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda postop patolojik değerlendirme ile insidental olarak malign tiroid nodülü tanısı alan hastalarla benign tiroid nodülü olan hastaların preoperatif özellikleri malignite öngörücülük açısından karşılaştırılmıştır.

Hastalarımızın çoğu kadınlardan oluşmaktadır. Her iki grubun laboratuvar verilerinde T3 değerleri farklı olduğu, malignite lob dağılımında bir farklılık görülmediği, USG değerlendirmede nodül yapısı olarak kistik nodülün insidental grupta daha fazla görüldüğü, nodül ekojenitesi izo-hipoeoik olanların insidental grupta, izo-hiperekoik olanların kontrol grubunda daha yüksek görüldüğü, nodül çapları olarak her iki grupta fark saptandığı, A-P/Transvers çap değerinin insidental grupta daha düşük olduğu, EU-TIRADS skoru 3 olanların insidental grupta, 4 olanların ise kontrol grubunda daha fazla olduğu, tiroid bez boyutu artışının kontrol grubunda daha sık görüldüğü, Tiroid bezi parankimi, sonografik değişiklik gösteren servikal LAP varlığı, kanlanma, tiroidde ki nodül sayısı ve kalsifikasyon açısından gruplar arasında fark olmadığı, preoperatif dönem tiroid hastalık durumunda kadın ve erkek gruplarında fark olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda tiroid nodülü olan kişilerin kadın erkek oranı 4/1'dir. TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve tedavi Kılavuzunda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup (4:1); yaşla birlikte (özellikle 40 yaş sonrası) prevalans her iki cinsiyet için de artmaktadır.² Çalışmamıza dahil edilen insidental papiller karsinom grubunda yaş ortalaması 50,5±11,5 olup, literatürde hastaların yaşamının üçüncü ila beşinci dekatlarında saptanır ve ortalama yaş 40'tır. Literatürde Dr. Tekkaya Uçar'ın⁷³ 2022 yılı DTK tanıli hastalardaki verileri çalışmamızdaki insidental papiller karsinom grubu ile karşılaştırma yapıldığında tanı anındaki yaş ortalaması 53,1 yıldır. Hastaların %82,6 kadın, %17,4 ise erkek olup, kadın/erkek oranı: 4,5/1 idi. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 50,5±11,5 ve kadın/erkek oranı 4/1 oranında olup eşdeğer gruplar olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda insidental papiller karsinom grubundaki hastaların T3 değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında TSH, T4, Anti-TPO ve Anti-TG değerleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Literatürde Dr. Yel'in 2022 yılı çalışması⁷⁴ Tiroid nodülü TFT ve USG sonuçları karşılaştırmasında ise TSH, T3, T4, Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri bakımından benign ve malign gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış olup, bizim çalışmamızda ise T3 değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasına rağmen hastaların preoperatif dönemde tiroid hormon replasmanı veya anti tiroid ilaç kullanım durumları mevcut olduğundan sonuç şüpheler oluşturmaktadır. Literatürde başka bir çalışmada Biyopsi sonuçlarından retrospektif çalışma olan Dr. Daniş'in⁷⁵ 2012 yılı PTK ve benign gelen hastalarda Anti-TPO ve Anti-Tg sonuçlarının karşılaştırmasında istatistiksel anlamda bir farklılık tespit edilememiştir. Yine aynı çalışmada PTK grubunda TSH değerleri benign gruba göre istatistiksel anlamda daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bu nedenle çalışmamızda tiroid fonksiyon testleri ötiroid olan (antitiroid veya tiroid replasman tedavisi almayan) insidental ve benign grup laboratuvar değerleri karşılaştırmasında da T3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde T3 yüksekliği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda preoperatif dönemde tiroid fonksiyon durumu insidental ve benign grupta ötiroid, hipertiroidi ve hipotiroidi açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde Dr. Capoğlu'nun preoperatif tiroid fonksiyon durumunu değerlendiren 2022 yılı çalışmasında⁷⁷ malign ve benign gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda insidental papiller karsinom hastalarında malignite içeren lob açısından yapılan değerlendirmede sağ ve sol loblar oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde Dr. Nasıroğlu İmga ve Ark.'nın 2018 yılı PTK ve PMTK hastalarının karşılaştırıldığı⁷⁸ bir çalışmada malignite içeren lob sağ %37,1 sol %28,5 istmus %11 olarak tespit edilmiş olup bizim çalışmamızda sağ %44,8 sol %46,8 istmus %6,4 olarak tespit edilmiştir. Literatürden Dr. Tekkaya Uçar'ın 2022 yılı çalışmasında⁷³ tümörlerin tiroid bezindeki lokalizasyonu sırası ile DTK ve insidental grupta %50,4-44,8 'ünde tümör sağ lobda lokalize iken %42,3-46,8 'inde sol lob, %4,9-8,4'ünde istmusta lokalizedydi.

Çalışmamızda insidental papiller karsinom grubunda nodül tipi değerlendirilmesinde solid ve solid/kistik tipi her iki grupta çoğunlukta olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık malign grupta kistik nodül yapısı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Burada kistik nodül olarak belirtilen nodüller solid komponenti %25 in altında olan nodüllerdir. Literatürde tiroid nodüllerinin USG sonuçlarını karşılaştıran Dr. Gezer ve Ark. 2021 ile ve Dr. Yıldırım ve Ark. 2011 yılı çalışmalarında^{79 80} ise malign veya benign tanısı alan hastalarda nodül tipi açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda nodül A-P ve transvers çap değerleri insidental papiller karsinom grubunda, kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşüktür. Literatürde Dr. Nasıroğlu İmga ve Ark.'nın 2018 yılı PTK ve PMTK hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada⁷⁸ nodül A-P çapı ortalaması 14,7 mm iken bizim çalışmamızda insidental grupta A-P çap ortalaması 17,7 mm olarak tespit edilmiştir. Literatürde biyopsi sonuçlarından retrospektif çalışma olan Dr. Daniş'in 2012 yılı PTK ve benign karşılaştırması çalışmasında⁷⁵ nodül boyutları açısından PTK grubunun nodül boyut ortalaması benign gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Literatürde Dr. Kayan'ın Tiroid nodüllerini USG ile malignite ilişkisi 2016 yılı tez çalışmasında ise⁸¹ benign ve malign gruplarda nodül boyutları açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmayıp sırası ile ortalama boyut 13.1/14,8 mm olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda insidental papiller karsinom grubunda EU-TIRADS skoru 3 olanların oranı kontrol grubuna göre, kontrol grubunda EU-TIRADS skoru 4 olanların oranı insidental papiller karsinom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve önemli düzeyde yüksektir. Literatürde DR. Gezer ve Ark.'nın Tiroid nodülleri USG özelliklerini karşılaştıran 2021 yılı bir çalışmada⁷⁹ PTK, PTMK ve benign grupta EU-TIRADS skorları açısından anlamlı istatistiksel bir fark tespit edilememiş olup vakalarda EU-TIRADS 4 skoru daha çok tespit edilmiştir. Literatürde Dr. Hekimsoy'un ACR-TIRADS ve EU-TIRADS skorunun malignite oranlarını değerlendiren 2021 yılı çalışmasında⁸² EU-TIRADS skoru 3 olan grubun 4 olan gruptan malignite yüzdesi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmada en yüksek

malignite yüzdesi EU-TIRADS skoru 5 grubunda görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise en yüksek malignite yüzdesi EU-TIRADS 3 grubunda gözlenmiştir.

Çalışmamızda tiroid bezi boyutları açısından bakıldığında, kontrol grubunda tiroid bezi boyutlarının artmış olanların oranı insidental papiller karsinom grubuna göre önemli düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatürde tiroid bez boyutları ile tiroid nodülleri malignite riskini değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda tiroid parankimi heterojenite/homojenite açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamış olup, literatürde bu parametrelerle ilgili bir değerlendirme bulunamamıştır.

Çalışmamızda malign grupta izo-hipoekoik ekojenite benign gruba göre, izo-hiperekoik ekojenite ise benign grupta malign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde Dr. Özdemir' in MNG tanılı hastalarda yapılan 2018 yılı çalışmasında⁸³ USG değerlendirmede hipoeoik nodül içeriğinin benign grupta, izo-hipoekoik nodül içeriğinin malign grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Literatürde Fırat Tıp dergisinde yayınlanan Dr. Yüksekaya ve ark.'nın 2011 yılı tiroid nodüllerinin USG ve patoloji özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada⁸⁴ malign grupta hipoeoik ekojenite yüksek oranda saptanırken, benign grupta izo-hiperekoik ekojenite daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Çalışmamızda nodül kalsifikasyon tipine göre insidental ve benign gruplarda istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde Dr. Yel'in 2022 yılı Tiroid nodülü USG sonuçları karşılaştırmasında⁷⁴ nodül kalsifikasyonu değerlendirmesinde mikrokalsifikasyon olanlarda benign yüzdesi, makrokalsifikasyon olanlardan düşük iken malign yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde Dr. Kayan'ın Tiroid nodülleri malignite ilişkisi 2016 yılı tez çalışmasında ise ⁸¹ mikrokalsifikasyon için malign grupta istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmiş olup, makro kalsifikasyon için benign ve malign grupta istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda nodül kanlanması ile ilgili insidental grup ile benign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde Dr. Yıldırım'ın nodül doppler incelemesi ile ilgili 2011 yılı çalışmasında⁸⁰ periferik/santral kanlanmanın malign grupta daha fazla görüldüğü, periferik kanlanmanın ise benign grupta daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Literatürde Dr. Yel'in 2022 yılı Tiroid nodülü USG sonuçları karşılaştırması çalışmasında⁷⁴ kanlanma tipinde benign ve malign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda da tiroid bezindeki nodül sayısı ile malignite açısından istatistiksel bir fark tespit edilememiştir. Literatürde Fırat Tıp dergisinde yayınlanan Dr. Yüksekaya ve ark.'nın 2011 yılı tiroid nodüllerinin USG ve patoloji özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada⁸⁴ tek veya MNG'lerde malignite oranları açısından istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda servikal LAP saptanma oranı %6,4 iken, literatürde Dr. Tekkaya Uçar'ın 2022 yılı çalışmasında⁷³ DTK tanılı hastaların preoperatif USG'de atipik servikal LAP saptanma oranı %21,8'dir. Literatürde Dr. Nasıroğlu İmga ve Ark.'nın 2018 yılı PTK ve PMTK hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada⁷⁸ ise LAP %22 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda servikal LAP varlığı insidental grupta daha fazla görülse de benign grup arasında istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda nodül içeriği heterojenite/homojenite değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde Dr. Nasıroğlu İmge ve Ark.'nın 2018 yılı ve Dr. Yüksekaya ve ark. 2011 yılı çalışmalarında^{76 84} nodül içeriği açısından benign veya malign grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Çalışmamızda da nodül halo varlığı ve yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı bir veri elde edilememiştir. Literatürde Dr. Yüksekaya ve ark.'nın 2011 yılı çalışmasında⁸⁴ nodül halo varlığı ile benign ve malign grup arasında istatistiksel bir fark tespit edilememiştir. Ayrıca nodüllerde halo varlığı yaklaşık %20 oranında tespit edilmektedir.

8. KISITLILIK

Çalışmamızda USG ve laboratuvar değerlendirmelerinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. USG değerlendirmede farklı operatörlerin değerlendirdiği raporlara göre sınıflandırmalar yapılmış olup, bu değerlendirmelerde her parametre var veya yok olarak belirtilmemiştir. Ayrıca bazı parametrelerde değerlendirmeler de operatör bakış farklılıkları olabilmektedir.

Laboratuvar sonuçları değerlendirmelerinde ise normal değer aralıkları hastane laboratuvarına göre değişebilmektedir. Ayrıca hastanın o anki hastalık durumu, kullanılan tiroid hastalık dışı ilaçları veya enfeksiyonları bu sonuçları etkileyebilmektedir.

9. SONUÇ

Tiroid hastalıkları polikliniklerimizde sık karşılaşılan hastalıklardandır ve bunlarda sıklıkla tiroid nodülleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde daha çok kişide nodül tespit edilmekte ve tiroid hastalıklarının tanı sayısı artmaktadır. Papiller mikrokarsinomların klinik seyri çok iyi olabilmesine rağmen, nadiren uzak metastazlarla çıkabilmektedir. Papiller karsinomlar yavaş seyirlerinden dolayı uzun yıllar semptomsuz kalabilmektedirler. Kanser ve kanser şüphesi dışı tanılarla ameliyat edilen hastalarda da %3 - 16 arasında insidental kanser saptanmaktadır, Çalışmamızda tiroid nodüllerin malignite harici nedenlerle yapılan tiroidektomi operasyonlarının patoloji değerlendirmesinde tanı alan insidental papiller karsinom vakalarının USG ve tiroid fonksiyon testleri ışığında operasyon öncesi dönemde tespit edilebilmesi, malignite şüphesi, tedavi gerekliliği açılarından değerlendirme amaçlanmıştır.

Çalışmamızda T3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ancak literatürde çalışmaya göre farklı parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir. Burada laboratuvar şartları, kan alım saati, kişinin diğer hastalık durumları, kişinin aldığı tiroid dışı ilaçlar, yaş gibi nedenler etkili olabileceği o nedenle anlamlı bir değerlendirme yapılamayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda nodül tipi değerlendirmesinde insidental grupta kistik nodül tipi anlamlı bir fark göstermiş olmasına rağmen literatürde bu doğrultuda bir veri bulunamamıştır. EU-TIRADS skorlama sisteminde saf kistik nodüller benign kriterler olarak değerlendirilmiş olup çalışmamızda ki kistik olarak belirtilen nodüllerin solid komponentleri %25 in altında olan nodüller olup biyopsiler bu solid bölgelerden alınmıştır.

Nodül boyutu açısından yapılan değerlendirmede insidental grupta nodül çap ortalaması daha düşük bulunmuş olup literatürdeki karşılaştırma çalışmalarında da insidental grup nodüllerin çapları karşılaştırılan gruba göre daha düşük gözlenmiştir. Ancak burada ortalama değerler arasında farklılar mevcuttur. Bu konuda bir kesme değeri belirlemenin doğru olmayacağı düşünülmüştür.

Nodül A-P çap/Transvers çap oranı insidental karsinom grubunda daha düşük olup bu EU-TIRADS skorlama sisteminde yüksek risk özelliklerinden olan oval olmayan şekil kriteri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda EU-TIRADS skoru 3 olan grup insidental karsinom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı gelmiştir. EU-TIRADS skorlama sisteminde skor arttıkça malignite yüzdesi artmaktadır. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubunda EU-TIRADS skoru 4 olanlar daha fazla oranda gözlenmiş olup, EU-TIRADS skoru 5 olanlar her iki grupta eşit olarak gözlenmiştir. Çalışmamızın EU-TIRADS skorlama sistemi ile olan uyumsuzluğu USG değerlendirme hataları veya rapor verilerindeki eksikliklerden kaynaklı olabileceği özellikle EU-TIRADS 5 skoru için sık bir neden olan mikrokalsifikasyonun değerlendirmesinde hatalar olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda insidental karsinom grubunda tiroid bez boyutları artışı veya normal kalması açısından fark görülmemiş ancak kontrol grubunda tiroid bezi boyutları artışı sık görülmüştür. Bunun nedeni olarak özellikle MNG vakalarının sık bir operasyon nedeni olarak ortaya çıkması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda nodül ekojenitesi değerlendirmesinde insidental papiller karsinom grubunda izo-hipoekojen görüntü anlamlı olarak farklı çıkmış olup, literatürde nodül ekojenitesi bizim çalışmamızda olduğu gibi hiper, hipo, izo-hipo, izo-hiper olarak değerlendiren çalışma çok sınırlı olarak görülmüş, bir çalışmada izo-hipoekojenitenin karsinom grubunda yüksek olduğu gözlenmiştir. EU-TIRADS skor sisteminde izoekoik/hiperekoik (3) hipoekoik (4) ve belirgin hipoekoik (5) olarak değerlendirilmiş olup, nodüllerin bizim çalışmamızda olduğu gibi değerlendirmesinin risk belirlemede daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

10. ÖNERİLER

Tiroid nodüllerini tespit etmede kullandığımız USG görüntülemenin tanı açısından daha faydalı olabilmesi için tüm dünyada belirlenen bir değerlendirme kriterleri algoritma olmasının ve bu kriterlerin olsun veya olmasının raporda belirtilmesinin nodül riski belirleme açısından daha güvenli olacağı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda genel olarak insidental papiller tiroid karsinomunun köken aldığı nodül ile benign nodül arasında T3 değeri, nodül çapları, nodül ekojenitesi, EU- TIRADS skoru, tiroid bez boyutu artışı ,malignite belirteci arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Ancak bu iki grup hastaların sağ kalımları arasında bir fark olmadığından ve literatüre bakıldığında otopsi serilerinde %33'e varan oranlarda görülmesi nedeni ile over diagnoz ve overtreatmente neden olduğundan bu hastalıkların tedavisinde konservatif yaklaşılması düşünülmektedir.

11. KAYNAKÇA

1. Cooper, D. S. *et al.* Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **19**, 1167–1214 (2009).
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *TİROİD Hastalıkları Tani Ve Tedavi Kılavuzu 2023*. vol. 2023 (2023).
3. Fisher, S. B. & Perrier, N. D. The incidental thyroid nodule. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 97–105 (2018).
4. Wong, R., Farrell, S. G. & Grossmann, M. Thyroid nodules: Diagnosis and management. *Med. J. Aust.* **209**, 92–98 (2018).
5. Cappola, A. R. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **322**, 1961–1962 (2019).
6. Surks MI, Hollowell JG. ABD nüfusunda serum tirotropin ve antitiroid antikörlerinin yaşa özgü dağılımı: subklinik hipotiroidizmin yaygınlığı için çıkarımlar. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575. - Google'da Ara.
https://www.google.com/search?q=Surks+MI%2C+Hollowell+JG.+ABD+nüfusunda+serum+tirotropin+ve+antitiroid+antikörlerinin+yaşa+özü+dağılımı%3A+subklinik+hipotiroidizmin+yaygınlığı+için+çıkartımlar.+J+Clin+Endocrinol+Metab+2007%3B+92%3A4575.&oq=Surks+MI%2C+Hollowell+JG.+ABD+nüfusunda+serum+tirotropin+ve+antitiroid+antikörlerinin+yaşa+özü+dağılımı%3A+subklinik+hipotiroidizmin+yaygınlığı+için+çıkartımlar.+J+Clin+Endocrinol+Metab+2007%3B+92%3A4575.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBCjU3ODA5MGowajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
7. Moreno, J. C. *et al.* Inactivating Mutations in the Gene for Thyroid Oxidase 2 (THOX2) and Congenital Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* **347**, 95–102 (2002).
8. Cibas, E. S. & Ali, S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* **132**, 658–665 (2009).
9. NASIROĞLU İMGA, N., Ataş, H., Berker, D. & Dağlar, G. Papiller tiroid karsinomu ve mikrokarsinomu olan hastalarda klinik, laboratuvar ve tümör özelliklerinin karşılaştırılması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Turkish J. Clin. Lab.* **9**, 118–125 (2018).
10. 2018, T. K. İ. Kanser_Rapor_2018. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2018* 26–27 (2022).
11. McCarthy, R. P., Wang, M., Jones, T. D., Strate, R. W. & Cheng, L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **12**, 2414–2418 (2006).
12. Liu, J. *et al.* Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* **107**, 1255–1264 (2006).
13. Zidan, J. *et al.* Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* **97**, 1181–1185 (2003).
14. Liu, Z. *et al.* A comparison of the clinicopathological features and prognoses of the

classical and the tall cell variant of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* **8**, 6222–6232 (2017).

15. Quiros, R. M., Ding, H. G., Gattuso, P., Prinz, R. A. & Xu, X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer* **103**, 2261–2268 (2005).
16. Chen, P., Yao, Y., Tan, H. & Li, J. Systemic treatments for radioiodine-refractory thyroid cancers. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **15**, 1346476 (2024).
17. Perrier, N. D., Brierley, J. D. & Tuttle, R. M. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 55–63 (2018).
18. Philippine CPG on Differentiated Thyroid Cancer Working Group. An Executive Summary of The Philippine Interim Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Well Differentiated Thyroid Cancer 2021. *Acta Med. Philipp.* **58**, 5–30 (2024).
19. Kim, S. J., Myong, J. P., Suh, H., Lee, K. E. & Youn, Y. K. Optimal cutoff age for predicting mortality associated with differentiated thyroid cancer. *PLoS One* **10**, (2015).
20. Ito, Y., Miyauchi, A., Kobayashi, K. & Miya, A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. *Endocr. J.* **61**, 205–213 (2014).
21. Pellegriti, G. *et al.* Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 3713–3720 (2004).
22. Ito, Y. *et al.* Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr. J.* **59**, 119–125 (2012).
23. Wu, X.-Y. *et al.* Analysis of the clinical factors affecting excellent response of Iodine-131 treatment for pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer. *Heliyon* **9**, e20853 (2023).
24. Lopez-Penabad, L. *et al.* Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* **97**, 1186–1194 (2003).
25. Robbins, R. J. *et al.* Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 498–505 (2006).
26. Ganly, I. *et al.* Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid* **24**, 662–670 (2014).
27. Xing, M. *et al.* BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 6373–6379 (2005).
28. Lee, J. H., Lee, E. S. & Kim, Y. S. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* **110**, 38–46 (2007).
29. Kim, T. H. *et al.* The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*

118, 1764–1773 (2012).

30. Elisei, R. *et al.* The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4390–4398 (2012).
31. Melo, M. *et al.* TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, (2014).
32. Liu, X. *et al.* Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr. Relat. Cancer* **20**, 603–610 (2013).
33. Landa, I. *et al.* Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, (2013).
34. Liu, X. *et al.* TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, (2014).
35. Xing, M. M. *et al.* Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* **309**, 1493–1501 (2013).
36. Xing, M. M. *et al.* Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* **309**, 1493–1501 (2013).
37. Can, N. *et al.* The Impact of Total Tumor Diameter on Lymph Node Metastasis and Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Carcinomas. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **14**, (2024).
38. Leboulleux, S. *et al.* Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 5723–5729 (2005).
39. Stack, B. C. *et al.* American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **22**, 501–508 (2012).
40. Stack, B. C. *et al.* American thyroid association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **22**, 501–508 (2012).
41. Lee, J., Song, Y. & Soh, E. Y. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J. Korean Med. Sci.* **29**, 48–52 (2014).
42. Hahn, S. Y., Han, B. K., Ko, E. Y., Shin, J. H. & Ko, E. S. Ultrasound findings of papillary thyroid carcinoma originating in the isthmus: Comparison with lobe-originating papillary thyroid carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* **203**, 637–642 (2014).
43. Solbiati, L., Osti, V., Cova, L. & Tonolini, M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur. Radiol.* **11**, 2411–2424 (2001).
44. Napolitano, G. *et al.* How the preoperative ultrasound examination and BFI of the cervical lymph nodes modify the therapeutic treatment in patients with papillary thyroid cancer. *BMC Surg.* **13**, (2013).

45. Yoo, R. E. *et al.* Ultrasonographic indeterminate lymph nodes in preoperative thyroid cancer patients: Malignancy risk and ultrasonographic findings predictive of malignancy. *Korean J. Radiol.* **21**, 598–604 (2020).
46. Qiu, P., Guo, Q., Pan, K. & Lin, J. Development of a nomogram for prediction of central lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* **24**, (2024).
47. Chen, A. Y. *et al.* American thyroid association statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid* **24**, 181–189 (2014).
48. Freudenberg, L. S., Bockisch, A. & Jentzen, W. 124I Positron emission tomographic dosimetry and positron emission tomography/computed tomography imaging in differentiated thyroid cancer. *Thyroid Cancer (Second Ed.* 127–138 (2005) doi:10.1007/3-540-27845-1_7.
49. Wu, X. *et al.* Predictive Value of FNA-Tg and TgAb in Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Technol. Cancer Res. Treat.* **21**, (2022).
50. Tufano, R. P. *et al.* Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: A critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* **25**, 15–27 (2015).
51. Rago, T., Chiovato, L., Grasso, L., Pinchera, A. & Vitti, P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J. Endocrinol. Invest.* **24**, 763–769 (2001).
52. Ahn, H. S. *et al.* Diagnostic accuracy of real-time sonography in differentiating diffuse thyroid disease from normal thyroid parenchyma: A multicenter study. *Am. J. Roentgenol.* **211**, 649–654 (2018).
53. Gweon, H. M., Son, E. J., Youk, J. H., Kim, J. A. & Park, C. S. Preoperative assessment of extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma comparison of 2- and 3-dimensional sonography. *J. Ultrasound Med.* **33**, 819–825 (2014).
54. Brancato, D. *et al.* Neck lymph nodes in chronic autoimmune thyroiditis: The sonographic pattern. *Thyroid* **23**, 173–177 (2013).
55. Lorenz, K., Raffaelli, M., Barczyński, M., Lorente-Poch, L. & Sancho, J. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis—European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbeck's Arch. Surg.* **405**, 401–425 (2020).
56. Recently Updated Guidelines. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.
57. Ganly, I. *et al.* Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid* **24**, 662–670 (2014).
58. Park, K. S. TSH Suppression after Differentiated Thyroid Cancer Surgery and Osteoporosis. *Korean J. Endocr. Surg.* **16**, 1 (2016).
59. Bartalena, L., Bogazzi, F. & Martino, E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf.* **15**, 53–63 (1996).
60. Pajamäki, N. *et al.* Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **88**, 303–310 (2018).

61. Sinha, S. H., Zietlow, K. & Papaleontiou, M. Thyroid Function and Cognitive Decline: A Narrative Review. *Endocr. Pract.* (2024)
doi:10.1016/J.EPRAC.2024.07.013/ASSET/751CD22B-A7B4-491B-8ED1-9F6A48F19F5F/MAIN.ASSETS/GR1_LRG.JPG.
62. Daba, S. A., Teklewold, B., Suga, Y., Biratu, T. D. & Hassen, I. K. Post-Thyroidectomy Complications at St Paul's Hospital Millennium Medical College, Ethiopia: Associated Factors and Outcomes. *Open Access Surg.* **Volume 16**, 77–86 (2023).
63. Shaha MD, A. R. Surgery for Benign Thyroid Disease Causing Tracheoesophageal Compression. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **23**, 391–401 (1990).
64. Bothra, S. & Mayilvaganan, S. Yonsei Experience of 5000 Gasless Transaxillary Robotic Thyroidectomies. *World J. Surg.* **42**, 2280 (2018).
65. Schröder, S. *et al.* Morphological demonstration and quantification of TSH binding sites in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues - An autoradiographic study using ¹²⁵I-labelled thyrotropin. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* **409**, 555–570 (1986).
66. Goretzki, P. E., Frilling, A., Simon, D. & Roehrer, H. D. Growth regulation of normal thyroids and thyroid tumors in man. *Recent Results Cancer Res.* **118**, 48–63 (1990).
67. Al Dawish, M. A., Robert, A. A., Thabet, M. A. & Braham, R. Thyroid nodule management: Thyroid-stimulating hormone, ultrasound, and cytological classification system for predicting malignancy. *Cancer Inform.* **17**, (2018).
68. Maciej Serda *et al.* Tiroid lobektomi sonrası tiroid hormon replasmanı gereksimini etkileyen faktörler. *Univ. slqski* **7**, 343–354 (2013).
69. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, ve diğerleri. Yaygın nonmedüller tiroid kanseri vakalarının birinci derece akrabalarında nonmedüller tiroid kanseri için artmış risk: hastane tabanlı bir çalışma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5307. - Google'da Ara.
<https://www.google.com/search?q=Pal+T%2C+Vogl+FD%2C+Chappuis+PO%2C+ve+diğerleri.+Yaygın+nonmedüller+tiroid+kanseri+vakalarının+birinci+derece+akrabalarında+nonmedüller+tiroid+kanseri+için+artmış+risk%3A+hastane+tabanlı+bir+çalışma.+J+Clin+Endocrinol+Metab+2001%3B+86%3A5307.&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
70. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW ve diğerleri. Papiller tiroid karsinomunun uzun hücreli varyantının prognostik çıkarımları. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:22. - Google'da Ara.
<https://www.google.com/search?q=Johnson+TL%2C+Lloyd+RV%2C+Thompson+N+W+ve+diğerleri.+Papiller+tiroid+karsinomunun+uzun+hücreli+varyantının+prognostik+çıkartımları.+Am+J+Surg+Pathol+1988%3B+12%3A22.&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
71. Ghossein R, Livolsi VA. Papiller tiroid karsinomu uzun hücreli varyantı. *Tiroid* 2008; 18:1179. - Google'da Ara.
<https://www.google.com/search?q=Ghossein+R%2C+Livolsi+VA.+Papiller+tiroid+karsinomu+uzun+hücreli+varyantı.+Tiroid+2008%3B+18%3A1179.&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
72. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, ve diğerleri. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tiroid

- Kanseri Görülme Sıklığındaki Eğilimlerdeki Değişiklikler, 1992-2016. JAMA 2019; 322:2440. - Google'da Ara.
<https://www.google.com/search?q=Powers+AE%2C+Marcadis+AR%2C+Lee+M%2C+ve+diğerleri.+Amerika+Birleşik+Devletleri%27nde+Tiroid+Kanseri+Görülme+Sıklığındaki+Eğilimlerdeki+Değişiklikler%2C+1992-2016.+JAMA+2019%3B+322%3A2440.&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
73. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE DEMOGRAFİK VERİLERİN, LABORATUVAR TESTLERİNİN, ULTRASONOGRAFİK BULGULARIN VE TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ - Dr. İdil TEKKAYA UÇAR 2022.
<https://www.google.com/search?q=DİFERANSİYE+TİROİD+KANSERLERİNDE+DEMOGRAFİK+VERİLERİN%2C+LABORATUVAR+TESTLERİNİN%2C+ULTRASONOGRAFİK+BULGULARIN+VE+TİROİD+İNCE+İĞNE+ASPIRASYON+BİYOPSİLERİNİN+SONUÇLARININ+DEĞERLENDİRİLMESİ&oq=DİFERANSİYE+TİROİD+KANSERLERİNDE>.
74. TİROİD NODÜLÜ SİTOLOJİ SONUÇLARININ TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE NODÜLÜN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE OLAN İLİŞKİSİ - Dr.Şuayip YEL 2022.
<https://www.google.com/search?q=TİROİD+NODÜLÜ+SİTOLOJİ+SONUÇLARINI+N+TİROİD+FONKSİYON+TESTLERİ+VE+NODÜLÜN+ULTRASONOGRAFİ+BULGULARI+İLE+OLAN+İLİŞKİSİ&oq=TİROİD+NODÜLÜ+SİTOLOJİ+SONUÇLARININ+TİROİD+FONKSİYON+TESTLERİ+VE+NODÜLÜN+ULTRASONOGRAFİ+BULGULARI+İLE+OL>.
75. Daniş, N. OCAK 2004-TEMMUZ 2010 YILLARI ARASINDA YAPILMIŞ TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİ SONUÇLARININ İNCELENMESİ (HASHİMOTO TİROİDİTİ PAPİLLER TİROİD KANSERİ İLİŞKİSİ). (2012).
76. Nodular, D. of C. R. F. for D. T. C. in P. with, Goiter & Cancer, C. R. F. in T.-D. L. C. ve ark. No Title. (2024).
77. CAPOGLU, R. *et al.* TİROİD Nodülü Tanısında İnce İğne Aspirasy Biyopsisi Tekrari Gerekli Midir ? *Sak. Med. J.* (2022) doi:10.31832/smj.1183637.
78. Papiller tiroid karsinomu ve mikrokarsinomu olan hastalarda klinik, laboratuvar ve tümör özelliklerinin karşılaştırılması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi - Dr. Narin Nasıroğlu İmga ve ark.
<https://www.google.com/search?q=Papiller+tiroid+karsinomu+ve+mikrokarsinomu+olan+hastalarda+klinik%2C+laboratuvar+ve+tümör+özelliklerinin+karşılaştırılması+ve+risk+faktörlerinin+değerlendirilmesi&oq=Papiller+tiroid+karsinomu+ve+mikrokarsinomu+olan+hastala>.
79. GEZER, D. & ECİN, S. TİROİD Nodüllerinin Ultrasonografi, İnce İğne Aspirasyon Ve Patolojik Olarak Karşılaştırması. *Balıkesir Med. J.* **5**, 140–143 (2021).
80. Yıldırım, A. Benign Ve Malign Tiroid Nodüllerinin Ayırımında Renkli Doppler Ultrasonografinin Rolü. **19**, 140–144 (2011).
81. Bulgularinin Malignite İle İlişkisi, U. T.C DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÇ HASTALIKLARI ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜ DALI TİROİD NODÜLLÜ HASTALARDA Dr.Temel KAYAN.

82. Hekimsoy, İ. *et al.* Diagnostic performance rates of the ACR-tirads and EU-tirads based on histopathological evidence. *Diagnostic Interv. Radiol.* **27**, 511–518 (2021).
83. Özdemir, D. *et al.* Thyroid Cancer Incidence in Patients with Toxic Nodular and Multinodular Goiter. *Ankara Med. J.* **18**, (2018).
84. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. <https://tip.fusabil.org/text.php3?id=798>.

