



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE BOYUN
ULTRASONOGRAFİDE TESPİT EDİLEN KALIN
KORTEKSLİ LENF NODLARININ ÖNEMİ**

Dr. İsmail BODRUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2022



**T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE BOYUN
ULTRASONOGRAFİDE TESPİT EDİLEN KALIN
KORTEKSLİ LENF NODLARININ ÖNEMİ**

Dr. İsmail BODRUM

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgisini, iyi niyeti ile desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve kıymetli tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK' e,

İç Hastalıkları Kliniği'nin idari ve eğitim sorumlusu, asistanlık eğitimim süresince desteğini her daim hissettiğim, yol gösteren, motive eden, etik ilkeleri, hekimlik disiplini vurgulayan ve klinik bakış açısı kazandıran değerli hocam Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL' a,

Asistanlık eğitimime katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarıma ve birlikte çalıştığım değerli dahiliye uzman doktor meslektaşlarıma,

Tez sürecimde mesleki ve akademik tecrübesi ile katkı sağlayan Nükleer Tıp Kliniğinden Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş' a ve Uzm. Dr. Hümeysra Genç'er' e,

Tezimin istatistiksel analizlerinde yardımlarını esirgemeyen, özveri ile çalışan asistan hekim arkadaşlarım Dr. Hatice Kübra Zenger İlik ve Dr. Merve Elmağaç' a,

İç Hastalıkları Kliniğinde, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personellere,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, her türlü fedakarlığı yapan, sonsuz sabır gösteren ve büyük emeği olan anneme ve babama, varlıklarıyla beni mutlu eden kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail BODRUM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	3
2.3. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
2.4. TİROİD KANSERLERİ.....	6
2.4.1. Tiroid Kanserlerinde Epidemiyoloji	6
2.4.2. Tiroid Kanseri Tipleri	7
2.4.2.1. Papiller Tiroid Kanseri	8
2.4.2.2. Folliküler Tiroid Kanseri.....	10
2.4.2.3. Hurtle Hücreli Karsinom.....	11
2.4.2.4. Az Diferansiye Tiroid Karsinomları	11
2.4.3. Tiroid Kanserlerinde Risk Faktörleri	12
2.4.4. Tiroid Kanserlerinde Tanı.....	13
2.4.5. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi	20
2.4.6. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Etik Kurul İzni.....	25

3.2. Hasta Seçimi ve Gruplandırılması.....	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	51



KISALTMALAR

ADTK	: Az Diferansiye Tiroid Karsinomları
AGES	: Age, Grade, Extent, Size
AJJC	: American Joint Comitte on Cancer
AMES	: Age, Metastasis, Extent, Size
Anti-Tg	: Anti Tiroglobulin
ATA	: American Thyroid Association
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
ECG	: European Consensus Group
EORTC	: European Organization for Research on Treatment of Cancer
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
FTK	: Foliküler Tiroid Kanseri
HHK	: Hurthle Hücreli Karsinom
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
LN	: Lenf Nodu
LT4	: Levotiroksin
MACIS	: Metastazis, Age, Completeness of surgery, Invasion of cancer, Size
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	: Medullar Tiroid Kanseri
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PMK	: Papiller Mikrokarsinom
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RAİ	: Radyoaktif İyot
RT	: Radyoterapi

SLND	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
TK	: Tiroid Kanseri
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTx	: Total Tiroidektomi
TVS	: Total Vücut Sintigrafisi
TVT	: Total Vücut Tarama
USG	: Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Benign ve Malign Lenf Nodlarının USG Özelliği	14
Tablo 2.2.	Tiroid Bethesda Raporlama Sistemine Göre Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri	16
Tablo 2.3.	AJCC'ye Göre Tiroid Kanserinin TNM Evrelemesi.....	18
Tablo 2.4.	AJCC'ye Göre Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Evrelemesi.....	18
Tablo 2.5.	ATA 2015 Risk Sınıflama Sistemi	19
Tablo 4.1.	Hastaların Tiroid Kanser Tanı ve Özelliklerinin Dağılımları.....	27
Tablo 4.2.	USG'deki Kalın Korteksli LN'nın Servikal Seviyelere Dağılımı.....	28
Tablo 4.3.	Boyun Seviyelerine Göre Lenf Nodlarının Ultrasonografik Özellikleri	28
Tablo 4.4.	Kalın Korteksli Lenf Nodlarından Yapılan İİAB Sonuçlarının Boyundaki Seviyelere Göre Dağılımı	29
Tablo 4.5.	Hastaların Lenf Nodu İİAB Durumları ve Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	30
Tablo 4.6.	USG'deki Lenf Nodu Yapısına Göre İİAB Durumu ve Patoloji Sonuçları.....	30
Tablo 4.7.	İİAB Patoloji Sonuçlarının Lenf Nodunun Özelliği ile İlişkisi.....	31
Tablo 4.8.	Hastaların Risk Durumuna Göre RAI Tedavi İlişkisi	31
Tablo 4.9.	Hastaların Risk Gruplarına Göre Aldıkları RAI Tedavi Dozları.....	32
Tablo 4.10.	RAI Ablasyon Dönemine Göre Lenf Nodlarının Dağılımı	32
Tablo 4.11.	RAI Tedavi Dönemlerine Göre Tespit Edilen Kalın Korteksli Lenf Nodlarının İİAB Durumu ve Patoloji Sonuçları.....	33
Tablo 4.12.	Hastaların RAI Tedavi Durumu ile TSH, Tg, Anti- Tg Değerlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.13.	Hastaların Cinsiyetleri ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerlerinin ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.14.	Hastaların Bölgesel Metastaz Durumu ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerleri ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.15.	Hastaların Uzak Metastaz Durumu ile Laboratuvar Değerleri ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması.....	36

Tablo 4.16.	Hastaların Tedavi Durumu ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerleri ve Tedavi Alanların RAI Dozlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 4.17.	Hastaların Kansere Tanıları ile Laboratuvar Değerlerinin ve RAI tedavi Dozlarının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.18.	Boyun USG'de Tespit Edilen Lenf Nodlarının Özelliği ile Laboratuvar Değerleri ve RAI Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması ..	38
Tablo 4.19.	Hastaların RAI Tedavisi Alma Durumu ile Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması	40
Tablo 4.20.	Lenf Nodlarının İİAB Sonuçları ile Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	41



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı.....	4
Şekil 2.2.	Boyunda Cerrahi Lenf Nodu Kompartmanları	5



ÖZET

Amaç: Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içerisinde en sık görülenlerdir. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu diferansiye tiroid kanserleri oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin çoğunda papiller tiroid kanseri oluşturmaktadır. En sık lenf nodlarına metastaz yaparlar ve prognozu en iyi olanlardır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kalın korteksli lenf nodlarının erken metastazda önemi, uzak metastazı öngörme gücü araştırılması planlanmıştır.

Metod: Araştırmamız Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran diferansiye tiroid kanser tanısı olan hastaların geriye dönük boyun ultrasonografi bulgularının ve tiroid değerlerinin incelenmesiyle elde edilen verilerden oluşmaktadır. Geriye dönük araştırmada Radyoloji ve Nükleer Tıp bölümü sorumlu hekimlerinin onayı alınmıştır. Olguların histopatolojik tanıları, görüntüleme raporları, tedavi ve takip bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) elektronik arşiv taraması yapılarak ve Nükleer Tıp Kliniğindeki hasta dosyaları incelenerek elde edildi. Olgular patolojik tanılarına göre; papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK), papiller mikrokarsinom (PMK) ve iyi diferansiye tiroid kanserinin diğer alt tipleri şeklinde gruplandırıldı. Olguların risk sınıflaması Amerikan Tiroid Birliği'nin (American Thyroid Association – ATA) kılavuzuna göre yapıldı. Çalışmada diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde yapılan boyun ultrasonografisinde tespit edilen kalın korteksli lenf nodlarının özelliklerine göre yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin patoloji sonuçları karşılaştırıldı, diğer parametreler ve tanımlar arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %80'i kadın cinsiyet, %49.9'unun papiller tiroid kanseri, %24.24'ünün papiller mikrokarsinom olduğu saptanmıştır. Olguların %47.3'ünün bölgesel lenf nodu metastazının olduğu, %14.39'unun uzak metastazının olduğu tespit edilmiştir. Olguların %86.36'sının radyoaktif iyot tedavisi aldığı, %47.35'inin orta ve yüksek riskte olduğu saptanmıştır. RAI tedavisi sonrasında laboratuvar değerlerinde TSH, Tg ve Anti-Tg anlamlı olarak düşmüştür. Bölgesel metastazı olan olguların RAI esnasındaki Tg değeri, RAI sonrasında Tg değerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Uzak bölge metastazı olanların RAI tedavi sonrası ortalama Tg değeri, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Erkek hastaların RAI

tedavi sonrası ortalama Tg değeri kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Uzak metastaza sahip olanların ortalama RAI doz değeri uzak metastaza sahip olmayanlardan daha yüksek olduğu izlenmiştir. Boyun USG'deki lenf nodunun karakteristik özelliği şüpheli olup İİAB yapılanlarda %31.31 malign sitoloji; malign özellikler içeren lenf nodlarından yapılan İİAB'lerin sonuçlarında %84 oranında malign sitoloji tespit edilmiştir. RAI tedavi öncesi tespit edilen şüpheli lenf nodlarına yapılan biyopsilerde %41.94 malign, RAI tedavi sonrası şüpheli olarak değerlendirilip biyopsi yapılanlarda %40 malign sitoloji tespit edilmiştir. Hastaların İİAB patoloji sonucu ile tanı tipleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır (p=0,003). Papiller tiroid kanser tanılı hastalarda tespit edilen kalın korteksli lenf nodlarından yapılan biyopsi sonucunun malign sitoloji oranı diğer diferansiye tiroid kanser tiplerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Diferansiye tiroid kanser tanısı olan hastaların takiplerinde servikal bölgede tespit edilen kalın korteksli lenf nodların şüpheli ultrasonografik özellikleri olanlardan yapılan İİAB patoloji sonucunun %31,31 malign sitoloji olarak saptandı. Özellikle metastazı olan kişilerin Tg yksekligi önemli bir göstergedir. Tg yksekligi ile kalın korteksli lenf nodunun birlikteliği İİAB açısından uyarıcı olmalıdır. Metastaz ve nüksün erken dönemde tespit edilmesi prognoza olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Ancak servikal bölgedeki kalın korteksli lenf nodlarının DTK'nin prognozuna olan katkıları için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelime: Diferansiye tiroid kanseri, Kalın korteksli lenf nodu, Metastaz, İnce iğne aspirasyon biyopsisi

ABSTRACT

Aim: Thyroid cancers are the most common endocrine malignancies. The majority of thyroid cancers are differentiated thyroid cancers. Papillary thyroid cancer constitutes most of the differentiated thyroid cancers. They most commonly metastasize to lymph nodes and have the best prognosis. It is planned to investigate the importance of lymph nodes with thick cortex in lymph nodes in early metastasis and their predictive power of distant metastasis.

Method: Our research was carried out by retrospective examination of the patients diagnosed with differentiated thyroid cancer, who applied to Kayseri City Training and Research Hospital, using retrospective ultrasonography findings. In the retrospective study, the approval of the responsible physicians of the Radiology and Nuclear Medicine departments was obtained. The histopathological diagnoses, imaging reports, treatment and follow-up information of the cases were obtained by scanning the hospital information management system (HIMS) electronic archives and examining the patient files in the Nuclear Medicine Clinic. According to the pathological diagnoses of the cases; papillary thyroid cancer (PTC), follicular thyroid cancer (FTC), papillary microcarcinoma (PMC) and other subtypes of well-differentiated thyroid cancer. The risk classification of the cases was made according to the guidelines of the American Thyroid Association (ATA). In the study, the pathology results of fine needle aspiration biopsy performed according to the ultrasonographic features of lymph nodes with thick cortex detected in the follow-up of differentiated thyroid cancers were compared, and the statistical significance of the relationship between other parameters and diagnoses was examined.

Results: It was determined that 80% of the patients included in the study were female, 49.9% had papillary thyroid cancer, and 24.24% had papillary microcarcinoma. It was determined that 47.3% of the cases had regional lymph node metastases and 14.39% had distant metastases. It was determined that 86.36% of the cases received radioactive iodine treatment, and 47.35% of them were at medium and high risk. TSH, Tg and Anti-Tg decreased significantly in laboratory values after RAI treatment. The Tg value during RAI of the cases with regional metastases was found to be significantly higher than the Tg value after RAI. The mean Tg value after RAI

treatment in patients with distant metastasis was found to be higher than those without. It was found that the mean Tg value of male patients after RAI treatment was higher than that of females. It was observed that the mean RAI dose value of those with distant metastases was higher than those without distant metastases. The characteristic feature of the lymph node in neck USG is suspicious and 31.31% malign cytology was found in those who had fine needle aspiration biopsy (FNAB); 84% malignant cytology was detected in those who were evaluated as malignant lymph nodes and underwent FNAB. 41.94% malignant cytology was found in the biopsies performed on suspicious lymph nodes detected before RAI treatment, and 40% malignant cytology was detected in those who were evaluated as suspicious after RAI treatment and biopsied. A statistically significant difference was found between the FNAB pathology results of the patients and the diagnosis types ($p=0.003$). It was determined that the malign cytology rate of the biopsy result from lymph nodes with thick cortex detected in patients with a diagnosis of papillary thyroid cancer was higher than that of other differentiated thyroid cancer types.

Conclusion: In the follow-ups of patients with differentiated thyroid cancer, the result of FNAB pathology of those with suspicious ultrasonographic features of lymph nodes with thick cortex detected in the cervical region was found to be 31.31% malignant cytology. Especially in people with metastases, high Tg is an important indicator. The association of high Tg and lymph node with thick cortex should be a warning for FNAB. Early detection of metastasis and recurrence contributes positively to the prognosis. However, further studies are required for the contribution of thick cortical lymph nodes in the cervical region to the prognosis of DTC.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, Thick cortex lymph node, Metastasis, Fine needle aspiration biopsy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri, tüm kanserlerin %0,5-1,5'ini oluşturmakla birlikte endokrin maligniteler içinde en sık görülen kanser türüdür (1). Tüm malignitelere içerisinde kadınlarda %2, erkeklerde %0,5 sıklığında görülmektedir (2). Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri tiroidde bulunan foliküler hücrelerden köken almaktadır (3). Foliküler hücrelerden köken alan kanser türleri papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK), az diferansiye tiroid kanserleri olarak gruplandırılmaktadır. DTK'lar tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur (3-5).

Diferansiye tiroid kanserlerinin %80-90'ını PTK'lar oluşturur ve bu tümörler de çoğunlukla lenfatik yolla metastaz yaparlar. Tanı aşamasında ve takip döneminde azımsanmayacak oranda bölgesel veya uzak metastazlar görülebilmektedir (6). Tiroid maligniteleri içerisinde DTK'lerin görülme sıklığının yüksek olması da metastatik hastalık tabloları ile karşılaşma oranını artırmaktadır. Tiroid kanserlerinde kanserin türü prognozda önemli bir faktördür. Diferansiye tiroid kanserlerinin çok büyük bir bölümünü oluşturan PTK'lar en iyi prognoza sahip tiroid kanser türüdür. En sık boyun lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin uzak metastazları başlıca akciğer ve kemikte izlenir (7). Bu bölgeler dışında metastaz yaptığı yerler nadir olup küçük olgu serileri şeklinde yayımlanmıştır. Daha az sıklıkla yaptığı metastazlar santral sinir sisteminde, diğer solid organlarda (böbrek, karaciğer, pankreas, sürrenal bez) veya yumuşak dokularda olabilir (8).

Tiroid kanserlerinin tanısında, uzun dönem takibinde, boyun ultrasonografisi (USG) rezidü ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir (6). Özellikle USG'nin kullanımının yaygınlaşmasıyla PTK'li hastalarda lenf nodu metastazı daha sık tespit edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda PTK'li hastaların %20 ile %50'sinde lenf nodu metastazı saptanmaktadır. Tiroid kanserlerindeki lenf nodu metastazının prognoz ile ilişkisi olup, lenf nodu metastaz sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Aynı zamanda lenf nodu metastazlarının sayısı arttıkça prognozun olumsuz etkilenmesinin yanında rekürrens riskinin yükseldiği ve rekürrens süresinin kısaldığını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (9-11).

Yapılan araştırmalarda tiroid kanserlerinin prognozunda lenf nodu metastaz boyutunun önemli olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu büyüklüğünün 3 cm ve üzerinde olması rekürrens riskinin arttığı ve prognozun kötü yönde etkilendiği bulunmuştur (12-14). Lenf nodlarının malign ve benign ayrımında USG'deki korteks kalınlığı önemli bir kriterdir. Tiroid kanserlerinde kalın korteksli lenf nodlarının metastaz ve nüks ile ilişkisini gösteren araştırma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda diferansiye tiroid kanser tanısı olan hastaların takiplerinde yapılan boyun USG'lerinde tespit edilen kalın korteksli lenf nodlarının erken metastazda önemi, uzak metastazı öngörme gücü, prognostik değerı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

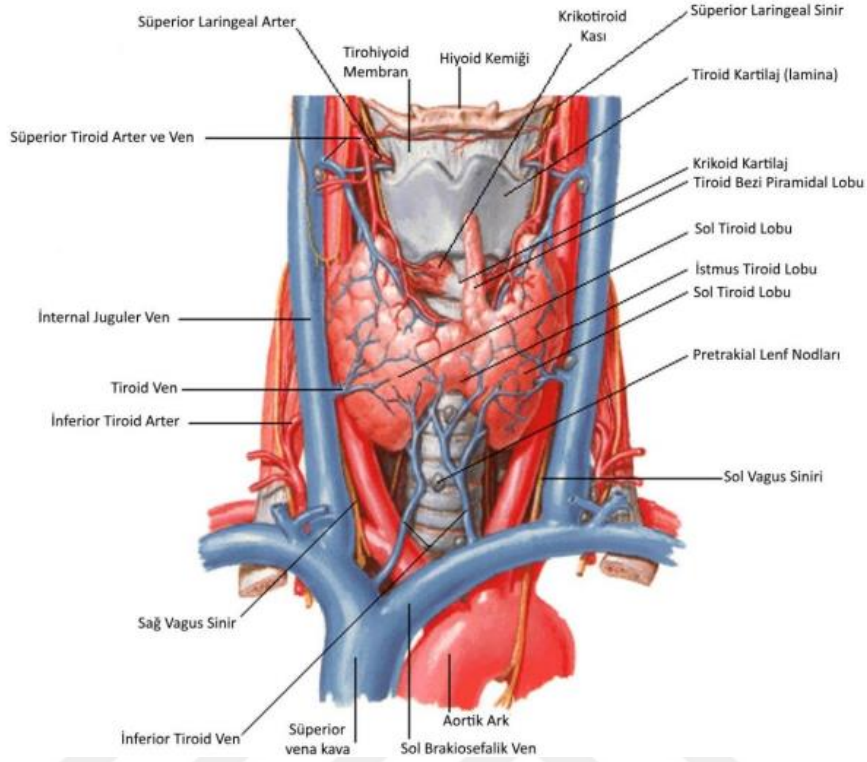
2.1. TARİHÇE

Tiroid bezi ilk olarak milattan önce 4000 yıllarında Mısır Uygarlığı Hiyelograf yazıt ve şekillerinde gösterildiği saptanmış olup asıl rönesans dönemi İtalya'sındaki yazıtlarda yer almıştır. Tıp alanında tiroid bezini ilk Galen tarif etmiştir. Tiroid bezini terim olarak ilk kez Thomas Warton kullanmıştır. Tarihte ilk defa tiroid bezine cerrahi işlem M.S. 500'lü yıllarda gerçekleştirilmiştir. Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tarifi ise ilk kez Parry (1786), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmıştır. Bu gelişmeden sonra Curling (1850) ve Gull (1875) tarafından hipotiroidi tarif edilmiştir (15). İlk olarak 1862 yılında Paris'te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır. Tümör çapı, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığını gösteren TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (16).

2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi boyun ön-alt kısımda, trakeanın her iki tarafına lokalize ve 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebra arasında yer almaktadır. İki lobdan oluşmaktadır. Her iki lob tiroid bezinin 1/3 alt kısmında, trakeanın önünde seyreden ve isthmus adı verilen boyun kısmı ile birbirine bağlanır. Popülasyonun küçük bir kısmında, isthmustan süperiora doğru uzanım gösteren ve piramidal lob adı verilen yapı saptanabilir (17). Tiroid bezi yaklaşık 20-25 gr ağırlığında olup bu değişkenlik gösterebilir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha ağırdır. Menstruasyon ve gebelik dönemlerinde bezin ağırlığı artar. Bezin ağırlığı ayrıca beslenme şekline (diyetteki iyot miktarına), kişinin vücut kitlesine, ırk ve cinsiyete, coğrafi duruma ve mevsime göre değişkenlik gösterir (18).

Tiroid Bezi (Önden Görünüş)



Şekil 2.1. Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı (19)

Tiroid bezinin beslenmesi karotis eksternaya ait olan superior tiroid arterlerden ve tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arterden olmaktadır (Şekil 2.1). Arterlere eşlik eden venleri bulunmaktadır. Tiroid venleri, üst ve orta tiroidal venler internal juguler vene, vena tiroidea inferior direkt sağ ve sol vena brakiosefalikaya boşalmaktadır (20-22). Tiroidin zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroid bezinin süperior ve medial bölgesinin lenfatikleri juguler lenf nodlarına, inferior bölgesinin lenfatikleri ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür (23). Baş-boyun bölgesi lenf nodların yoğun olarak bulunduğu alan olması nedeniyle bu bölgedeki lenf nodları kendi içerisinde gruplandırılarak altı seviyeye ayrılmıştır (24):

Seviye 1: Submental ve submandibular grup

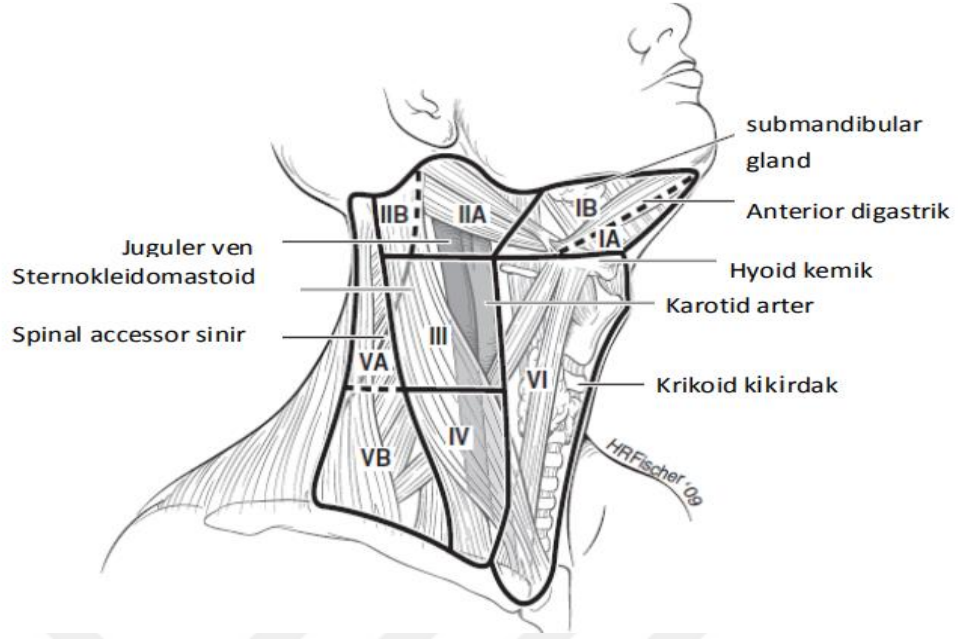
Seviye 2: Üst juguler grup

Seviye 3: Orta juguler grup

Seviye 4: Alt juguler grup

Seviye 5: Posterior üçgen

Seviye 6: Santral kompartman grup (24)



Şekil 2.2. Boyunda Cerrahi Lenf Nodu Kompartmanları (4)

Tiroid bezinin inervasyonu süperior ve middle servikal sempatik ganglionlardan gelen, sempatik lifler aracılığı ile olur. Lifler kan damarları ile beraber tiroid bezine gider ve vazomotor görevleri vardır. Parasempatik lifler vagus sinirinden kaynaklanır ve laringeal sinirlerin dalları yoluyla tiroid bezine ulaşır (25).

2.3. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi vücudun metabolizmasını düzenleyen, metabolizma hızında etkili olan hormonları salgılayan endokrin bir bezdir. Tiroid bezinde foliküler hücrelerden tiroaminler olarak isimlendirilen iki önemli hormon üretilir. Bunlar tiroksin (T4) ve triiodotironindir (T3). Tiroid hormonları tiroglobulin (Tg) bağlı olarak kolloidde depolanır. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. Tiroid bezinden salgılanan hormonların kontrolünü tiroid stimülan hormon (TSH) ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) kontrol eder (26).

Hipotalamustan salgılanan peptid yapıda olan tirotropin salgılatıcı hormon venöz pleksusu yoluyla median eminence'e ulaşır ve ön hipofizden TSH sentez ve salınımını uyarır. Hipofiz bezinden TSH pulsatil olarak salgılanır. Salgılanan TSH'ın etkisiyle tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi sağlanmış olur. Ayrıca dolaşımdaki tiroid hormonlarında meydana gelen

artış ve azalışa, hipofizden TSH salgınımında zıt yanıt (negatif feedback) oluşturarak, bazal tiroid hormon düzeyleri korunmaya çalışılır (27). Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki mekanizma ile tiroid hormonlarının salgılanımları kontrol edilmektedir. Dolaşımda bulunan T4 ve T3 hormonlarının azalmasıyla TRH etkilenmektedir. Dolaşımda bulunan T4 ve T3 hormonlarının azalmasıyla TRH etkilenmektedir. Hipotalamustan salınan TRH, TSH'yı arttırıp tiroiddeki foliküler hücre aracılığıyla T3 ve T4 hormonu salgılanır. Salgılanan T4 ve T3 çok arttığında TRH salgınımı inhibe olur. Hipofizden TSH salgılanması ve tiroid bezinden T4 ve T3 hormon üretimi azalır. Bu kontrol mekanizmasında ana etkili hormonlar TSH ve T3'tür (28-30). Tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e dönüştürülür (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu dönüşüm çok önemlidir çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunmasına rağmen T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün ise yedi gündür (31).

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. Hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (25). Tiroid hormonları vücutta metabolizma hızına etki etmektedir. Bu metabolizma hızı haricinde vücuttaki tüm hücrelerin çalışmasına etkilemektedir. Protein sentezi, kemik yapıların gelişimi, sinir sisteminin çalışması ve hücre zarlarının katekolaminleri geçirgenliğini ayarlamaktadır. Bununla birlikte metabolizma hızına etki ederek vücudun protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında yapım, yıkım ve emilimini arttırıp azaltabilmektedir. Vücutta birçok metabolik yolağı aktive eder, kardiyak, nörolojik sistemleri etkiler; neredeyse tüm fizyolojik ve metabolik süreçler üzerinde geniş etkileri vardır (20, 32-34).

2.4. TİROİD KANSERLERİ

2.4.1. Tiroid Kanserlerinde Epidemiyoloji

Endokrin malignitelerden en sık görüleni tiroid kanserleri (TK) olup görülme sıklığı son 30 yılda yaklaşık 3 kat artmıştır (35). Tiroid kanserleri son yıllarda artış gösteren diğer tüm kanserler arasında %1 oranında yere sahip olan bir kanser türüdür (2). Türkiye, yüz bin kişi için 7.8 insidans hızı ile Kuzey Amerika, Çin, Avusturalya, İtalya, Almanya, Ukrayna gibi yüksek insidans hızı gösteren ülkeler arasında yer almaktadır. Tiroid kanserine bağlı ölüm hızları ise yüz bin kişi için 0.5-0.7 /yıl arasında

değişmektedir (36). 2017 yılında yayınlanan kanser istatistiklerine göre 2015 yılında ülkemizde kadınlarda tiroid kanseri insidansı 22,6/100000'dır ve kadınlarda 2. en sık görülen kanser iken erkeklerde sekizinci sıradadır. Tiroid kanserleri kadınlarda yaklaşık 4 kat daha sık görülmektedir (37). Benzer şekilde diğer ülkelerde de kadınlarda tiroid kanseri görülme sıklığı erkeklerden fazla olup dünyanın birçok bölgesinde tiroid kanser insidansı belirgin bir şekilde artış göstermektedir. 2016 yılında "Türkiye'de ve Dünya'da Tiroid Kanseri Raporu" yayınlanmıştır. Raporda pek çok uluslararası çalışmada; tiroid kanseri artıyor olsa da söz konusu kanser türüne bağlı ölümlerin artmaması, görülen artışın daha çok erken evre hastalık düzeyinde olması gibi sebeplerle tiroid kanseri insidansındaki artışın gerçek bir artıştan kaynaklanmıyor olabileceği vurgulanmıştır. Tiroid kanseri insidansındaki yükselişin, hastalık sıklığının artışı nedeni olmayıp artmış tanı ve kayıt başarısına bağlı olabileceğine dikkat çekilmiştir (38).

2.4.2. Tiroid Kanseri Tipleri

Tiroid kanserlerinde kanser oluşumları tiroide bulunan bütün hücrelerden kaynaklanabilmektedir. Tümörlerin büyük bir bölümü foliküler hücre, parafoliküler hücre ve lenfoid kökenli hücrelerden orijin alır. Diğer tiroid hücrelerinden köken alan tümörler çok nadir saptanmaktadır (39).

Tiroid follikül epitelinden köken alan karsinomlar temel olarak papiller, foliküler ve az diferansiye tiroid kanserleri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruptaki tüm maligniteler tiroid kanserlerinin %90-95'ini oluşturur. Tiroid follikül epitel hücrelerindeki onkositik değişiklikler (hurthle hücresi) sonucunda oluşan neoplazm başlangıçta folliküler karsinomun bir varyantı olarak kabul edilirken, yapılan son klinik ve moleküler çalışmalar hurthle hücreli karsinomun (HHK) farklı bir tümör tipi olduğunu ortaya koymuştur (39).

Literatürde tiroid tümörlerinin sınıflaması farklı kaynaklarda değişkenlik göstermektedir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2017'de yapılan histolojik sınıflamaya göre PTK %85 oranında, FTK %9.7 oranında, HHK %0.5 oranında, kötü (az diferansiye) diferansiye tiroid kanseri <%1.6 oranında, anaplastik tiroid kanseri <%1.6 oranında, parafoliküler C hücre kaynaklı medüller tiroid kanseri (MTK) %3.2 oranında, lenfoid doku kaynaklı olanlar ise <%0.1 oranında saptanmıştır (3,54,55).

2.4.2.1.Papiller Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinde radyasyonla ilişki gösteren en önemli kanserlerdir. Bütün tiroid kanserleri içerisinde %80 oranında saptanmaktadır. Kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir. Tiroidin folliküler hücrelerinden köken almaktadırlar. Bu kanser TSH ile uyarılabilmekte, iyot tutma yeteneği devam etmekte ve Tg sentezlemektedir (40). Papiller tiroid kanserlerinde tiroid fonksiyonları genellikle korunmuştur. Kanserler boyunda olan ağrısız, kendiliğinden büyüme eğilimi olan fiks kitle şeklindedir. Genellikle semptom vermezler. Ancak büyüklüğü ve yeri itibarıyla bası semptomları da yapabilirler. Genç hastalarda genelde tümörden daha çok lenfadenopati (LAP) yakalanmaktadır. Tanı anında çoğunda LAP bulunmaktadır. Lateral servikal, santral servikal ve mediastinal lenf nodlarına metastazları sıktır. Papiller karsinomlarda tümör çapı arttıkça metastaz daha fazla artmaktadır. Hatta bilateral papiller karsinomlarında lenf nodu metastazları bilateral görülmektedir. Nadiren uzak metastaz görülmektedir. Uzak metastaz görülenlerin en fazla akciğer, kemik ve az bir kısmı santral sinir sistemine olmaktadır. (41, 42).

Foliküler hücrelerden köken alan papiller kanser mikroskopik olarak soluk buzlu cam görünümlü, büyük veziküller, düzensiz nükleuslar saptanmaktadır. Nükleus kromatin şekli nedeniyle şeffaflaşmakta ve Orphan Annie hücreleri ismi verilmektedir. Belirgin iç içe girmiş olan kalsiyum kalıntıları nedeniyle oluşan görünüme Psammom cisimleri denilmektedir. Bu görüntü papiller kanser için patognomoniktir (4, 43). Papiller kanserlerin alt tipleri aşağıda belirtilmiştir.

Papiller Mikrokarsinom: Papiller karsinomun 1 cm'den daha küçük olanı için tanımlanmıştır. Papiller kanserlerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Papiller kanserlere göre daha az agresiftir. Boyut küçük olduğundan makroskopik incelemelerde anlaşılabilir değildir. Genellikle palpe edilemezler. Özellikle erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Genellikle tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir, sklerozan yapı içerirler ve tümörün kendisi kapsülsüzdür. %35 olguda çoklu odak şeklinde saptanmaktadır (44).

Enkapsüle Varyant: Papiller tiroid kanserinin yaklaşık %10'unu bu varyant oluşturur. Papiller tiroid kanserlerinin büyük kısmı kapsülsüzdür ancak bu varyantta

tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip, PTK' nin klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognoza sahiptir (45).

Foliküler Varyant: Papiller tiroid karsinomunun %10 oranında görülen varyantıdır. Bu tümörler küçük-orta boyutta foliküler yapılar içerirler. Sitolojik olarak tipik papiller karsinom özellikleri sergilerler, metastazı da Psammom cisimcikleri içerir. Genellikle kapsülsüzdür. Foliküler varyantlar klasik tip papiller kanserlerden daha küçük olma eğilimindedir ve bölgesel lenf nodu metastaz riskleri daha düşüktür. Ancak rekürrens ve sağkalım oranları ise klasik tip papiller kanserlere benzerdir (46).

Onkositik (Oksifilik) Varyant: Küçük ya da büyük poligonal onkositik (Hurthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller karsinoma özgüdür, dar ya da geniş foliküler yapılar içerir. Genellikle kapsüllü tümörlerdir (47).

Diffüz Sklerozan Varyant: Genellikle genç yaşta (çocukluk ve adölesan dönemde) görülmektedir. Histopatolojik olarak yoğun skleroz, skuamoid görünüm, dağınık solid yapılar ve çok sayıda psammomatöz kalsifikasyon izlenir. Genelde her iki lobu da tutar. Ekstratiroid yayılım ve uzak metastaz çok olduğundan agresif seyirlidir. Lenf nodu metastazları çok siktir ve akciğer metastazlarına rastlanabilir. Kötü prognozlu ve agresif tiptir (48).

Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant: Kolumnar epitelle döşeli hücreleri olan papiller ya da trabeküler paternde görülen papiller kanser alt tipidir. Hücrelerin yüksekliği genişliğinden fazladır. Tanı için silindirik hücrelerin yarıdan fazla olmaları gerekmektedir. Yaşlı erkeklerde büyük çaplı tümörlerdir. Mitoz oranı, uzak yayılım ve invazyon papiller kansere göre daha fazladır. Prognozu iyi değildir (49).

Pirizmatik Hücreli (Kolumnar Cell) Varyant: İlk olarak Evans tarafından tiroid papiller karsinomunun varyantı olarak tanımlanan bu tümör; hızlı metastaz, kliniğinin çabuk kötüleşmesi, kötü prognoz ve ölümlerle karakterize olduğunu saptamıştır (50). Erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir.

Bu varyantta tümör boyutu daha büyük olup tiroid komşuluğuna ve uzak yayılım sergileyen agresif bir tümördür (51).

Solid (Trabeküler) Varyant: Tüm papiller karsinomların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Tümörün %50'den fazlasında solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni mevcuttur. Sıklıkla çocuklarda görülür (52).

Kribriform Varyant: Çoğunlukla kadınlarda görülen 20-30 yaş arasını sık tutan özellikle familyal adenomatöz polipozis (FAP) ile birlikteliği sıktır. Hatta FAP'ın ilk bulgusu olabilmektedir (53).

Berrak Hücreli Varyant: Papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahiptir. Bu varyantın önemli özelliği tümör hücrelerinin sitoplazmaları berraktır. Hücre içerisinde ya da hücrenin dışında alcain blue ile etkileşen müsin içerebilir (52).

2.4.2.2.Foliküler Tiroid Kanseri

Diferansiye tiroid kanserlerinde papiller kanserden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Özellikle kadınlarda daha sık saptanmaktadır. Tiroid kanserlerinin %5-10 kadarını FTK'lar oluşturur. İyot eksikliği olan bölgelerde bu oran artabilmektedir. Papiller kanserden farkı ise daha ileri yaşlarda görülmesidir. Özellikle 5. dekat sonrasında sıklığı artmaktadır (2, 54).

Foliküler kanserlerde, irili ufaklı foliküller oluşturan, normal tiroisitlere benzeyen tek tip hücreden oluşmaktadır. Minimum düzeyde sınırları belirgin, genellikle kalın kapsüllü, az invazyonlu formlarının klinik seyirleri iyi olduğundan foliküler adenomlardan ayırt edilmeleri zordur. Mikroskopik olarak incelemek, kapsül ve damar invazyonunu saptayabilmek için tümörlü doku ve komşuluğu beraber şekilde örneklem yapılmalıdır. Yaygın invazyon yapan formu tüm çevre dokulara yayılma eğilimindedir. Nükleus yapıları papiller kanser ile ileri derecede benzerlik gösterdiğinden bazı patologlar tarafından papiller kanserin foliküler varyantı olarak kabul edilirler. Hematojen yolla uzak metastaz yapabilir. Papiller kanserler lenf yoluyla sıklıkla yayılırken foliküler kanserler lenf yoluyla daha az yayılır. Genelde tanı anında %10 kadar uzak metastaz vardır. Akciğer sonrasında kemik en fazla

görülen metastazlarıdır. Tiroidin foliküler kanserli hastaları genellikle ileri yaşlarda tanı alırlar, ortalama tanı yaşı 50'nin üzerindedir. Prognozu genç hastalarda (50 yaş altında) daha iyidir. Minimal invaziv FTK' de mortalite %5' in altındadır. Yaygın invaziv FTK'ler ise ekstratiroidal ve damar invazyonu olan tümörlerdir ve mortalite %5 ile %30 arasındadır (55, 56).

2.4.2.3.Hurtle Hücreli Karsinom

Bu karsinomun köken aldığı hurtle hücresi, literatürde onkosit, oksifil veya Askanazy hücreleri olarak da adlandırılmakta ve foliküler hücre orijinli olup poligonal şekilli, asidofilik granüler sitoplazmalı, hiperkromatik nukleuslu ve bol mitokondrili hücrelerdir. Histopatolojik yapısı ve biyolojik davranışı diğer tiroid kanserlerinden farklılık göstermektedir. Başlangıçta FTK'nın bir varyantı olarak değerlendirilirken son klinik ve moleküler çalışmalar hurtle hücreli kanserin farklı bir tümör tipi olduğunu göstermiştir. Hurtle Hücreli Karsinom (HHK) tüm diferansiye tiroid karsinomlarının %5'inden azını oluşturmaktadır. Erkek cinsiyette kadınlara göre daha sık görülmekte olup ortalama tanı alma yaşı 5.dekattan sonradır. Ağrısız, sert, fikse nodül şeklinde tespit edilmektedir. Ancak ultrasonografide patognomonik bulgusu bulunamamaktadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) Hürthle hücrelerinin görülmesi tanı için yeterli değildir. İİAB'sinde hurthle hücre neoplazisi saptanan hastalara lobektomi uygulanarak HHK tanısı koyulmaktadır. HHK saptanması durumunda, bilateral ve multifokal olma özelliğinden dolayı tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmaktadır. Prognozu DTK'lerden kötü olup agresif seyirlidirler (2).

2.4.2.4.Az Diferansiye Tiroid Karsinomları

Az diferansiye tiroid karsinomları (ADTK), follikül epitel hücrelerinden köken alırlar (57). Morfolojik ve biyolojik davranışları yönünden ADTK'lar, iyi diferansiye tiroid karsinomu ile anaplastik tiroid karsinomu arasında yer almaktadır. İlk kez ADTK'lar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılında yaptığı endokrin tümörler sınıflandırılmasında yer almıştır (58). Primer tiroid karsinomları içinde ADTK'lar nadir görülen bir alt tiptir. Tüm tiroid karsinomlarının %2 ile %15'ini oluşturmaktadır. Cinsiyetlere göre görülme oranı kadınlarda 2 kat daha sıktır (59). Bu sınıfta değerlendirilen karsinomların %90'ına İİAB ile tanı koyulabilmektedir. Tanı anında

hastaların %50'den fazlasında lokal invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz bulunmaktadır. 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %70, 10 yıllık sağ kalım ise %50'dir (60, 61).

2.4.3. Tiroid Kanserlerinde Risk Faktörleri

Tiroid kanserlerinde etiyolojik risk faktörleri radyasyon, genetik, aile öyküsü, önceki tiroid hastalıkları, hormonal etkiler, reproduktif faktörler, diyetle alınan iyot miktarı, diğer çevresel faktörler ve hızlı kilo alımı olarak sınıflandırmak mümkündür. Tiroid kanserlerine hızlı kilo alımının neden olabileceğini öne süren çalışmalar vardır fakat arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır (62).

Tiroid kanserlerinde en önemli risk faktörlerinden birisi radyasyondur. Baş ve boyun bölgesine alınan radyasyon tiroid kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle çocukluk döneminde baş ve boyun bölgesine radyasyona maruziyeti olan çocuklarda tiroid kanserinin gelişmesi riski yetişkinlerden fazladır. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi alan hastaların 10 yıllık takibinde %40 il %80 arası tiroid kanseri gelişmiştir (63, 64).

Tiroid kanserlerinde yaşta önemli bir faktördür. Ancak kanserin türüne göre değişkenlik gösterebilmektedir. Buna göre; PTK'lar 25-40 yaş arasında, FTK'lar 35-50 yaş aralığında, anaplastik tiroid kanserleri ise 60 yaş üstünde sık saptanmaktadır (65). Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık görülür. Bu durum etiyolojiye yönelik menstüreal siklus, menapoz gibi çeşitli hormonal nedenlerin araştırılmasına neden olmuş, fakat herhangi bir neden ortaya konulamamıştır (11).

İyot alımında sorun olmayan ülkelerde DTK'ların en sık görülen tipi PTK'dır. PTK'lar tiroid kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturmaktadır. Ancak diyetle iyot eksikliği mevcut ise FTK ve anaplastik kanserler artar (19). Hipofizden TSH salgısının arttığı durumlarda tiroid bezi üzerinde aşırı stimülasyon olur. Bu stimülasyon sonrasında tiroidde hiperplazi ve neoplazik değişiklikler gözlenebilmektedir (66).

Diferansiye tiroid karsinoma yol açan heksaklorobenzen ve tetraklorodibenzo-p-dioksin ile oluşan çevre kirliliğine maruziyet ve volkanik bölgede yaşamak çevresel risk faktörlerindedir (67).

2.4.4. Tiroid Kanserlerinde Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene

Tiroid hormonları, fonksiyonlarının önemi itibariyle vücutta birçok sistemi doğrudan etkilemektedir. Tiroid kanserlerinde iyi bir anamnez alınmalı ve tüm semptomlar sorgulanmalıdır. Anamnezde radyoterapi öyküsü, aile hikayesi, yaş, başı semptomları (nefes darlığı, yutmada güçlük gibi), kemik ağrıları ve boyunda ele gelen kitle gibi durumlar önemlidir. Tiroid kanserlerinde boyunda kitleye bağlı ses kısıklığı, nefes almakta zorlanma ve yutma güçlüğü gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Nadiren DTK'larda ilk başvuru uzak metastazlara bağlı şikayetler ile olabilmektedir. Özellikle akciğer metastazında nefes darlığı ve kemik metastazlarında ağrı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir (4, 68).

Laboratuvar

Tiroid kanseri için değerlendirilecek hastalardan ilk adım olarak serum TSH düzeyi ölçülmelidir. Ölçülen TSH düzeyine göre ileri inceleme yapılır. Yapılan tetkiklerde normal değer aralığında olmayan TSH düzeyi tespit edildiğinde serbest T4 ve serbest T3 bakılmalıdır. Tiroid kanserli hastalarda TSH düzeyi genelde normal aralıktadır (69). Tetkik sonuçlarında TSH değeri düşük ise ve USG'de nodül varsa ayırıcı tanı için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Sıcak nodüllerde malignite riskinin düşük olması nedeniyle özellikle soğuk nodüllerin ultrasonografi ile İİAB açısından değerlendirilmesi gerekir. Nodül değerlendirilmesinde rutin Tg ölçümü önerilmemektedir, kanser taramasında özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek değildir (70). Son zamanlarda yüksek TSH değerlerinin, tiroid nodülü olan hastalarda tiroid kanseri tanısı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca TSH seviyesinin normal değer aralığının üst sınırına yaklaştıkça, tiroid kanser riskinin arttığı belirtilmektedir. Buna ek olarak artan TSH düzeyinin PTK'nın agresif özellikleri ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (71).

Görüntüleme

Tanı yöntemlerinin başında USG gelmektedir. Non invaziv, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ultrasonografi, yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte ses dalgalarının dokulardaki yayılım farkıyla ortaya çıkan tanı yöntemidir. Tiroid USG, tiroid dokusundaki yapısal değişiklikler, ekojenite farklılıkları, tiroidin kanlaması, nodül varlığı ve nodülün yapısı hakkında bilgi verir.

Tiroid lezyonları USG ile solid ve kistik olarak değerlendirilebilmekte ancak malign ve benign ayrımı her zaman net olarak yapılamamaktadır. Çünkü solid lezyonların benign, kistik lezyonların malign çıkabilme olasılıkları mevcuttur. Yapılan USG’de nodülün hipoekojen, sınırları belirsiz, mikrokalsifikasyon içermesi, halo yokluğu ve/veya düzensiz halo varlığı malignite riskini arttırmaktadır. Özellikle USG’nin, ince iğne aspirasyon biyopsisinde yol gösterici olmasıyla birlikte, çevre dokuların değerlendirilmesinde ve tiroide cerrahi yaklaşımın şeklini belirlemede katkısı büyüktür (72, 73). Ayrıca USG ile servikal bölgedeki lenf bezlerinin yeri, boyutu, sayısı, yapısı, içeriği hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. Lenf nodlarında hiler yağ dokusunun kaybı, mikrokalsifikasyonlar içermesi, kistik yapıda olması, perihiler vaskülarite, hiperekojenite varlığı ve yuvarlak (sferik) şekilde olması malignite riski için şüpheli özellikler olarak kabul edilmektedir. Lenf nodunda tiroid kanser metastazını saptamada uygun duyarlılığa sahip bir USG özelliği bulunmamakla birlikte şüpheli özellikleri olan ve İİAB gereken lenf bezlerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (56).

Tablo 2.1. Benign ve Malign Lenf Nodlarının USG Özelliği (133)

Ultrasonografik Parametreler	Lenf Nodunun Özelliği	
	Benign	Malign
Dağılım	Dağınık halde	Küme (Konglomere)
Boyut	Boyun: <1 cm	Boyun: >1 cm
	Mediasten: <1.2 cm	Mediasten: >1.2 cm
	Abdomen ve pelvis: <1 cm	Abdomen ve pelvis: >1 cm
Uzun/kısa çap oranı	>1.5	<1.5
Şekil	Elips/Oval	Yuvarlak/Sferik
Yapısı	Homojen	Heterojen
Kenar özelliği	Düzenli	Düzensiz
Kapsül durumu	Kapsüle sınırlı	Ekstra kapsüller yayılım
Sınır	İyi sınırlı	Kötü sınırlı
Hilus yokluğu	Nadiren	Sıklıkla
Nekroz	Genellikle olmaz	Sıklıkla olur/Şart değildir
Kalsifikasyon	Kaba	Mikro
Korteks kalınlığı	<2.5 mm	>2.5 mm
Kanlanması	Santral	Periferel/Miks
RI değeri	<0.8	>0.8

Tiroid bezinin değerlendirilmesinde en iyi görüntüleme yöntemlerinden biri USG olmakla birlikte USG'nin yetersiz kaldığı yerlerde bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Özellikle mediastinal lenf bezlerinin, rekürren tiroid kanserlerinin, bölgesel ve uzak metastazların ayrıntılı değerlendirilmesinde, yeni oluşan lezyonun ultrasonografi veya sintigrafi ile net olarak tanımlanamadığı durumlarda BT ve MRG kullanılmaktadır. Tiroid dokusunun kanlanması yoğun olduğundan hiperdens olarak gözükmekte, içerisinde kanlanma farkı olan dokular BT ile rahatça fark edilmektedir. Özellikle lenf nodlarını belirlemede, invazyonun araştırılması aşamalarında ve invazyon tespitinde, bası durumlarının değerlendirilmesinde BT kullanılmaktadır (74). MRG'nin BT'ye göre avantajlarında aksiyal, sagittal ve koronal planlarda görüntüleme sağlar, bu nedenle lezyon lokalizasyonunu net olarak sağlar. Postoperatif skar-rekürrens ayırımında BT'den üstündür. Omuz artefaktı yoktur. MRG'de görüntü kalitesini arttırmada kontrast madde kullanılabilir. BT'nin MRG'den üstünlüğü ise 1,5 cm'den küçük lezyonları ayırt etmede daha iyi, akciğer lezyonlarını daha iyi gösterebilmekte, çekim süresi MRG ile kıyaslanınca çok daha kısa, metal obje implantlarında da çekim yapılabilen, maliyeti daha düşük ve MRG cihazına göre daha yaygın bulunmaktadır (75).

Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesi de non-invaziv bir tanı aracıdır. Dokulardaki metabolik aktiviteyi göstermektedir. Pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT tümör boyutları hakkında bilgi vermektedir. Ancak bu görüntüleme yönteminde BT'den daha fazla radyasyon verilmektedir. Bu nedenle uzak metastazların değerlendirilmesinde daha çok ön plana çıkmaktadır (76-78).

Tiroid sintigrafisi, tiroid dokusunun radyoaktif madde (İyot-131, İyot-123, Teknesyum-99m) kullanımı ile yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodülleri radyoaktif madde tutulumuna göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Radyoaktif maddeyi hiç tutmuyorsa soğuk, normal bir şekilde tutulum var ise normoaktif, çok tutulum var ise sıcak nodül olarak adlandırılmaktadır. Tiroid sintigrafisi 1 cm'den küçük nodüllerde pek yararlı olmamaktadır. Tiroid dokusundaki soğuk nodüller

malignite olasılığı daha fazla (%5-8) olmakla birlikte sıcak nodüllerde bu olasılık çok düşük (%1 'in altında) oranda veya bulunmamaktadır (79-81).

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), sitolojik inceleme veya moleküler testler için nodüllerden doku örneklerinin alınması işlemidir. Tanı ve tedavinin belirlenmesinde; minimal invaziv olan, hastaneye yatış gerektirmeyen, güvenli standart bir yöntemdir. Yeterli örnekleme ve daha doğru tanı için USG eşliğinde yapılması önerilmektedir (82). Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında en önemli yöntemdir. Cerrahi endikasyon için önemli bir yol göstericidir. Nodülden alınan parçanın iyi bir histopatolog tarafından incelenmesiyle %97 oranında tanı koydurmaktadır. Alınan örnekler sitopatolojik olarak benign, malign, şüpheli ve/veya yetersiz materyal olarak yorumlanmaktadır (80, 83, 84). Tiroid İİAB'ler "Bethesda Reporting System Thyroid Terminology 2007" temelli raporlama yapılmaktadır. Günümüzde "Bethesda sistemi" adı altında geliştirilen ve 2018'de ikinci versiyonu revize edilen 6 kategorili raporlama formatı kullanılmaktadır (85).

Tablo 2.2. Tiroid Bethesda Raporlama Sistemine Göre Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (85)

Teşhis Kategorisi	Açıklama	Malignite riski (%)	Tedavi Önerisi
I	Teşhis edici olmayan veya yetersiz	<1-4	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
II	Benign	<1	İzlem
III	Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
IV	Foliküler neoplazm veya foliküler neoplazm için şüpheli	20-30	Lobektomi
V	Malignite şüphesi	60-75	Lobektomi veya TTx
VI	Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

Ayrıca papiller tiroid kanserlerinde (PTK) lenf nodu metastazı sık görülmektedir. Tanı anında yaklaşık %35 oranında makroskopik lenf nodu metastazı saptanırken, mikroskopik olarak bu oran %80'leri bulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle 45 yaşın üzerinde hastalarda lenf nodu metastazının mortalite artışı ile ilgili olduğu, lokal rekürrens ve uzak metastaz açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (86). Lenf nodu tutulumunu preoperatif tespit etmek, uygulanacak cerrahinin sınırlarını belirlemede yol gösterici olacaktır. Operasyon öncesinde tüm hastalara ayrıntılı boyun USG planlanmalı, sonografik olarak şüpheli lenf nodları varlığında İİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkamalar yapılmalıdır. Fakat tüm hastalarda preoperatif rutin serum Tg ölçümü önerilmemektedir (4).

Evreleme

Diferansiye tiroid kanserlerinde tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla birçok sınıflama yapılmıştır. TNM (Tumor, Node, Metastasis), AGES (Age, Grade, Extent, Size), AMES (Age, Metastasis, Extent, Size), MACIS (Metastasis, Age, Completeness of surgery, Invasion of cancer, Size), EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer), De Groot gibi tiroid kanseri evreleme sistemlerine göre hastaların prognozu öngörülebilmektedir. Klinik pratikte, TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen bir yöntemdir (87).

Günümüzde diferansiye tiroit kanserinin postoperatif evrelemesinde yaygın olarak American Joint Committee on Cancer / Tumor Node Metastasis (AJCC/TNM) evreleme sisteminin 8. versiyonu (2018) kullanılmaktadır. Tablo 2.3.'de ve Tablo 2.4.'te gösterilmiştir (88).

Tablo 2.3. AJCC’ye Göre Tiroid Kanserinin TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T) Değerlendirmesi	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör lehine bulgu yok
T1	Tümör ≤ 2 cm en büyük çapa sahip ve tiroit içine sınırlı
T1a	Tümör ≤ 1 cm ve tiroit içine sınırlı
T1b	Tümör > 1 cm ama ≤ 2 cm ve tiroit içine sınırlı
T2	Tümör > 2 cm ama ≤ 4 cm ve tiroit içine sınırlı
T3	Tümör > 4 cm tiroit içine sınırlı ya da ekstratiroidal sadece strep kaslara invaze
T3a	Tümör > 4 cm ve tiroit içine sınırlı
T3b	Sadece strep kaslara invazyon oluşturan herhangi bir boyuttaki tümör
T4	Ekstratiroidal yayılımı olmakla birlikte strep kaslar dışı dokulara invaze
T4a	Ekstratiroidal yayılım; Deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör
T4b	Ekstratiroidal yayılım; prevertebral fasya yada karotis arterler yada mediastinal damarlar dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör
Bölgesel Lenf Nodu (N) Değerlendirmesi	
NX	Değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Bir veya daha fazla sitolojik - histolojik olarak doğrulanmış benign LN
N0b	Bölgesel lenf nodu metastazı lehine radyolojik ya da klinik kanıt yok
N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz
N1a	Unilateral veya bilateral; Level VI veya VII lenf nodları
N1b	Tek taraflı, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf nodlarına (Level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodları
Metastaz (M) Değerlendirmesi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.4. AJCC’ye Göre Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Evrelemesi

55 Yaş altı			
Evre I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
55 yaş üstü			
Evre I	T1/T2	N0	M0
Evre II	T1/T2	N1	M0
Evre II	T3	Herhangi bir N	M0
Evre III	T4a	Herhangi bir N	M0
Evre IVa	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Diferansiye tiroid kanserli hastalar için kullanılan AJCC evreleme sistemi özel durumlar barındırmaktadır. Özellikle 55 yaş altındaki kişilerin daha sağ kalım ve tedavi oranını daha yüksek görmüştür. AJCC; evre I için %99, evre II için %88, evre

III için %72 ve evre IV hastalar için %67 oranında 10 yıllık sağ kalım süresi saptanmıştır. Ancak bu evrelemenin mortaliteyi saptamasıyla nüks oranını saptaması paralellik göstermemektedir (89-91). Nüks hastalık saptamada yetersiz olduğundan farklı bir sınıflama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu sistemlerden pratikte en sık kullanılanı American Thyroid Association'un (ATA) 2015 yılında yayımladığı kılavuzdur. Bu kılavuzda DTK'lar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Bu kategoriler tablo 2.5'te gösterilmiştir (92, 93).

Tablo 2.5. ATA 2015 Risk Sınıflama Sistemi

Risk durumu	
Düşük Risk	Şunlarla beraber olan PTK: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal veya uzak metastaz yok • Makroskopik tümör tamamen çıkarılmış • Çevre doku ve yapılara invazyon yok • Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi) • I-131 verilmiş ise tiroit yatağı dışında tutulum yok • Vasküler invazyon yok • Klinik olarak N0 veya ≤ 5 patolojik N1 en büyük çapı
	İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK
	İntratiroidal, iyi diferansiye FTK (kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya <4 odak vasküler invazyon)
	İntratiroidal papiller mikrokarsinom, tek veya multifokal, BRAFV600E mutasyonu (biliniyorsa)
Orta Risk	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu
	Vasküler invazyon olan PTK
	I-131 tedavisi sonrası ilk vücut taramada tiroit yatağı dışında boyunda tutulum
	Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)
	İntratiroidal papiller tiroit kanseri, primer tümör 1-4 cm, BRAFV600E mutasyonu (biliniyorsa)
	Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroit dışına yayılım ve BRAFV600E mutasyonu (biliniyorsa)
Yüksek Risk	• Klinik olarak N1 veya >5 patolojik N1 (en büyük çapı <3 cm)
	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik invazyon (geniş ekstratiroidal yayılım)
	İnkomplet tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz
	Uzak metastaz düşündürülen, postoperatif serum Tg yüksekliği
	Herhangi birinde en büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu
Yaygın vasküler invazyon gösteren (>4 odak) foliküler tiroit kanseri	

2.4.5. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Diferansiye tiroid kanser tanısı alan hastalarda tedavi seçenekleri başlıca cerrahi tedavi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, tiroid hormon replasmanı ve diğer (kemoterapi/radyoterapi) tedaviler olmakla birlikte risk sınıflamasına göre tedavi seçenekleri değişkenlik göstermektedir. Tedavinin şeklini; tümörün boyutu, hastanın yaşı, bölgesel lenf nodu durumu, mevcut risk durumu ve komorbid hastalığın varlığı gibi faktörler belirlemektedir (89).

Tiroid kanseri tedavisinde çeşitli kılavuzlar kullanılmaktadır. 2006 European Consensus Group (ECG), 2007 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015 American Thyroid Association (ATA) gibi kılavuzlar eşliğinde tedavi stratejileri belirlenmektedir (94).

Cerrahi Tedavi

Diferansiye tiroid kanserlerinde tedavi olarak ilk seçenek cerrahi tedavidir. Tümör boyutu <1 cm olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda; baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi önerilmektedir (4). Bu şekilde laringeal sinir ve paratiroid bezlerinin hasar görme riski azaltılmaya çalışılır. Tümör çapı büyükse (>4 cm), tiroid dışına yayılım gösterdiyse total tiroidektomi (TTx) yapılması önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda (4 cm'den büyük tümörü olan) operasyon öncesi USG ile tespit edilen malign karakterli lenf nodunun olması, lenf nodlarına metastaz veya uzak metastazı varsa santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılması da önerilmektedir (95).

Tümör boyutu 1 cm ile 4 cm arasında olup tiroid dışına uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda TTx yapılmaktadır. Farklı kılavuzlarda düşük riskli iyi diferansiye tiroid karsinom tanılı bu grup hastalara lobektomi de uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak ülkemizde hastaların takip probleminin olması, lobektomi sonrası ömür boyu USG takip gerekliliği ve takibin TTx sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı dikkate alındığında bu hastalara da TTx yapılması önerilmektedir (4).

Radyoaktif İyot Tedavisi

İyot-131 (I-131) nükleer reaktör ürünüdür. Uranyumun fizyonu sırasında yan ürün olarak veya tellurium dioksitin nötron ışınlanması ile elde edilir. Radyoaktif iyot

(RAI) olarak genellikle NaI formundaki I-131 kastedilir. I-131, bilinen en eski teranostik ajandır (96).

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin kullanım amacı tiroidektomi sonrasında kalan rezidüel dokunun, mikroskopik olarak görüntülenemeyen kanserin ve uzak metastazların tedavisi içindir. RAI tedavisi, bakiye tiroid dokusunu yok etmek üzere “ablatif amaçlı”, artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidüel hastalığı yok etmek üzere “adjuvan amaçlı” veya bilinen persistan hastalığı yok etmek üzere “tedavi amaçlı” verilmektedir. RAI tedavisi öncesinde TSH’ nın 30’un üzerine çıkarılması gerekmektedir. Radyoaktif iyot verildiğinde kalan tiroid ve/veya nüks dokusunun yüksek oranda uptake yapması amaçlanmaktadır. RAI öncesi TSH yükseltmek için hazırlık yapılmalıdır. Bu hazırlık cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. Bu durumda cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) kesilerek, iki hafta 2x25 µg/gün ya da 3x25 µg/gün T3 kullanılması ve takiben iki hafta kesilmesi veya LT4’ün üç veya dört hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir (128, 129). Bu sebeple RAI tedavisi operasyondan en erken 4-6 hafta sonra verilir. Mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır (95, 97).

Cerrahi sonrası RAI tedavisi alacak tüm hastalardan tedavi dozu vermeden önce TSH, Tg ve Anti-Tg ölçülmelidir. Bu aşamada Tg değerinin önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Ayrıca doğurganlık dönemindeki kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β-hCG ölçümü ile gebelikler mutlaka dışlanmalıdır (4). ATA kılavuzuna göre hastanın risk durumu belirlenir ve RAI tedavi dozunun miktarı ayarlanır.

Düşük riskli hasta grubunda ablasyonu sağlamak için en düşük aktivite (30–100 mCi) kullanılmaktadır. Rezidüel hastalığın tesbit edilmesi ya da agresif tümör histolojisi varlığı durumunda daha yüksek düzeyde (100-200 mCi) aktivite verilmesi önerilmektedir. Servikal ya da mediastinal lenf nodu metastazı varlığında 150-200 mCi uygulanabilir. Nüks tedavisinde 150-200 mCi aktivitede radyoaktif iyot kullanılabilir. Uzak metastaz varlığında 200 mCi ve daha fazla aktivite uygulanır. RAI tedavisinden 5-8 gün sonra mutlak TVT yapılmalıdır (94).

Tiroid Hormon Tedavisi

Tiroid hormon tedavisi veya TSH supresyon tedavisinde amaç hipofiz bezinden tiroid stimulan hormon (TSH) salınımının baskılanması ve bunun sonucunda TSH'nin düşük tutulup tümör dokularının tekrar büyümesini engellemektedir. *In vivo* ve *in vitro* modellerde TSH'nin tümör yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla tiroid bezinde hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir (98). Özellikle hastalık sonrasında TSH, 3 ay arayla ölçülmelidir. Risk durumu yüksek olanlarda TSH değeri 0,1mU/L altında, riski düşük olanlarda ise TSH 0,1-0,5 mU/L arasında tutulmalıdır (4, 97).

Cerrahi ve RAI tedavisi sonrasında hastaların hipotiroidide kalmaması hastalığın kontrolü açısından oldukça önemlidir. Hipotiroidi semptomlarının ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde etkinliği kanıtlanmış olan ve uluslararası kılavuzların önerdiği tedavi seçimi sentetik levotiroksin (LT4)'dir. Tiroidektomili hastada normal TSH düzeyinin sağlanması için gereken yaklaşık günlük LT4 dozu 1,6-1,8 µg/kg, TSH baskılanmasını sağlamak için gereken doz ise 2,0-2,2 µg/kg'dır. Yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda LT4'ü 25 µg/gün başlamak ve kademeli olarak 12,5 µg artırmak istenmeyen olay riskini azaltmaktadır (97).

2.4.6. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip

Cerrahi tedavi ile total tiroidektomi (TTx) veya lobektomi yapılmış ve sonrasında RAI ablasyon tedavisi almış veya almamış olanlarda metastaz ve nüksler farklı zamanlarda ortaya çıkabileceğinden hastaların yaşam boyu takip edilmesi gerekmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinde hedef, ilk tedavi sonrasında uygun levotiroksin (LT4) ile supresyonun devam etmesi ve nüksü erken tespit edebilmektir. Lobektomi yapılanlarda ilk yıl için hedef TSH değeri 0,5-2 mU/L, TTx yapılan düşük ve orta riskli olanlarda (bazal tiroglobulin >0,2 ng/ml) hedef TSH değeri 0,1-0,5 mU/L, yüksek riskli olanlarda ise hedef TSH değeri <0,1 mU/L olmalıdır. LT4 tedavisine başladıktan sonra TSH, 2. veya 3. ayda ölçülmelidir. TSH hedef aralığına ulaşıldıktan sonra ölçümler 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. (4).

DTK takibinde serum tiroglobulin (Tg) konsantrasyonu tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Tg tiroid hücresinde sentezlenmekte olup tedavi planı ve takibinde, nüks, metastaz ya da persistan tümörleri saptanması için kullanılır (97, 99). Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, Anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla

ölçülmelidir. İyi bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştirildiğinde, serum Tg konsantrasyonlarının 1 ile 3 ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüks göstergesidir. DTK tanısında, nüks durumunda ve bölgesel lenf nodu metastazlarının takibinde kullanılabilir. Tg yüksekliği saptanan hastalarda ilk yapılması gereken tetkiklerin başında USG gelmektedir. Bu nedenle USG, DTK'ların takibinde önemlidir (75, 100).

Tiroid cerrahisi sonrasında geçici olarak Anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Anti-Tg antikor pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir. Anti-Tg antikor pozitifliğinin devam etmesi, var olan hastalık aktivitesi ya da nüksü işaret etmektedir. Takipte yeni ortaya çıkan Anti-Tg pozitifliği ise artmış nüks riski ile ilişkilidir. Anti-Tg antikor pozitifliğinde takipte, boyun USG ile I-131 total vücut tarama (TVT) yapılabilir (4).

Diferansiye tiroid karsinomunun takiplerinde diğer yapılan tetkikler yanında tüm vücut görüntüleme şeklinde düşük doz RAI ile birlikte tanısal amaçlı tüm vücut sintigrafi (TVS) yapılabilmektedir. Bu yöntem, hasta için hem hastalığın takibinde hem de kontrol tarama amaçlı yapılmaktadır. RAI tedavisi sonrası olan TVS ile hastalığın prognozu ve ek tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir (59). Metastaz şüphesi varlığında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18FDG-PET/BT) yöntemleri kullanılabilir (4).

DTK'nin uzun dönem standart takibi yıllık fizik muayene, LT4 tedavisi altında TSH, Tg ve Anti-Tg ölçümleri ve boyun USG ile yapılmaktadır. Değerlendirmeler sonucuna göre hastalık remisyonunda ise ATA kılavuz önerileri doğrultusunda TSH hedef aralığına göre LT4 dozu belirlenir. Ancak bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimüle Tg ve/veya TVT yapılması önerilmektedir (101). Gereklik halinde ileri görüntüleme yöntemleri (BT, MRG, 18FDG-PET/BT) yapılmaktadır. Yapılan değerlendirmelere göre cerrahi, RAI, radyoterapi (RT), tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir (4).

Uzun dönem takipte, boyun USG rezidü ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir. USG rehberliğinde yapılan İİAB ve aspirasyon sıvısında Tg ölçümü (Tg yıkama) ve aspirasyon sitolojisi, patolojik görünümlü lenf nodunun veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde önemli bir yol göstericidir (102).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.11.2021 tarihli ve 503 karar numarası ile onayı alınarak yapılmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve onay alınmıştır.

Bu tez çalışması, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin ilkelerine ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca hazırlanan "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" standartlarına uygun bir şekilde tasarlanmış, yürütülmüş ve kaydedilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmasının ardından, hastanemiz Endokrinoloji Polikliniğine, Nükleer Tıp Kliniğine ve Radyoloji Kliniğine 01.06.2018 ile 01.03.2022 tarihleri arasında başvuran ve Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK) tanısı olup boyun ultrasonografisinde kalın korteksli lenf nodu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gerekli kriterleri sağlayan 264 hasta ile çalışma yapıldı. (n=264) Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet farkı gözlemlenmedi.

Olgular çalışmaya dahil edilirken patolojik tanısının diferansiye tiroid kanseri ve hasta yaşının 18'den büyük olması dikkate alındı. Tiroid malignitesi olarak diferansiye tiroid kanseri dışında tanısı olan ve tiroid bezine metastaz yapmış farklı kanser tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Olguların histopatolojik tanıları, görüntüleme raporları, tedavi ve takip bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) elektronik arşiv taraması yapılarak ve Nükleer Tıp Kliniğindeki hasta dosyaları incelenerek elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular patolojik tanılarına göre; papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK), papiller mikrokarsinom (PMK) ve iyi diferansiye tiroid kanserinin diğer alt tipleri şeklinde gruplandırıldı. Bu gruplamaya göre 130'unun (%49.24) PTK, 18'inin (%6.82) FTK, 64'ünün (%24.24) PMK ve

52'sinin (%19.70) iyi diferansiye tiroid kanserinin diğer alt tiplerine ait tanılarına sahip olduğu saptandı. Çalışmaya alınan bireyler güncel Amerikan Tiroid Birliği'nin (American Thyroid Association - ATA) yayınladığı Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavi Rehberine göre radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi alanlar (n=228) ve RAİ tedavisi almayanlar (n=36) şeklinde iki gruba ayrıldı. RAİ tedavisi alan olguların patolojik tanıları, tümör boyutu, invazyon durumu (vasküler, perinöral, çevre yağ doku ve diğer yumuşak dokular, kapsül invazyonu), lokal ve/veya uzak metastaz varlığı, tespit edilen genetik mustasyon bilgileri (BRAF gibi) ve diğer risk faktörleri incelenerek güncel ATA kılavuzundaki Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavi Rehberine göre risk sınıflaması yapıldı. Bu sınıflamaya göre hastalar düşük riskli olanlar ve orta-yüksek riskli olanlar şeklinde iki grup yapıldı.

Total tiroidektomi yapılmış DTK tanılı hastaların, RAİ tedavisinden bağımsız olarak hastaların takiplerinde yapılan boyun USG'de tespit edilen kalın korteksli lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması, diğer parametreler (TSH, Tg, Anti-Tg) ve tanılar arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığı incelendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma ile elde edilen verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (IBM Corp; New York, USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normalliğe uygunluğu histogram ve normallik testleri testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan veriler için ortalama±standart sapma ve medyan olarak sunuldu. Kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılıma uygun olmayan veriler için Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Mc Nemar testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygunluklarına göre ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen DTK tanılı ve boyun USG’de kalın korteksli lenf nodu olan 264 hastanın 211’i (%79.92) kadın, 53’ü (%20.08) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 49.27±14.08 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların tanı dağılımı incelendiğinde 130’unun (%49.24) papiller tiroid kanseri, 18’inin (%6.82) folliküler tiroid kanseri, 64’ünün (%24.24) papiller mikrokarsinom ve 52’sinin (%19.70) diferansiye tiroid kanserinin diğer alt tiplerine sahip olduğu görülmektedir. Hastaların patoloji raporlarındaki en büyük çaplı kitlenin olduğu loba göre tümör lokasyonu yapıldığında 132 (%50) hastada sağda, 132 (%50) hastada solda olduğu saptanmıştır. Hastaların takibinde yapılan boyun USG raporları incelendiğinde 38’inde (%14.39) benign, 200’ünde (%75.76) şüpheli, 26’sında (%9.85) malign özellikli lenf nodu olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların 9’unun (%3.41) USG raporlarında tiroid lojunda nüks şüphesinin olduğu ifade edilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların Tiroid Kanser Tanı ve Özelliklerinin Dağılımları

		Kişi sayısı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	211	79.92
	Erkek	53	20.08
Tanı	Papiller Tiroid Kanseri	130	49.24
	Foliküler Tiroid Kanseri	18	6.82
	Papiller Mikrokarsinom	64	24.24
	DTK’nin diğer alt tipleri	52	19.70
Tümör Lokalizasyonu	Sağ tiroid lobu	132	50.00
	Sol tiroid lobu	132	50.00
Tanı Anında Bölgesel Lenf Nodu Metastazı	Var	126	47.73
	Yok	138	52.27
Uzak Metastaz	Var	38	14.39
	Yok	226	85.61
Uzak Metastaz Yerleri	Akciğer Metastaz	32	84.21
	Kemik Metastaz	5	13.15
	Diğer Metastaz	1	2.64
Nüks	Var	9	3.41
	Yok	255	96.59
Boyun USG’deki Lenf Nodunun Yapısı	Benign	38	14.39
	Şüpheli	200	75.76
	Malign	26	9.85

Hastaların total tiroidektomi yapıldığı dönemdeki patoloji raporları incelendiğinde olguların 126'sında (%47.73) tanı anında bölgesel lenf nodu metastazının olduğu tespit edildi. Çalışmadaki olguların 38'inde (%14.39) uzak metastaz tespit edildi. Bu uzak metastazlardan 32'sinin (%84.21) akciğerde olduğu görüldü.

Tablo 4.2.'de hastaların USG raporlarında tespit edilen kalın korteksli lenf nodlarının boyundaki seviyelere dağılımı gösterilmiştir. Buna göre 140'ünün (%46.96) sağ servikal bölgede, 124'nin (%53.04) sol servikal bölgede olduğu görülmektedir. Seviyelere göre dağılımına bakıldığında sağ ve sol servikal alanda en fazla seviye 2'de, en az seviye 6'da lenf nodu izlenmiştir. Sağ ve sol seviye 6'da kalın korteksli LN'nun az sayıda tespit edilmesi total tiroidektomi esnasında santral LN diseksiyonunun yapılması ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo 4.2. USG'deki Kalın Korteksli LN'nın Servikal Seviyelere Dağılımı

		SAĞ		SOL	
		Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
Lenf Nodu Yeri	Seviye 1	16	6.06	7	2.65
	Seviye 2	56	21.21	61	23.11
	Seviye 3	21	7.95	21	7.95
	Seviye 4	30	11.36	20	7.58
	Seviye 5	9	3.41	9	3.41
	Seviye 6	8	3.03	6	2.27
	Toplam	140	53.03	124	46.97

Tablo 4.3. Boyun Seviyelerine Göre Lenf Nodlarının Ultrasonografik Özellikleri

Kalın Korteksli LN'nun Yeri	Sağ Servikal Alan			Sol Servikal Alan		
	Ultrasonografik Özellikleri			Ultrasonografik Özellikleri		
	Benign	Şüpheli	Malign	Benign	Şüpheli	Malign
Seviye 1	4(25)	11(68.75)	1(6.25)	1(14.29)	6(85.71)	0(0)
Seviye 2	13(23.21)	40(71.43)	3(5.36)	12(19.67)	48(78.69)	1(1.64)
Seviye 3	2(9.52)	17(80.95)	2(9.52)	2(9.52)	15(71.43)	4(19.05)
Seviye 4	0(0)	26(86.67)	4(13.33)	3(15.0)	12(60.0)	5(25.0)
Seviye 5	0(0)	6(66.67)	3(33.33)	0(0)	8(88.89)	1(11.11)
Seviye 6	1(12.5)	6(75.0)	1(12.5)	0(0)	5(83.33)	1(16.67)
Toplam	20	106	14	18	94	12

Tablo 4.3.'de hastaların servikal bölgedeki lenf nodlarının USG özelliklerine göre dağılımı görülmektedir. Sağ servikal alanda seviye 4 ve 5'te, solda seviye 3 ve 4'te malign özellikli lenf nodu oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.4. Kalın Korteksli Lenf Nodlarından Yapılan İİAB Sonuçlarının Boyundaki Seviyelere Göre Dağılımı

Lenf Nodunun Lokalizasyonu		İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonuçları			
		Tanı Alınamadı	Benign	Şüpheli	Malign
Sağ Servikal Alan	Seviye 1	9(56.25)	4(25.0)	1(6.25)	2(12.5)
	Seviye 2	39(69.64)	9(16.07)	1(1.79)	7(12.5)
	Seviye 3	12(57.14)	2(9.52)	1(4.76)	6(28.57)
	Seviye 4	13(43.33)	6(20)	4(13.33)	7(23.33)
	Seviye 5	4(44.44)	2(22.22)	0(0)	3(33.33)
	Seviye 6	5(62.5)	0(0)	0(0)	3(37.5)
	Toplam	82(58.57)	23(16.42)	7(5.01)	28(20.0)
Sol Servikal Alan	Seviye 1	5(71.43)	2(28.57)	0(0)	0(0)
	Seviye 2	34(55.74)	18(29.51)	4(6.56)	5(8.2)
	Seviye 3	7(33.33)	3(14.29)	5(23.81)	6(28.57)
	Seviye 4	4(20.0)	1(5.0)	5(25.0)	10(50.0)
	Seviye 5	2(22.22)	3(33.33)	2(22.22)	2(22.22)
	Seviye 6	3(50.0)	0(0)	1(16.67)	2(33.33)
	Toplam	55(44.35)	27(21.77)	17(13.72)	25(20.16)

Lenf nodlarından yapılan İİAB sonuçları karşılaştırıldığında, sağ servikal alanda malign patoloji oranı %17.85 iken solda malign patoloji oranı %22.58 olarak bulunmuştur. Bölgelere göre malign patolojilerin; en fazla sağda seviye 4 'te, solda seviye 4 ve 2'de iken en az ise her iki servikal alanda seviye 1'de olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.5.'te hastaların lenf nodu özellikleri ve diğer risk faktörleri (takiplerde anlamlı Tg artışının olması veya Tg yüksekliğinin devam etmesi gibi) dikkate alınarak takiplerinde kalın korteksli lenf nodu tespit edilen 264 hastanın 127'sinden (%48.11) kalın korteksli LN'den ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış olup patoloji sonuçları

incelendiğinde hastaların 50'sinin (%18.94) benign, 24'ünün (%9.09) şüpheli ve 53'ünün (%20.08) malign sitolojide olduğu izlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Lenf Nodu İİAB Durumları ve Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

		Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	Yapılmadı	39	14.77
	Takibe Alındı	98	37.12
	Yapıldı	127	48.11
İİAB Patoloji Sonuçları	Tanı Alınamadı	137	51.89
	Benign sitoloji	50	18.94
	Şüpheli sitoloji	24	9.09
	Malign sitoloji	53	20.08

Tablo 4.6. USG'deki Lenf Nodu Yapısına Göre İİAB Durumu ve Patoloji Sonuçları

		Lenf Nodlarının İİAB Durumu			İİAB Yapılanların Patoloji Sonucu	n(%)
		Yapılmadı n(%)	Takibe Alınan n(%)	Yapıldı n(%)		
USG'deki Lenf Nodu Yapısı	Benign (n=38)	30(76.92)	5(5.1)	3(2.36)	Benign	2(66.67)
					Şüpheli	0(0)
					Malign	1(33.33)
	Şüpheli (n=200)	9(23.08)	92(93.88)	99(77.95)	Benign	46(46.47)
					Şüpheli	22(22.22)
					Malign	31(31.31)
	Malign (n=26)	0(0)	1(1.02)	25(19.69)	Benign	2(8)
					Şüpheli	2(8)
					Malign	21(84)

Tablo 4.6.'de USG'de lenf nodunun özelliğine göre biyopsi yapılma durumu ve patoloji sonuçları gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalarda tespit edilen tüm kalın korteksli LN'nın USG özelliğine göre; İİAB yapılma durumlarına bakıldığında, benign özellikli LN'nın %7.8'ne, şüpheli olanların %49.5'ine, malign olanların %96.1'ine biyopsi yapılmıştır. Biyopsi yapılan LN'larında malign sitoloji raporlanma oranı; USG'de şüpheli özellikleri olan LN'larında %31.31 iken, malign özellikli LN'larında bu oran %84'tür.

Tablo 4.7. İİAB Patoloji Sonuçlarının Lenf Nodunun Özelliği ile İlişkisi

İİAB Patoloji Sonucu	İİAB Sonucuna Göre Hasta Sayısı	İİAB Yapılan Kalın Korteksli LN'larının USG Özelliklerine Göre Sayıları	Kalın Korteksli Lenf Nodunun USG'deki Özelliği	İİAB Yapılan Lenf Nodu Sayısı	Tüm Kalın Korteksli LN'nın USG Özelliğine Göre Sayıları
Benign	50	2(4)	Benign	3	38
		46(92)	Şüpheli	99	200
		2(4)	Malign	25	26
Şüpheli	24	0(0)	Benign	3	38
		22(91.67)	Şüpheli	99	200
		2(8.33)	Malign	25	26
Malign	53	1(1.89)	Benign	3	38
		31(58.49)	Şüpheli	99	200
		21(39.62)	Malign	25	26
Toplam	127	127	Toplam	127	264

Tablo 4.7.'ye göre ultrasonografik özelliği malign olan 26 adet LN'nun 25'ine İİAB yapılmış ve patoloji sonuç dağılımı ise 2'sinde (%8) benign, 2'sinde (%8) şüpheli, 21'inde (%84) malign sitoloji olarak sonuçlanmıştır.

Hastalar ATA kılavuzuna göre risk gruplarına kategorize edildiğinde, 103'ünün (%39.02) düşük riskte olduğu ve 125'inin (%47.35) orta ve yüksek risk grubunda yer aldığı saptanmıştır (Tablo 4.8). Tedavi durumları incelendiğinde de; 36'inin (%13.64) RAI ablasyon tedavisi almadığı, 228'inin (%86.36) RAI tedavisi aldığı saptanmıştır.

Tablo 4.8. Hastaların Risk Durumuna Göre RAI Tedavi İlişkisi

		Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
RAI Ablasyon Tedavisi	Almadı	36	13.64
	Aldı	228	86.36
Tedavi ve Risk Kategorisi	Tedavi Almadı-Düşük Riskli	36	13.64
	Tedavi Aldı-Düşük Riskli	103	39.01
	Tedavi Aldı -Orta-Yüksek Riskli	125	47.35

Hastaların 186'sının (%81.59) bir defa, 23'ünün (%10.08) iki defa, 19'unun (%8.33) üç defa RAI ablasyon tedavisi almıştır. Ablasyon tedavisinde hastaların risk durumu doz sayısını belirlemektedir. Düşük risk grubunda olan hastalar bir kez RAI tedavisi alırken, orta-yüksek risk grubunda olanların tümöral kitlenin büyüklüğü, invazyon durumu ve metastaz özelliğine göre RAI tedavi sayısı değişkenlik göstermektedir. Çalışmamız süresi dahilinde, orta-yüksek riskli grupta olup tek doz RAI tedavisi alan 83 hasta bulunmaktadır. Hastaların alacağı RAI dozunun miktarı ve doz sayısı ATA kılavuzuna göre belirlenmektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların Risk Gruplarına Göre Aldıkları RAI Tedavi Dozları

RAI Doz Sayısı	Tedavi risk durumu	Hasta sayısı	RAI Dozu Miktarı Ortalama \pm ss
1 doz RAI	Düşük Riskli	103	71.54 \pm 36.15
	Orta-Yüksek Riskli	83	142.17 \pm 31.23
2 doz RAI	Düşük Riskli	0	162.09 \pm 29.75
	Orta-Yüksek Riskli	23	
3 doz RAI	Düşük Riskli	0	196.8 \pm 28.08
	Orta-Yüksek Riskli	19	

Tablo 4.10.'da RAI ablasyon dönemine göre lenf nodlarının dağılımı gösterilmiştir. Buna göre olguların 190'ında (%71.97) RAI öncesi dönemde kalın korteksli lenf nodunun olduğu, 126'sında (%47.73) RAI ablasyon sonrasında kalın korteksli LN'nun tespit edildiği görülmektedir. Hastaların 52'sinde (19.70) ise hem RAI tedavi öncesinde hem de sonrasında kalın korteksli LN'nın varlığı saptanmıştır.

Tablo 4.10. RAI Ablasyon Dönemine Göre Lenf Nodlarının Dağılımı

		RAI Sonrası Kalın Korteksli Lenf Nodu Sayısı		P
		Var n(%)	Yok n(%)	
RAI Öncesi Kalın Korteksli Lenf Nodu Sayısı	Var n(%)	52(19.70)	138(52.27)	<0,001
	Yok n(%)	74(28.03)	0(0.0)	

Tablo 4.11. RAI Tedavi Dönemlerine Göre Tespit Edilen Kalın Korteksli Lenf Nodlarının İİAB Durumu ve Patoloji Sonuçları

	Lenf Nodlarının İİAB Durumları			İİAB Yapılmış Olanların Patoloji Sonucu	n(%)
	Yapılmadı	Takibe Alınan	Yapıldı		
RAI öncesi kalın korteksli lenf nodu sayısı (n=190)	25	72	93	Benign	38(40.86)
				Şüpheli	16(17.20)
				Malign	39(41.94)
RAI sonrası kalın korteksli lenf nodu sayısı (n=126)	19	47	60	Benign	21(35.00)
				Şüpheli	15(25.00)
				Malign	24(40.00)
RAI öncesi ve sonrası kalın korteksli lenf nodu (n=52)	5	21	26	Benign	9(34.62)
				Şüpheli	7(26.92)
				Malign	10(38.47)

Kalın korteksli lenf nodlarının RAI tedavisi dönemlerine göre İİAB durumları Tablo 4.11.'de verilmiştir. RAI ablasyon tedavi öncesi tespit edilen 190 kalın korteksli LN'undan 93'üne (%48.94) İİAB yapılmış ve 39'unda (%41.94) malign sitoloji saptanmış, RAI sonrasında 126 adet kalın korteksli LN'undan 60'ına (%47.61) biyopsi yapılmış 24'ünde (%40.0) malignite tespit edilmiş.

Hastaların RAI ablasyon öncesi ve sonrası kan değerleri Tablo 4.12.'de verilmiştir. Ablasyon tedavisinden sonra TSH, Tg ve Anti Tg değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmektedir ($p<0.001$). Hastaların TSH değerlerinin, RAI ablasyon öncesi yüksek sonrasında düşük olması direkt ablasyon tedavisiyle ilişkili değildir. Hastaların TSH değerlerindeki bu değişim, ablasyon öncesi dönemde hastaların kullandığı levotiroksin tedavisinin kesilip, RAI sonrası yeniden başlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların RAI Tedavi Durumu ile TSH, Tg, Anti- Tg Değerlerinin Karşılaştırılması

	RAI öncesi değerler	RAI sonrası değerler	p
	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
TSH (mU/L)	91.45±62.81	8.8±29.26	<0.001
Tg (µg/L)	43.37±167.64	17.68±80.72	<0.001
Anti Tg (U/mL)	282.18±2.510.55	80.7±354.93	<0.001

Tablo 4.13.'de hastaların cinsiyeti ile yaş ve RAI ablasyon sürecindeki TSH, Tg, Anti-Tg değişimi gösterilmiştir. Hastaların cinsiyetine göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.039). Erkek hastaların yaş ortalaması kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Hastaların cinsiyeti ile RAI esnasında ve sonrasındaki Tg değerleri karşılaştırıldığında erkek hastaların RAI esnasında ve sonrasındaki Tg değerlerinin ortalaması kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla p=0.013 ve p=0.033). Ayrıca hastaların ablasyon tedavisinde aldıkları 2.doz RAI miktarlarının ortalama değerleri erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.004). Laboratuvar parametrelerinden TSH ve Anti-Tg değerleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların RAI ablasyon tedavisi esnasındaki ve sonrasında ortalama Tg değerleri karşılaştırıldığında, bölgesel metastazı olan olguların ortalama Tg değeri olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Tablo 4.14'e göre bölgesel metastazı olanların ortalama toplam RAI dozu miktarı, olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.13. Hastaların Cinsiyetleri ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerlerinin ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması

	Kadın Cinsiyet	Erkek Cinsiyet	p
	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
YAŞ	48.41±13.95	52.72±14.22	0.039
RAI esnasında TSH	89.99±62.6	97.27±63.88	0.822
RAI esnasında Tg	40.05±174.7	56.54±136.61	0.013
RAI esnasında Anti Tg	281.7±2.772.23	284.1±917.3	0.645
RAI sonrası TSH	7.72±23.31	12.63±44.52	0.007
RAI sonrası Tg	17.39±82.13	18.71±76.29	0.033
RAI sonrası Anti Tg	81.61±379.87	77.45±249.67	0.789
1.RAI dozu	107.42±48.78	120.38±46.99	0.116
2.RAI dozu	156.37±29.02	187.13±18.37	0.004
3.RAI dozu	190.88±26.99	220.5±20.36	0.074
Toplam RAI dozu	155,33±124,7	167,96±148,07	0,695

Tablo 4.14. Hastaların Bölgesel Metastaz Durumu ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerleri ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması

	Bölgesel Metastaz VAR	Bölgesel Metastaz YOK	p
	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
YAŞ	48.42±15.65	50.05±12.5	0.349
RAI esnasında TSH	111.19±60.62	73.43±59.46	<0.001
RAI esnasında Tg	79.72±233.09	10.17±45.3	<0.001
RAI esnasında anti Tg	170.21±628.54	384.41±3.423.04	0.785
RAI sonrası TSH	12.16±36.64	4.71±15.56	0.206
RAI sonrası Tg	28.01±98.46	5.13±49.25	<0.001
RAI sonrası anti Tg	94.49±424.96	63.96±245.55	0.870
1.RAI dozu	135.42±37.08	79.74±43.2	<0.001
2.RAI dozu	165.4±29.49	147.63±28.1	0.162
3.RAI dozu	197.67±29.31	189±15.56	0.606
Toplam RAI dozu	210.19±140.63	94.87±78.56	<0.001

Tablo 4.15.'de hastaların uzak metastaz durumu ile laboratuvar değerleri ve RAI dozlarının karşılaştırılması gösterilmektedir. Uzak metastazı olan olguların RAI esnasındaki ortalama TSH değeri, uzak metastazı olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ablasyon sonrası ortalama Tg değerleri uzak metastazı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Hastalarda uzak metastaz

varlığında ortalama toplam RAI dozu ve her ablasyonda aldığı ortalama RAI miktarının daha yüksek olduğu gözle çarpılmaktadır.

Tablo 4.15. Hastaların Uzak Metastaz Durumu ile Laboratuvar Değerleri ve RAI Dozlarının Karşılaştırılması

	Uzak Metastaz VAR	Uzak Metastaz YOK	p
	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
YAŞ	50.87±19.04	49±13.11	0.370
RAİ esnasında TSH	110.74±76.52	88.2±59.79	0.169
RAİ esnasında Tg	225.44±383.32	12.75±46.34	<0.001
RAİ esnasında Anti Tg	193.38±696.96	297.11±2.699.25	0.510
RAİ sonrası TSH	17.17±50.96	7.17±22.68	0.487
RAİ sonrası Tg	101.85±179.62	1.37±5.03	<0.001
RAİ sonrası Anti Tg	117.32±347.22	73.61±356.86	0.132
1.RAI dozu	155.22±37.33	101.55±45.68	<0.001
2.RAI dozu	180.52±28.05	140.9±12.69	<0.001
3.RAI dozu	209.29±20.59	167.67±20.95	0.004
Toplam RAI dozu	346.62±166.99	121.58±81.41	<0.001

Tablo 4.16. Hastaların Tedavi Durumu ile TSH, Tg, Anti-Tg Değerleri ve Tedavi Alanlarının RAI Dozlarının Karşılaştırılması

	Tedavi aldı (düşük riskli)	Tedavi aldı (orta-yüksek riskli)	p
	Ortalama	Ortalama	
YAŞ	49,17±12,85	48,86±15,76	0,866
RAİ esnasında TSH	100,47±52,62	109,78±57,95	0,213
RAİ esnasında Tg	6,52±11,29	85,98±236,68	<0,001
RAİ esnasında Anti Tg	96,98±387,13	511,89±3,625.25	0,736
RAİ sonrası TSH	4,71±17,86	12,16±35,77	0,373
RAİ sonrası Tg	0,17±0,46	32,1±107,07	<0,001
RAİ sonrası Anti Tg	36,99±146,78	116,72±458,26	0,395
RAİ doz 1	71,54±36,15	142,17±31,23	<0,001
RAİ doz 2		162,09±29,75	N/A
RAİ doz 3		196,8±28,08	N/A
Toplam RAI dozu	71,54±36,15	229,42±135,96	<0,001

Ablasyon tedavisi alan hastaların risk durumları ile RAI esnasında ve sonrasında ortalama Tg değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Orta-yüksek riskli grupta hem RAI esnasında hem de RAI sonrasında düşük riskli gruba göre daha yüksek ortalama Tg değerlerinin olduğu saptanmıştır. Düşük riskli grupta olan hastalar bir doz RAI tedavisi alırken, orta-yüksek riskli gruptakilerin RAI doz sayısının değiştiği görülmektedir. Ayrıca risk grupları ile RAI dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Orta-yüksek risk grubunun birinci doz RAI miktarı ortalaması, düşük risk grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.17. Hastaların Kanser Tanıları ile Laboratuvar Değerlerinin ve RAI tedavi Dozlarının Karşılaştırılması

	Papiller Tiroid Kanseri	Foliküler Tiroid Kanseri	Papiller Mikrokarsinom	DTK'nin diğer alt tipleri	p
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
YAŞ	47.32±14.8	52±13.12	51.69±10.61	50.23±15.87	0.136
RAI esnasında TSH	98.35±69.11	88.64±59.58	74.31±59.18	96.27±47.29	0.102
RAI esnasında Tg	24.86±78.06	130.02±213.0	11.29±45.52	99.11±322.26	0.048
RAI esnasında Anti Tg	435.18±3535.3	316.8±974.99	128.07±561.53	77.38±222.75	0.983
RAI sonrası TSH	10.2±36.01	17.42±35.97	4.48±10.4	6.72±19.96	0.054
RAI sonrası Tg	10.11±60.49	61.41±140.58	0.71±2.55	36.02±117.78	0.224
RAI sonrası Anti Tg	86.11±427.71	128.25±358.9	92.79±317.33	40.85±150.03	0.674
1.RAI dozu	122.58±42.45	108.76±49.29	74.6±49.73	116.22±45.34	<0.001
2.RAI dozu	152.08±22.2	184.57±29.43	118±.	173.64±33.58	0.012
3.RAI dozu	183.78±25.21	202.67±26.1	200±.	210.57±30.46	0.190
Toplam RAI dozu	169.11±110	220.53±187	81.36±63.31	183.9±164.84	<0.001

Hastaların kanser tanı grupları ile ablasyon tedavisinde aldıkları toplam RAI dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Papiller mikrokarsinom tanısı olanların toplam RAI dozu miktarı diğer tanı gruplarından daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.18. Boyun USG’de Tespit Edilen Lenf Nodlarının Özelliği ile Laboratuvar Değerleri ve RAI Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması

	Benign Özellikli Lenf Nodu	Şüpheli Özellikli Lenf Nodu	Malign Özellikli Lenf Nodu	P
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
YAŞ	50.16±13.12	49.05±14	49.69±16.43	0.921
RAI esnasında TSH	75.53±53.63	93.99±65.67	95.16±49.63	0.001
RAI esnasında Tg	35.01±112.62	40.35±178.81	78.8±144.55	0.012
RAI esnasında Anti Tg	1.077.43±6.485.06	116.78±470.89	392.19±1.051.52	0.686
RAI sonrası TSH	2.33±3.97	9.77±32.13	9.51±24.41	0.966
RAI sonrası Tg	26.68±102.93	13.7±71.7	34.07±106.99	<0.001
RAI sonrası Anti Tg	91.76±330.43	68.96±356.1	146.51±378.88	0.020
1.RAI dozu	102.28±44.88	106±49.23	147.54±29.37	<0.001
2.RAI dozu	157.6±42.53	158.73±28.31	177.5±24.93	0.992
3.RAI dozu	183.33±28.87	196.93±28.68	216±22.63	0.402
Toplam RAI dozu	148.41±123.1	150.6±127.75	218.77±140.46	<0.001

Tablo 4.18’de boyun USG’deki lenf nodlarının özelliklerine göre bu hasta gruplarının tiroid değerleri ve ablasyon tedavisindeki RAI dozları gösterilmiştir. Malign özellikli LN olan hastaların RAI esnasındaki ortalama Tg değerleri diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (p=0.012). Şüpheli özellikli LN’ların olduğu hasta grubunda RAI sonrası ortalama Tg değeri diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Malign özellikli LN’larının olduğu hasta grubunda RAI sonrası ortalama Anti-Tg değerlerinin ve toplam RAI dozlarının diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.02 ve p<0.001).

Tablo 4.19’da hastaların risk kategorisi ve tedavi alma durumlarının diğer değişkenlerle ilişkisi gösterilmiştir. Papiller tiroid kanser tanılı hastaların 76’sının (%58.46) orta-yüksek risk grubunda olduğu ve RAI edavisi alan tüm hastalar içindeki içindeki oranı yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.20’de kalın korteksli lenf nodlarının İİAB sonuçları ile diğer değişkenlerin ilişkisi gösterilmiştir. Hastaların tanı grubu ile İİAB yapılan kalın korteksli LN’nun patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.033).

Çalışmamızda PTK tanısı olanlarda, LN biyopsi sonucunun malign sitoloji oranı diğer tanı tiplerinden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmadaki olgularda, tanı anında bölgesel ve/veya uzak metastazı olanlarda LN'ndan yapılan İİAB sonucunun malign sitoloji olma oranı daha yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 4.19'a göre boyun USG'de malign özellikli LN olanların tamamının RAI tedavisi aldığı ve 24'ünün (%92.31) orta-yüksek risk grubunda olduğu görülmektedir. USG'de şüpheli özellikli lenf nodu olanların %86.5'nin RAI tedavisi aldığı tespit edilmiştir. İİAB patoloji sonucu malign sitoloji olanlardan 52'sinin (%98.11) orta-yüksek risk grubunda olup RAI tedavisi aldığı saptanmıştır. Tanı anında bölgesel metastazı olan 126 hastanın 106'sının (%84.13) orta-yüksek riskli grupta olduğu ve RAI tedavisi aldığı görülmüştür.

Tablo 4.20'de bölgesel metastazı olan 126 hastanın takiplerinde tespit edilen kalın korteksli LN'dan 77'sine İİAB yapılmış ve 44'ünün patoloji sonucunun malign sitoloji olarak raporlandığı görülmektedir. Yine aynı tabloda uzak metastazı olan 38 hastanın 26'sının kalın korteksli LN'dan İİAB yapıldığı ve 18'inin sonucunun malign olarak raporlandığı izlenmektedir.

Tablo 4.19. Hastaların RAI Tedavisi Alma Durumu ile Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		Tedavi Almadı n(%)	Tedavi Aldı Düşük n(%)	Tedavi Aldı Orta/Yüksek n(%)	p
Cinsiyet	Kadın	33(15.64)	80(37.91)	98(46.45)	0.165
	Erkek	3(5.66)	23(43.4)	27(50.94)	
Tanı	Papiller Tiroid Kanseri	16(12.31)	38(29.23)	76(58.46)	<0.001
	Foliküler Tiroid Kanseri	1(5.56)	9(50)	8(44.44)	
	Papiller Mikrokarsinom	17(26.56)	33(51.56)	14(21.88)	
	DTK'nin diğer alt tipleri	2(3.85)	23(44.23)	27(51.92)	
Bölgesel metastaz	Var	1(0.79)	19(15.08)	106(84.13)	<0.001
	Yok	35(25.36)	84(60.87)	19(13.77)	
Uzak metastaz	Var	1(2.63)	0(0)	37(97.37)	<0.001
	Yok	35(15.49)	103(45.58)	88(38.94)	
Nüks Durumu	Var	0(0)	1(11.11)	8(88.89)	0.038
	Yok	36(14.12)	102(40)	117(45.88)	
Tümör Lokalizasyonu	Sol	15(11.36)	56(42.42)	61(46.21)	0.395
	Sağ	21(15.91)	47(35.61)	64(48.48)	
USG'deki LN Yapısı	Benign	9(23.68)	15(39.47)	14(36.84)	<0.001
	Şüpheli	27(13.5)	86(43)	87(43.5)	
	Malign	0(0)	2(7.69)	24(92.31)	
İİAB durumu	Yapılmadı	7(17.95)	18(46.15)	14(35.9)	<0.001
	Takibe Alınan	16(16.33)	50(51.02)	32(32.65)	
	Yapıldı	13(10.24)	35(27.56)	79(62.2)	
İİAB Patoloji Sonucu	Tanı Alınamadı	23(16.79)	68(49.64)	46(33.58)	<0.001
	Benign sitoloji	12(24)	26(52)	12(24)	
	Şüpheli sitoloji	1(4.17)	8(33.33)	15(62.5)	
	Malign sitoloji	0(0)	1(1.89)	52(98.11)	

Tablo 4.20. Lenf Nodlarının İİAB Sonuçları ile Kategorik Değişkenlerin Karşılaştırılması

		Patoloji Alınmadı n(%)	Benign n(%)	Şüpheli n(%)	Malign n(%)	p
Cinsiyet	Kadın	114(54.03)	41(19.43)	17(8.06)	39(18.48)	0.305
	Erkek	23(43.4)	9(16.98)	7(13.21)	14(26.42)	
Tanı	Papiller Tiroid Kanseri	67(51.54)	20(15.38)	9(6.92)	34(26.15)	0.033
	Foliküler Tiroid Kanseri	8(44.44)	2(11.11)	5(27.78)	3(16.67)	
	Papiller Mikrokarsinom	38(59.38)	15(23.44)	4(6.25)	7(10.94)	
	DTK'nin diğer alt tipleri	24(46.15)	13(25)	6(11.54)	9(17.31)	
Bölgesel lenf nodu metastazı	Var	49(38.89)	15(11.9)	18(14.29)	44(34.92)	<0.001
	Yok	88(63.77)	35(25.36)	6(4.35)	9(6.52)	
Uzak metastaz	Var	12(31.58)	4(10.52)	4(10.52)	18(47.38)	<0.001
	Yok	126(55.75)	45(19.91)	20(8.85)	35(15.49)	
Nüks	Var	6(66.67)	0(0)	2(22.22)	1(11.11)	0.038
	Yok	132(51.76)	49(19.22)	22(8.63)	52(20.39)	
Tümör Lokalizasyonu	Tiroid Sol Lobda	79(59.85)	21(15.91)	7(5.3)	25(18.94)	0.481
	Tiroid Sağ Lobda	59(44.7)	28(21.21)	17(12.88)	28(21.21)	
USG LAP Yapısı	Benign	35(92.11)	2(5.26)	0(0)	1(2.63)	0.053
	Şüpheli	101(50.5)	46(23)	22(11)	31(15.5)	
	Malign	1(3.85)	2(7.69)	2(7.69)	21(80.77)	
İİAB	Yapılmadı	39(100)	0(0)	0(0)	0(0)	<0.001
	Takibe Alınan	98(100)	0(0)	0(0)	0(0)	
	Yapıldı	0(0)	50(39.37)	24(18.9)	53(41.73)	

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserlerinin insidansı son otuz yılda artış göstermektedir, 1973 yılında yüz binde 3.6 olan insidans, 2002 yılında yüz binde 8.7'ye yükselmiştir (35). Tiroid kanserlerinde özellikle risk faktörlerinden olan iyot eksikliği, daha önce radyasyona maruz kalmış olma ve bazı sendromlarda tiroid kanseri görülme oranı artmaktadır. Özellikle hodgkin lenfoma, lösemi veya santral sinir sistemi tümörleri gibi baş ve boyun bölgesine radyasyon almak zorunda olan kişilerde tiroid nodülleri artmaktadır. Radyasyon maruziyeti sonrası oluşan tiroid nodüllerinde malignensi gelişme ihtimalinin arttığı bilinmektedir (103).

Diferansiye tiroid kanserlerinde sentinel lenf nodu metastazı çok yoğun bir şekilde görülmektedir. Yeni tanı almış bazı DTK'larda risk grubu düşük olmasına rağmen bölgesel lenf nodu metastazları mevcuttur. DTK'nın kendi alt tiplerinde de lenf nodu metastaz farkı bulunmaktadır. Papiller tiroid kanserleri sıklıkla lenfatik yayılım yaparken, FTK'lar çoğunlukla hematojen yolla yayılırlar. Bu nedenle PTK'larda lenf nodu metastazına sık rastlanır. Makroskopik nodal metastazların terapötik boyun diseksiyonu ile tedavisi kabul görmüş olmakla birlikte klinik olarak negatif olan vakalarda profilaktik LN diseksiyonu yapılması konusunda farklı görüşler vardır. Total tiroidektomi sonrasında DTK'lı hastalarda rezidü doku kalabilmekte ve takiplerinde nüks durumu ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun %50'den fazlası ilk 10 yıl içerisinde görülebilmektedir (42, 104).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %79.92'si kadın, %20.08 erkektir. Yapılan bir çalışmada PTK tanısı alan hastalarda kadınlar 2,9 kat daha fazla saptanmıştır (105). Arslan ve ark.'nın çalışmasında tiroid kanserinin kadınlardaki oranı %88.5 iken, Canda ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bu oran %77.4, Amin ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadın cinsiyetin %69 oranında, İpekçi ve ark.'nın opere ettikleri tiroid kanseri hastalarından oluşan araştırmalarında %91.36'sı kadın, Topaloğlu ve ark.'nın çalışmasında yüksek oranda kadın cinsiyet saptanmıştır (43, 106, 107,108). Tiroid nodülleri ve kanserleri kadın cinsiyette daha çok görülmektedir (110). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde kadın cinsiyet oranı DTK'lı hastalarda daha fazla saptanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 49.27 ± 14.08 yıl olarak saptanmıştır. Canda ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ortalaması 46.8 yıl, Amin ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalaması 41.3 ± 14.2 yıl olarak belirtilmiş, Spanu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %65'ninin 45 yaş üstü olduğu, İpekçi ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ortalaması 45,8 olarak saptanmıştır (107, 108, 109, 111). Genellikle tiroid hastalıkları ile ilgili olan durumlar başlangıçta asemptomatik veya subklinik seyirli olması nedeniyle akut bir patolojiye sebebiyet vermediğinden kişiler tiroid kontrollerinin yapılmasını geciktirebilmektedir. Bu sebeple ortalama 40 yaş üzeri hastaların tiroid kanseri tanısı aldıklarını düşünmekteyiz.

Hastaların tanı dağılımı incelendiğinde %49.24'ünün PTK, %6.82'sinin FTK, %24.24'ünün PMK ve %19.70'inin DTK'nın diğer alt tip tanılara sahip olduğu bulunmuştur. Canda ve ark.'nın yaptığı çalışmada %83 oranında tiroid papiller karsinom olduğu, İpekçi ve ark.'nın tiroid operasyonlarının araştırıldığı çalışmada 17 kanserli hastanın 16'sının PTK tanılı olduğu, Topaloğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada diferansiye tiroid kanserlerinin %90'ın üzerinde olduğu ve bunların büyük bir çoğunluğunun da PTK tanılarında olduğu saptanmıştır (43, 107, 109). Çalışmamız, literatürde yapılmış olan diğer çalışmalara paralel bir biçimde diferansiye tiroid kanserlerindeki PTK oranı yüksek saptamıştır.

Hastaların %47.73'ünün tanı anında bölgesel metastazı, %14.39'unun uzak metastazı olduğu saptanmıştır. Çalışmada en fazla uzak metastaz yeri akciğer olarak bulunmuştur. Tiroid kanserli hastaların metastazlarının incelendiği bir çalışmada uzak metastaz yapanların %49'u akciğere, %25'i kemiğe metastaz yaptığı saptanmıştır (7). Tiroid kanser metastazlarının incelendiği başka bir çalışmada ise %6.7 oranında uzak metastaz tespit edilmiştir (112). DTK'ların metastazlarını inceleyen bir çalışmada ise %9 oranında metastaz saptanmıştır (113). Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olan kişilerin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin metastazı olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (114). Çalışmamızda uzak metastazların dağılımına bakıldığında; %12.12'sinin akciğerde, %1.89 kemikte olduğu görülmektedir.

Hastaların takiplerinde yapılan boyun USG'deki kalın korteksli lenf nodlarının özelliklerine ve hastaların Tg değerlerindeki değişikliklere göre kalın korteksli LN'larının %48.11'ine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldığı ve bunların patoloji

sonuçları %18.94'ünün benign, %9.09'unun şüpheli ve %20.08'inin sitolojide olduğu saptanmıştır. Sangalli ve arkadaşlarının 5469 kişiyle yaptığı çalışmada %61.5 benign, %20.2 şüpheli, %14.2 malign ve %4.1 yetersiz sonuç alınmıştır (115). Ram ve arkadaşlarının 101 hastayla yaptığı çalışmasında nodüllerin %4.9 malign bulunmuştur (116). Ülkemizde Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nodüllerin %86.5 benign, %7.1 şüpheli, %2.3 malign ve %4.1 yetersiz çıkmıştır (117). Çalışmamızda benign sitolojinin daha az oranda olması literatür ile uyumsuzluk gibi görünse de örneklem grubundaki kalın korteksli lenf nodlarının USG'deki özelliklerine göre İİAB yapılmasından dolayı daha yüksek malign sitoloji tanısının elde edildiğini düşünmekteyiz.

Hastalar, ATA kılavuzu rehberliğinde risk durumlarına göre kategorize edildiğinde %52.65'nin düşük riskli, %47.35'nin orta-yüksek riskli grupta yer almaktadır. Haq ve ark.'larının yaptığı çalışmada bazı TK'larda tiroid dokusuna yapılan cerrahi işlemin tek başına tedavide yeterli olmadığı ve hastaların risk durumuna göre RAI ablasyon tedavisi almasının prognoza olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir. Özellikle DTK tanılı ve uzak metastazı olanlar için literatürde agresif tedavi önerileri bulunmaktadır (118). Henkin ve ark.'larının çalışmasında uzak metastazı olan TK'larda RAI ablasyon dozunun miktarı 100-250 mCi olarak belirtilirken, Silberstein ve ark.'larının yaptığı çalışmada servikal lenf nodu metastazı için 150-175 mCi, akciğer metastazı için 175-200 mCi, kemik metastazı için 200 mCi ve üzerinde I-131 dozu kullanıldığı saptanmıştır (134, 135). Çalışmamızdaki düşük riskli grubun %39.02'si ve orta-yüksek riskli (%47.35) grubun tamamı RAI ablasyon tedavisi almıştır. Ayrıca uzak metastazı olan 38 olgunun tamamının RAI ablasyon tedavisi aldığı görülmektedir. Akciğer metastazı olan olguların aldığı ortalama RAI dozu 169.54 ± 29.75 mCi, kemik metastazı olanlarda 178.96 ± 32.41 mCi olarak bulunmuş olup literatürde yapılmış olan çalışmaların önerdiği dozlarda RAI ablasyon yapıldığı saptanmıştır.

Diferansiye tiroid kanserlerinde rezidüel veya rekürren nodal hastalık en sık servikal lenf nodlarında izlenmektedir (136). Çalışmamızda takip edilen hastaların %71.96'sında RAI ablasyon öncesi kalın korteksli LN'nun olduğu, %47.72'sinde ise RAI ablasyon sonrası dönemde kalın korteksli LN'larının olduğu saptanmıştır. Literatürde lenf nodu metastazlarında RAI etkinliğini gösteren çalışma sayısı az

olmakla birlikte Maxon ve ark.'ları tarafından bir çalışmada, RAI ablasyonunun metastatik lenf nodlarında tedavi yanıtının %81 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (124). Kanıtlanmış lenf nodu metastazının RAI ile tedavi olduğunu anatomik ve histopatolojik olarak kanıtlamak zor olmakla birlikte çalışmamızda kalın korteksli LN sayısının RAI sonrası dönemde azalması gözlemsel sonuçlara dayalı olsa da lenf nodu metastazlarının RAI ile tedavi edilebileceğini söyleyebiliriz. Ancak iyot tutmayan LN'larında RAI etkinliğinden bahsetmek zordur. Şengöz'ün çalışmasında RAI başarısız grupta boyun USG'de ortalama patolojik lenf nodu sayısı 1.40 ± 1.94 iken, ablasyon başarılı grupta boyun USG'de patolojik lenf nodu saptanmamıştır (122). Rezidüel/rekürren hastalık veya nodal metastazlarda I-131 tutulumu olsa bile birincil tedavi cerrahi yöntem ile lenf nodu diseksiyonu yapmaktır. Ancak cerrahi açıdan riskli hastalarda, boyun bölgesine eksternal radyoterapi öyküsü olanlarda, daha önce opere olan ve yoğun skar dokusu olup re-operasyon yapılamayanlarda ve düşük hacimli nodal hastalık durumlarında RAI ablasyon alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (124, 127).

Çalışmamızdaki RAI ablasyon tedavisi alan hastaların, RAI tedavi sonrasındaki takiplerinde TSH, Tg ve Anti-Tg değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. DTK'larda RAI ablasyonun amacı, cerrahi sonrası küçük odaklar halinde kalabilen normal tiroid dokularını ve okült tümör odaklarını yok etmek, serum tiroglobulin değerlerini güvenilir marker haline getirebilmektir (118). RAI tedavisinin etkin olabilmesi için TSH değerinin en az 30 mU/L ve üzerinde olması gerekmektedir. Çünkü RAI verince tiroid hücrelerinin uptake yapabilmesi için TSH yüksek olmalıdır (119). Nüks ve rezidü dokunun saptanmasında ve takipte Tg değeri önemli bir parametredir. Total tiroidektomi sonrasında kalan dokuların Tg üretme yeteneklerinin olması hem rezidüel dokuyu hem de nüks durumunu göstermektedir. Dolayısıyla rezidü doku olanlarda Tg değeri yüksek olması olağan bir sonuçtur (120). RAI sonrası düşük Tg değeri beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızdaki RAI ablasyon tedavisi alan hastalarda, bölgesel metastazı (tanı anında) olanların RAI esnasındaki ve sonrasındaki ortalamaları Tg değerleri, olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır. Bölgesel metastazı olan ve olmayan her iki grupta ortalama Tg değerleri RAI sonrası dönemde düşük saptanmıştır. Uzak metastazı olan olguların RAI esnasında ve sonrasında ortalama Tg değerleri, olmayanlardan

daha yüksek olduğu bulunmuştur. Uzak metastazı olan ve olmayan grupların RAI sonrası Tg düzeyleri düşmüştür. Hastaların takibinde Tg miktarındaki yükselmeler rekürrens ya da metastazların habercisidir (45, 130-132). Çalışmamızda RAI ablasyon tedavisi alanların ablasyon öncesinde ölçülen TSH değerlerinin ortalaması, ablasyon sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum RAI ablasyon tedavisinin etkin yapılabilmesi için RAI öncesinde TSH değerinin 30 mU/L ve üzerinde olması ile ilişkilendirilmiştir (119). Bu sebeple tiroid kanserlerinde RAI ablasyon tedavisi planlanan olgularda rezidüel dokuyu veya nüks durumunu tespit etmek için TSH yüksekliği istediğimiz bir bulgudur. Tg değeri metastazları ve nüksü öngörmeye önemli bir parametredir (120, 121). Literatürdeki çalışmalar ile yaptığımız araştırmanın sonucu olarak, Tg değerinin yükselmesi, RAI tedavi sonrası düşmesi nüks ve metastazların takibinde kullanılabileceğini gösteren bulgulardır.

Çalışmamızdaki hastaların cerrahi sonrası patoloji sonuçlarına göre tümör lokalizasyonu olarak %50.0'sinin solda, %50.0'sinin sağda olduğu tespit edilmiştir. Bu tespitte, tiroidektomi materyalindeki en büyük tümör çapının olduğu lob tümör lokalizasyonu olarak kabul edilmiştir. Sol lob kaynaklı tümörlerde, en sık seviye 2'de (%23.11) ikinci sıklıkta seviye 3'te (%7.95) kalın korteksli lenf nodları saptanmıştır. Sağ lob kaynaklı tümörlerde en sık seviye 2'de (%21.21) ikinci sıklıkta seviye 4'te (%11.36) kalın korteksli lenf nodu tespit edilmiştir. Bu lenf nodlarından İİAB yapılanlarda malign sitoloji oranı solda seviye 4'te, sağda seviye 6'da daha yüksek iken malign sitoloji en az seviye 1'de bulunmuştur. Kupferman ve ark.'nın yaptığı retrospektif analizde LN metastazlarının en sık seviye 3'de olduğunu, daha az sıklıkta seviye 4 ve 2'de bulunduğunu, en az metastaz bölgesinin seviye 5 olduğunu göstermiştir (138). Araştırma sonuçlarımızın literatür verileri ile kısmi benzerlik göstermekle birlikte farklı yönlerinin olması, seçilen örneklem grubu nedeniyle çalışmanın sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmesi ve lenf nodu değerlendirmesinin USG gibi öznel yöntemlerle yapılması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmadaki hastaların USG raporlarından 26'sında kalın korteksli LN'nın malignite lehine bulgularının olması nedeniyle, bu hastalardan 25'ine İİAB yapılmış. (1 olguda şüpheli-malign özelliklerinin olması nedeniyle takibe alınmış) Biyopsi yapılanlardan 21'inin (%84) patoloji sonucu malign sitoloji (tiroid karsinom metastazı) olarak raporlanmış. Benzer şekilde, USG raporlarında 200 hastanın kalın

korteksli lenf nodlarının şüpheli patolojik özelliklerinin olması nedeniyle bu hastaların takiplerinde Tg yüksekliğinin eşlik ettiği 99 hastaya lenf nodu biyopsisi yapılmış. Bu hastalardan 31'inin (%31.32) patoloji sonucu malign sitoloji olarak raporlanmıştır. Ultrasonografide kalın korteksli lenf nodu olup benign özellikleri olan 38 hastanın takiplerinde şüpheli reaktif olarak değerlendirilen 3 hastaya İİAB yapılmış. Hastalardan 2'sinin patoloji sonucu benign, 1'inin sonucu malign sitoloji olarak raporlanmıştır. Kalın korteksli lenf nodundan İİAB yapılan 127 hastanın 53'ünün (%41.73) patolojisi malign sitoloji olarak raporlanmıştır. Bu malign sitolojilerin 34'ünün (%64.15) papiller tiroid karsinom metastazı olduğu belirtilmiştir. Papiller tiroid kanseri, DTK'ların %80-90'ını oluşturması ve çoğunlukla lenfatik yayılım yapması çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda DTK'lar için lenf nodu metastazlarının kötü prognoz belirteci olduğu saptanmıştır. Genellikle çalışmalar metastatik lenf nodu sayısı ile ilgilidir (123, 125, 126). Ancak lenf nodunun büyüklüğü, sayısı, yapısı ve korteks kalınlığının metastaz ile ilişkisi gösteren çalışmalar daha nadirdir. Lenf nodlarının korteks kalınlığı ile lenf nodu metastazları arasındaki ilişki ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Çalışmamız kalın korteksli olmayan lenf nodlarının benign olma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve düşük risk göstergesi olabileceğini göstermiştir. Lenf nodları ile prognoz arasındaki ilişkiye katkı sağlamak amacıyla USG görüntülemesi esnasında lenf nodlarının korteks kalınlığı ölçülmesi ve bu ölçümlerin prognozla ilişkilendirilmesi DTK'ların takibinde önemli olabileceğini sunulan çalışma düşündürmüştür.

Çalışmamızda DTK'ların takiplerinde ortaya çıkan kalın korteksli lenf nodlarının incelenerek; nodal metastazın erken tespiti, nüks ve rekürrens ile ilişkisini, prognoz üzerine olan etkilerini ve tedaviye olan katkılarını araştırmayı planladık. Aynı zamanda RAİ tedavisini alan gruplarla almayan gruplar arasındaki kalın korteksli lenf nodlarının metastazlarla ilişkisini araştırdık. Literatürde; TSH, Tg ve Anti-Tg'nin metastazlarla olan ilişkisini açıklayan yapılmış çalışmalar çoğunluktadır. Bu parametrelerle de prognozu netleştirilemeyen hastalar olmaktadır. Lenf nodu korteks kalınlığının DTK'larda prognostik değeri olabileceği çalışma sonucunda izlenmiştir. Çalışmamız retrospektif bir araştırmadır. Bu nedenle lenf nodu korteks kalınlığı ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmada materyal olarak USG'nin

kullanılması ve bu görüntüleme yönteminin; kişi bağımlı, tecrübe ile ilişkili, yorum farklılığı olabilen öznel bir değerlendirme tekniğinin olması araştırmamızın limitasyonlarındanadır. Yine çalışmadaki hastaların tek merkezden takiplerinin olmaması araştırmamızın bazı yönlerini kısıtlamaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Diferansiye tiroid kanserleri toplumda sık görülen hastalıklardandır. Bu kanserlerin tedavisi, prognozu, metastazları ve nükslerinin kalın korteksli lenf nodları ile ilişkisinin araştırması amacıyla sunulan çalışma yapılmıştır.
2. Araştırmamıza dahil edilen hastaların %79.92'si kadın, %20.08'i erkek olarak saptanmıştır.
3. Araştırmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 49.27 ± 14.08 olarak saptanmıştır.
4. Araştırmaya alınan kişilerin tanı dağılımları incelendiğinde %49.24'ü papiller tiroid kanseri, %6.82'si foliküler tiroid kanseri, %24.24'ünün papiller mikrokarsinom ve %19.7'sinin diferansiye tiroid kanserlerinin diğer alt tip tanılara sahip olduğu saptanmıştır.
5. Hastaların total tiroidektomi patoloji raporlarına göre %47.73'ünün tanı anında bölgesel metastazı vardı. Çalışma süresi boyunca hastaların %14.39'unun uzak metastazının olduğu saptandı.
6. Araştırmaya dahil edilen hastaların USG'deki kalın korteksli lenf nodu yapıları incelendiğinde %14.39'unun benign, %75.76'sının şüpheli, %9.85'inin malign özellikler içerdiği saptanmıştır.
7. Hastaların %48.11'indeki kalın korteksli lenf nodlarına İİAB yapılmış olup, bunun %39.37'sinin benign, %18.90'ının şüpheli ve %41.73'ünün malign sitoloji olduğu raporlanmıştır.
8. Ultrasonografide tespit edilen kalın korteksli LN'nın ablasyon tedavi dönemlerine göre %71.21'inde RAI öncesi dönemde, %45,61'inde RAI sonrası dönemde kalın korteksli LN'nun olduğu saptanmıştır.
9. RAI sonrasında TSH, Tg ve Anti-Tg değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşmüştür.
10. Bölgesel veya uzak metastazları olan ve nüksü bulunan kişilerin RAI esnasında Tg değerleri yüksek saptanmış olup, RAI sonrasında Tg değerleri azalmasına rağmen metastaz olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek Tg değerleri saptanmıştır.
11. Papiller mikrokarsinom olanların toplam RAI dozu değeri diğer gruplardan düşük olduğu bulunmuştur.

12. RAI öncesi dönemde kalın korteksli lenf nodu olmayanların orta-yüksek risk grubunda olma oranı yüksek saptanmıştır.

13. Lenf nodu korteks kalınlığı ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12(11):646–653.
2. Adaş G, Adaş M, Özülker F, Akçakaya A. Tiroid Kanseri. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28:26-34.
3. Miccoli P, Miccoli M, Antonelli A, Minuto MN. Clinicopathologic and molecular disease prognostication for papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9:1261-75.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2020 (internet). [erişim tarihi: 21.08.2022]. Erişim Adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf?a=1.
5. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2019;48(1):23–35.
6. Kaynak: Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Oct;23:vii110–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419376604>.
7. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-508.
8. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *PLoS One* 2020;15:0238207.
9. Mazafferri EL. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatments and outcomes. *The Thyroid* 2005;934-966.
10. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA. Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(21):2370–2375.

11. Memon A, Darif M, Al Saleh K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case control study in the Middle East. *Int J Cancer* 2002;97:82-89.
12. Deng Y, Zhu G, Ouyang W, Pan L, Feng H, Wu J, Chen P, Wang J, Xian J. Size of the largest metastatic focus to the lymph node is associated with incomplete response of pN1 papillary thyroid Carcinoma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2019;25(9):887–898.
13. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004;135(2):139–148.
14. Kim HI, Kim TH, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Jang HW, Kim YN, Kim H, Ahn HS, Kim K, Kim SW, Chung JH. Restratification of survival prognosis of N1b papillary thyroid cancer by lateral lymph node ratio and largest lymph node size. *Cancer medicine* 2017;6(10):2244–2251.
15. Çeçen P. Tiroid Bezi Hastalıkları Ve Farmakolojik Tedavisindeki Güncel Gelişmeler (tez). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; 2013.
16. Ureles AL. *Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history*. Falk S (ed). *Thyroid Disease*. .
17. Coşkun ZÜ, Seçil M, Karagöz E. Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Derg* 2012;28:56-70.
18. Emirzeoğlu M, Sancak R. Tiroid bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29(4):273-275.
19. Gültekin M. Hashimoto Tiroiditi Hastalarında İşitsel Fonksiyonların Odyolojik Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, 2019.
20. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28(1):1-9.
21. Callender D, Sherman S, Gagel R, Burgess M, Goepfert H. Cancer of The Thyroid. In: Meyers E, Suen J, editors. *Cancer of The Head and Neck*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 485–515.

22. Braverman LE, Utiger RD, Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text In: Clark OH editor. Surgical Anatomy. 7th ed. Philadelphia Lippincott-Raven; 1996.:462-68.
23. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Vol I, Mosby, 2004; 532- 542.
24. Bükey Y. Tiroid kanserinde rejyonel metastaz ve boyun diseksiyonları. Düren M.(ed), Tiroid Kanseri,1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, _st.s: 35, 2005.
25. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Temel Cerrahi, 2. baskı. Editör:Sayek 8. Ankara: Güneş Kitabevi.bölüm: 164, s: 1571 -81, 2004.
26. Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. J Clin Endocrinol 1970;31:457.
27. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996; 11:115-127.
28. Haynes R. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, Inc. Thyroid and Antithyroid Drugs; 1993;1361-83. .
29. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993;119(6):492-502.
30. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2019;48(1):23-35.
31. Hall JE, Guyton AC. Thyroid Metabolic Hormones. In: GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. 13th ed. 2016. p. 951-4.
32. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfish PG: Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. Surgery 1981;90:747-756.
33. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. Endocrinol Rev 1981;2:87-101.
34. Kaba M. Gebelik ve tiroid hormonları. Kocatepe Tıp Dergisi 2013;14(3):160-166.
35. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;18:2164-2167.

36. Kim J, Jessica E, Gosnell A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer *Nature* 2020; 16:72-81.
37. Türkyılmaz, M., Öztürk, M., Dünder S., Kavak Ergün A., Sevinç A. TSSE. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2017:1–53.
38. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol* 2016; 34(19): 2303-2311.
39. Hińcza K, Kowalik A, Kowalska A. Current Knowledge of Germline Genetic Risk Factors for the Development of Non-Medullary Thyroid Cancer. *Genes* 2019;10(7):482.
40. Hedinger C, Dillwyn Williams E, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63(5):908-911.
41. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000;7(3):276-87.
42. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
43. Topaloğlu O, Başer H, Altınboğa AA, Ulusoy S, Ersoy R, akır B. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal* 2018;18(3):419-429.
44. Erol V, Makay Ö, Ertan Y, İöz G, Akyıldız M, Yılmaz M, Yetkin E. Tiroid papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite. *Ulusal Cer Derg* 2010;26:199-202.
45. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-41.

46. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine pathology* 2022;33(1):27–63.
47. Dizdaroğlu F. WHO 2004 Tiroid Tumorleri. Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide Diyalog Dergisi* 2004;1:170-173.
48. Balta MÇ, Eliyatkin NÖ, Ünsal MG. Tiroid papiller karsinom diffüz sklerozan varyant: Klinikopatolojik tanıda tuzak. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2022;7(1):199-202.
49. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 2010;20(2):153-158.
50. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid: A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986;85(1):77-80.
51. Fırat U, Keleş A, Mızrak B. Kolumnar hücreli varyant papiller tiroid karsinomu: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Clin Exp Invest* 2011;2(3):304-307.
52. DeLellis RA, Williams ED: Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *The WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press 2004:51-133.
53. Akkaya B, Özbey C, Öztekin S. Tiroid Papiller Karsinomunun Kribriiform-Moruler Varyantı. *Turkish Journal of Pathology* 2009;25(3):132-134.
54. Şengöz T, Yaylalı O, Tezcan E, Demirkan NÇ, Yüksel D. Metastatik folliküler tiroid kanseri olgusunda I-131 tedavisi sonrası tarama sintigrafisinde insidental saptanan skalp metastazı. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2017;10(3):298-300.
55. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1995;24(4):761-801.
56. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Schuff KG. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

57. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, ve ark. Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J. Surg.* 2019;43(9):2235–2244.
58. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, ve ark. Poorly Differentiated Carcinomas of the Thyroid with Trabecular, Insular, and Solid Patterns: A Clinicopathologic Study of 183 Patients. *Cancer.* 2004;100(5):950–957.
59. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid.* 2019;29(3):311–321.
60. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, Haymart M. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16(12):1429-1440.
61. Ilgan S, Özbaş S. Tiroid kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi uygulamaları. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2017;3:151-158.
62. Mc Tiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:292-95. .
63. Farahati J, Demidchik EP, Biko J, Reiners C: Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* 2000;88(6):1470-1476.
64. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr.: Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-277.
65. Saylam G, Korkmaz H. Tiroid Kanseri: Epidemiyoloji ve İnsidans. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2007;3:1-4.
66. Lakshmi A, Srinivas S, Begum SA, Vivekananda B. Incidental papillary carcinoma of thyroid in Graves' disease. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2014;2(1):350-352.
67. Kung TM, Ng WL, Gibson JB: Volcanoes and carcinoma of the thyroid: a possible association. *Arch Environ Health* 1981;36(5):265-267.

68. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical oncology* 2010;2(6):395-404.
69. Sosa, JA, Udelsman, R. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Journal of surgical oncology* 2006;94(8):701–707.
70. İmga NN, Berker D. Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım. In: Çakır B, editor. *Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım*. 1st ed. Ankara: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2020:46-8.
71. Demircioglu, Z. G., Demircioglu, M. K., Aygun, N., Akgun, I. E., Unlu, M. T., Kostek, M., Ozguven, M., & Uludag, M. Relationship Between Thyroid-Stimulating Hormone Level and Aggressive Pathological Features of Papillary Thyroid Cancer. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni* 2022;56(1):126–131.
72. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260(3):892-899.
73. Tunçez E. Diferansiye Tiroid Karsinom Tanılı Hastalarda Tanı Anındaki Tsh Düzeyi İle Hastalığın Evresi Arasındaki İlişki (tez). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2017.
74. Aliyev A, Halaç M. Tiroit kanserlerinde tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntüleme. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2016;1:21-30.
75. Üstün F, Torun N. Tiroid bezinin korelatif görüntülemesi. *Journal of Anatolian Medical Research* 2018;3(2):1-23.
76. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD. Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan--a diagnostic trap. *Pediatr Radiol* 2010;40:725-31.
77. Youserm DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1423-8.

78. Choi YJ, Yun JS, Kook SH, Jung EC, Park YL. Clinical and imaging assessment of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas. *World J Surg* 2010;34:1494-9.
79. Reasner CA, Isley WL: Thyroid scanning in patients with suspected thyroid disease. *Ann Intern Med* 1985;102(2):209-10.
80. Aksoy H, Alıcı S. Tiroid Nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. *Van Tıp Dergisi* 1997;4(3):187-192.
81. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ceriani L, Anton Verburg F. Postsurgical thyroid remnant estimation by (99m) Tcperchnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011;33:552-6.
82. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–6.
83. Koloğlu S: Tiroid hastalıklarının fonksiyonel ve morfolojik tanısında faydalanılan yöntemler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990;10(5):354-62. .
84. Cusick EL, Molntosh CA, Krukawski ZH, et al. Management of isolated thyroid swelling; a prospective six year study of fine needle aspiration cytology in diagnosis. *Br Med J* 1990;301:318-1. .
85. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology; definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2018.
86. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070-7.
87. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Handbook: TNM Classification of malignant Tumors*, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
88. Greene FS, Schilsky RL, Gaspar LE, Washington MK, Sullivan DC, Brookland RK, Amin MB. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2018: Springer.
89. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019;104(9):4087-4100.

90. Lamartina L. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr Relat Cancer* 2018;7-11.
91. Rosario PW. Eighth edition of AJCC staging for differentiated thyroid cancer: Is stage I appropriate for T4/N1b patients aged 45-55 years? *Endocrine* 2017;56(3):679-680.
92. Momesso DP. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid Cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2692-700.
93. Fagin JA, Wells Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(11):1054-67.
94. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov. et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;26:1.
95. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009,19(11):1167-1214.
96. Ilgan S. İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavisinde Risk Sınıflarına Göre I-131 Kullanımı Nasıl Değişiyor? *Nucl Med Semin* 2021;7:1-32.
97. Aydoğan BE, Gürsoy A. Diferansiye tiroid kanserlerinde tiroid hormon tedavisinin esasları. *Nucl Med Semin* 2021;7:33-46.
98. Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1158-1165.
99. Burak Z, Tamer F, Gümüş M. Tiroid kanseri izleminde tiroglobulin ölçümünün yeri ve önemi. In *Nuclear Medicine Seminars* 2021;7(1):45-47.
100. Machado MRM, Tavares MR, Buchpiguel CA, Chammas MC. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in thyroid cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2017;156(2):263-271.
101. Çınar A, Arslan N. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Takibinde Anti-tiroglobulin Antikor Yüksekliğine Yaklaşım. *Nucl Med Semin* 2021;7:63-69.

102. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, Rascão MJ, Ganho J, Gomes I, Pereira H, Real O, Figueiredo P, Campos B, Valido F. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:101-7. .
103. Söbü E. Risk Faktörleri. *Çocuk ve ergenlerde tiroid hastalıkları* 2018;83.
104. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, 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* 2015;25:15-27.
105. Londero SC, Kroghdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Frisch T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996–2008: An investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(1): 1-6.
106. Arslan K, Eryılmaz MA, Eroğlu C, Karahan Ö. Total tiroidektomi uygulanan benign tiroid hastalıklı olgularda rastlantısal tiroid kanseri riski. *Genel Tıp Derg* 2010;20(1):19-22.
107. Canda Ş, Ulukuş Ç, Harmancıoğlu Ö, Saydam S, Gökçe Ö, İğci E, Çömlekci A. İzmir Bölgesindeki Tiroid Kanseri. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1999;5(1-2):13-16.
108. Amin A, Younis G, Sayed K, Saeed Z. Cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid carcinoma: does it have an impact on disease-related morbid events?. *Nuclear medicine communications* 2015;36(2):120-124.
109. İpekçi F, Engin Ö, İnan O, Akyıldız N. Tiroid kanserinin erken tanı ve tedavisinde tiroidektominin yeri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2012;3(3):283-285.
110. Detweiler K, Elfenbein DM, Mayers D. Evaluation of thyroid nodules. *Surgical Clinics* 2019;99:571-586. .
111. Spanu A, Nuvoli S, Marongiu A, Gelo I, Mele L, Piras B, Madeddu G. Neck lymph node metastasis detection in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) in long-term follow-up: a ¹³¹I-SPECT/CT study. *BMC cancer* 2020;20(1):1-10.

112. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and longterm outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006;30:1088-1095.
113. Ruegger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma. A multivariate analysis of prognosis variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501–508.
114. Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL: Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):825-828.
115. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Bellotti M, Lomuscio G. Cytopathology. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology* 2006;17(5):245-50.
116. Ram N, et al. J Pak Diagnostic validity of ultrasonography in thyroid nodules. et al. *J Pak Med Assoc* 2015.
117. İmamoğlu Ç. Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology in Thyroid Nodules: Cytohistologic Correlation, *Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University* 2015;2(3):7-11.
118. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol* 2005;63:87-93.
119. Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M. Radioiodine ablation. When and how. *Q j Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:473-481.
120. Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Clinical Endocrinology Metabolism* 2008;22(6):1039-1046.
121. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1107-1111.
122. Şengöz T. Diferansiye Tiroid Kanseri Tanılı I-131 Ablasyon Tedavisi Verilen Hastalarda Hastaya Ve Hastalığa Ait Faktörlerin Ablasyon Başarısı Üzerine Etkileri (tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.

123. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *European Journal of Radiology* 2019;112:14–21.
124. Maxon HR, Smith HS. Radioactive I131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Metab Clin North Am* 1990;19:685.
125. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946.
126. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424.
127. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273–276.
128. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470–1475.
129. Aydemir M. Kayseri Şehir Hastanesine Başvuran Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Karakteristik Özellikleri Prognostik Faktörler Ve Progresyonu (tez). Kayseri: Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi; 2020.
130. Kalender E, Aydoğan F, Oruç C. Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibi-The Follow-up of Differentiated Thyroid Cancers After Radioactive Iodine Treatment. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2015;6(21):30-37.
131. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105.
132. Kahramangil B, Kose E, Donmez M, Aydin H, Reynolds JP, Krishnamurthy V, Berber E. Thyroglobulin washout from cervical lymph node fine needle aspiration biopsies in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of

different expressions to use in post-total thyroidectomy follow-up. *Surgery* 2020;167(1):34-39.

133. Mao, Y., Hedgire, S., & Harisinghani, M. (2014). Radiologic assessment of lymph nodes in oncologic patients. *Current Radiology Reports*, 2(2), 1-13.
134. Henkin, R.E., Del Rowe, J.D., Grigsby, P.W., Hartford, A.C., Jadvar, H., Macklis, R.M., Parker, J.A., Wong, J.Y., Rosenthal, S.A., 2011. ACR- ASTRO Practice guideline for the performance of therapy with unsealed radiopharmaceutical sources. *Clin. Nucl. Med.* 36, 72-80.
135. Silberstein, E.B., 2006. The treatment of thyroid malignant neoplasms. In *Nuclear Medicine, Vol. II* , R.E. Henkin, ed., 2nd edition, Mosby Elsevier, Philadelphia, pp.1576-1587.
136. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2706-2713.
137. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer: a quantitative radiation dosimetric approach—outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-1136.
138. Kupferman, M. E., Patterson, M., Mandel, S. J., LiVolsi, V., & Weber, R. S. (2004). Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery*, 130(7), 857-860.