



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU HASTALARDA
PREOPERATİF TİROGLOBULİN VE
ANTİTİROGLOBULİN DÜZEYLERİNİN
POSTOPERATİF DÖNEMDE TAKİBİ VE PROGNOZA
ETKİSİ**

Dr. İrem NEDİRLİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU HASTALARDA
PREOPERATİF TİROGLOBULİN VE
ANTİTİROGLOBULİN DÜZEYLERİNİN
POSTOPERATİF DÖNEMDE TAKİBİ VE PROGNOZA
ETKİSİ**

Dr. İrem NEDİRLİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgisi, tecrübesi ve ilgisiyle bana kılavuzluk eden, her daim örnek aldığım saygıdeğer hocam Mehtap EVRAN OLGUN'a teşekkürlerimi sunarım. Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda ve arkamda olan ve olmaya devam edecek olan ilk öğretmenim ve babam Mehmet NEDİRLİ'ye teşekkür ederim. Tez sürecim ve tüm hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Ruşen NEDİRLİ'ye , ablam Melike YILDIRIM ve abim Gökhan NEDİRLİ'ye teşekkür ederim. Çalışmamın istatistik sürecinin her adımında bana yardımcı olan Nazlı TOTİK DOĞAN'a teşekkür ederim. Ayrıca tez sürecim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen hekimliğini ve iş etiğini her zaman örnek aldığım saygıdeğer arkadaşım Doğukan AKÇALIOĞLU'na ; asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşlarım Merve KOBAY, İrem KOLSUZ ve Furkan DAL'a teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık eğitim sürecimde emeği geçen tüm Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı mensubu hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tiroid Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2.Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi ve Tiroid Ultrasonografisi.....	5
2.3.Tiroid Karsinomu Epidemiyoloji.....	8
2.4.Tiroid Kanseri Gelişimi İçin Risk Faktörleri	8
2.5.Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeylerinin Tiroid Karsinomu İle İlişkisi.....	9
2.5.1 Tg ve Anti-Tg Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri, Ölçüm Yöntemleri.....	9
2.5.2 Tg ve Anti-Tg'nin Tiroid Karsinomu Takibinde Önemi.....	11
2.6.Tiroid Karsinomu Tanı Yöntemleri (TİİAB ve Diğer Örnekleme Yöntemleri)	12
2.7.Tiroid Karsinomu Sınıflaması.....	14
2.7.1 Foliküler Karsinom (FTK).....	16
2.7.2 Papiller Tiroid Kanseri (PTK).....	17
2.7.3 Medüller Tiroid Kanseri (MTK)	20
2.8.Tiroid Karsinomu Risk Sınıflaması (ATA 2015 Kriterlerine Göre).....	20
2.9. Cerrahi Öncesi Değerlendirme	21
2.10.TNM Evreleme Sistemi	22
2.11.Tiroid Karsinomu Tedavisi.....	24
2.11.1.Cerrahi.....	24
2.11.2. Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI).....	27
2.11.3.Eksternal Radyoterapi	30
2.11.4. Diğer Tedavi Yöntemleri.....	30
2.11.5.Sistemik Tedavi (Kemoterapi)	30
2.11.6.Tirozinkinaz inhibitörleri (TKİ).....	31
2.12.Tedavi Sonrası Takip.....	31

2.12.1. Tg ve Anti-Tg Düzeyi	32
2.12.2.Ultrasonografik ve Sintigrafik Değerlendirme	32
2.12.3.Postoperatif TSH Düzeyi	33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
3.1.Çalışma Tasarımı ve Hasta Alımı.....	36
3.2.Hastaların Takibi	37
3.3.Laboratuvar Parametrelerinin Takibi ve Ölçüm Yöntemleri.....	37
3.3. Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	39
4.BULGULAR	40
4.1. Demografik Özellikler	40
4.2. Hastaların Preoperatif US’de Nodül Varlığı ve Özellikleri	40
4.3. Hastaların Preoperatif Dönemde Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile (Sintigrafi /Pet-CT) Değerlendirilmesi	41
4.4. Hastaların Preoperatif Dönemde TİİAB ile Değerlendirilmesi	41
4.5. Hastaların Postoperatif Patoloji Sonuçlarına Göre Yapılan ATA Risk Sınıflaması Sonuçları	42
4.6. Hastaların Postoperatif İyot-131 Tarama Sonuçları.....	43
4.7. Hastalara Uygulanan Cerrahi Şekli.....	43
4.8. Hastaların Postoperatif Sintigrafi ve Ultrasonografi ve İyot-131 Tarama Sonuçları	43
4.9. Postoperatif Dönemde Verilen Medikal ve RAI Tedavileri	45
4.10. Hastaların Takip Boyunca TSH, Serbest T4 ve Tg/Anti-Tg Düzeyleri	45
4.11.Rezidiv Varlığına Göre Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri	49
4.11.1. Rezidiv Varlığına Göre Tiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi	49
4.11.2. Rezidiv Varlığına Göre Antitiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi	49
4.12. Nüks Varlığına Göre Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri	50
4.12.1. Nüks Varlığına Göre Tiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi	50
4.12.2. Nüks Varlığına Göre Antitiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi	53
4.13. Hastaların US’de Nodül Boyutu İle ATA Risk Sınıflaması Ve Nüks veya Rezidiv İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	53
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇLAR	71
KAYNAKÇA	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. USG Paternlerine Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Gerekliliği.....	7
Tablo 2. Bethesda Sınıflamasına Göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının Öngörülen Malignite Riski.....	13
Tablo 3. 2022 DSÖ Tiroidden Kaynaklanan Malignitelerin Sınıflandırılması.....	15
Tablo 4. Diferansiye Tiroid Karsinomları İçin ATA Risk Sınıflaması.....	21
Tablo 5. AJCC Patolojik TNM Sınıflaması.....	23
Tablo 6. AJCC Yaşa Göre TNM Sınıflamasının Evreleme Kriterleri.....	24
Tablo 7. Lenf Nodu Diseksiyonu İçin ATA 2015 Kılavuzu Önerileri.....	27
Tablo 8. Parsiyel Tiroidektomili Hastalarda Cerrahi Sonrası Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılmasına Yönelik Öneriler.....	27
Tablo 9. ATA 2015 Kılavuzu RAI Tedavisi İçin Öneriler.....	28
Tablo 10. Ttx Yapılmış ve RAI Almış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabı ve Değerlendirmesi.....	34
Tablo 11. Ttx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış ya da Lobektomi Yapılmış DTK'li Hastalarda Tedavi Yanıtları.....	34
Tablo 12. Uzun Dönem Takipte ve Başlangıçta Hastaların Risk Sınıflamasına Göre Hedeflenen TSH Değerleri.....	35
Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri ve Eşlik Eden Hastalıkları.....	40
Tablo 14. Hastaların Preoperatif Dönemdeki US Özellikleri.....	41
Tablo 15. Postoperatif Patoloji Sonuçları.....	43
Tablo 16. Hastaların Postoperatif Dönem Takip Aylarına Göre US'de Saptanan Rezidiv ve Nüks Varlığı.....	44
Tablo 17. Hastaların Serum TSH, T4 ve T3 Düzeyleri.....	46
Tablo 18. Hastaların Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri.....	47
Tablo 19. Hastaların Perioperatif Dönemde ve Postoperatif 6. ve 12. Aylarda Ortalama Biyokimyasal Parametreleri.....	48
Tablo 20. Rezidiv Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Tiroglobulin Ortalamaları.....	49
Tablo 21. Rezidiv Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Antitiroglobulin Ortalamaları.....	50

Tablo 22. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Tiroglobulin Ortalamaları.....	51
Tablo 23. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Antitiroglobulin Ortalamaları.....	53
Tablo 24. Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24.Aya Kadar Olan Takiplerindeki Antitiroglobulin Antikor Pozitiflik Oranları.....	58
Tablo 25. Preoperatif Dönem Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Değerlerinin Postoperatif Dönem Takipleri ile Karşılaştırılmasının Pearson Korelasyon Katsayıları.....	58



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tiroglobulin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.....	47
Şekil 2.	Antitiroglobulin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi.....	48
Şekil 3.	Tiroglobulin Değerlerinin Nüks Olan ve Olmayan Hastalardaki Değişimi.....	51
Şekil 4.	TSH, T3 ve T4 Düzeylerinin Nüks Varlığına Göre Değişimi.....	52
Şekil 5.	Hastaların TSH, Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeylerinin Nüks Varlığına Göre Değişimi.....	52
Şekil 6.	Preoperatif Dönem US ekojenite Bulgularının ATA Risk Sınıflamasına Göre Oranları.....	56
Şekil 7.	Antitiroglobulin Değerlerinin Takip Aylarına Göre Medyan Değerleri.....	59

KISALTMALAR

ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
Anti-Tg	: Antitiroglobulin
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CG	: Koryonik Gonadotropin
CSS	: Nedene Bağlı Sağkalım
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
DIT	: Diiyodotirozin
eFVPTK	: Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
FTK	: Foliküler Tiroid Kanseri
FVPTK	: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri
HR	: Tehlike Oranı
IMA	: İmmünometrik Assay
İEFVPTK	: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri
LCMS/MS	: Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometri Ölçümü
LH	: Luteinize Edici Hormon
LN	: Lenf Nodu
LT3	: Liotironin
LT4	: Levotiroksin
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MIT	: Monoiyodotirozin
MTK	: Medüller Tiroid Kanseri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIFTP	: İnvaziv Olmayan Kapsüllenmiş Foliküler Varyant

NIS	: Sodyum/İyodür Simporter
OS	: Toplam Sağkalım
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPAR-Gama	: Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
PTMK	: Papiller Tiroid Mikrokarsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
rhTSH	: Rekombinan İnsan Tiroid Stimulan Hormonu
RIA	: Radyoimmün Assay
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Birimi
Tg	: Tiroglobulin
TiİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TK	: Tiroid Kanseri
TKİ	: Tirozinkinaz İnhibitörleri
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TSH-R	: TSH Reseptörü
Ttx	: Total Tiroidektomi
TVT	: Tüm Vücut Tarama
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
US	: Ultrasonografi
VEGFR	: VEGF Reseptörü

ÖZET

Diferansiye Tiroid Karsinomlu Hastalarda Preoperatif Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Seviyelerinin Postoperatif Dönemde Takibi ve Prognoza Etkisi

Giriş ve Amaç: Tiroid karsinomları dünyada en sık görülen endokrin malignite olup bunun büyük kısmını diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturmaktadır. Genel anlamda prognozu iyi olsa da yıllar içinde takipte nüks hastalık gelişebilmekte ve mortal sonuçları olabilmektedir. Bu yüzden uzun süreli takibinin dikkatli bir şekilde yapılmasına ve uzun süreçte prognozu ön görebilecek parametrelerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda tiroglobulin (Tg) ve antitiroglobulin (Anti-Tg) değerleri hastalık takibinde kullanılan parametreler olsa da operasyon öncesi değerlerinin prognozu öngörmedeki değeri hala bakir bir konudur. Biz çalışmamızda DTK'li hastalarda Tg ve Anti-Tg değerlerinin preoperatif dönemdeki düzeylerinin prognoza etkisini ve anlamlılık düzeyini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda hastanemizde Ekim 2017 ve Ekim 2023 tarihleri arasında tanı alan 2458 DTK hastası tarandı. Bunlardan opere olan ve preoperatif dönemde Tg ya da Anti-Tg değerleri ölçülmüş olanlar belirlendi. Yine çalışma kapsamında hastaların takipteki risk düzeyinin belirlenmesinde Amerikan Tiroid Derneğinin (ATA) 2015 yılında güncellenen kılavuzunda belirtilen risk sınıflaması kullanıldı. Bu bağlamda preoperatif dönemde Tg veya Anti-Tg düzeyleri ölçülmüş olmasına rağmen patoloji raporlarında risk değerlendirmesi için gerekli verileri bulunmayan 20 hasta çalışma dışı bırakılarak tüm kriterlere uyan DTK'li 179 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif dönemdeki Tg ve Anti-Tg düzeyleri postoperatif dönem takipleriyle karşılaştırıldı ve preoperatif dönemdeki yüksek değerlerin, postoperatif dönemde mevcut seviyelerin düşme süresinde bir uzama ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Yine preoperatif dönemdeki Tg ve Anti-Tg düzeyleri; metastatik hastalık varlığı, takiplerde nüks gelişimi ya da rezidiv doku varlığına etki açısından değerlendirildi. Nüks ve rezidivin değerlendirilmesinde hastaların postoperatif dönem ultrasonografi (US) ve sintigrafi sonuçları kullanıldı. Hastaların preoperatif dönem Tg ve Anti-Tg düzeyleri ile postoperatif dönem risk sınıflaması arasında

korelasyon olup olmadığı da araştırıldı. Hastaların preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) sonuçları ve malignite prediksyonu açısından, postoperatif patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Yine preoperatif dönemdeki US ile belirlenen nodül özellikleri maligniteyi yansıtmaması ve prognozu öngörmedeki anlamlılığı açısından ATA risk değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldı. Hastaların demografik özellikleri, mortaliteyi etkileyebilecek komorbid hastalıklarının varlığı, preoperatif dönemden postoperatif 48.aya kadar olan serum TSH, serbest T3, serbest T4, Tg ve Anti-Tg düzeyleri, operasyon süreci ve sonrasındaki ek komorbiditeleri gösterebilecek biyokimyasal parametreleri de çalışmaya eklendi. Hastaların postoperatif dönemdeki nüks ya da rezidiv varlığı, mevcut nükslerin kaçınıcı ayda gerçekleştiği ve mevcut durumlarda sonraki aşamada yapılan tedavi şekilleri (reoperasyon, Radyoaktif iyot (RAI) ya da tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanımı çalışma kapsamında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 179 DTK hastasının % 76,5'i kadın, % 23,5'i erkekti. Kadın/ erkek oranı yaklaşık 3,2'ydi. Hastaların ortalama yaşı $51,42 \pm 15,56$ yıl idi. Çalışmamızda nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadar olan Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışmamızdaki hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalama değerlerindeki değişimde nüks olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede fark tespit edilmiştir ($p = 0,002$). Çalışmamızda preoperatif dönem Tg değerinin nüks durumundaki ayırt ediciliği için cut-off değeri 100,10 ng/mL olarak saptanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edilmiştir ($p = 0,063$). Çalışmamızda operasyon öncesinden 24.aya kadar olan Anti-Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim nüks olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,587$). Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg ortalamalarının postoperatif 24. aya kadar olan takiplerindeki değişim nüks olan ve olmayan gruplarda benzer bulunmuştur ($p = 0,341$).

Sonuç: Tiroglobulin düzeylerinin preoperatif dönemdeki düzeyleri prognozu öngörmede ve nüks hastalık riskini belirlemede anlamlı bir parametredir. Antitiroglobulin ise nüks hastalık varlığını göstermede tek başına yeterli prognostik öneme sahip olmasa da Tg ile interferensi dolayısıyla DTK takibinde Tg ile birlikte değerlendirilmesi gereken

bir parametredir. Rezidiv varlığı preoperatif tümör davranış özelliklerini göstermekten çok operasyonun yeterliliği ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroglobulin, Antitiroglobulin, Diferansiye Tiroid Karsinomu, Nüks, Rezidiv Doku.



ABSTRACT

The Effect of Preoperative Thyroglobulin and Antithyroglobulin Levels on Postoperative Follow-Up and Prognosis in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma

Objective: Thyroid carcinomas are the most common endocrine malignancies in the world and the majority of these are differentiated thyroid cancers. Although the prognosis is generally good, recurrent disease may develop in years of follow-up and may have mortal consequences. Therefore, there is a need for careful long-term follow-up and the presence of parameters that can predict prognosis in the long term. In this context, although thyroglobulin and antithyroglobulin values are parameters used in disease follow-up, the value of preoperative values in predicting prognosis is still a virgin subject. In this study, we aimed to investigate the effect and significance of preoperative thyroglobulin (Tg) and antithyroglobulin (Anti-Tg) levels on prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma.

Materials and Methods: We screened 2458 patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) diagnosed in our hospital between October 2017 and October 2023. Of these, those who underwent surgery and had Tg or Anti-Tg values measured in the preoperative period were identified. The risk classification specified in the 2015 updated guidelines of the American Thyroid Association (ATA) was used to determine the risk level of the patients in the follow-up and in this context, although Tg or Anti-Tg levels were measured in the preoperative period, 20 patients who did not have the necessary data for risk assessment in the pathology reports were excluded from the study and 179 patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) who met all criteria were included in the study. The preoperative Tg and anti-Tg levels of the patients were compared with the postoperative follow-up and it was investigated whether the high values in the preoperative period were associated with a prolongation in the fall time of the current levels in the postoperative period. Tg and Anti-Tg levels in the preoperative period were also evaluated in terms of the presence of metastatic disease, recurrence during follow-up or the presence of residual tissue. Postoperative ultrasonography US and scintigraphy

results were used in the evaluation of recurrence and residual tissue. The preoperative Tg and anti-Tg levels of the patients were also investigated for correlation with the postoperative risk classification. The results of preoperative fine needle aspiration biopsy (FNAB) and postoperative pathology results were evaluated in terms of prediction of malignancy. Nodule characteristics determined by US in the preoperative period were compared with ATA risk assessment results in terms of their significance in reflecting malignancy and predicting prognosis. Demographic characteristics of the patients, presence of comorbid diseases that may affect mortality, serum TSH, free T3, free T4, Tg and Anti-Tg levels from preoperative period to 48th month postoperatively, biochemical parameters that may indicate additional comorbidities during and after the operation were also included in the study. The presence of recurrence or recidivism in the postoperative period, the number of months of recurrence and the treatment modalities (reoperation, RAI or TKI) were evaluated within the scope of the study.

Results: Of the 179 DTK patients included in the study, 76.5 % were female and 23.5 % were male. The female to male ratio was approximately 3.2. The mean age of the patient population was 51.42 ± 15.56 years. In our study, the time-dependent change in thyroglobulin averages of patients with and without recurrence from preoperative to 24th month was statistically significant ($p < 0.001$). There was a significant difference in the change in thyroglobulin mean values of the patients in our study from the preoperative period to the postoperative 24th month in the groups with and without recurrence ($p = 0.002$). In our study, the cut-off value for the discrimination of preoperative thyroglobulin value in case of recurrence was determined as 100.10 ng/ mL. This value was considered statistically borderline significant ($p = 0.063$). In our study, the time-dependent change in antithyroglobulin averages from preoperative to 24th month was not statistically significant in the recurrence and non-recurrence groups ($p = 0.587$). The change in the mean antithyroglobulin levels from the preoperative period to the 24th month postoperatively was similar in the recurrence and non-recurrence groups ($p = 0.341$).

Conclusion: Preoperative thyroglobulin levels are a significant parameter in predicting prognosis and determining the risk of recurrent disease. Although antithyroglobulin alone does not have sufficient prognostic significance to indicate the

presence of recurrent disease, it is a parameter that should be evaluated together with thyroglobulin in the follow-up of DTK due to its interference with thyroglobulin. The presence of recurrence was associated with the adequacy of the operation rather than preoperative tumor behavior characteristics.

Keywords: Thyroglobulin, Antithyroglobulin, Differentiated Thyroid Carcinoma, Recurrence, Residual Tissue



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid karsinomu dünyada en sık görülen endokrin kanserdir.¹ Prognozu genellikle iyi seyretmekte olup 10 yıllık sağkalımı % 80 ile % 95 arasında değişmektedir.² Bölgesel nüks oranları %5-20 arasında değişirken uzak metastaz oranları % 10 civarında görülmekte ve en sık uzak metastaz gelişen bölge akciğer olmaktadır.³

Tiroid kanseri her ne kadar prognozu iyi olan bir kanser olsa da nüks hastalık geliştiğinde mortal seyredebilmektedir ve bu nedenle yakın takibinin yapılmasına ve nüks hastalığın erken tespiti için prognostik değeri olan parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Tiroglobulin, DTK'de tiroidektomi sonrasında rezidiv varlığını belirlemede veya metastatik hastalığı göstermede kullanılır.³ Ancak Tg değeri Anti-Tg ile interferans vermesi durumunda olduğundan düşük ölçülebilmekte ve bu da hasta takibinde iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır.⁴

Literatürdeki rutin değerlendirmelerde henüz yer almamış olsa da preoperatif dönemdeki Tg ve Anti-Tg düzeyinin prognozu öngörmedeki değeriyle ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Oltmann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerlerinin >500 ng/mL olması metastatik hastalık ile ilişkilendirilmiştir.⁵ Yine Rinaldi ve ark tarafından yapılan, yüksek Tg değerleri ile DTK'leri arasındaki ilişkiyi araştıran çok merkezli bir çalışmada Tg değerleri en yüksek olan grupta en düşük olan gruba göre 9 kat daha fazla DTK geliştiği görülmüştür.⁶ Hulikal ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, çalışmaya alınan hastalardan nodüllerinin sitoloji sonucu belirsiz olan ve Tg değeri >53 ng/mL olan hastaların % 76'sına tiroid kanseri (TK) tanısı konulmuştur. Bu çalışmaların da desteklediği üzere Tg'nin preoperatif dönemdeki yüksekliğinin malignite prediksyonunda ve dolaylı olarak prognoz üzerine etkisi önem arz etmektedir. Ancak literatürde bu konu ile ilgili yeterli sayıda çalışma yer almamaktadır.

Anti-tiroglobulin düzeylerindeki değişim dolaylı olarak tiroid doku kütlesindeki değişiklikleri yansıttığından, Anti-Tg düzeylerinin operasyon sonrası DTK'de tümör

belirteci olarak kullanımını destekleyen; bu bağlamda Anti-Tg yükselişini veya takipte pozitifleşmesini nüks ile, ilerleyici bir düşüşünü ise tedavi başarısı ile ilişkilendiren yayınlar bulunmaktadır.⁷ Hosseini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada operasyon öncesi Anti-Tg ≥ 30 IU/ml olan hastalarda malignite oranı Anti-Tg < 30 IU/ml olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve analizlerin sonucunda hem Pearson ki-kare testinde ($p = 0,024$) hem de Fisher exact testinde ($p = 0,017$) iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir.⁸ Bununla birlikte özgünlük farklılıkları, optimal olmayan duyarlılık, kanca etkileri ve Tg ve Anti-Tg interferansının etkisinin net bir şekilde ortaya konulamaması gibi nedenlerden dolayı, mevcut Tg ve Anti-Tg yöntemleriyle bu parametrelerin DTK takibinde kullanımının güvenilirliğinin tartışmalı olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur.⁹

Literatürdeki az sayıda çalışma örneğinin çelişkili sonuçları göstermektedir ki, Tg ve Anti-Tg'nin preoperatif dönemdeki değerlerinin prognozu ön görmedeki anlamlılığı ile ilgili net bir konsensus bulunmamakta olup yapılacak olan çalışmalarla aydınlatılması gereken bir konudur. Biz de çalışmamızda Tg ve Anti-Tg düzeylerinin prognoza olan etkilerini kapsamlı şekilde değerlendirmek ve mevcut parametrelerin DTK takibinde hangi aşamalarda yer alması gerektiğini ve prognozu etkileyebilecek diğer parametrelerin etkileri çerçevesinde anlamlılık düzeyini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi gestasyonel 3.haftada (yaklaşık olarak 24. günde) primitif ön bağırsaktan gelişen vücudun ilk endokrin organıdır. Tiroid bezi dil tabanındaki 1. ve 2. faringeal poştan köken alır ve farinks tabanının orta yüzeyindeki endodermal epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile gelişir.¹⁰ Prolifere olan endodermal hücreler tiroid divertikülünü oluşturur. Gestasyonun 5. haftasının başında tiroid divertikülü orta hat boyunca kaudale doğru hareket eder sonrasında hyoid kemik ve larenks kıkırdağın önüne geçer. Göç sırasında tiroid, tiroglossal kanal yoluyla dile bağlı kalır. Gestasyonel 5. haftada tiroidin sağ ve sol loba bölünmesi gerçekleşir ve aynı zamanda kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol oynayan parafoliküler C hücrelerine farklılaşan ultimobrankial cisim 4. ve 5. faringeal poştan bu dönemde gelişir. Ultimobrankiyal cisimler tiroidin superior dorsolateral yönü ile birleşerek Zuckerkandl tüberkülünü oluşturur. Gebeliğin 7. haftasında tiroid bezi, boyundaki nihai hedefine ulaşmıştır. Tiroglossal kanal ise gebeliğin 10. haftasında dejenere olur ve geriye sadece onun eski varlığını gösteren foramen çekum kalır. Hücrel farklılaşma ve olgunlaşma ise 12. gebelik haftasına kadar devam eder ve tiroid bezi tam fonksiyonel olgunluğuna 12. haftada ulaşır.¹¹

Tiroid bezi anatomik olarak isthmusla birbirine bağlanmış iki lobdan oluşur ve trakeanın önünde yer alır. Yaklaşık olarak yetişkinlerde 20-25 g ağırlığındadır; yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda, 15–20 mm genişliğinde ve 20–39 mm kalınlığında boyutlara sahiptir. Bez fibröz bir kapsülle kaplıdır. Tiroid lobları medialde trakea ve larenks arasında bulunur ve lateralde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas ile çevrilmiştir. Lateralde derin servikal fasya gevşek bir yalancı kapsül oluşturur, anteriorda bez yüzeysel fasya ve platizma ile kaplıdır ve posteriorda derin servikal fasyanın kalınlaşmasıyla oluşan Berry suspensor ligamenti ile trakea ve larinkse tutturulmuştur.¹² Bezin superior kısmı inferior konstriktör kasın lateraline ve sternotiroid kasın posterioruna kadar uzanır. Alt kısmı ise 5. veya 6. trakeal halkaların seviyelerine kadar uzanır ve posterolateralde karotis kılıfı ve içeriğini örter. İsthmus

ise trakeanın 2-3-4. halkaları ile bağlantılıdır. Hastaların yaklaşık %50'sinde loblardan veya isthmustan köken alan ve genellikle sola doğru yönlendirilmiş bir piramidal lob bulunabilir.¹³

Tiroid bezi esas olarak superior tiroid arter ve inferior tiroid arter olmak üzere iki esas arterden beslenirken, ek olarak bir orta hat arteri olan tiroid ima da tiroid bezinin beslenmesini destekler.¹⁴ Tiroid bezinin venöz drenajı üç temel ven ile sağlanır: üst, orta ve alt tiroid venler. Dördüncü olarak her zaman mevcut olmayan Kocher tiroid veni de bulunabilir. Üç çift tiroid veni, tiroid bezinin gerçek kapsülünün derinliklerinde bulunan tiroid venöz pleksustan kaynaklanır. Üst ve orta tiroidal venler internal juguler vene drene olurken alt tiroid veni ise innominat ven içine drene olur. Tiroid bezinin innervasyonu 10. kranial sinir (nervus vagus) ve servikal sempatik nöral pleksustan sağlanmaktadır.^{14,15}

Tiroid bezi, tiroid hormonlarının sentezlenmesinden ve depolanmasından sorumlu tiroid foliküllerinden oluşan endokrin bir organdır. Tirositler olarak adlandırılan foliküler epitel hücreleri lümendeki kolloidi çevreler. Ultimobrankiyal hücreler ve onlara eşlik eden nöral hücreler ise, kalsitonin hormonunu salgılayan tiroid bezindeki C hücrelerinin kökenidir. Hipotalamustan salgılanan Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ön hipofiz bezini uyarak Tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanmasına sebep olur. TSH ise tiroid bezindeki tirositleri uyarak tiroksin (T4-%80) ve triiyodotironin (T3-%20) salınmasına neden olur.¹⁴ Tiroid bezinin aktivitesi ağırlıklı olarak hipofiz glikoprotein hormonu olan TSH konsantrasyonu ile düzenlenir. TSH, alfa ve beta subünitlerinden oluşan heterodimer bir moleküldür. Alfa subüniti (glikoprotein hormonları, alfa polipeptit); TSH, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve koryonik gonadotropin (CG) için ortaktır. Beta subüniti ise tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese edilen TSH reseptörü (TSH-R) ile etkileşime girdiği ve olgun heterodimerik proteinin oluşumunda hız sınırlayıcı olduğu için moleküle özgüllük verir. Bununla birlikte, serbest beta subüniti aktif değildir ve hormonal biyoaktiviteyi sağlamak için alfa subüniti ile kovalent olmayan bir bağa gereksinim duyar.

Dolaşımdaki TSH konsantrasyonu ise bir yandan TRH'nin stimulan etkisi ile diğer yandan tiroid hormonlarının suprese etkileri ile dengelenir.¹⁵ TSH, epitelyal

hücre yüzeyindeki membran reseptörüne bağlanarak plazma zarında bulunan adenilat siklazı aktive eder ve bu da siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerinin artmasına neden olur. cAMP artışı ise, tiroid hormonunun oluşumuyla sonuçlanan ek hücre içi sinyal yollarının uyarılmasına yol açar.¹⁴ İyot tiroid hormon yapımında kritik hammadde, çünkü T4 ağırlığının %65'i iyottur. Alınan iyot emilir ve dolaşımda iyodür olarak taşınır. Tiroid bezi, sodyum/iyodür simporter (NIS) aracılığıyla iyodürü tirositlerin bazolateral plazma zarı boyunca depolar. Hücre içi iyodür daha sonra tiroid foliküllerinin lümeninde taşınır. Bu arada, tirosit endoplazmik retikulum, iki anahtar protein olan tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulini (Tg) sentezler. Tiroglobulin, tirozillerin iyodinasyonu ve hormon oluşumu için substrat görevi gören foliküllerin lümenine salgılanan 660 kDa'lık bir glikoproteindir. TPO apikal plazma zarında yerleşmiş olan bir enzimdir, buradaki H₂O₂ düzeyini azaltırken, iyodürün oksidasyon durumunu Tg'yi iyotlayabilen bir türe yükseltir ve iyodu Tg'deki tirozillere bağlar. Tg'nin başlangıç iyotlanması ile monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) üretilir. İyotlamanın devam etmesiyle, her ikisi de halen peptit bağı ile bağlı olan iki DIT kalıntısını birleştirilerek T₄, bir DIT ve bir MIT birleştirilerek T₃'ü oluşturulur. Bağlanma (coupling), hem alıcı hem de donör iyodotirozil, Tg molekülü içinde gerçekleşir. Reaksiyon, TPO tarafından katalize edilir (H₂O₂ gerektirir; H₂O₂ ise tirositte NADPH oksidaz tarafından üretilir). Tg tirositlerin apikal kutbunda depolanır ve tiroid hormonuna ihtiyaç duyulduğunda endozomlara ve lizozomlara taşınarak proteazlar, özellikle endopeptidazlar, katepsinler B, L, D ve ekzopeptidazlar tarafından sindirilir. Tg sindirimiyle T₄ ve T₃ dolaşıma salınır.¹⁶

2.2.Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesi ve Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid nodülleri sık görülür ve son 20 yılda ultrasonografinin (US) klinik kullanımdaki artışıyla birlikte prevalans artmaktadır. Erişkinlerin yaklaşık %60'ında bir veya birden fazla tiroid nodülü bulunabilir. Bu nodüllerin yaklaşık %5'inin malign olduğu tespit edilmiştir.¹⁷ Tiroid nodülünün değerlendirilmesi öncelikle klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve boynun US ile incelenmesi ile başlar. Ultrasona dayanan risk sınıflandırma sistemleri nodül özellikleri ve boyutunu göz önünde bulundurarak malignite riskini ve biyopsi ihtiyacını tahmin etmek için kullanılır.¹⁸ Doğru karakterizasyon yapabilmek ve malignite riskini tahmin edebilmek için, US

raporunda nodülün ekojenitesi (hipoekoik, hiperekoik, izoekoik); kompozisyonu (solid, kistik, mikst), şekli ve kenarlarının düzenli olup olmadığı; kalsifikasyonların veya diğer hiperekoik odakların nodül içindeki varlığı ve tüm servikal lenf nodlarının özellikleri belirtilmelidir.¹⁹ Solid, hipoekoik ve uzunluğu eninden daha fazla olan, düzensiz kenarlı, mikro kalsifikasyonlar barındıran, bozulmuş kenar kalsifikasyonları olan veya ekstratiroidal uzanım gösteren nodüllerin malign olma olasılığı yüksektir. Özellikle mikro kalsifikasyonların tiroid nodüllerinin malign potansiyelini göstermede % 89 sensitivite, % 95 spesifite ve % 94 kesinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.²⁰ Ultrasonun malignite potansiyelini tahmin etmekteki doğruluğunu değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; bildirilen sensitivite ve spesifite, solid nodüller için sırasıyla % 87 ve % 56, hipoekoik nodüller için % 73 ve % 56, uzunluğu eninden daha uzun nodüller için % 53 ve % 93, infiltratif sınırlı nodüller için % 59 ve % 79 dur.²¹ Ekstrakapsüler yayılım, hem uzak metastaz hem de lokal nüks insidansında artış ile ilişkili olduğu için yüksek riskli bir özelliktir. Ayrıca, preoperatif görüntülemelerde gros ekstrakapsüler yayılım mevcudiyeti, hastanın uygun cerrahi şeklinin belirlenmesinde (lobektomi yerine totale yakın veya total tiroidektomi) ve postoperatif adjuvan radyoaktif iyot (RAI) tedavisi gerekliliğini belirlemede önemli bir faktördür.²⁰

Sonografik paternlerine göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekliliği Tablo 1’ de gösterilmiştir.²²

Tablo 1. Ultrasonografi (US) paternlerine göre İİAB gerekliliği

SONOGRAFİK PATERN	US ÖZELLİKLERİ	ÖNGÖRÜLEN MALİGNİTE RİSKİ (%)	EN GENİŞ ÇAPA GÖRE İİAB ÖNERİSİ
Yüksek Şüpheli	Solid hipoekoik nodül ya da parsiyel kistik nodülün solid hipoekoik komponenti; belirtilen özelliklerden ^a biri ya da daha fazlası ile	>70–90 ^b	İİAB nodül ≥ 1 cm
Orta Derecede Şüpheli	Belirtilen özelliklerden ^a biri olmayan düzgün sınırlı hipoekoik solid nodül	10–20	İİAB nodül ≥ 1 cm
Düşük Şüpheli	Belirtilen özellikler ^a olmayan izoekoik ya da hiperoik solid nodül ya da ekzantrik solid alanları bulunan parsiyel solid nodül	5–10	İİAB nodül ≥ 1.5 cm
Çok Düşük Şüpheli	Düşük, orta ya da yüksek şüpheli paternlerin hiç bir sonografik özelliği görülmeyen spongiform ya da parsiyel kistik nodül	<3	İİAB nodül ≥ 2 cm ya da biyopsisiz gözlem
Benign	Solid komponenti olmayan saf kistik nodüller	<1	Biyopsi önerilmez ^b

^aDüzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyonlar, uzunluğu genişliğinden fazla olması, tiroid dışına yayılım kanıtı

^bSemptomatik olduğunda veya kozmetik amaçlı kistin aspirasyonu düşünülebilir.

Lenf nodlarının (LN) değerlendirilmesinde ise hiperekoik punktasyonlar ve kistik görünüm maligniteyi işaret etmede, çok yüksek bir spesifiteye sahiptir. Lenf nodlarındaki hiperekoik noktalama veya mikrokalsifikasyonlar, diğer kanserlerin metastatik LN'lerinde nadiren bulundukları için DTK'lerin karakteristiğidir. Yapılan bir çalışmada bir diğer özellik olan yağlı hilusun korunmasının %100'lük bir sensitivite ile maligniteyi dışlayan önemli bir kriter olduğu da gösterilmiştir.²³ Lenf nodunun boyut artışıyla malignite olasılığı artar ve kısa aksta 7 mm'den büyük LN'leri şüpheli kabul edilmelidir.²⁴ Metastatik LN'lerin renkli doppler US ile değerlendirilmesinde

periferik vaskülarizasyon artışı da malignite ile ilişkilendirilmiştir.²⁵ Bu sonuçları göz önünde bulundurarak, İİAB gerektiren LN'leri tanımlayacak olursak, yağlı hiluslu LN'ler iyi huyludur ve hilussuz LN'ler vaskülarizasyon paternini değerlendirmek için doppler US ile ileri inceleme gerektirir. Periferik vaskülarizasyon şüphelidir ve İİAB açısından değerlendirilmelidir. Tek kriter olarak yuvarlak şekil, hipoekojenite, hilusun olmaması İİAB gerekliliği için kesin spesifik endikasyonlar değildir. Son olarak, DTK'li bir hastada kistik görünümlü veya hiperekoik punktasyonlara sahip LN'ler metastatik hastalık lehine değerlendirilmelidir.²³

2.3.Tiroid Karsinomu Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık % 1 ini oluşturmaktadır, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir. Bu oran, tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır.²⁶ 2013-2019 yılları arasındaki verilere göre TK'nin 5 yıllık sağ kalım oranı % 98,5'tur. Bununla birlikte tanı anındaki evreye göre prognozda önemli değişiklikler olmaktadır. Tanı anında hastaların %64' ü lokalize hastalığa sahipken, % 30'unda LN metastazı, % 5'inde ise uzak metastaz tespit edilmiştir. 5 yıllık sağ kalım lokalize hastalıkta % 99,9 iken, reyonel LN metastazı olduğunda bu oran % 98,3'e düşmekte, uzak metastaz varlığında ise %53,5'a düşmektedir. Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) verilerine dayanarak 2023 yılında 43.720 yeni vaka tespit edilmesi ve TK nedeniyle 2120 ölüm gerçekleşmesi beklenmektedir. Belirtilen değerler 2023 yılında öngörülen tüm yeni kanser vakalarının %2,2 sini ve tüm kanser nedeniyle ölümlerin %0,3'ünü oluşturmaktadır. Tiroid kanserleri sıklıkla 55-64 yaşları arasında tanı almaktadır. Tanı için medyan yaş ise 51'dir. Yine TK nedeniyle ölümler en çok 75-84 yaşları arasında görülmektedir.²⁷

2.4.Tiroid Kanseri Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Tiroid kanseri oluşumunda etkili risk faktörleri başlıca iyonize radyasyona maruziyet, aile öyküsü, cinsiyet, obezite ve alkol ve tütün kullanımı olarak sayılabilir. Yapılan son çalışmalar da alev geciktiricilere maruz kalma ile papiller tiroid kansinomu (PTK) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁸ İyonize radyasyona maruziyetin süresi ile TK gelişme olasılığı doğru orantılıdır. Yine daha erken yaşlarda maruziyet

daha yüksek karsinom gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir.^{29,30,31} Kanada’da yapılan bir vaka kontrol çalışmasının verilerine göre birinci derece akrabalarda TK öyküsü bulunmasının TK’ye yakalanma riskini 10 kat arttırdığı gösterilmiştir. İsveç’te dökümanente edilen popülasyon bazlı verilere göre ebeveynlerinden birinde TK öyküsü olanlar için risk artışı 3,2 iken kardeşlerden birinde bulunması 6,2 kat, kız kardeşlerden birinde bulunması ise 11,2 kat risk artışına yol açmaktadır. Kadınlarda TK gelişme insidansının erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{31,32}

Amerika’da yapılan bir gözlemsel çalışma, obezitenin PTK, foliküler tiroid kanseri (FTK) ve anaplastik tiroid kanser (ATK) riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mobilyaların, elektronik eşyaların ve inşaat malzemelerinin içeriğinde kullanılan Polibrom içeren difenil eterler ve daha yeni bromlu ve organofasfat alev geciktiriciler tiroid hormonuna benzer yapıya sahiptir ve sonuç olarak tiroid hormonlarının yapısında değişikliğe yol açması TK geliştirme potansiyelleri olduğuna ilişkin hipotezlerin öne sürülmesinde etkili olmuştur. Araştırmacılar dekabromodifenil eter maruziyetinin 2 kat artmış TK riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.³³

2.5.Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeylerinin Tiroid Karsinomu İle İlişkisi

2.5.1 Tg ve Anti-Tg Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri, Ölçüm Yöntemleri

Tiroglobulin (Tg) normal tiroid bezinde sentezlenen her biri 330 k-Dalton ağırlığa sahip iki glikoproteinin disülfid bağı ile bağlanması ile oluşan 660 k-Dalton ağırlıkta bir moleküldür.

Tiroid follikül hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenir, golgi cisimciğinde modifiye edilerek follikül lümenine salınır. Tiroidde bulunan proteinlerin % 75 ini oluşturur ve kolloidde depolanır.³³ Esasen iki tiroid hormonu olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimi için matriks oluşturma görevinde olmakla birlikte bu molekül otoimmün tiroid hastalıklarında antijen özelliği gösterir. Özellikle DTK’lerinde tiroidektomi sonrasında rezidü veya metastatik hastalığı göstermede kullanılan bir belirteçtir.³⁴ Bunlara ek olarak Tg’nin NIS ve TPO gibi diğer tiroid

proteinlerinin sentezinde görevli genlerin kontrolünde rol aldığı da gösterilmiştir.³⁵ Tiroglobulin'in serum yarı ömrü 3 ile 30 saat arasında olup karaciğerde metabolize edilir. Serum düzeyi ise TSH'nin kontrolü altındadır. Normal olarak 1 gram normal tiroid dokusundan 1ng/mL Tg salınır.³⁶ Bununla birlikte serum Tg düzeyinin etkilendiği belirli faktörler vardır. Bunlardan bazıları; tiroid bezinin kütlesi, tiroid bezine hasar veren cerrahi girişim/enflamasyon gibi durumlar, iyot eksikliği ya da fazlalığı, tiroidi stimüle eden immünglobülinlerin düzeyleridir. Tiroglobulin yüksekliğine sebep olan diğer bir neden ise TK'lerdir ve Tg bu kanserlerin takibinde kullanılır.³⁷

Tiroglobulin antikorlarının (Anti-Tg) varlığı da bir diğer serum Tg düzeyini etkileyen faktördür. Bu duruma yönelik doğru Tg seviyesini belirleyebilmek adına farklı Tg ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanlar Radyoimmün assay (RIA), immünometrik assay (IMA) ve Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometri (LCMS/MS) yöntemleridir.³⁸ Otomatize (ikinci nesil) immünometrik testler (IMA), rekombinant insan TSH stimülasyonu olmadan bazal Tg'yi tespit etmek için yüksek fonksiyonel hassasiyete (<0,1 ng/L) sahiptir. Ancak, 2. jenerasyon IMA'da Tg ile Anti-Tg etkileşimi yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Aynı zamanda heterofil antikorlarla girilen etkileşim nedeniyle, olduğundan yüksek Tg seviyeleri şeklinde sonuç verebilir. Buna karşılık, RIA ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemleri ile Tg ölçümünde, Anti-Tg ile etkileşim daha azdır ancak bu yöntemlerde hassasiyet daha düşüktür (0,5–1,0 ng/L). RIA'da Anti-Tg etkileşimi görece daha az olsa da yine de sonuçları etkileyebilecek düzeyde mevcuttur; aynı zamanda yöntemin uzun sürmesi de diğer bir olumsuz yönünü oluşturmaktadır³⁹. Kütle spektrometresi tabanlı Tg ölçümü (Tg-MS) esasen Tg'ye özgü immün peptitler de dahil olmak üzere peptit kantitasyonuna dayanmaktadır. Tripsin tüm proteinleri ayırır, böylece Anti-Tg ve diğer antikorlar dahil olmak üzere interferans oluşturan molekülleri elimine eder. Sonuç olarak Anti-Tg varlığında daha doğru Tg ölçümlerine olanak sağlar. Ancak hassasiyetinin düşük olması bu yöntemin olumsuz yanları arasındadır.⁴⁰

2.5.2 Tg ve Anti-Tg'nin Tiroid Karsinomu Takibinde Önemi

Tiroglobulin seviyelerinin preoperatif dönemde ölçümü günümüzde standardize edilmemiş olsa da preoperatif Tg seviyelerinin TK olan hastalarda postoperatif prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Oltmann ve arkadaşlarının yaptığı 611 hastanın yer aldığı bir çalışmada tiroidektomi yapılan 611 hastanın yüksek preoperatif Tg seviyelerinin artan bez ağırlığı ve metastatik hastalık varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada en yüksek Tg seviyeleri foliküler karsinom ve hurthle hücreli karsinomda gözlenmiştir. Yine aynı çalışmanın sonucunda Tg düzeylerinin preoperatif dönemde 500'ün üzerinde olmasının metastaz gelişimi ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür.⁵ Yine yaşları 35 ila 69 arasında değişen yaklaşık 370.000 kadın ve 150.000 erkekten oluşan bir kohort çalışmasında TK riski ile prediagnostik serum Tg seviyeleri arasında güçlü bir pozitif ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada en yüksek Tg seviyelerinin bulunduğu çeyrekte yer alan bireyler, en düşük çeyrekte bulunanlara kıyasla 9 kat daha yüksek riske sahip bulunmuştur.⁶

Tiroid nodülleri olan 110 hastanın alındığı bir çalışmada benign nodüller için ortalama Tg seviyesinin 29 ng/mL, malign nodüller için ortalama 162 ng/mL olduğu tespit edilmiştir. Verilerin ROC analizi yapıldığında ise cut-off değeri 53 ng/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmada cut-off değeri olan 53'den daha yüksek Tg seviyelerine sahip olup İİAB sonucu belirsiz olarak sonuçlanan nodüllerin; yalnızca İİAB sonucu belirsiz olarak sonuçlanan nodüllerle karşılaştırılmasında kanser olarak sonlanımı tespit etmede Tg yüksekliği ile kombinasyonun doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir.²⁴ Yine Sands ve ark. tarafından yapılan 864 hastanın alındığı bir çalışmada, İİAB sonucu belirsiz sitoloji olarak çıkan hastaların eşlik eden Tg yüksekliği bulunması durumunda kanser prediksiyonunun daha anlamlı olduğu bulunmuştur.⁴¹

Antitiroglobulin varlığı, Tg'nin TK'nin takibinde kullanılan bir parametre olarak kullanılmasından bu yana, otoimmunitenin göstergesi olma rolüne ek olarak Tg ile interferansı dolayısıyla TK'lerde önemli bir marker olarak kabul görmeye başlamıştır. Serum Anti-Tg'nin rolü, kalitatif değerinin (pozitif veya negatif sonuç) yanında Anti-Tg konsantrasyonlarının Tg salgılayan tiroid dokusunun kütlesiyle ilişkili olarak değiştiğinin fark edilmesiyle genişletilmiştir. Ancak Anti-Tg ölçüm yöntemlerinin hassasiyetindeki yetersizlikler, cut-off değerinin yüksek tutulması gibi nedenler

klınisyenleri takıpte yanlış sonuçlara ulaştırabılmektedir. 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre, 2013 öncesi son iki dekatta, DTK teşhisi konulan hastalarda bildirilen Anti-Tg prevalansı % 8 ile % 36 arasında değişmiştir ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında DTK'de yaklaşık iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır (% 24,9'a karşı % 10,1). Aynı zamanda, Anti-Tg prevalansının yaşla arttığı, kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü ve PTK ve FTK'lerde daha yüksek bulunduğu saptanmıştır.⁷

Tiroid cerrahisi sırasında oluşan travmaya sekonder salınan Tg ye karşı gelişen Anti-Tg düzeyinin operasyon sonrası 2 kata kadar yükseklikleri beklenen bir durumdur ve tümör nüksü ya da rezidiv ile ilişkili değildir.^{42,43} Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası ilk yıl içinde Anti-Tg seviyelerinin seyri 3 farklı gruba ayrılmıştır: Birinci grupta operasyon sonrası ilk yıl içinde başlangıç Anti-Tg seviyesinin % 50 den fazla azaldığı gruptur ve bu grupta kanser nüksünün %3 den az olduğu gösterilmiştir. İkinci grup % 50 den az değişimin olduğu stabil olarak adlandırılan gruptur ve bu grupta nüks riskinin % 19 olduğu gösterilmiştir. nc grup olan Anti-Tg düzeylerinde % 50 den fazla artış olan gruptur ve bu grupta da nüks oranı %37 olarak belirlenmiştir.⁴³ Yine gösterilmiştir ki cerrahi sonrası kalan rezidiv tiroid dokusunun miktarı da Anti-Tg düzeyini etkilemektedir. Bu yüzden cerrahi sonrası kalan dokunun ablasyonu amacıyla RAI tedavisi yapılp yapılmadığında, sonucun doğruluğunu etkileyebileceğinden göz önüne alınması gereken bir faktördür. Başlangıç tedavisinden sonra Anti-Tg, persistan hastalığı olmayan hastalarda genellikle 3 yıl içinde kaybolmaktadır.⁴⁴ 231 hastayla yapılan klinik bir çalışmada PET-CT ile rekürrensleri tespit edilen hastaların, Anti-Tg düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Anti-Tg düzeylerinin rekürrens takibinde anlamlı yükselişler oluşturabileceğine yönelik inancı desteklemektedir.⁴⁵

2.6.Tiroid Karsinomu Tanı Yöntemleri (TİİAB ve Diğer rnekleme Yöntemleri)

Tiroid nodülleri çok yaygın olmasına ve yetişkin popülasyonun % 37 ila % 50'sinde görülmesine rağmen, TK nadirdir ve tüm nodüllerin %5-15'i maligndir.⁴⁶

Tiroid nodüllerinden TK'ye uzanan süreçte tanı için en çok kullanılan yöntem TİİAB'dir. Tanısal olmayan sonuçlarla karşılaşılması, örnek hatalarının olabilmesi ve

yanlış negatifliğin önüne geçilebilmesi adına biyopsinin US eşliğinde yapılması ise önerilen yöntemdir. 2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzu verilerine göre tiroid nodülleri yüksek risk, orta risk, düşük risk, çok düşük risk ve benign olmak üzere 5 sınıfa ayrılmıştır. Bu tanımlamalar Tablo 1’de gösterilmiştir.²²

Biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde izlenilecek yolu standardize edebilmek adına ise biyopsi sonuçları gruplara ayrılmaya çalışılmıştır. Birçok çalışma biyopsi sonuçlarını 3-6 arasında değişen kategoriye ayırmakla birlikte en çok kullanılan 6 gruba ayıran BETHESDA sınıflaması sistemidir. Bunlar: Benign, önemi belirsiz atipi, foliküler ya da hurthle hücreli neoplazm, şüpheli, malign ve yetersiz biyopsi şeklindedir. Bu gruplar için öngörülen malignite riski Tablo 2’de belirtilmiştir.⁴⁷

Tablo 2. Bethesda Sınıflamasına Göre İİAB Sonuçlarının Öngörülen Malignite Riski

TİİAB SONUCU (BETHESDA SINIFLAMASINA GÖRE)	MALİGNİTE RİSKİ
Benign	<1%
Önemi Belirsiz Atipi	5-10%
Foliküler/Hurthle Hücreli Neoplazm	20-30%
Malignite Şüphesi	50-75%
Malign	100%
Yetersiz Biyopsi	Öngörülen Risk Tanımlanamamıştır

TİİAB için önerilen yöntem US kılavuzluğunda 10 mL’lik tek kullanımlık plastik (cam değil) bir enjektöre doğrudan veya emmeli uzatma tüpü aracılığıyla takılan 26 veya 28 gauge iğne kullanılarak yapılmasıdır. Bu yöntem dışında karsinom tanısı için kullanılan başka yöntemler de vardır. Bunlar kor biyopsisi, şüpheli LN biyopsisi ve LN’de Tg yıkama, paratiroid yıkama ve kalsitonin yıkama yapılmasıdır. Kor biyopsi; US kılavuzluğunda tek kullanımlık 18 gauge tru-cut kor biyopsi iğneleri ile yapılır. Bu yöntem İİAB’den muhtemelen daha güvenilirdir (yapılan bir çalışmada $\approx$ %10 daha fazla verimli olduğu belirtilmiştir) ancak, özellikle operatörün nispeten deneyimsiz olması durumunda, İİAB’den daha fazla risk taşır.⁴⁶ Lenf nodu örneklemede kullanılan paratiroid yıkama daha çok negatif veya uyumsuz US ve sintigrafi bulguları olan paratiroid lezyonlarını lokalize etmek için kullanılır.⁴⁸ Kalsitonin yıkama ise meduller tiroid kanseri için kullanılır.⁴⁹ Lenf nodunun sitolojik örnekleme ve Tg

yıkama yapılması ise DTK'lerinde kullanılan bir yöntemdir. Ülkemizde çok yaygın olmamakla birlikte İİAB-Tg yıkama, serum Anti-Tg varlığında bile servikal LN'lerinde karsinom metastazının erken teşhisinde sitolojinin doğruluğunu arttırdığı kanıtlanmış, kolay ve ucuz bir tekniktir.⁵⁰

2.7.Tiroid Karsinomu Sınıflaması

2017 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tiroid tümörleri sınıflamasına göre tiroid foliküler epitel hücrelerinden kaynaklanan DTK, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Diferansiye kanserlerin %85'ini PTK (diyetinde iyot eksikliği veya iyot fazlalığı bulunan ülkelerde en sık görülen TK alt tipidir), % 12'sini FTK ve % 3'den azını ise az diferansiye tümörler oluşturur. Genel olarak PTK ve FTK'nin prognozları benzerlik gösterir.^{22,51} 2022 yılında DSÖ tarafından yeni bir sınıflama oluşturulmuş olmakla birlikte epidemiyolojik verilerin daha iyi değerlendirilebilmesi ve prognozun doğru değerlendirilmesi adına önceki terimlerin ve sınıflamanın da bilinmesi faydalı olacaktır.

Yeni sınıflama (2022 DSÖ SINIFLAMASI) Tablo 3'de belirtilmiştir.⁵²

Diferansiye tiroid karsinomlarıyla ilgili diğer bir sınıflama ise RAS tipi ve BRAF tipi olarak sınıflamadır. Papiller tiroid karsinoma (PTK)'ları BRAF-tipi maligniteler olarak adlandırılır. Foliküler tiroid karsinomları ve invaziv enkapsüle foliküler variant PTK (İEFVPTK) ise RAS-tipi malignitelerdir. İEFVPTK kapsül ve damar invazyonu ve hematojen yolla uzak metastaz yapabilir.^{52,53}

Tablo 3. 2022 DSÖ Tiroiden Kaynaklanan Malignitelerin Sınıflandırılması

Gelişimsel Bozukluklar	Tiroglossal Duktus Kisti	
	Diğer Konjenital Tiroid Anormallikleri	
Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar	Benign Tümörler	a. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı
		b. Foliküler Adenom
		c. Papiller Yapı Gösteren Foliküler Adenom
		d. Tiroidin Onkositik Adenomu
	Düşük Riskli Neoplazmlar	a. Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı
		b. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri
		c. Hiyalinizasyon Gösteren Trabeküler Tümör
	Malign Tümörler	a. Foliküler Tiroid Karsinomu
		b. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapstüle Foliküler Variant
		c. Papiller Tiroid Karsinomu
		d. Onkositik Karsinom
		e.Foliküler Yüksek Evre (Dereceli) Karsinomlar - Diferansiye Yüksek Evre (Dereceli) Tiroid Karsinomu - Az Diferansiye Tiroid Karsinomu
		f.Anaplastik Karsinom
Tiroid C-Hücre Kaynaklı Karsinom	Medüller Tiroid Karsinomu	
Miks Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar		
Tiroidin Tükrük Bezi Tipi Karsinomları	Mukoepidermoid Karsinom	
	Tükrük Bezi Tipi Sekretuar Karsinom	
Belirsiz Histogenezli Tiroid Tümörleri	Eosinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom	
	Kribriform Morular Tiroid Karsinomu	
Tiroid içinde timik tümörler	Timomalar	
	Timus Benzeri Elementleri Olan İgşi Epitelyal Tümör	
	Timik Karsinomlar	
Embriyonel Tiroid Tümörleri	Tiroblastoma	

2.7.1 Foliküler Karsinom (FTK)

Foliküler karsinom diğer DTK'lere göre daha geç yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Pık yaş aralığı 40-60 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülür.⁵⁴ Ayrıca iyot eksikliği bölgelerinde de daha fazla görülür.^{54,55}

RAS nokta mutasyonları: FTK' de yüzde % 50'lere varan oranlarda görülmektedir.^{56,57} Ancak RAS mutasyonları sadece FTK'ye özgü değildir ve İEFVPTK'de de görülebilir.⁵⁷ Tüm bunlara ek olarak RAS mutasyonları ATK'lerde de bulunabilir.⁵⁸ Foliküler kanserde RAS mutasyonları yüksek agresiflik ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁹ PAX8-PPAR Gama 1 normal fonksiyonunda onkogeneze üzerinde inhibitör etkiye sahip, foliküler karsinomlarda görülen bir gen yeniden düzenlemesidir. Tiroide özgü bir transkripsiyon faktörü olan PAX8 ile bir nükleer reseptör olan peroksizom proliferatörle aktive olan Reseptör Gama'nın (PPAR-Gama) bu füzyon proteini, foliküler karsinomların % 30-58 'i ile ilişkilendirilmiştir. Foliküler tiroid karsinomu papiller tiroid kanserinin aksine BRAF mutasyonları ile nadiren ilişkilidir.^{58,60,61} Bununla birlikte Cowden sendromu (PTEN), Carney Kompleksi Tip-1 (PRKAR1alpha) veya Werner sendromu (WRN) gibi ailesel neoplastik sendromların bir parçası olarak da görülebilir.⁶²

Foliküler karsinom terimi, papilla içermeyen küçük foliküllerden oluşan mikroskopik foliküler model nedeniyle kullanılmıştır.^{63,64} Folikülleri kaplayan küboidal hücre yapısı bulunmakla birlikte; psammoma cisimcikleri ve nükleer değişiklikler (buzlu cam görünümü, uzunlamasına oluklar, nükleer örtüşme ve inklüzyonlar) gibi papiller kanser ile uyumlu özellikler bulunmamalıdır.⁵⁴ Foliküler karsinomun tanısının İİAB ile konulması zordur. Tanı daha doğru şekilde postoperatif patolojilerde kapsül ve damar invazyonunun varlığı ile konulur.^{54,65}

Foliküler tiroid karsinomu; minimal invaziv, kapsüllü angioinvaziv ve yaygın invaziv FTK olmak üzere üç ana sınıfa ayrılır. Minimal invaziv FTK'de vasküler invazyon olmadan sadece tümörün kapsülüne invazyon mevcuttur. Kapsüllü anjiyoinvaziv FTK herhangi bir vasküler invazyon kanıtı olan kapsüllü tümörleri içerir ve vasküler invazyon sayısına göre ayrıca değerlendirilerek risk sınıflaması belirlenir. Yaygın invaziv FTK ise tiroid bezinin ve ekstratiroidal yumuşak dokuların klinik

olarak bariz büyük invazyonu olan tümörleri, genellikle ekstratiroidal damarları tutan yaygın vasküler invazyonu içerir.⁵⁴ Foliküler kanserlerde LN'lerde invazyon sık görülmezken, hematogen yayılım sıktır. En sık uzak metastaz görülen bölgeler ise kemik ve akciğerdir.⁶⁶

2.7.2 Papiller Tiroid Kanseri (PTK)

Diferansiye tiroid kanserlerinin gelişimi ve ilerlemesinde en sık görülen mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolundaki BRAF V600E'deki aktive edici mutasyonlardır (%60), ardından RAS mutasyonları (%15) ve BRAF'ın kinaz alanlarını veya RET, NTRK veya ALK gibi reseptör kinazlarını aktive eden kromozomal yeniden düzenlemeler (%12) gelir. Kalan % 13'lük kısım genellikle kopya sayısı değişiklikleriyle ilişkilidir ancak bu kesime yönelik sürücü bir mutasyon tanımlanmamıştır.⁶⁷

Onkositik tiroid kanserlerinin ise (eski adıyla Hurthle hücreli) papiller ve foliküler tiroid kanserlerinden farklı olarak MAPK yolunun klasik aktivasyonundan ziyade; mitokondriyal kayıplar, mitokondriyal DNA mutasyonları bunlara ek olarak bir dizi yeni sürücü mutasyona sahip olduğu varsayılmaktadır.⁶⁸

Klasik papiller kanser genellikle fibrovasküler çekirdeği çevreleyen bir veya iki kat tümör hücresi tabakasından oluşan papillaların varlığı ile karakterize edilir. Foliküller ve kolloid yapısı bulunmaz. Çekirdekler büyük, ovaldir ve mikroskopik kesitlerde üst üste binmiş şekilde görünür.⁶⁹ Tüm bunlarla birlikte kalsifiye psammoma cisimcikleri de içerebilir.⁷⁰ Papiller kanserin alt tipleri arasında foliküler varyant, tall cell varyant ve insular, hobnail ve diffüz sklerozan varyantlar sayılabilir. PTK'nin bilinen birçok alt tipi olmakla birlikte tall cell, kolumnar cell ve solid ve hobnail alt tipler agresif alt tipler olarak tanımlanır.⁷¹

Bunlardan en sık görüleni foliküler varyant PTK'lerdir.

2.7.2.1. Foliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri

Büyüme paterni olarak foliküler özellik gösteren, ancak sitolojik olarak PTK'ye benzer özellikler göstermesi nedeniyle bu grubun subtipi olarak sınıflandırılmıştır.⁷² 100 tanesi FVPTK olan 243 papiller karsinomlu hasta ile yapılan bir çalışmada

ortalama tümör boyutu, hastalık evresi gibi parametreler benzerlik gösterirken FVPTK grubunda daha fazla hastada kapsül invazyonu varlığı ve daha az servikal LN metastazı tespit edilmiştir.⁷³

2017 DSÖ endokrin tümör sınıflandırmasına göre FVPTK'yi infiltratif ve invaziv enkapsüle olmak üzere 2 alt tipe ayırır. İnfiltratif alt tip, non-neoplastik tiroid parankimine invazyon gösterir ve iyi diferansiye bir tümör kapsülü bulunmaz. Lenf nodu metastazı yapma ve BRAF V600E mutasyonlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir. İnvaziv enkapsüle varyant; iyi tanımlanmış bir tümör kapsülünün varlığı ile birlikte tümör kapsülünün invazyonunun veya tümör kapsülünün içindeki veya ötesindeki damarlara invazyonun varlığı olarak tanımlanmıştır. İnvaziv enkapsüle varyant klasik papiller kanserden çok RAS mutasyonu varlığı, uzak metastaz görülmesi ve LN metastazlarının sık olmayışı gibi FTK' ye benzeyen özelliklere sahiptir.⁷² İnvaziv enkapsüle varyantı, invaziv olmayan kapsüllenmiş foliküler varyantından (NIFTP) ayıran, vasküler invazyonun veya tümör kapsül invazyonunun varlığıdır. İnvaziv Enkapsüle Foliküler Variant PTK (İEFVPTK) ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir.⁷⁴

2.7.2.2.Tall Cell Varyant

Tümör hücreleri yoğun eozinofilik sitoplazması olan genişliğinin üç katı uzunluğa sahip karakteristikleri ile bilinir ve belirgin bir hücre membranı ile çevrilmişlerdir.⁷⁵ Ayrıca tümörün tall cell hücre alt tipi olarak tanımlanması için, o tümörde tall hücre oranının en az % 30 olması gerekir. Birçok hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastazlar tespit edilmiştir. Tall cell varyant genel PTK'ye göre daha agresif seyreder ve ölüm oranı daha yüksektir. Genel olarak BRAF genindeki V600E mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir.⁷¹

2.7.2.3.İnsular Varyant

Histolojik olarak, genellikle fibröz bantlarla ayrılan solid tümör yuvaları ile karakterize edilir, ancak çekirdek özellikleri olarak klasik papiller kanserlere benzerlik gösterir.⁶⁹

2.7.2.4.Kolumnar Varyant

Nadir görülen bir alttıptir. Bir kısmı supranükleer ve subnükleer sitoplazmik vakuoller içerebilen yalancı çok katlı sütunlu hücrelerden oluşur. Çoğunlukla hiperkromatik çekirdekler görülür.⁷⁶

2.7.2.5.Hürthle Hücreli Varyant

Hürthle hücresi, sitolojik olarak bol miktarda eozinofilik, granüler sitoplazmaya ve belirgin bir nükleolusu olan büyük bir hiperkromatik çekirdeğe sahip büyük bir hücre olarak tanımlanır.⁷⁷ Hürthle hücre isimlendirmesi 2022 sınıflaması itibariyle yanlış kabul edilmiş olup yerine “onkositik hücre” isimlendirmesi kabul edilmiştir. Onkositik karsinom 2022 sınıflaması itibariyle; PTK’nin karakteristik nükleus özelliklerini ve yüksek evre (dereceli) karsinom özelliklerini (nekroz ve her 2 mm² başına ≥ 5 mitoz) içermeyen, onkositik foliküler hücre kaynaklı neoplazmlarla uyumlu bazı özelliklere sahip, ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir.⁵³

2.7.2.6.Solid veya Trabeküler Varyant

Histolojik olarak solid, trabeküler ve insular yuvalar içerirken sitolojik olarak nükleer oluklara sahip olması nükleer inklüzyonlar içermesi gibi özelliklerle PTK ile uyum gösteren varyanttır. Kötü prognozladır.⁷⁸

2.7.2.7.Clear Cell Varyant

Tiroide metastaz yapmış böbrek veya kolon gibi diğer organların berrak hücreli karsinomlarından ayırt edilmesi gereken alttıptir.⁶⁹

2.7.2.8.Diffüz Sklerozan Varyant

Tiroidin yaygın tutulumu, stromal fibrozis ve belirgin lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir.⁶⁹

2.7.2.9.Kribriform Morular Varyant

2022 sınıflaması ile birlikte PTK’nin alt tipi olarak değerlendirilmeyip belirsiz histogenezli tiroid tümörleri içerisinde yer almaktadır.⁵³

2.7.2.10.Hobnail Varyant

Yüksek nükleer/sitoplazmik oran içeren, apikale aralıklı olarak yerleştirilmiş yivli nükleusları bulunan (yüzey çıkıntılarını oluşturur ve “hobnail” ya da “kibrit çöpü” atfı buradan gelir) oluşturan varyanttır. BRAF V600E mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir ve uzak metastaz riski fazladır. Ayrıca hobnail patern genellikle hücrel polarite ve kohezyon kaybı ile ilişkilidir.⁷⁹

2.7.3 Medüller Tiroid Kanseri (MTK)

Tiroid C hücrelerinden kaynaklanır. Çoklu endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir parçası olarak ailesel olabilir veya izole ailesel MTK olarak gelişebilir.⁸⁰

2.8.Tiroid Karsinomu Risk Sınıflaması (ATA 2015 Kriterlerine Göre)

Tiroid karsinomlarının tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognozla ilgili öngörülerde bulunabilmek adına tümörlerin belirli özelliklerinden yola çıkarak oluşturulacak bir risk sınıflama sistemine gerek duyulmuştur. Bu konuya yönelik en güncel ve dünya çapında kabul görmüş çalışmalardan biri Amerikan Tiroid Derneği’nin 2015 yılında güncellediği risk sınıflama sistemidir. Aşağıda Tablo 4’de bu sınıflama gösterilmiştir.²²

Tablo 4. Diferansiye Tiroid Karsinomları İçin ATA Risk Sınıflaması

Düşük risk grubu (PTK için tüm kriterlerin karşılanması gerekir): • Lokal veya uzak metastaz olmaması • Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması • Lokorejyonel dokulara ve yapılara tümör invazyonu olmaması • Agresif histolojik alt tipte olmaması • Eğer I¹³¹ tedavi verildiyse tedavi sonrası ilk I¹³¹ tüm vücut taramada (TVT) tiroid dışında RAI tutan metastatik odak olmaması • Vasküler invazyon olmaması • Klinik N0 olması veya 5 veya daha az sayıda patolojik N1 mikrometastaz olması (mikrometastaz: en büyük metastatik LN çapı < 2 mm) • İntratiroidal eFVPTK • Kapsüler invazyonu olan ve 4'ten az vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiye FTK • İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa) BRAF^{V600E} mutasyonlu olanlar dahil
Orta risk için kriterler (PTK için belirtilen özelliklerden en az birisini taşıması gerekir) • Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması • RAI tedavisi sonrası ilk TVT 'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması • Agresif histopatolojik alt tiplerde olması • Vasküler invazyonu olan PTK • Klinik N1 olması veya patolojik N1 olmakla birlikte 5'den fazla metastatik LN olması ve tutulan tüm LN'lerinin en büyüğünün çapının 3 cm'den küçük olması • Çok odaklı papiller mikrokarsinom olmakla birlikte ekstratiroidal uzanımın olması ve eğer biliniyorsa BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı
Yüksek riskli grubun kriterleri (aşağıdaki tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): • Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu • İnkomplet tümör rezeksiyonu • Uzak metastaz (M1) • Uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği • En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik LN metastazı olması (N1) • Yaygın vasküler invazyonu olan (4 den fazla) FTK

2.9. Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Tiroid kanserlerinin çoğunda % 90'ı aşan genel sağkalım oranları vardır, ancak tekrarlama riskinin %35 kadar yükseldiği çalışmalar mevcuttur. Nükslerin çoğu, tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde görülür ve bu nedenden dolayı nüks mü rezidiv hastalık mı olduğu ayrıntılı değerlendirilmelidir.⁸¹ Tiroid karsinomunda primer tedavi şekli cerrahidir. Genel anlamda bakıldığında primer TK, bölgesel veya uzak metastazı olmayan küçük, unifokal, intratiroidal bir karsinom ise, lobektomi önerilen tedavi

şeklidir. Relaps ya da uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda ise genellikle öngörülen tedavi şekli total ya da totale yakın tiroidektomi sonrası I-131 ablasyonu ve bunu takiben levotiroksin kullanımıdır.²² Ancak cerrahinin şeklinin belirlenmesi ve optimal şekilde yapılabilmesi için preoperatif dönemde yapılan görüntülemeler büyük önem arz etmektedir.

Ultrasonografi, cerrahiye gidecek DTK'li hastalarda ilk önerilen görüntüleme yöntemidir. Özellikle lokal ileri hastalık düşündürülen durumlarda preoperatif boyun US yapılması trakeal, nodal, özefageal, laringeal ya da vasküler invazyon varlığını belirlemede önemlidir. Ancak kullanıcı bağımlı olması ve retrofaringeal alanı ve mediasteni değerlendirmede yetersiz kalması dezavantajlarıdır.⁸² Yapılan bazı çalışmalara göre US'nin patolojik LN'lerini tespit etmedeki sensitivitesi yaklaşık %41 ile %62 arasında değişirken, spesifitesi yaklaşık %79 ile %98 arasında değişmektedir.^{83,84} Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada lateral boyun için sensitivite %5,9 spesifite %97,9 olarak belirlenmiştir.⁸⁴ Ultrasonun yetersiz kaldığı durumlarda laringoskopik ya da endoskopik değerlendirmeler, bilgisayar tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gündeme alınmalıdır. Ancak bu görüntülemelerin kararı verilirken olası radyasyon maruziyeti riski, kontrast madde kullanımı gereksinimi ve maliyet açısından doğru değerlendirme yapılmalıdır.⁸⁵ Operasyondan önce PET-BT kullanılması genelde önerilmemekle birlikte PET-BT daha çok nükslerin saptanmasını ve uzak metastazların metabolik olarak aktif bölgelerinin anatomik lokalizasyonunun belirlenmesini sağlayarak reeksizyon gerektiren durumlarda yol gösterici olarak kullanılır. Yakın tarihli bir çalışmada PET-BT'nin, tekrarlayan DTK' nin saptanmasında yaklaşık olarak % 81 sensitivite, % 89 spesifite ve % 95 pozitif prediktif ve % 65 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte uzak metastazların tespit edilmesi ve gereken vakalarda palyatif tedavilerin şekillendirilmesinde önemli rol oynar ve önemli bir prognostik göstergedir.^{86,87}

2.10.TNM Evreleme Sistemi

Cerrahi sonrası operasyon materyalinin patolojik olarak evrelemesi, risk değerlendirmesini belirleme ve prognozu ön görmede önemli bir antitedir. Cerrahi

sonrası evreleme yapılması cerrahi sonrasındaki süreçte RAI tedavisi verilip verilmeyeceğinin belirlenmesi ve takipte hedeflenecek TSH düzeyinin seviyesinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Patolojik sınıflama Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)’nin TNM sistemine göre yapılmaktadır. 2017 yılında yayınlanan güncel sınıflama Tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5. AJCC Patolojik TNM Sınıflaması

TX	Primer tümör belirlenemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tümör ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı
T1a	Tümör ≤ 1 cm ve tiroide sınırlı
T1b	Tümör > 1 cm ve ≤ 2 cm, tiroide sınırlı
T2	Tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm, tiroide sınırlı
T3	Tümör > 4 cm, tiroide sınırlı ya da ekstra tiroidal yapılara gross invazyon sadece strep kasları ile sınırlı
T3a	Tümör > 4 cm, tiroide sınırlı
T3b	Herhangi bir tümör boyutunda, ekstratiroidal yapılardan sadece strep kaslarına gross invazyon olması
T4	Major boyun yapılarına ekstratiroidal invazyon
T4a	Herhangi bir tümör boyutunda subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özefagusa ya da rekürren laringeal sinire gross ekstratiroidal invazyon
T4b	Herhangi bir tümör boyutunda; prevertebral fasya, karotid arter ya da mediastinal vasküler yapıların gross ekstratiroidal invazyonu
NX	Bölgesel LN’leri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel LN metastazı bulgusu yok
N0a	Sitolojik ya da histolojik olarak kanıtlanmış bir veya daha fazla benign LN
N0b	Bölgesel LN metastazı için radyolojik ya da klinik kanıt yok
N1	Bölgesel LN metastazı
N1a	Seviye VI ya da VII LN’lerine unilateral ya da bilateral metastaz
N1b	Unilateral, bilateral ya da kontralateral lateral boyun LN’lerine (seviye I, II, III, IV veya V) ya da retrofaringeal LN’larına metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evreleme ise AJCC’ nin 8. Baskısındaki güncellemelere göre tanı anında 55 yaşın altında olmaya ve 55 yaş ve üzeri olmaya göre ikiye ayrılır. Tablo 6’ da evreleme kriterleri belirtilmiştir.^{52,88}

Tablo 6. AJCC Yaşa Göre TNM Sınıflamasının Evreleme Kriterleri

YAŞ	T	N	M	EVRE
<55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	I
<55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	II
YAŞ	T	N	M	EVRE
≥ 55	T1	N0/NX	M0	I
≥ 55	T2	N0/NX	M0	I
≥ 55	T1	N1	M0	II
≥ 55	T2	N1	M0	II
≥ 55	T3a/T3b	Herhangi bir N	M0	II
≥ 55	T4a	Herhangi bir N	M0	III
≥ 55	T4b	Herhangi bir N	M0	IVA
≥ 55	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVB

2.11.Tiroid Karsinomu Tedavisi

2.11.1.Cerrahi

Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi TK'nin primer tedavisi cerrahidir. Ancak hangi durumlarda cerrahi uygulanacağı ve doğru cerrahi şekline karar verilmesi inceliklerle değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Bu noktada İİAB ilk tanı testidir ve sonraki klinik yönetimi belirler. İİAB sonucuna göre elde edilen verilerin risk sınıflaması yapıldıktan sonra gereken durumlarda cerrahi kararı verilir.

Son yıllarda gelişen US teknikleri ve sitolojik analizlerle, papiller mikrokarsinomlar (PTMK) gibi indolent özellikler gösteren karsinomların insidansı artmıştır. Bu gibi karsinomların aşırı tedavisinin önüne geçilmesi amacıyla TK'leri risk durumuna göre yeniden sınıflandırılmıştır. Güncel sınıflama ile, enkapsüle foliküler varyant PTK'leri; papiller nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazileri (NIFTP) olarak isimlendirilmiştir.^{22,89} NIFTP'nin aktif gözlemi neoplasmin indolent davranışından dolayı cerrahi ya da radyo iyot ablasyon tedavisini her zaman zorunlu kılmaz. Aktif gözlem papiller mikrokarsinom (PTMK) gibi düşük riskli tümörlerde, cerrahinin riskli olacağı komorbiditeleri olan hastalarda ve uzun yaşam beklentisi olmayan hastalarda mutlaka değerlendirilmesi gereken bir

seçenektir.⁸⁹ Bu bağlamda aşağıdaki özelliklere sahip hastalar aktif gözlem için uygun potansiyele sahip gibi görünmektedir:

- Şüpheli ultrasonografik özellikleri olan PTK için şüpheli (Bethesda V) kitleler
- PTK (Bethesda VI)
- Tümör boyutu ≤ 1 cm
- Lokal veya uzak yayılıma dair klinik veya radyografik kanıt yok
- Rekürren laringeal sinir veya trakeaya bitişik olmayan tümör yerleşimi
- Cerrahi için yüksek riskli aday
- Nispeten kısa yaşam beklentisi
- Acil eşzamanlı tıbbi veya cerrahi sorunlar.⁸⁹

Cerrahinin planlaması ise cerrahinin kapsamı, LN yönetimi, ek tedavi ve hasta tercihini içeren çok yönlü bir süreçtir. Papiller tiroid mikrokarsinomu için ATA, kontralateral lobu çıkarmak için açık endikasyonlar olmadıkça, önceden baş ve boyun radyasyonu öyküsü, ailede TK öyküsü veya LN metastazı yokluğunda ilk cerrahi yaklaşım olarak total tiroidektomi (Ttx) yerine lobektomiye şiddetle tavsiye etmektedir. 4 cm'den büyük veya tiroid dışı yayılımı/metastazı olan tümörler için ATA, Ttx ve bununla birlikte olabilen tüm primer tümör dokusunun büyük ölçüde çıkarılmasını; nodal hastalık varlığında LN diseksiyonunun eklenmesini önermektedir. Ekstratiroidal uzantı veya metastaz kanıtı olmayan 1 cm ile 4 cm arasında nodülleri olan hastalarda lobektomi yerine Ttx yapmanın sağkalım açısından bir yararı olup olmadığı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle, en son ATA kılavuzları lobektomi ve Ttx arasında esneklik sunmaktadır. Lobektomi cerrahi sonrası hormon tedavisi gereksiniminin önüne geçebilmesi ve cerrahi komplikasyonlarını azaltabilmesi açısından yararlı görünmektedir. Bununla birlikte patoloji sonucu, PTK'nin tall cell, kolumnar hücreli veya hobnail varyantları, geniş invaziv FTK veya az diferansiye karsinom gelmesi durumunda yüksek risk göz önüne alınarak tamamlayıcı bir tiroidektomi gerekebilir. Tam tersine postoperatif RAI tedavisi gerektirebilecek hastalarda ise Ttx daha uygun bir seçenek gibi görünmektedir. Tüm bu kılavuzların bilgileri yanında hastanın isteği de göz önüne alınması gereken bir parametredir.

Önceden baş ve boyun radyasyonu öyküsü, ailesel TK öyküsü, ekstratiroidal yayılımı ve LN tutulumu olmayan, 1 cm'den küçük TK'li hastalarda ise cerrahi seçilirse, kontralateral lobu çıkarmak için açık endikasyonlar olmadıkça lobektomi tercih edilecek cerrahi yöntemi olmalıdır.⁹⁰

Cerrahinin tartışılmaz önceliğinin yanında oluşabilecek komplikasyonları da bulunmaktadır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar; yara enfeksiyonu, geçici/kalıcı hipoparatiroidizm, geçici/kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı, servikal hematoma, tiroid hormon replasmanı gereksinimidir. Özellikle rekürren laringeal sinir yaralanması bilateral vokal kord paralizisine ve bunu takiben solunum yolu tıkanmasına yol açabileceğinden ciddi önem arz eden bir durumdur. Bunun için boyunda şişlik, disfaji, stridor, ani gelişen solunum sıkıntısı, pareteziler ve ateş, gelişebilecek postoperatif komplikasyonların habercisi olabileceğinden klinik takipte dikkat edilmesi gereken unsurlardandır.⁹¹

Doğru cerrahi yönteminin seçilmesine yönelik yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, PTK'li toplam 22.724 hastanın analizleri incelendiğinde Ttx yapılan ve lobektomi yapılan hastalar arasında hayatta kalma açısından anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, tüm popülasyonlarda sağkalımı etkileyebileceğinden, tümör boyutuna dayalı olarak Ttx'in ve mevcut PTK cerrahi önerilerinin yeniden araştırılmasını önermekteydi.⁹² Sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçlar biriminin (SEER) veri tabanı kullanılarak, 1983 ve 2002 yılları arasında 23.605 DTK hastasının yer aldığı bir çalışmada ve lokal eksizyon, lobektomi, totale yakın tiroidektomi veya Ttx karşılaştırıldı. Cerrahi tedavi şekline göre 10 yıllık toplam sağkalım (OS) ve nedene bağlı hayatta kalma (CSS) oranları sırasıyla şu şekildeydi: Ttx için % 90,4 ve % 96,8, totale yakın tiroidektomi için % 89,5 ve % 96,6, lobektomi için % 90,8 ve % 98,6. Risk faktörleri kontrol edildiğinde, totale yakın tiroidektomi OS (tehlike oranı [HR] 1.21; p = 0,019) ve CSS (HR 1.39; p = 0,019) açısından total tiroidektomiden daha düşüktü.⁹³ Bu örneklerde de görüldüğü üzere ATA kılavuzunun 2015 yılında yaptığı tedavi güncellemeleriyle özellikle düşük riskli 1- 4 cm arası tümörler için cerrahi şeklinde sunduğu esneklik hasta sağ kalımını etkilemeden olası komplikasyonların önüne geçilmesi ve hasta konforunun artırılması bağlamında mantıklı görünmektedir.

Lenf nodu diseksiyonu kararıyla ilgili ATA 2015 önerileri Tablo 7’de belirtilmiştir.²²

Tablo 7. Lenf Nodu Diseksiyonu İçin ATA 2015 Kılavuzu Önerileri

Klinik santral LN (+) ise TTx’e seviye VI boyun diseksiyonu eklenmelidir	Güçlü öneri, Orta kalitede kanıt
Klinik N0 ve T3 veya T4 tümörleri olan veya klinik N1b olan PTK’li hastalarda profilaktik santral boyun diseksiyonu (ipsilateral veya bilateral) eklenebilir	Zayıf öneri, Düşük kaliteli kanıt
Profilaktik santral boyun diseksiyonu olmaksızın tiroidektomi; T1 veya T2 tümörü olan, noninvaziv, klinik N0 olan PTK ve çoğu foliküler kanser için uygundur	Güçlü öneri, Orta kalitede kanıt
Biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopatili hastalarda ise terapötik lateral boyun kompartıman LN diseksiyonu yapılmalıdır	Güçlü öneri, Orta kalitede kanıt

*TTx: Total Tiroidektomi; LN: Lenf Nodu; PTK: Papiller Tiroid Kanser

Parsiyel tiroidektomi yapılan hastalarda cerrahi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimine yönelik öneriler Tablo 8’de belirtilmiştir.²²

Tablo 8. Parsiyel Tiroidektomili Hastalarda Cerrahi Sonrası Tamamlayıcı Tiroidektomi Yapılmasına Yönelik Öneriler

İlk cerrahiden önce tanı konulsaydı, bilateral tiroidektomi önerilecek olan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi önerilmeli, klinik LN tutulumu eşlik ediyorsa terapötik santral servikal LN diseksiyonu eklenmelidir. Tek başına tiroid lobektomi, düşük riskli PTK ve FTK için yeterli tedavi olabilir	Güçlü öneri, Orta kalitede kanıt
Tamamlayıcı tiroidektomi yerine RAI ablasyonu rutin olarak önerilmez; ancak seçilmiş vakalarda kalan lobun ablasyonu amaçlı kullanılabilir	Zayıf öneri, Düşük kaliteli kanıt

*TTx: Ttx; LN: Lenf Nodu; PTK: Papiller Tiroid Kanser; FTK: Foliküler Tiroid Kanseri
RAI: Radyoaktif İyot Tedavisi

Belirtilen özelliklere sahip hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi gerekli olabilir. İki aşamalı tiroidektominin (lobektomi ve ardından tamamlayıcı tiroidektomi) cerrahi riskleri, totale yakın veya Ttx ile benzerlik göstermektedir.⁹⁴

2.11.2. Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)

Kalan lobun RAI ile ablasyonunun tamamlayıcı tiroidektomiye alternatif olarak kullanıldığı durumlar mevcuttur. Bu yaklaşım, tamamlayıcı tiroidektominin bir miktar

yüksek risk taşıdığı ve RAI'yi takiben (cerrahi rezeksiyonun aksine) normal tiroidin yıkımını sağlamak için gereken sürenin uzunluğunda bir gecikmenin kabul edilebilir olduğu hastalarda yardımcı olabilir. Cerrahi kontrendikasyonları olan veya tamamlayıcı tiroidektomiye reddeden T1b veya T2 primer tümörü olan hastalarda, kalan bir lobun başarılı bir şekilde ablasyonunu sağlamada doz aktivitelerini karşılaştıran çok merkezli ve randomize kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında, ablasyon başarı oranı, 30 mCi (%54) ile karşılaştırıldığında, 100 mCi kullanılarak yapıldığında önemli ölçüde daha yüksekti (%75 başarı oranı; 1 mCi = 37 MBq).⁹⁵ Tüm bunlarla birlikte RAI; tekrarlayan hastalığın saptanması ve Tg ölçümleri veya tüm vücut tarama (TVT) gibi testlerle ilk evrelemeyi kolaylaştırmak amacıyla postoperatif bakiye doku ablasyonu, özellikle hastalığın tekrarlama riski yüksek olan hastalarda şüpheli ancak kanıtlanmamış rezidüel hastalık varlığını teorik olarak yok ederek hastalıksız sağkalımı iyileştirmek amacıyla veya yüksek riskli hastalarda persistan hastalığı tedavi ederek spesifik ve hastalıksız sağkalımı sağlamak amacıyla uygulanabilir.

Genel olarak ATA 2015 kılavuzunun RAI tedavi önerileri ise Tablo 9'da gösterilmiştir.²²

Tablo 9. ATA 2015 Kılavuzu RAI Tedavisi İçin Öneriler

ATA düşük riskli DTK hastalarında tiroidektomiden sonra bakiye dokunun ablasyonu için RAI tedavisini rutin olarak önermez. Unifokal ya da multifokal PTMK'lu hastalarda lobektomi veya Ttx sonrası bakiye dokunun RAI ile ablasyonu, diğer olumsuz özelliklerin yokluğunda rutin olarak önerilmez.
ATA orta risk düzeyi DTK hastalarında Ttx' den sonra RAI tedavisi düşünülmelidir. En çok fayda; ileri yaş, agresif histolojiler, artan nodal hastalık hacmi, tümörün ektranodal uzanımı, çoklu N1 ve/veya santral boyun dışında LN metastazı olması durumlarında görülür.
ATA yüksek riskli DTK hastaları için RAI adjuvan tedavisi Ttx' den sonra rutin olarak önerilir.

*ATA: Amerikan Tiroid Derneği; LN: Lenf Nodu; PTMK: Papiller Tiroid Mikrokarsinomu

Radyoaktif iyot tedavisinin ya da tanısal taramanın doğru şekilde yapılabilmesi için belirli koşullara uyulması gerekmektedir. Özellikle tiroid hormon kullanımı bu yöntemi etkileyebileceğinden tedavi öncesi süreçte kesilmesi gerekmektedir. RAI

tedavisi veya tanı testleri için hazırlanırken hedef TSH değeri genellikle >30 mIU/L olarak belirlenmiştir.⁹⁶ Bu durum total ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda, endojen hipotiroidi sağlanarak ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rhTSH ile sağlanabilir. RAI tedavisi veya tanısal testlerden önce tiroid hormonunun kesilmesi planlanıyorsa, Levotiroksin (LT4) 3-4 hafta süreyle kesilmelidir. LT4, 4 hafta veya daha fazla kesilirse ilk haftalarda LT4 yerine Liotironin (LT3) verilebilir ve bu gibi durumlarda LT3 en az 2 hafta önce kesilmelidir.⁹⁷ Bir diğer seçenek olarak rhTSH ile hazırlık yapılacak ise, ilk dozu RAI tedavisinden 72 saat önce başlanacak biçimde 24 saat aralıkla iki doz 0,9 mg rhTSH uygulanması ve son enjeksiyondan 24 saat, yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra RAI verilmesi önerilmektedir.⁹⁸ Endojen hipotiroidi ile RAI tedavisine hazırlık yapmanın ciddi komorbidite taşıdığı durumlarda hasta hangi risk grubunda olursa olsun rhTSH ile hazırlık yapılması önerilir.⁹⁹ Cerrahi sonrası ilk kez RAI uygulanacak hastalarda, tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla çok düşük doz (1 mCi) I-131 ile inceleme yapılabilir. Ancak bu işlem bile sersemletici (“stunning”) etki nedeniyle bakiye doku ablasyon başarısının düşürebilir. Eğer mutlaka gerekliyse bunun yerine postoperatif dönemde boyun US ile ve/veya 99mTc sintigrafisi ile bakiye doku varlığı değerlendirilebilir. Total tiroidektomi uygulanan hastalarda, tiroid lojunda RAI tedavisi öncesi tutulumun $<5\%$ olması beklenir. Tedavi dozunda RAI verildikten sonraki 5-8. günler arasında TVT yapılmalıdır. Total vücut taraması özellikle tiroid lojunda tutulumun 2% ’den küçük olduğu hastalarda LN tutulumu ve uzak metastazların varlığının belirlenmesinde hastanın kesin evresinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Radyoaktif iyot tedavisinden 24 saat sonra, genellikle 2 ya da 3. gününden itibaren LT4 başlanmalıdır.¹⁰⁰

Bu sürecin yönetimiyle ilgili de ATA kılavuzu önerileri ise aşağıdaki şekildedir:

- ATA düşük riskli TK veya daha düşük riskli özelliklere sahip orta riskli hastalık için Ttx’den sonra RAI ile bakiye doku ablasyonu yapılırsa yaklaşık 30 mCi’lik düşük aktivite uygulanması önerilir.
- RAI şüphelenilen mikroskobik rezidüel hastalığı tedavi etmek için ilk adjuvan tedavi olarak kullanıldığında, genellikle 150 mCi ve üzeri seviyelerde aktivitelerde uygulanması önerilir. Genellikle LN metastazı varlığında 150

mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da >100 mCi dozlar seçilebilir.²²

RAI tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlara örnek olarak radyasyon tiroiditi, tat duyusunda değişiklik, sialadenit, radyasyona bağlı bulantı ve kusma sayılabilir. Hidrasyon, RAI verilmesinden 24 saat sonra tükürük sekresyonunu artırılmasına yönelik destek sağlanması, konstipasyondan kaçınılması, emezisin önlenmesi hasta konforunu arttıracak ve maruz kalınan radyoaktivite miktarının azaltılabilecek önlemlerdendir.¹⁰⁰

2.11.3.Eksternal Radyoterapi

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda tümörün cerrahi olarak ilk kez tamamen çıkarılmasından sonra boyuna rutin adjuvan Eksternal RT' nin rolü yoktur. Diferansiye tiroid kanseri hastalarında adjuvan boyun/tiroid yatağına lokorejyonel radyasyon tedavisi uygulaması tartışmalıdır. Lokal ileri hastalığı olan hastalarda ve ekstratiroidal yayılımı olan ancak brüt rezidüel hastalığı olmayan hastalarda düşünebilecek bir seçenektir.^{22,103}

2.11.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Metastatik hastalık geliştiğinde cerrahi ve RAI dışında ekstra tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle stereotaktik radyasyon ya da termal ablasyon (RFA ve kriyoablasyon) uzak metastazları nispeten az yan etkiyle tedavi etmede yüksek etkinlik göstererek cerrahiye alternatif seçenekler olarak değerlendirilebilir.²²

2.11.5.Sistemik Tedavi (Kemoterapi)

Sistemik tedaviye başlanması, tedavinin klinik faydalarının o hasta için riskleri aşması beklentisini gerektirir. Sadece ölüm ve yaralanma risklerini değil, aynı zamanda sistemik tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki risklerini de değerlendirmek, özellikle hasta tarafından bakıldığında büyük önem taşır. Bu nedenle, karar sadece tedavinin fayda ve risklerine değil, aynı zamanda hasta değer yargılarına da dayalıdır. Sitotoksik kemoterapi, tarihsel olarak DTK'li hastalarda hayal kırıklığı yaratan

sonuçlar üretmiştir.¹⁰¹ Ancak kinaz inhibitörleri de dahil olmak üzere başka yaklaşımlarla kontrol altına alınamayan metastatik, hızlı ilerleyen, semptomatik ve/veya yakın zamanda tehdit edici hastalığı olan RAI'ye dirençli DTK hastalarında düşünülebilir.²² 2011 yılında RAI dirençli DTK hastalarıyla yapılan bir çalışmada GEMOX rejiminin uygulanmasının iyi tolerasyonla birlikte hastalığın tedavisinde efektif olduğu gösterilmiştir.¹⁰² Ancak halen spesifik sitotoksik rejimleri önermek için çok az veri mevcuttur ve terapötik bir klinik araştırma bağlamında kullanım tercih edilir.²²

2.11.6.Tirozinkinaz inhibitörleri (TKİ)

Metastatik, hızlı ilerleyen, semptomatik hastalığı olan, RAI'ye dirençli DTK hastalarında kinaz inhibitörü tedavisi düşünülmelidir. Birçoğu VEGF reseptörünü (VEGFR) hedef alan kinaz inhibitörleri (rn., sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib ve vandetanib) son zamanlarda metastatik RAI'ye dirençli DTK için oldukça umut verici tedaviler olarak ortaya çıkmıştır.¹⁰³ RAI dirençli DTK tedavisinde, sorafenib, birinci basamakta (DESİCİON alışması 2014); Lenvatinib ise daha önce kullanılan bir TKİ ilaca direnç gelişmesi durumunda kullanılabilecek ikinci basamak bir TKİ ilaçtır (SELECT alışması 2015).^{104,105}

Bununla birlikte kinaz inhibitörlerinin ishal, yorgunluk, hipertansiyon, hepatotoksisite, cilt değişiklikleri, mide bulantısı, LT4 doz arttırım gereksinimi, tat değişiklikleri, kilo kaybı gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır.¹⁰⁶ Ayrıca, bu ajanların kullanımı sırasında tromboz, kanama, kalp yetmezliği, hepatotoksisite, gastrointestinal kanal fistülü oluşumu ve bağırsak perforasyonu gibi daha ciddi ve potansiyel olarak ölümcül yan etkilerin gelişmesi riski de söz konusudur. Tüm bu nedenlerden ötürü her ne kadar umut vadeden ilaçlar olsalar da klinik kullanımlarına uygun risk değerlendirmesi yapılarak karar verilmeli ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakinen takip edilmelidir.¹⁰⁷

2.12.Tedavi Sonrası Takip

Tiroid karsinomunun tedavisi tamamlandıktan sonra gelişebilecek nükslerin ya da tedavi sonrası rezidiv hastalık kalıp kalmadığının belirlenmesi ve erken önlemler

alınabilmesi için düzenli aralıklarla takibe devam edilmelidir. Takipte dikkat edilmesi gereken parametreler aşağıdaki gibidir:

2.12.1. Tg ve Anti-Tg Düzeyi

Risk, rezidü ve nüks değerlendirmesinde postoperatif Tg düzeyleri ve olası interferenslerin de değerlendirilmesi açısından Anti-Tg düzeylerinin ölçülmesi önemlidir.¹⁰⁸ Tiroglobulin postoperatif yaklaşık 4. haftada en düşük düzeylerine iner.^{100,109} Birinci ay sonunda Tg düzeylerinin yüksek kalması rezidü hastalık ve/veya yetersiz cerrahi göstergesi olabilir. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, Anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir.^{100,109} Ameliyattan 4-6 hafta sonra stimüle ya da stimülasyon olmaksızın postoperatif Tg için optimal cut-off değeri net bir şekilde belirlenmemiş olsa da, kabaca Ttx sonrası <5 ng/mL, lobektomi sonrası <30 ng/mL olan değerler beklenmektedir. Bu eşik değerlerin üzerindeki serum Tg değerlerinde, nüks ya da rezidiv varlığı açısından ileri incelemeler yapılmalıdır.¹¹⁰

Postoperatif dönemde, cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak Anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takip sırasında ortaya çıkan yeni anti-Tg pozitifliği ya da postoperatif dönemde sebat eden Anti-Tg yüksekliği (ortalama 3 yıl içinde kaybolması beklenir) nüks ya da rezidiv yönünden araştırılmalıdır.¹¹¹

2.12.2. Ultrasonografik ve Sintigrafik Değerlendirme

Bir diğer parametre postoperatif dönemde varsa bakiye dokunun büyüklüğünü ve LN'lerin durumunu değerlendirmek ve RAI tedavisine karar verebilmek amacıyla, boyun kompartmanların US ile değerlendirilmesidir.²² Özellikle preoperatif TİİAB pozitif bulunduktan sonra, ikinci bir boyun US yapılmadan cerrahiye alınan ve birinci ay Tg düzeylerinin yüksek kaldığı olgularda, RAI öncesi bir US mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda postoperatif erken dönemde bakiye dokunun büyüklüğü konusunda ilaç başlanmadan veya bir hafta kadar kesilerek yapılan 99 mTc sintigrafisi en önemli yol göstericidir, bu amaçla 131 I kullanılması önerilmez.¹⁰⁰

2.12.3.Postoperatif TSH Düzeyi

Tedavi sonrası başlanacak LT4'ün doz ayarlanması ve tiroid bezinin uygun supresyonunun sağlanması amacıyla hastalığın takibinde izlenen en önemli parametrelerden birisi de TSH düzeyidir. Tedavi başladıktan sonra uygun doza ulaşılan kadar TSH düzeyi 2-3 ayda bir ölçülmeli hedef değere ulaştıktan sonra 6-12 ay aralıklarla ölçüm yapılarak takibe devam edilmelidir. Başlangıç için önerilen TSH supresyonunun amacı, tümörde TSH'ye bağlı büyüme potansiyelini baskılamaktır. Bu yüzden remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir.^{22,112} Daha doğru TSH hedeflerinin seçilebilmesi amacıyla hastalık yanıtına göre TSH hedefleri kişiselleştirilmiştir. 2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu takip parametrelerinin hastanın aldığı tedavilerle kişiselleştirilmesiyle oluşturulmuş yanıt değerlendirmeleri ise aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtları Tablo 10' da, Ttx yapılmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış DTK'li hastalarda tedavi yanıtları Tablo 11'de gösterilmiştir.¹⁰⁰

Tablo 10. Ttx Yapılmış ve RAI almış DTK'li Hastalarda Tedavi Cevabı ve Değerlendirmesi

Mükemmel Cevap	Klinik, biyokimyasal ve yapısal olarak hastalık olmaması (negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,1 ng/ml; veya stimüle Tg < 1ng/ml)
Biyokimyasal Yetersiz Cevap	Lokale edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen Anti-Tg düzeylerinin olması; negatif görüntüleme durumunda suprese Tg >1ng/ml veya stimüle Tg > 10 ng/ml olması veya yükselen anti Tg antikorları
Yapısal Yetersiz Cevap	Tg ve Anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
İndetermine Cevap	Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil ya da azalan anti-Tg antikorları, görüntülemelerde spesifik olmayan bulgular, TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum, 1 ng/ml'den küçük bazal Tg değeri, 10 ng/ml'den küçük stimüle Tg değeri

Tablo 11. Ttx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış ya da Lobektomi Yapılmış DTK'li Hastalarda Tedavi Yanıtları

	Ttx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel Cevap	Görüntüleme (-) iken Anti-Tg(-) ve bazal Tg <0,2 ng/mL ya da stümüle Tg < 2 ng/mL	Stabil, bazal Tg >30 ng/mL ve Anti-Tg (-) ve görüntüleme (-)
Biyokimyasal Yetersiz Cevap	Görüntüleme (-) ve bazal Tg> 5 ng/mL; veya stimüle Tg> 10 ng/ mL; veya artan Tg veya Anti-Tg düzeyleri	Görüntüleme (-) ve bazal Tg>30 ng/ mL veya artan Tg veya Anti-Tg düzeyleri
Yapısal Yetersiz Cevap	Tg ve Anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve Anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine Cevap	Görüntülemelerde spesifik olmayan bulgular; veya tiroid yatağında zayıf RAI tutulumu; veya 0,2-5 ng/mL arasında bazal Tg düzeyi; veya 2-10 ng/mL arasında stimüle Tg düzeyi veya stabil ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalan Anti-Tg düzeyi	Görüntülemelerde spesifik olmayan bulgular; veya stabil ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalan Anti-Tg düzeyi

*Görüntüleme (-): Görüntülemelerde malignite bulgusuna rastlanmaması ; Anti-Tg (-) : Antitiroglobulin'in negatif olması.

Uzun dönem takipte ve başlangıçta hastaların risk sınıflamasına göre hedeflenen TSH değerleri ise Tablo 12'de belirtilmiştir¹⁰⁰.

Tablo 12. Uzun Dönem Takipte ve Başlangıçta Hastaların Risk Sınıflamasına Göre Hedeflenen TSH değerleri

ATA RİSK SINIFLAMASI	TEDAVİ YANITI	Başlangıçta TSH hedefi	Takipte (5 yıl) TSH hedefi
YÜKSEK	Yapısal inkomplet yanıt	<0,1	0,1-0,5
	Biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt	<0,1	0,1-0,5
	Mükemmel yanıt	0,1-0,5	0,5-2
ORTA	Biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt	0,1-0,5	0,1-0,5
	Mükemmel yanıt	0,1-0,5	0,5-2
DÜŞÜK	Ölçülemez Tg düzeyi	0,5-2	0,5-2
	Düşük ölçülebilir Tg düzeyi	0,1-0,5	0,5-2
	Lobektomi	0,5-2	0,5-2

*TSH hedefi mU/L cinsinden belirtilmiştir.

Genel olarak bakıldığında DTK'nin uzun dönem takibi standart olarak yıllık fizik muayene, LT4 tedavisi altında TSH, Tg ve Anti-Tg antikor ölçümleri ve boyun US ile yapılır. Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimüle Tg ölçümü ve/veya TVT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerinin yapılması (BT, MRG, 18FDG-PET/BT) düşünülmelidir. Bu değerlendirmelerin sonuçlarına göre cerrahi, RAI, RT, multikinaz inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri hasta bazında değerlendirilerek gündeme getirilmelidir.^{22,100}

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Tasarımı ve Hasta Alımı

Çalışmamıza 2 Aralık 2022 tarihli Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19 numaralı kararı ile etik uygunluğunun belirlenmesini takiben başlanmıştır.

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde Ekim 2017 ve Ekim 2023 tarihleri arasında tanı alan 179 Diferansiye Tiroid karsinomu (DTK) hastası alındı. Bu amaçla hastanemiz bilgi sistemi kayıtlarında yer alan mevcut yıllar arasında tanı almış 2458 DTK'li hasta tarandı. Bunlardan opere olan ve preoperatif dönemde Tg ya da Anti-Tg değerleri ölçülmüş olanlar belirlendi. Bu hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi gibi mortaliteyi etkileyebilecek komorbid hastalıklarının varlığı da verilere eklendi. Bununla birlikte altta yatan Graves ya da Hashimoto varlığı belirtildi. Hastaların preoperatif dönemdeki görüntülemeleri (varsa US, PET, sintigrafi) ve bu görüntülemelerde tiroid bezi ve nodül varlığı ile boyut, yer ve karakterizasyon özellikleri (özellikle US malignite kriterlerinin varlığı ve değerlendirilmesi açısından) ve PET için suvmax değerleri incelendi. Hastaların preoperatif dönemdeki US ile ölçülen nodül boyutlarına göre TİİAB sonuçları ve postoperatif patoloji sonuçları malignite prediksyonu açısından değerlendirildi. Yine preoperatif dönemdeki US ile belirlenen nodül özellikleri maligniteyi yansıtmaması ve kötü prognoz göstermesi açısından preoperatif TİİAB sonuçları ve postoperatif patoloji sonuçları ve risk değerlendirme sonuçları ile karşılaştırıldı. Hastaların postoperatif dönemdeki patoloji sonuçları değerlendirilerek, Amerikan Tiroid Derneğinin (ATA) 2015 yılında güncellenen kılavuzunda belirtilen risk sınıflaması kullanıldı ve bu sınıflamaya göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Bu bağlamda preoperatif dönemde Tg veya Anti-Tg düzeyleri ölçülmüş olmasına rağmen patoloji raporlarında risk değerlendirmesi için gerekli veriler bulunmayan 20 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların postoperatif patoloji sonuçları dikkate alınarak oluşturulan risk sınıflaması ile nüks gelişimi ya da rezidiv varlığı

açısından anlamlı ilişki olup olmadığı araştırıldı. Aynı zamanda hastalar, patoloji sonuçlarına göre mevcut subtiplerin prognoza etkisi ve nüks gelişimi ile anlamlı ilişkisinin varlığı açısından da değerlendirildi. Hastaların preoperatif dönemde yapılan TİİAB sonuçları da çalışmaya eklendi ve operasyon sonrası patoloji sonuçlarıyla doğruluk ve güvenilirlik açısından karşılaştırıldı. Hastalar postoperatif dönemdeki I-131 tarama ve sintigrafi sonuçları ile bakiye doku varlığı ya da uzak metastaz açısından değerlendirildi.

3.2.Hastaların Takibi

Hastaların preoperatif dönemdeki Tg ve Anti-Tg düzeyleri postoperatif dönemle karşılaştırıldı ve preopeatif dönemdeki yüksekliğin postoperatif dönemde mevcut seviyelerin düşüş süresinde artış ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Yine preoperatif dönemdeki Tg ve Anti-Tg düzeyleri; metastatik hastalık varlığı, takiplerde nüks gelişimi ya da rezidiv doku varlığına etki açısından değerlendirildi. Hastaların preoperatif dönem Tg ve Anti-Tg düzeyleri ile postoperatif dönem risk sınıflaması arasında korelasyon olup olmadığı da araştırıldı. Hastalar takiplerinde nüks gelişimi sırasında, nüks ile ilişkili olabilecek Tg ve Anti-Tg düzeylerinin değişimi açısından değerlendirildi. Hastaların primer tedavi şekilleri ve cerrahinin türü, bununla ilişkili postoperatif dönemde hipoparatiroidi gelişimi, kalsiyum ve D vitamini desteği ihtiyacı olup olmadığı bilgileri çalışmaya eklendi. Yine postoperatif dönemde hormon replasman ihtiyacı olup olmadığı, RAI tedavisi alıp almadığı, yeniden operasyon gereksinimi olup olmadığı yönünden araştırıldı ve sonuçlar verilere eklendi. Hastaların nüks ya da rezidiv varlığı açısından postoperatif dönemde 48. aya kadar var olan US takipleri (3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. aylarda) çalışmaya eklendi. Hastaların postoperatif dönemdeki nüks ya da rezidiv varlığı, mevcut nükslerin kaçınıcı ayda gerçekleştiği ve mevcut durumlarda sonraki aşamada yapılan tedavi şekilleri (reoperasyon, RAI ya da TKİ) çalışma kapsamında değerlendirildi.

3.3.Laboratuvar Parametrelerinin Takibi ve Ölçüm Yöntemleri

Hastaların preoperatif dönemdeki TSH, serbest T3, serbest T4, Tg ve Anti-Tg düzeyleri ve bu parametrelerden hastane otomasyon sisteminde var olanların 48 aylık

takip değerleri (postoperatif 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. aylar olmak üzere) alışmaya eklendi.

Bu parametrelerin ölçümünde hastanemiz biyokimya laboratuvarında normal aralıklar aşağıdaki gibidir:

TSH için 0,38-5,33 mIU/L; serbest T3 için 2,3-4,2 pg/mL; serbest T4 için 0,61-1,12 ng/dL; Tg için 1,15-35 ng/mL; Anti-Tg için 0-4 U/mL.

Perioperatif dönemde ve postoperatif 6. ve 12. aylarda; kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), kalsiyum (Ca), inorganik fosfor (P), parathormon (PTH) değerlerinden elde edilenler hipoparatiroidinin değerlendirilmesi ve morbiditeyi etkileyebilecek olası komorbid böbrek ya da karaciğer yetmezliğinin varlığı ve değerlendirilmesi açısından çalışmaya eklendi.

Biyokimyasal parametrelerin hastanemiz laboratuvarında normal aralıkları aşağıdaki gibidir:

- BUN için 0-20 mg/dL
- Kreatinin için 0,4-1 mg/dL
- AST için 0-31 U/L
- ALT için 7-35 U/L
- Ca için 8,9-10,3 mg/dL
- P için 2,4-4,7 mg/dL
- PTH için 12-88 pg/mL.

Kreatinin, BUN, AST, ALT, P testleri hastanemiz laboratuvarınca Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik yöntemle ölçülmüştür.

Kalsiyum lm hastanemiz laboratuvarınca Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik yöntemle çalışılmıştır.

Tiroglobulin ve Anti-Tg, TSH, serbest T3, serbest T4, parathormon ölçümleri hastanemiz laboratuvarınca Beckman Coulter DXI 800 cihazında kemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır.

3.3. Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Çalışmamızda US değerlendirmelerimde hastanemiz Radyoloji ve Nükleer Tıp Anabilim dallarında kullanılan GE Logic P6 isimli cihazdan elde edilen veriler kullanılmıştır.

Çalışmamıza hastanemizde kullanılan GE Discovery PET IQ Gen 2 isimli PET-CT cihazının ve Siemens Symbia T isimli sintigrafi cihazının verileri dahil edilmiştir.

3.4.İstatiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tiroglobulin'in nüks durumundaki ayırt ediciliğinin belirlenmesi için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla ROC Analizi yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza alınan hasta sayısı 179 idi ve bunların 137'si kadın (%76,5) ve 42'si (%23,5) erkekti. Kadın/ erkek oranı yaklaşık 3,2'ydi. Hastaların ortalama yaşı 51,42 $\pm$ 15,56 yıl (min-maks:18-88) idi. Eşlik eden komorbid hastalık durumuna bakıldığında ise 15 hastada (%8,4) hipertansiyon, 2 hastada hiperlipidemi (%1,1), 19 hastada diyabetes mellitus (%10,6), 9 hastada (% 5) koroner arter hastalığı ya da kalp yetmezliği mevcuttu. Hastalar aynı zamanda Hashimoto ve Graves hastalığı varlığı yönünden de araştırıldı. Eşlik eden Hashimoto hastalığı olan hasta sayısı 29 (%16,2) ve Graves hastalığı olan hasta sayısı 2'ydi (% 1,1). Tablo 13' de hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri ve Eşlik Eden Hastalıkları

	n (%)
Kadın	137, (76,5)
Erkek	42, (23,5)
Hashimoto	29, (16,2)
Graves	2, (1,1)
Hiperlipidemi	2, (1,1)
Kalp yetmezliği/ Koroner arter hastalığı	9, (5)
Diyabetes Mellitus	19, (10,6)
Hipertansiyon	15, (8,4)

4.2. Hastaların Preoperatif US'de Nodül Varlığı ve Özellikleri

Hastaların preoperatif US ile tespit edilen nodüllerinin yerleşim yeri incelendiğinde; 179 hastanın 138'inin sistemde kayıtlı preoperatif dönem US'si mevcuttu. Nodüllerin yerleşimi ise 69 hastada sağda (% 50), 6 hastada isthmusta (%4,3), 62 hastada solda (% 44,3) 1 hastada bilateralde (%0,7).

Hastaların preoperatif dönemde bakılan US'de belirtilen özelliklerinin analizi yapıldı. Tablo 14'de hastaların US özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların Preoperatif Dönemdeki US özellikleri

	USG NODÜL ÖZELLİĞİ	n (%)
EKOJENİTE	Hipoekoik	51, (70,8)
	Hiperekoik	2, (2,8)
	İzoekoik	19, (26,4)
SINIR DÜZENİ	Düzenli Sınırlı	10, (37)
	Düzensiz Sınırlı	17, (63)
NODÜL KOMPOZİSYONU	Solid	101, (95,3)
	Mikst	2, (1,9)
	Kistik	3, (2,8)
KALSİFİKASYON ÖZELLİĞİ	Mikrokalsifikasyon	34, (65,4)
	Makrokalsifikasyon	18, (34,6)
HETEROJENİTE	Heterojen	36, (20,1)

Nodül boyutlarının değerlendirilmesinde nodüller, nodül çapı 15 mm ve üzerinde olanlar ile 15 mm'nin altında olanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Nodül çapı belirtilen 136 hastanın 42'sinde (%30,9) nodül çapı 15 mm'den küçüktü, 94'ünde (%69,1) ise 15 mm ve üzerindiydi. Hastaların preoperatif dönemdeki nodül boyutları alan cinsinden cm² biriminde hesaplandı. Buna göre hastaların preoperatif dönem US'de nodül alanının ortalaması 5,913± 8,678 cm² idi (medyan: 3,06; en küçük alan 0,2 cm² ve en büyük alan 64 cm²).

4.3. Hastaların Preoperatif Dönemde Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile (Sintigrafi /Pet-CT) Değerlendirilmesi

Hastaların preoperatif dönemde sintigrafisi olanların sintigrafideki bulguları analiz edildi. Buna göre tutulumu belirtilen 30 hastanın 10'unda (%33,3) hiperaktif tutulum, 20'sinde (% 66,7) hipoaktif tutulum gösterilmiştir.

Preoperatif dönemde PET-CT'si olan ve Suvmax cinsinden tutulum derecesi belirtilen 8 hastanın ortalama suvmax'ı 15,46'ydı.

4.4. Hastaların Preoperatif Dönemde TİİAB ile Değerlendirilmesi

Preoperatif dönemde İİAB yapılan 133 hastanın sonuçları incelendiğinde; 35 foliküler hücreli neoplazi kuşkusu (%26,3); 5 malign epitelyal tümör (% 3,8); 18 benign sitoloji (%13,5); 33 papiller karsinom (%24,8); 5 nondiagnostik (%3,8); 4

yetersiz (%3); 6 hurthle hücreli neoplazi (% 4,5); 6 önemi belirsiz atipi (% 4,5); 20 malignite şüphesi (%15); 1 hurthle hücreli neoplazi kuşkusu (% 0,8) olarak saptanmıştı.

4.4.1. Preoperatif İİAB Sonuçları ile Postoperatif Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Bu analize göre preoperatif dönemde İİAB olup postoperatif patoloji sonucu bulunan 133 hasta mevcuttu. Bunların içinde 128 papiller karsinom, 5 foliküler karsinom mevcuttu. Papiller karsinomlu hastaların preoperatif İİAB sonuçları analiz edildiğinde; %25 foliküler hücreli neoplazi şüphesi, %3,9 ‘u malign epitelyal tümör, %13,3’ü benign sitoloji, %25,8’i papiller karsinom, %3,9’u nondiagnostik, %3,1’i yetersiz, %4,7’si hurthle hücreli neoplazi, %4,7’si önemi belirsiz atipi, %15,6’sı malignite şüphesi olarak sonuçlanmıştı. Foliküler karsinom tanımlı hastaların preoperatif İİAB sonuçları incelendiğinde ise; %60’ı foliküler hücreli neoplazi şüphesi, %20’si benign, %20’si hurthle hücreli neoplazi kuşkusu olarak gelmişti.

4.5. Hastaların Postoperatif Patoloji Sonuçlarına Göre Yapılan ATA Risk Sınıflaması Sonuçları

Hastalar postoperatif patoloji sonuçları baz alınarak, ATA’nın 2015 yılında güncellediği kılavuzunda yer alan risk sınıflamasına göre 3 ana risk grubuna ayrıldı. Buna göre 179 hasta içinde 108 hasta (%60,3) düşük riskli, 47 hasta (%26,3) orta riskli, 24 hasta (%13,4) yüksek riskliydi.

Patoloji sonuçlarına göre hastaların karsinom tipleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15.Postoperatif Patoloji Sonuçlarına Göre Karsinom Tipleri

		n (%)	
Papiller Karsinom	Mikrokarsinom	37, (21,7)	170, (95)
	Klasik	51, (30)	
	Foliküler Hücreli	85, (50)	
	Solid	7, (4,1)	
	Tallcell	16, (9,4)	
	Hurthle Hücreli	4, (2,3)	
	Onkositik	4, (2,3)	
Foliküler Karsinom			8, (4,5)
Diferansiye Karsinom			1, (0,6)

4.6. Hastaların Postoperatif İyot-131 Tarama Sonuçları

Hastaların postoperatif dönem iyot 131 tarama sonuçları incelendi. Tutulum varlığına ya da yokluğuna göre analiz edildi. Buna göre postoperatif dönemde iyot 131 taraması yapılan 138 hastanın 134'ünde (% 97,1) bakiye doku tespit edilirken, 4'ünde (% 2,9) tutulum tespit edilmemiştir.

4.7. Hastalara Uygulanan Cerrahi Şekli

Hastalara yapılan cerrahinin şekli de çalışma kapsamında değerlendirildi. Buna göre 179 hastanın 169'una (% 94,4) total tiroidektomi yapılmıştı, 6 hastaya sağ lobektomi (%3,4), 2 hastaya sol lobektomi (%1,1), 1 hastaya isthmektomi (%0,6), 1 hastaya sağ lobektomi ile birlikte isthmektomi (% 0,6) yapılmıştı.

Yine hastaların 46'sının (%73,4) operasyonuna LN disseksiyonu eklenmişti.

Operasyon materyallerinin patolojik olarak incelemesinde 13 hastada (% 7,3) operasyona paratiroidektomi eklendiği görüldü.

4.8. Hastaların Postoperatif Sintigrafi ve Ultrasonografi ve İyot-131 Tarama Sonuçları

Hastaların 148 tanesine postoperatif dönemde sintigrafi yapılmıştı ve bu 148 hastanın 82 tanesinde (%55,4) bakiye tiroid dokusu tespit edilirken, 66 tanesinde (%44,6) tutulum tespit edilmedi.

Hastaların postoperatif dönem ultrasonları incelenip nüks varlığı, rezidiv varlığı açısından değerlendirildi. Bu değerlendirmenin aylara göre sonuçları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Hastaların ortalama nüks ayı $27,64 \pm 23,03$ (medyan 19; min-maks: 2-72 ay) idi.

Tablo 16. Hastaların Postoperatif Dönem Takip Aylarına Göre US’de Saptanan Rezidiv ve Nüks Varlığı

TAKİP AYI (n= US olan hasta sayısı)	NÜKS n (%)	REZİDİV n (%)
POSTOPERATİF 3.AY (n=104)	0, (0)	22, (21,2)
POSTOPERATİF 6.AY (n=108)	1, (0,92)	10, (9,2)
POSTOPERATİF 12.AY (n=124)	2, (2,4)	3, (1,6)
POSTOPERATİF 18.AY (n=117)	1, (2,6)	3, (0,9)
POSTOPERATİF 24.AY (n=110)	1, (0,9)	0, (0)
POSTOPERATİF 30.AY (n=88)	0, (0)	1, (1,1)
POSTOPERATİF 36.AY (n=84)	0, (0)	0, (0)
POSTOPERATİF 42.AY (n=77)	1, (1,3)	0, (0)
POSTOPERATİF 48.AY (n=69)	1, (1,4)	0, (0)

Hastalar, postoperatif dönemde yapılan iyot 131 tarama ve sintigrafi sonuçları göz önüne alınarak nüks ya da rezidiv varlığı açısından araştırıldı. Bu verilere göre 151 hastada rezidiv doku tespit edildi. Bu sayı tüm hastaların % 84,4’ünü oluşturuyordu. Nüks varlığı ise 11 hastada tespit edildi. Bu sayı tüm hastaların % 6,1’ini oluşturuyordu.

4.9. Postoperatif Dönemde Verilen Medikal ve RAI Tedavileri

Hastaların postoperatif dönemde ihtiyaç duyduğu medikal tedaviler incelendi. Buna göre 160 hastanın postoperatif dönemde Tiroksin tedavisi yapılmıştı, bu rakam tüm hastaların % 89,4' üne karşılık geliyordu. Yine 40 hastada (%22,3) postoperatif dönemde kalsiyum desteği ihtiyacı gelişmişti; 34 hastanın (%19) D vitamini desteği almış olduğu görüldü.

Operasyon sonrası RAI verilen hasta sayısı 137 idi (%76,5).

Operasyondan sonra 2 hastaya (%1,1) TKİ tedavisi verilmişti. Operasyon sonrası 17 hastada (%9,5) yeniden operasyon ihtiyacı gelişmişti.

4.10. Hastaların Takip Boyunca TSH, Serbest T4 ve Tg/Anti-Tg Düzeyleri

Hastaların preoperatif dönemden başlanarak 48. aya kadar olan serum TSH, serbest T3, serbest T4, Tiroglobulin, antitiroglobulin takipleri yapıldı. Hastaların preoperatif dönemden başlayarak postoperatif takip boyunca serum TSH, serbest T3, serbest T4 düzeyleri Tablo 17'de; Tg ve Anti-Tg düzeyleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

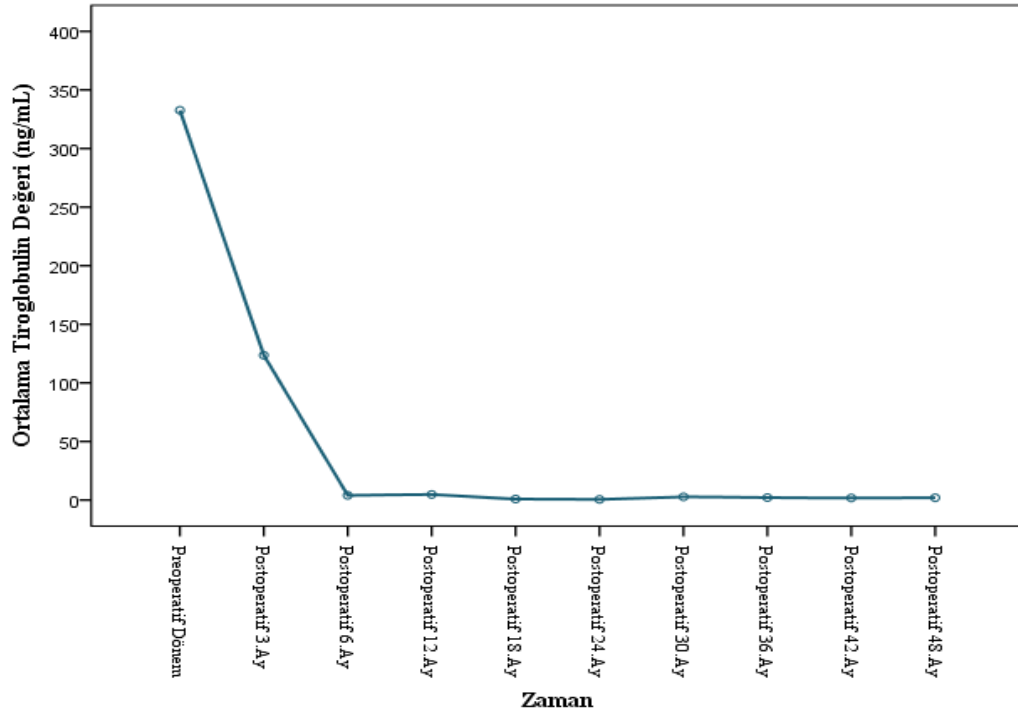
Tablo 17. Hastaların Serum TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri

	TSH			T4			T3		
	n	Ort ± SS	Medyan (Min - Max)	n	Ort ± SS	Medyan (Min - Max)	n	Ort ± SS	Medyan (Min - Max)
Preoperatif	177	1,67 ± 1,43	1,3 (0-9,17)	176	0,85 ± 0,18	0,82 (0,54 - 1,77)	174	3,42 ± 0,62	3,41 (1,03 - 6,06)
Postoperatif 3. ay	164	34,3 ± 42,7	19,6 (0,01 - 321)	165	0,62 ± 0,38	0,57 (0,04 - 1,84)	162	2,73 ± 0,74	2,66 (1,23 - 7,13)
Postoperatif 6. Ay	160	25,49 ± 48,99	5,06 (0,004 - 383)	161	0,85 ± 0,49	0,9 (0 - 4,46)	162	3,04 ± 1,43	3,04 (0,93 - 18,56)
Postoperatif 12. ay	165	26,94 ± 61,94	1,02 (0,004 - 374,15)	163	0,93 ± 0,43	1 (0,04 - 1,99)	165	3,13 ± 0,79	3,2 (0,84 - 4,85)
Postoperatif 18.ay	150	12,45 ± 35,67	0,49 (0,01 - 243,69)	179	0,88 ± 0,53	0,97 (0 - 2,98)	146	3,21 ± 0,68	3,27 (0,93 - 4,92)
Postoperatif 24.ay	134	11,12 ± 51,2	0,28 (0,002 - 510,15)	136	1,08 ± 0,37	1,085 (0 - 2,21)	132	3,21 ± 0,73	3,24 (0,49 - 5,53)
Postoperatif 30.ay	122	12,26 ± 55,5	0,37 (0,004 - 546,25)	122	1,08 ± 0,42	1,08 (0,14 - 3,83)	120	3,17 ± 0,61	3,19 (0,76 - 4,84)
Postoperatif 36.ay	112	11,73 ± 100,83	0,39 (0,007 - 1065,43)	179	0,67 ± 0,6	0,85 (0 - 2,72)	108	3,31 ± 0,56	3,27 (0,99 - 5,42)
Postoperatif 42.ay	101	15,48 ± 94,68	0,48 (0,01 - 926,15)	95	1,09 ± 0,41	1,06 (0,08 - 3,18)	94	3,24 ± 0,53	3,17 (2,16 - 4,96)
Postoperatif 48.ay	90	2,64 ± 7,4	0,4 (0,01 - 58,58)	87	1,11 ± 0,27	1,1 (0,34 - 1,74)	90	3,34 ± 0,51	3,33 (2,06 - 4,71)

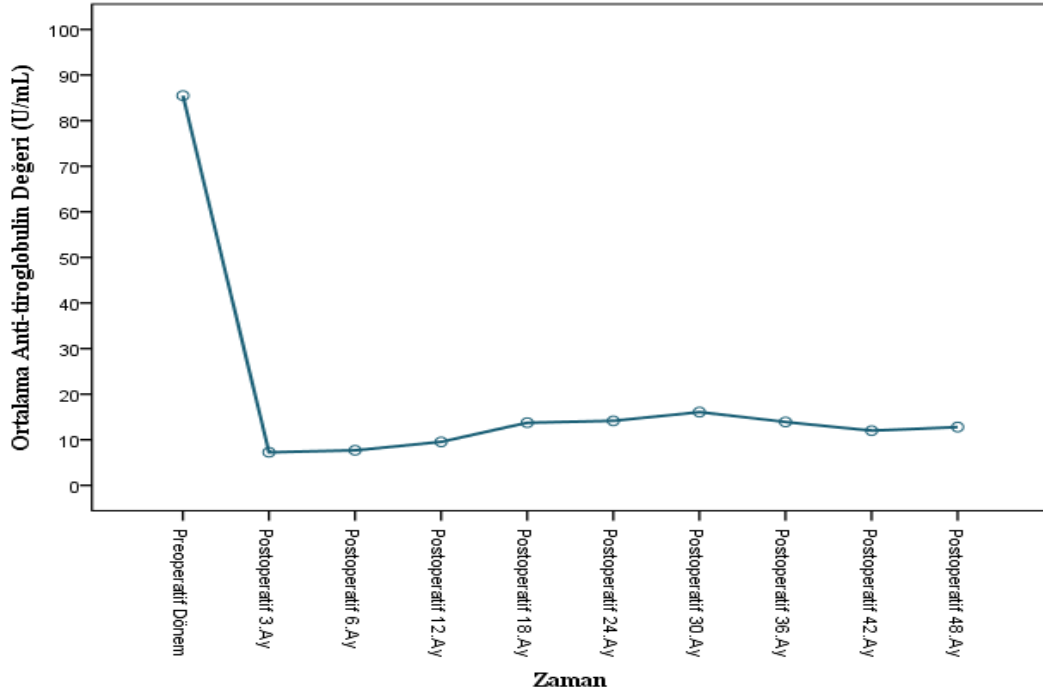
Tablo 18. Hastaların Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri

	TİROGLOBULİN			ANTİTİROGLOBULİN		
	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
Preoperatif	179	436,9 ±2886,36	36,24 (0,00-37830)	147	55,07 ±276,86	0,20 (0,00-2934)
Postoperatif 3.Ay	149	62,7 ±396,05	0,61 (0,04-3846)	179	15,24 ±83,60	0,10 (0,00-809,9)
Postoperatif 6.Ay	153	61,6 ±622,88	0,09 (0,04-7682)	143	7,36 ±29,38	0,20 (0,00-241,5)
Postoperatif1 2.Ay	157	24,1 ±187,11	0,09 (0,00-2215)	153	5,41 ±23,29	0,20 (0,00-189,4)
Postoperatif1 8.Ay	132	22,7 ±222,49	0,09 (0,04-2550)	179	5,16 ±40,11	0,10 (0,00-513,9)
Postoperatif2 4.Ay	179	1,8 ±15,19	0,04 (0,00-196,6)	124	6,64 ±46,29	0,10 (0,00-485,3)
Postoperatif3 0.Ay	107	3,2 ±21,39	0,04 (0,04-202)	112	7,89 ±62,63	0,10 (0,00-651,7)
Postoperatif3 6.Ay	102	3,3 ±21,20	0,04 (0,04-201,8)	179	4,20 ±44,44	0,00 (0,00-586,1)
Postoperatif4 2.Ay	86	8,1 ±62,67	0,04 (0,04-579,2)	89	7,27 ±51,92	0,10 (0,00-483,7)
Postoperatif4 8.Ay	86	2,8 ±18,34	0,04 (0,04-157,3)	86	8,12 ±58,31	0,10 (0,00-538,3)

Hastaların Tg düzeylerinin zamana bağlı değişimi Şekil 1’de, Anti-Tg değerlerinin zamana bağlı değişimi Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tiroglobulin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi



Şekil 2. Antitiroglobulin Değerlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Hastaların perioperatif dönemdeki ve postoperatif 6. ve 12. aylardaki ortalama biyokimyasal parametreleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların Perioperatif Dönemdeki ve Postoperatif 6. Ve 12. Aylardaki Ortalama Biyokimyasal Parametreleri

Biyokimyasal Parametreler	PERİOPERATİF Ort±SS	6. AY Ort±SS	12. AY Ort±SS
AST	21,66±7,84	21,27±18,59	20,38±11,69
ALT	20,72±10,93	21,59±9,55	22,59±13,71
BUN	12,27±4,25	11,54±3,20	2,01±4,86
Kreatinin	0,61±0,22	0,10±0,26	0,70±0,17
Kalsiyum	9,32±0,61	7,00±3,99	9,20±0,63
Fosfor	3,49±0,68	3,34±0,54	3,78±0,01
PTH	21,66±31,13	5,98±20,06	52,61± 55,64

4.11.Rezidiv Varlığına Göre Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri

4.11.1. Rezidiv Varlığına Göre Tiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi

Bu analize göre preoperatif dönemden postoperatif dönem 24.aya kadar Tg verisi olan 79 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,248$).Bu hastaların 60'ında rezidiv mevcutken 19'unda rezidiv yoktu. Rezidiv olan ve olmayan hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalamaları Tablo 20'de belirtilmiştir.

Tablo 20. Rezidiv Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Tiroglobulin Ortalamaları

TİROGLOBULİN	REZİDİV OLAN (ORT±SS)	REZİDİV OLMAYAN (ORT±SS)
Preoperatif	1109,52 ± 4936,1	210,44 ± 231,92
Postoperatif 3.Ay	66,63± 376,28	235,65± 876,06
Postoperatif 6.Ay	135,25± 991,03	8,56 ± 33,3
Postoperatif 12.Ay	43,15± 285,85	6,38± 25,15
Postoperatif 18.Ay	45,24± 329,07	5,29± 20,61
Postoperatif 24.Ay	44,09 ± 329,06	4,26± 16,04

Hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalama değerlerindeki değişim rezidiv olan ve olmayan gruplarda benzer bulunmuştur ($p=0,389$)

4.11.2. Rezidiv Varlığına Göre Antitiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi

Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg düzeyleri ve takip değerleri rezidiv varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldı. Bu analize göre preoperatif dönemden postoperatif dönem 24.aya kadar Anti-Tg verisi olan 103 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların 81'inde rezidiv mevcutken 22'sinde rezidiv yoktu. Bu hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadar olan Anti-Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,337$).

Rezidiv olan ve olmayan hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Anti-Tg ortalamaları Tablo 21’de belirtilmiştir.

Tablo 21. Rezidiv Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Antitiroglobulin Ortalamaları

ANTİTİROGLOBULİN	REZİDİV OLAN ORT±SS	REZİDİV OLMAYAN ORT±SS
Preoperatif	80,21 ± 351,9	4,74 ± 14,53
Postoperatif 3.Ay	11,76 ± 45,7	5,34 ± 12,19
Postoperatif 6.Ay	9,17 ± 35,69	3,02 ± 7,09
Postoperatif 12.Ay	7,93 ± 30,93	1,84 ± 3,85
Postoperatif 18.Ay	9,8 ± 59,21	0,25 ± 0,46
Postoperatif 24.Ay	9,4 ± 57,15	0,74 ± 2,18

Hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Anti-Tg ortalama değerlerindeki değişim rezidiv olan ve olmayan gruplarda benzer bulunmuştur (p=0,374). <

4.12. Nüks Varlığına Göre Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Düzeyleri

4.12.1. Nüks Varlığına Göre Tiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi

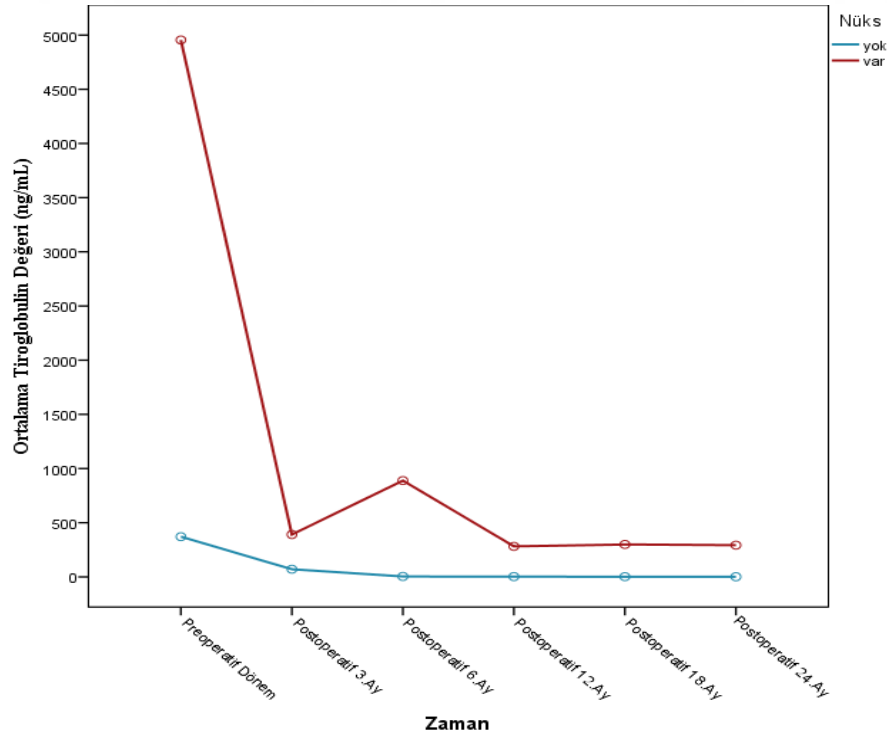
Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Tg düzeyleri ve takip değerleri nüks varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldı. Bu analize göre preoperatif dönemden postoperatif dönem 24.aya kadar Tg verisi olan 79 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların 9’unda nüks mevcutken 70’inde nüks yoktu. Bu hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu sonuçlar Şekil-1’de gösterilmiştir.

Nüks olan ve olmayan hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalamaları Tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 22. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Tiroglobulin Ortalamaları

TİROGLOBULİN	NÜKS OLAN ORT±SS	NÜKS OLMAYAN ORT±SS	P DEĞERİ
Preoperatif	4954, 89 ± 12425,9	371,08 ± 828,65	0,002
Postoperatif 3.Ay	91,12 ± 949,83	70,79 ± 459,29	0,093
Postoperatif 6.Ay	888,57 ± 2547,9	4,01± 17,72	0,003
Postoperatif 12.Ay	281,93 ± 726,02	2,47± 13,3	0,001
Postoperatif 18.Ay	299,37 ± 844,47	1,7 ± 10,78	0,003
Postoperatif 24.Ay	293,03 ± 846,501	1,27±8,4	0,003

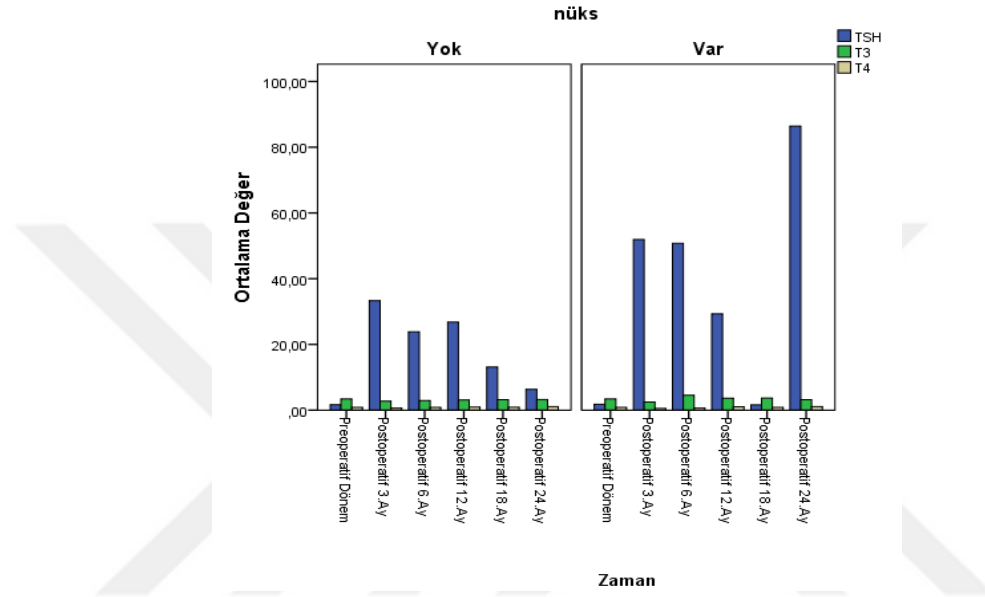
Hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. Aya kadar olan Tg ortalama değerlerindeki değişimde nüks olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede fark tespit edilmiştir (p=0,002). Bu farklılık incelendiğinde preoperatif Tg ortalama değeri, postoperatif dönem 3,6,12,18 ve 24. aylar ile karşılaştırıldığında her bir karşılaştırma için anlamlı fark tespit edilmiştir (tüm karşılaştırmalar için p<0,05). Nüks olan ve olmayan hastaların Tg değerlerindeki değişim Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Tiroglobulin Değerlerinin Nüks Olan ve Olmayan Hastalardaki Değişimi

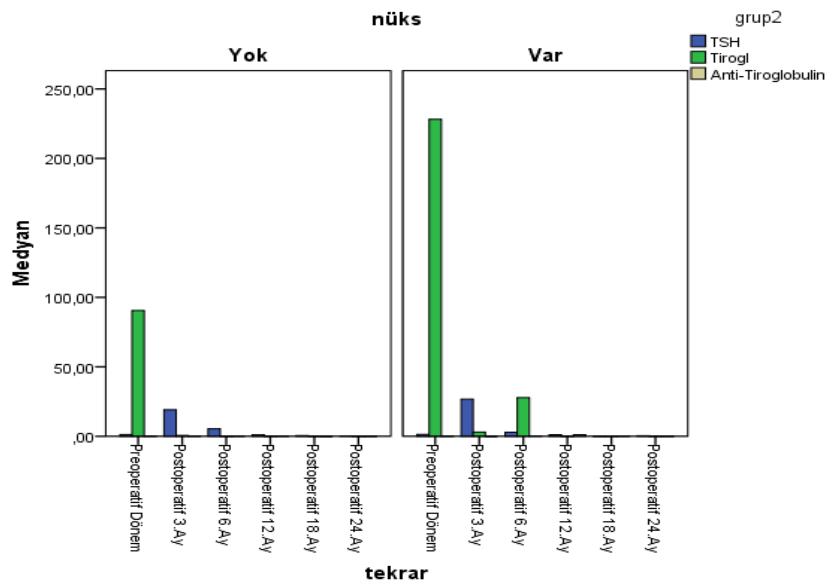
Preoperatif dönem Tg değerinin nüks durumundaki ayırt ediciliği için cut-off değeri 100,10 olarak saptanmıştır (p=0,063; eğri altında kalan alan= 0,68 (G.A: 0,501-0,854)).Duyarlılık=%80; seçicilik = %54 olarak belirlenmiştir.

Hastaların TSH, T3 ve T4 düzeylerinin nüks varlığına göre değişimi Şekil 4’de belirtilmiştir.



Şekil 4. TSH, serbest T3 ve serbest T4 Düzeylerinin Nüks Varlığına Göre Değişimi

Hastaların TSH, Tg ve Anti-Tg düzeylerinin nüks varlığına göre değişimi Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların TSH, Tg ve Anti-Tg düzeylerinin nüks varlığına göre değişimi

4.12.2. Nüks Varlığına Göre Antitiroglobulin Düzeylerinin Zamansal Değişimi

Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg düzeyleri ve takip değerleri nüks varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldı. Bu analize göre preoperatif dönemden postoperatif dönem 24.aya kadar Anti-Tg verisi olan 103 hasta karşılaştırıldı. Bu hastaların 8 tanesinde nüks mevcutken 95 tanesinde nüks yoktu. Bu hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Anti-Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$)

Nüks olan ve olmayan hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Anti-Tg ortalamaları Tablo 23’de belirtilmiştir.

Tablo 23. Nüks Olan ve Olmayan Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24. Aya Kadar Olan Antitiroglobulin Ortalamaları

ANTİTİROGLOBULİN	NÜKS OLAN ORT ± SS	NÜKS OLMAYAN ORT ± SS
Preoperatif	8,5 ± 16,35	68,76 ± 325,86
Postoperatif 3.Ay	6,48 ± 13,24	10,72 ± 42,47
Postoperatif 6.Ay	10,93 ± 18,91	7,6 ± 32,78
Postoperatif 12.Ay	28,62 ± 65,82	4,78 ± 21,38
Postoperatif 18.Ay	65,38 ± 181,24	2,95 ± 15,77
Postoperatif 24.Ay	61,22 ± 171,35	3,04 ± 18,52

Antitiroglobulin ortalamalarının bu zamansal değişimi nüks olan ve olmayan gruplarda benzerdi ($p=0,341$).

4.13. Hastaların US’de Nodül Boyutu İle ATA Risk Sınıflaması Ve Nüks veya Rezidiv İlişkisinin Değerlendirilmesi

Hastaların sonuçları, preoperatif dönem US’de nodülün alan cinsinden boyutunun riski ön görmedeki anlamlılığını değerlendirmek için postoperatif patoloji sonuçları baz alınarak belirlenen ATA risk sınıflaması ile ilişki açısından analiz edildi. Bu analize göre ATA risk sınıflamasında düşük riskli olan hastaların alan ortalaması $6,16 \pm 9,79 \text{ cm}^2$; orta riskli olan hastaların alan ortalaması $4,04 \pm 3,85 \text{ cm}^2$; yüksek

riskli olan hastaların alan ortalaması ise $8,43 \text{ cm}^2 \pm 8,66$ idi. Hastaların risk sınıflaması ile preoperatif dönem ultrasonundaki nodül boyutu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0,349$).

Aynı zamanda hastalar preoperatif dönem US'de çapları 15 mm ve üzerinde olan nodüller ile 15 mm'nin altında olan nodüller olmak üzere iki gruba ayrıldı ve bu gruplar ATA risk sınıflaması ile korelasyon açısından analiz edildi. Bu analizlere göre nodülü 15 mm'nin altında olan hastaların %69'u düşük riskli; % 23,8'i orta riskli; % 7,1'i yüksek riskliydi. Nodülü 15 mm ve üzerinde olan hastaların ise %63,8'i düşük riskli; %23,4'ü orta riskli; %12,8'i yüksek riskliydi. ATA risk sınıflamasına göre nodül boyutlarının oranına bakılacak olursa; düşük riskli hastaların % 32,6'sında nodüller 15 mm'nin altında; % 67,4'ünde 15 mm ve üzerindeydi. Orta riskli hastaların %31,3'ünde nodüller 15 mm'nin altında; %68,8'inde 15 mm ve üzerindeydi. Yüksek riskli hastaların %20 sinde nodül 15 mm'nin altında %80'inde 15 mm ve üzerindeydi.

Hastaların preoperatif dönem US'deki boyutlarının alan cinsinden ölçümü, nüks ve rezidiv ile ilişkisi açısından analiz edildi. Bu analize göre rezidiv olan hastaların preoperatif dönem US'de alan ortalaması $5,71 \pm 8,24 \text{ cm}^2$ bulunurken, rezidiv olmayan hastaların preoperatif US'de alan ortalaması $6,89 \pm 10,72 \text{ cm}^2$ bulundu. Rezidiv varlığı ile preoperatif US boyutu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,717$). Nüks varlığı ile preoperatif dönem ultrasonundaki alan arasındaki ilişkinin araştırıldığı analize göre nüks olan hastaların preoperatif dönem ultrasonunda nodül alanı $8,85 \pm 8,24 \text{ cm}^2$ bulunurken; nüks olmayan hastaların preoperatif dönem ultrasonundaki alan ortalaması ise $5,72 \pm 8,7 \text{ cm}^2$ bulundu. Nüks varlığı ile preoperatif dönem ultrasonundaki nodül boyutu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,146$).

Nodüllerin 15 mm'nin altında olma ile 15 mm ve üzerinde olmasına göre yapılan boyut sınıflandırması rezidiv varlığı ile ilişki açısından araştırıldı. Bu analize göre 15 mm'nin altında olan nodüllerin %76,2'sinde rezidiv mevcutken %23,8'inde rezidiv yoktu.

Preoperatif US'de 15 mm ve üzerinde çapa sahip olan nodüllerin ise %13,8'inde rezidiv yokken %86,2'sinde rezidiv mevcuttu. Rezidivi olan ve olmayan hastalarda nodül boyut oranları incelendiğinde; rezidivi olan hastaların % 28,3'ünün nodülü 15

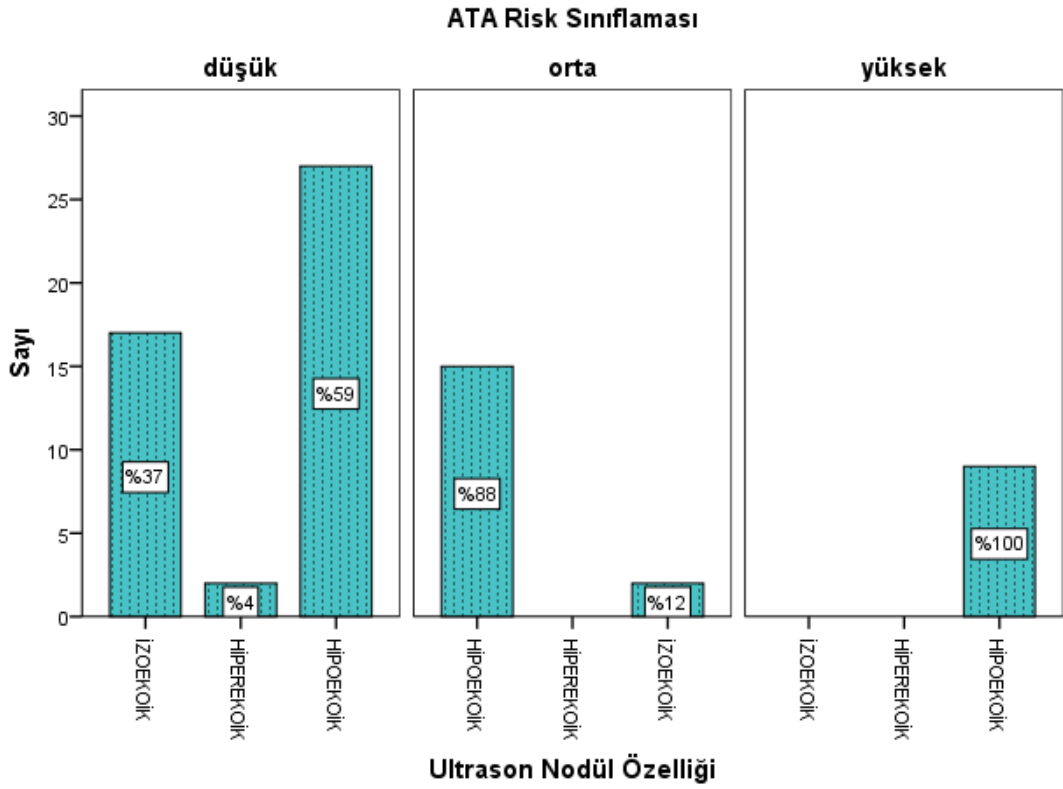
mm'nin altında, % 71,7 'sinin nodülü 15 mm ve üzerindeydi. Rezidiv olmayan hastalar içinde ise 15 mm' nin altında olan hastaların oranı % 43,5; 15 mm ve üzerinde olan hastaların oranı %56,5 'ti. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0,235).

Nodüllerin 15 mm' nin altında olma ile 15 mm ve üzerinde olmasına göre yapılan boyut sınıflandırması nüks varlığı ile ilişki açısından araştırıldı. Bu analize göre 15 mm'nin altında olan nodüllerin %4,8'inde nüks mevcutken % 95,2'sinde nüks yoktu.

Preoperatif US'de 15 mm ve üzerinde çapa sahip olan nodüllerin ise % 93,6'sında nüks yokken % 6,4'ünde nüks mevcuttu. Nüksü olan ve olmayan hastalarda nodül boyut oranlarına incelendiğinde; nüksü olan hastaların %25'inin nodülü 15 mm'nin altında, %75'inin nodülü 15 mm ve üzerindeydi. Nüksü olmayan hastalar içinde ise 15 mm'nin altında olan hastaların oranı % 31,2; 15 mm ve üzerinde olan hastaların oranı % 68,8'di. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,999).

Hastaların preoperatif dönem ultrasonundaki nodül özellikleri ATA risk sınıflamasıyla korelasyon açısından değerlendirildi. Bu analize göre preoperatif dönem US'de hipoekoik olan hastaların %52,9'u düşük riskli; %29,4'ü orta riskli; %17,6'sı yüksek riskliydi. Hiperekoik olan hastaların %100 'ü düşük riskliydi. İzoekoik olan hastaların %89,5'i düşük riskli, %10,5'i orta riskliydi. Düşük riskli hastaların % 58,7'si hipoekoik; % 4,3'ü hiperekoik, % 37'si izoekoikti. Orta risk grubundaki hastaların % 88,2'si hipoekoik, %11,8', izoekoikti. Yüksek risk grubundaki hastaların %100'ü hipoekoikti. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,048).

Hastaların preoperatif dönem US bulgularının postoperatif dönemde yapılan ATA risk sınıflamasına göre oranlarını gösteren grafik Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Preoperatif Dönem US Ekojenite Bulgularının ATA Risk Sınıflamasına Göre Oranları

Hastaların US’de solid, kistik ya da mikst yapıda olmasına göre ATA risk sınıflaması ile ilişkili olup olmadığı incelendi. Bu analize göre solid yapıda nodülü olan hastaların % 69,3’ü düşük risk grubunda, % 21,8’i orta risk grubunda, %8,9’u yüksek risk grubundaydı. Mikst yapıda olan nodüllerin %50 si düşük risk, % 50’si orta risk grubundaydı. Kistik yapıda olan nodüllerin %66,7’si düşük risk, %33,3’ü yüksek risk grubundaydı. Düşük risk grubunda olan hastaların nodüllerinin %95,9’u solid, % 1,4 mikst, % 2,7’si kistik yapıdaydı. Orta risk grubundaki hastaların nodüllerinin %95,7’si solid, % 4,3’ü mikst yapıdaydı. Yüksek risk grubundaki hastaların nodüllerinin %90 ‘ı solid, %10’u kistik yapıdaydı. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,473$).

Hastaların nodüllerinin US’de düzenli sınırlı olup olmadığına göre ATA risk sınıflamasıyla ilişkisi açısından değerlendirildi. Bu analize göre düzenli sınırlı nodülü olan hastaların % 60’ı düşük risk, %40’ı orta risk grubundaydı. Düzensiz sınırlı nodülü olan hastaların %52,9’u düşük risk, %29,4’ü orta riskli, %17,6’sı yüksek risk grubundaydı. Düşük risk grubunda olan hastaların nodüllerinin % 40’ı düzenli sınırlı,

%60'ı düzensiz sınırlıydı. Orta risk grubunda olan hastaların %44,4'ü düzenli sınırlı, % 55,6'sı düzensiz sınırlıydı. Yüksek risk grubundaki hastaların nodüllerinin %100'ü düzensiz sınırlıydı. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,362).

Hastaların US'deki nodüllerinin yapısının heterojen olmasına göre ATA risk sınıflamasıyla korelasyonuna bakıldı. Bu analize göre heterojen nodülü olan hastaların % 58,3'ü düşük risk grubunda, %30,6'sı orta risk grubunda, %11,1'i yüksek risk grubundaydı.

Nodüllerin makrokalsifiye ya da mikrokalsifiye olması ile ATA risk sınıflaması arasındaki ilişki incelendi. Bu analize göre mikrokalsifiye nodülü bulunan hastaların %52,9'u düşük riskli, % 24,9'u orta riskli, %17,6'sı yüksek riskliydi. Makrokalsifiye nodülü olan hastaların %50'si düşük riskli, %38,9'u orta riskli, %11,1'i yüksek riskliydi. Düşük riskli grupta olan hastaların nodüllerinin % 66,7'si mikrokalsifiye, %33,3'ü makrokalsifiyeydi. Orta risk grubundaki hastaların %58,8'i mikrokalsifiye, % 41,2'si makrokalsifiyeydi. Yüksek risk grubundaki hastaların %75'i mikrokalsifiye, %25'i makrokalsifiyeydi. Bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,715)

Hastaların US'de nodüllerinin ekojenite derecesi ile rezidiv ve nüks varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,623 ve p=0,418).

Hastaların US'de nodüllerinin solid, kistik ya da mikst yapıda olması ile rezidiv ve nüks varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,627 ve p=0,854).

Hastalar nodüllerinin düzenli sınırlı olup olmadığı ile rezidiv ve nüks varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,128 ve p=0,264).

Heterojen nodülü bulunan hastaların %86,1'inde rezidiv mevcutken, %13,9'unda rezidiv yoktu. Yine heterojen nodülü bulunan hastaların %8,9'unda nüks mevcutken, %91,7'sinde nüks mevcut değildi (Çalışmaya alınan hastalarda homojen nodülü bulunan hasta olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır).

Hastaların antitiroglobulin düzeyleri preoperatif dönemden postoperatif 24.aya kadar antikor pozitifliğine göre değerlendirildi. Bu analizler Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların Preoperatif Dönemden Postoperatif 24.Aya Kadar Olan Takiplerindeki Antitiroglobulin Antikor Pozitiflik Oranları

ANTİTİROGLOBULİN	POZİTİF n(%)	NORMAL ARALIK n(%)
Preoperatif (n=147)	35 (%23,8)	112 (%76,2)
Postoperatif 3. Ay(n=179)	30 (%16,8)	149 (%83,2)
Postoperatif 6. Ay (n=154)	22 (%14,3)	132 (%85,7)
Postoperatif 12. Ay (n=159)	23 (%14,5)	136 (%85,5)
Postoperatif 18. Ay(n=179)	14 (%7,8)	165 (%92,2)
Postoperatif 24. Ay (n=139)	11 (%7,9)	128 (%92,1)

Hastaların preoperatif dönemde bakılan Tg ve Anti-Tg değerlerinin postoperatif dönemle korelasyon gösterip göstermediği incelendi. Bu analize göre; hastaların preoperatif Tg değerleri ile postoperatif 6,12,18 ve 24. aylardaki Tg değerleri arasında güçlü korelasyon bulunmuştur (Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0,97; 0,92; 0,97; 0,97).

Hastaların preoperatif dönemde ölçülen Anti-Tg değerlerinin postoperatif dönemle korelasyon gösterip göstermediği incelendi. Bu analize göre; hastaların preoperatif Anti-Tg değerleri ile postoperatif 6.ay değeri arasında orta düzeyde korelasyon saptanırken, 12. 18. ve 24. ay değerleri arasında zayıf korelasyon saptandı.

Hastaların Tg ve Anti-Tg değerlerinin preoperatif dönemdeki düzeylerinin postoperatif 6,12, 18 ve 24. aylar ile karşılaştırılması ve korelasyon katsayıları Tablo 25’de gösterilmiştir.

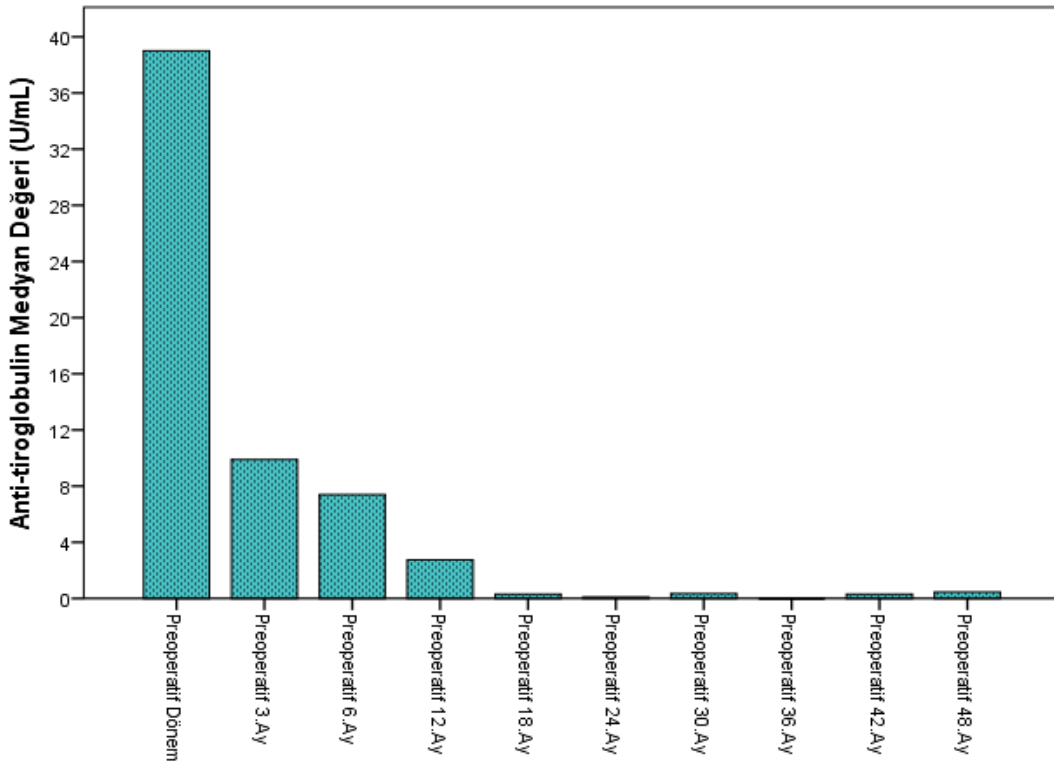
Tablo 25. Preoperatif dönem Tiroglobulin ve Antitiroglobulin Değerlerinin Postoperatif Dönem Takipleri ile Karşılaştırılmasının Pearson Korelasyon Katsayıları

	PREOPERATİF TİROGLOBULİN	PREOPERATİF ANTİTİROGLOBULİN
POSTOPERATİF 6. AY	0,97	0,5
POSTOPERATİF 12. AY	0,92	0,3
POSTOPERATİF 18. AY	0,97	0,094
POSTOPERATİF 24. AY	0,97	0,07

Hastaların preoperatif dönemde Anti-Tg pozitif olanların Anti-Tg değerinin postoperatif dönemde ne zamana kadar pozitif kaldığı araştırıldı. Bu analize göre

preoperatif dönemde Anti-Tg pozitif olan 35 hastanın medyan değeri 39 U/mL (min-maks: 4,2-2394) bulundu. Bu hastaların postoperatif dönem 3. ayda Anti-Tg için medyan değeri 9,9 U/mL (min-maks:0-809); postoperatif 6. ayda medyan değeri 7,4 U/mL (min-maks:0-241) bulundu. Postoperatif 12.ayda medyan değeri 2,7 U/mL (min-maks:0-178) bulundu ve bu değer Anti-Tg pozitifliği için cut-off değeri olan 4'ün altında kalıyordu.

Antitiroglobulin değerlerinin takip aylarına göre medyan değerlerini gösteren grafik Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Antitiroglobulin Değerlerinin Takip Aylarına Göre Medyan Değerleri

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, DTK'li hastalarda preoperatif dönemden başlayarak prognoz ile ilgili bilgi elde edebileceğimiz parametreleri ve bu parametreleri etkileyebilecek faktörleri tam anlamıyla analiz edebilmek ve bu sayede nüks hastalık olasılığını ve dolayısıyla mortalite ve morbiditeyi öngörerek hasta tedavi ve takibinde buna yönelik daha erken önlem alabilmektir. Çalışmamız sonuçlarına göre özellikle Tg değerlerinin preoperatif dönemde ve postoperatif dönem takipleri boyunca prognozu öngörmede büyük katkı sağladığı bulunmuştur. Ayrıca preoperatif dönem US özelliklerinden biri olan hipoekoik yapıda olma, yüksek riskle çok anlamlı ilişkili bulunmuştur.

Tiroid kanseri (TK), en sık görülen endokrin kanserdir ve tüm kanserlerin yaklaşık %3,4 'ünü oluşturmaktadır.¹¹² Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 4 kat daha sık görülmektedir (26). Çalışmamız verilerine göre; 179 hastanın %76,5'si kadın idi ve ortalama yaşı $51,42 \pm 15,56$ saptandı. Remer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 851 DTK' li hastanın 158'i (%19) erkek, 693'ü (%81) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 48 ± 14 yıl idi.¹¹² Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında 48.020 yeni TK vakası ile yapılan bir çalışmada olguların %76,1'inin kadın, % 23,7'sinin erkeklerden oluştuğu gözlenmiştir. Yine Demirpençe ve ark. tarafından yapılan 458 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 68'i (%14.8) erkek, 390'ı (%85.2) kadın olup hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 49.8 ± 12.6 'di.¹¹³ Bu çalışmalarda sonuçlar birbirinden farklı olsa da, genel olarak TK'nin kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğü ve ortalama 48-51 yaş aralığında sıklığının arttığı gözlenmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bahsedilen çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda DTK olan hastalarımızın patoloji sonuçları incelendiğinde %95'inde PTK mevcuttu. Brito ve ark. tarafından yapılan ve 31 ayrı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde PTK %84 oranında görülürken, FTK %13 oranında gözlenmiştir.¹¹⁵ Genel anlamda literatür incelendiğinde, PTK % 85, FTK % 12 ve ATK <%3 oranlarında görülmektedir.¹¹⁷ Çalışmamız karsinomların görülme yüzdeleri

açısından değerlendirildiğinde genel anlamda literatürle uyumlu olsa da PTK'li hastaların oranı literatür örneklerinden bir miktar yüksek bulunmuştur.

Hastalar, postoperatif dönemde yapılan iyot 131 tarama ve sintigrafi sonuçları göz önüne alınarak nüks ya da rezidiv varlığı açısından araştırıldı. Bu verilere göre 151 (%84,4) hastada rezidiv doku tespit edildi. Nüks varlığı ise 11 (%6,1) hastada tespit edildi. DTK'li hastaların retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada çalışmaya alınan 126 hastanın 112'sinde (%88,9) nüks izlenmezken 14 hastada (%11,1) nüks izlenmiştir.¹¹⁸ Yine Selçuk Biricik tarafından yapılan PTK'li hastaların retrospektif değerlendirilmesine dayanan bir çalışmada, çalışmaya alınan 492 hastanın 12'sinde (%2,4) takip sonucunda nüks gelişmiş olduğu gözlenmiştir.¹¹⁹ Bu sonuçlar arasındaki farklılıkların nedenlerinden biri, çalışmaya alınan hasta gruplarının prognoza etki edebilecek diğer tümör özelliklerine (tümör histolojik alt tipi, tümör boyutu, evresi gibi) sahip olmuş olması olasılığıdır. Ancak çalışmamızın nüks ile ilgili sonuçları genel olarak diğer çalışmalardaki nüks oranları ile benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın 138'inde hastane otomasyon sisteminde kayıtlı preoperatif US'si mevcuttu. Ultrasonografi sonuçlarına göre nodüllerin yerleşimi 69 hastada sağda (%50), 6 hastada isthmusta (%4,3), 62 hastada solda (%44,9) ve 1 hastada bilateralde (%0,7). Jasim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 335 malign tiroid nodülü incelenmiş ve bunların 165'inin sağda (% 49,3); 136'sının solda (%40,6), 34'ünün isthmusta (%10,1) olduğu gözlenmişti.¹²⁰ Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi nodüllerin büyük çoğunluğu sağ tiroid lobuna yerleşmişti, ancak bizim DTK'li hastalarımızda isthmusta yerleşen nodül sayısı bahsedilen çalışmaya göre oldukça düşüktü.

Hastalarımızın preoperatif dönemde US bulguları genel olarak DTK'li hastaların preoperatif US bulgularıyla uyumluydu. Özellikle tiroidde nodül özelliklerinden birkaçı ile malignite riski arasında ilişki uzun yıllardır bilinen bir özelliktir. Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1200 malign patolojiyle sonuçlanan tiroid nodülü incelenmiş ve bu nodüllerin US özelliklerine bakılmıştır. Bu nodüllerin %85'i düzensiz sınırlı, % 15'i düzenli sınırlıydı; %96,4'ü solid, %3,6'sı mikst yapıdaydı; %59,2'si mikro kalsifiye, %11,4'ü makro kalsifiye iken %29,4'ünün kalsifikasyon özelliği mevcut değildi; %76,6'sı hipoeoik, %23,4'ü hipereoikti.¹²¹ Bu özellikler

açısından bakıldığında çalışmamızda olduğu gibi, bahsedilen Chen ve ark.'nın çalışmasında da malign nodüllerde hipoekojenite, mikro kalsifikasyon, düzensiz sınıır, solid komponentte olma gibi özelliklerin daha yüksek görülme oranlarına sahip olduğu ve bu özelliklerin malignite ile ilişkisi net bir şekilde desteklenmektedir. Kendi DTK'li hastalarımızda preoperatif dönemde yapılan US'de belirtilen mikro kalsifikasyon, hipoekojenite, solid yapıda olma ve düzensiz sınırlı olma gibi bazı özellikler literatür ile benzer oranlarda saptanmıştı. Ayrıca çalışmamızda nodül özelliklerinin riski göstermedeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla ATA risk sınıflamasında düşük, orta ya da yüksek risk grubunda yer alma yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, hipoekoik karakterde olma oranlarına bakıldığında; düşük riskli hastaların % 58,7'si; orta risk grubundaki hastaların % 88,2'si ve yüksek risk grubundaki hastaların %100'ü hipoekoik nodüle sahipti. Hipoekojenite varlığının görülme oranı risk grupları arasında anlamlı fark gösteriyordu ($p=0,048$).

Brito ve ark. tarafından yapılan meta-analizde hipoekoik 17014 nodül incelenmiş ve hipoekojenitenin malignite prediksyonu üzerindeki değeri araştırılmıştır. Bu araştırmaya göre hipoekoik nodüllerin maligniteyi ve dolayısıyla prognozu göstermedeki pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %88 olarak bulunmuştur.¹²¹ Norlen ve ark. tarafından 141 nodülün preoperatif US'lerinin incelendiği bir çalışmada hipoekojenite varlığının benign ve malign nodüller arasında anlamlı derecede farklı oranlarda gözleendiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmada ayrıca düzensiz sınırlara sahip olma ve mikro kalsifikasyonlar içirme özelliklerinin görülme oranları da benign ve malign nodüller için anlamlı derecede farklı bulunmuştur (her bir özellik için $p<0,001$).¹²²

Çalışmamızda tüm gruplarda hipoekoik nodülü bulunan hasta sayısının fazla olması genel anlamda hipoekoik nodülün malignite lehine değerlendirilmesi kanısını güçlendirmektedir. Bununla birlikte hastalarımızdan özellikle yüksek riskli gruptaki tümörlerin tamamının hipoekoik nodülden kaynaklanması da hipoekojenitenin malignite lehine değerlendirilebilecek çok önemli bir belirteç olduğunu tekrar göstermiştir. Aynı zamanda önceki bulgularımızda yer alan sonuçlardan nodülün düzensiz sınırlara sahip olması ve mikro kalsifikasyonlar içermesi özellikleri de

literatürdeki çalışmaların da desteklediği üzere malignite ve dolayısıyla risk prediksyonunda dikkate alınması gereken önemli parametrelerdir.

Hastalarımızda nodül boyutlarının değerlendirilmesinde, US'de nodül çapı belirtilen nodüllerin % 30,9'unun çapı 15 mm'den küçük bulunurken % 69,1'inin çapı 15 mm ve üzerindedir. Er ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 271 nodül incelenmiş, bunlardan malign olanlar kendi içinde boyutlarına göre sınıflandırılmıştır. 1 cm altında olanlar %30,9, 1-2 cm arası %30,9, 2-4 cm arası %18,2, 4 cm ve üzeri ise %20 oranında görülmüştür.¹²³ Bildik ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada malignite oranlarını çapı ≥ 3 cm tiroid nodüllerinde %14,9; çapı < 3 cm nodüllerde %3,2 olduğu görülmüştür.¹²⁴ Çalışmamızda nodül çapı büyük olan nodüllerin oranı daha fazla görülmüştür. Karşılaştırma için cut-off değerleri farklılık gösterse de karşılaştırılan diğer çalışma gruplarında da çoğunluk grubu nodül çapı büyük olan grup oluşturmakta ve nodül çapı büyük olan nodüllerde malignite görülme olasılığının daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların preoperatif dönem US nodül boyutlarının alan cinsinden ölçümü nüks ve rezidiv ile ilişkisi açısından analiz edildiğinde rezidiv varlığı ile preoperatif US'de nodülün alan cinsinden boyutu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p = 0,717$). Ayrıca çalışmamızda nodüllerin < 15 mm olma ile ≥ 15 mm olmasına göre yapılan boyut sınıflandırması rezidiv varlığı ile ilişki açısından araştırıldığında da rezidiv varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,235$). Çalışmamızda nodül boyutu ile rezidiv varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilememesinin nedenleri arasında, rezidiv olan grup ile olmayan grup arasında hasta sayısının farklı olması ve rezidiv varlığının cerrahinin şekli ve yeterliliği ile de ilişkili olabilmesinden dolayı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda nüks varlığı ile de preoperatif dönem US'de nodül alanı ve nodül boyutunun < 15 mm olma ile ≥ 15 mm olması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kim ve ark. tarafından 1693 DTK hastasının incelendiği bir çalışmada hastalar semptomatik olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Semptomatik PTK grubundaki tiroid nodülleri, asemptomatik PTK grubuna kıyasla daha kolay palpe edilebilir ve daha büyük olma eğilimindeydi (%77,5'e karşı %11,6, $p < 0,001$) ve yine nüks oranları lateral boyun ve uzak bölgeler için semptomatik grupta daha yüksekti (p

< 0.05).¹²⁵ Guo ve ark. tarafından 6 farklı merkezin verileri toplanarak oluşturulan 2460 hastanın yer aldığı bir meta-analizde boyutun 2 cm üzerinde ya da 2 cm ve altında olmasına göre nüks varlığı açısından değerlendirmesi yapılmış ve nüks varlığı 2 cm'in üzerinde boyuta sahip tümörlerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹²⁶

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş olsa da görüldüğü üzere nüks olan hastalarda preoperatif nodül boyut ortalaması daha yüksek tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması belirtecin güvenilirliği açısından olumsuz bir gösterge oluştursa da literatürde de görüldüğü gibi nodül ve dolayısıyla tümör boyutunun evreye etkisi nedeniyle de klinik olarak prognozu predikte etmede anlamlı bir kriter olduğu görülmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızın verilerini etkilemiş olabilecek diğer bir parametre de nüks olan ve olmayan örneklem gruplarının sayıların arasındaki belirgin fark olabilir.

Hastaların İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırıldığında postoperatif patolojide PTK saptanan 128 hastanın preoperatif İİAB sonuçlarından sadece %25,8'i papiller karsinom iken %13,3'ü benign sitoloji olarak raporlanmıştı. Bu sonuçlar göstermektedir ki İİAB'de saptanan %13,3'lük benign sitoloji sonucu ve toplamda %7'lik tanısal olmayan sitoloji ve yetersiz biyopsi sonuçları postoperatif saptanan PTK tanısı ile uyum göstermemiş ve doğru tanıya ulaşmayı sağlayamamıştır. Folliküler tiroid kanseri olan hastalarımızın preoperatif dönem İİAB sonuçları ise %20'lik benign sitoloji tanısıyla doğru tanısal sonuç vermemiştir.

Ospina ve ark tarafından 32 farklı çalışmadan elde edilen 1085 nodülün verisinin incelendiği bir meta-analizde, İİAB'nin tanısal doğruluğu, US eşliğinde İİAB sonucuna (tüm raporlama sistemleri dahil), Bethesda raporlama sistemine veya 4 kategorili raporlama sistemine göre analiz edilmiştir. Bu analize göre çalışmanın sonuçları kesin değildi ve merkezler arasında tutarsızlık mevcuttu. Benign bir İİAB sonucu için tiroid malignitesinin olabilirlik oranı 0,09 (%95 GA 0,06 -0,14) iken malign bir sonuç için olabilirlik oranı 197'ydi (95 % GA, 68 -569). Foliküler neoplazm durumunda, malignite olabilirlik oranı 0,6 (%95 GA, 0,4- 1,0 ve malignite şüphesi için 8,3'dü (%95 GA, 3,6-19,2). Bu verilerden yola çıkarak İİAB'nin tanısal doğruluğuna ilişkin sınırlı güveni garanti etmektedir, şeklinde sonuç bildirilmiştir.¹²⁷

Servilla ve ark. tarafından 82 tıbbi kaydın değerlendirildiği bu randomize kesitsel çalışmada İİAB' nin duyarlılığı %73,53, özgüllüğü ise %100 saptanmıştır. Araştırmanın doğruluğu %78'di. Çalışma, nihai patolojide %83, İİAB'de ise %61 oranında malign tümör prevalansını bildirmiştir. Pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %43,75'ti. Uyum ölçüsü ve korelasyon katsayısı, her iki çalışma arasında 0,487 kappa değeri ile orta derecede bir uyum gösterdi; bu da İİAB test sonuçları ile nihai patolojinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma, İİAB'nin, cerrahi endikasyonu olan hastalarda tiroid nodüllerinin belirlenmesinde güvenilir olduğunu göstermiştir.¹²⁸

Tiroid İİAB, tiroid kanseri tanısı için güvenilir bir test olsa da literatür örneklerinde de görüldüğü gibi her zaman doğru sonuç vermediği klinik takipte göz önünde bulundurulması gereken bir parametredir.

Çalışmamızda hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Tg düzeyleri ve takip değerleri rezidiv varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldı. Bu analize göre preoperatif dönemden postoperatif 24.aya kadar Tg verisi olan 79 hasta karşılaştırıldığında 60'ında rezidiv mevcutken 19'unda rezidiv yoktu. Rezidiv bulunan ve rezidiv bulunmayan hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalama değerlerindeki değişim benzer bulunmuştur ($p=0,389$). İstatiksel olarak bu fark anlamlı bulunmasa da klinik olarak rezidiv bulunan hastaların Tg düzeyleri rezidiv olmayanlara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. İstatistiksel sonuç örneklem gruplarının sayılarının eşit olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca rezidiv varlığına etki edebilecek diğer sebeplerden biri olan yeterli cerrahi yapılmasının kişisel farklılıklar göstermesi durumu da sonuçları etkilemektedir.

Çalışmamızda hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Tg düzeyleri ve takip değerleri nüks varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldığında ise 79 hastanın 9'unda nüks mevcutken 70'inde nüks saptanmamıştır. Bu hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nüks olan ve olmayan hastaların preoperatif dönem, postoperatif dönem 6. ay, 12. ay, 18.ay ve 24. ay Tg değerleri karşılaştırıldığında

aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (her biri için sırasıyla $p=0,002$; $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,003$; $p=0,003$)

Tg ortalama değerlerindeki zamana bağlı anlamlı değişim açısından nüks olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede fark tespit edilmiştir ($p=0,002$). Bu farklılık incelendiğinde preoperatif Tg ortalama değeri, postoperatif dönem 3,6,12,18 ve 24. aylar ile karşılaştırıldığında her bir karşılaştırma için anlamlı fark tespit edilmiştir (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$)

Oltmann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2007 ile 2012 yılları arasında 611 hasta preoperatif Tg düzeylerine göre gruplara ayrılmış ve metastatik hastalık en çok yüksek Tg grubunda görülmüştür ($p<0,001$). Aynı zamanda $Tg > 5000$ ng/mL olan hastaların tamamında metastatik hastalık olduğu görülmüştür.¹²⁹ Li ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tek değişkenli analizlerde uzak metastazların ameliyat öncesi serum Tg düzeyi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,043$).¹³⁰ Kim ve ark tarafından yapılan bir çalışmada operasyon öncesi serum Tg konsantrasyonu başlangıçta uzak metastaz olan grupta (328,4 ng/ml) uzak metastaz olmayan gruba (10,0 ng/ml) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).¹³¹

Makarewicz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise Tg'in operasyondan hemen sonra ölçülen değerlerinin relaps ile ilişkisi araştırılmış ve operasyon sonrası değerlendirmede bile takipte metastaz gözlenen grupta Tg değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (4,3 ng/ml'ye karşı 97,4 ng/ml; $p = 0,000001$). Dahası bu çalışmada, Tg konsantrasyonu, uzak metastaz tanısı alan hasta grubunda metastaz servikal LN'lerine sınırlı olan gruba göre de daha yüksek bulunmuştur (382,9 ng/ml vs 18,2 ng/ml, $p = 0,0359$; her iki tipte metastazı olan 7 hasta hariç tutulmuş).¹³²

Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 71 PTK'li hastanın preoperatif Tg değerleri, lokal metastaz varlığı açısından araştırılmış ve metastaz olmayan grupla karşılaştırıldığında metastaz grubundaki katılımcılarda daha yüksek serum Tg değerleri saptanmıştır (medyan: 25,4'e karşı 18,81 ng/mL $p=0,005$).¹³³

Heemstra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DTK nedeniyle opere olmuş 304 hastanın ablasyon öncesi Tg değerlerinin hastalıksız sağkalımı ve DTK nedeni

ölümü göstermedeki prognostik değeri araştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım için ablasyondan önceki Tg, 27.5 µg/L cut-off değerinde %97.8'lik yüksek bir öngörü değerine sahipti. Tiroglobulinin hastalıksız remisyon için TNM evreleri T4, M1 ve yaştan bağımsız bir prognostik belirteç olduğu ortaya çıktı (Tg<27.5 µg/L için hastalıksız remisyon olasılık oranı 43.2, p<0.001). DTK'ye bağlı ölüm araştırılmasında Tg ölçümlerinin tüm zaman noktaları için negatif öngörü değeri yüksekti. Tiroglobulin, başlangıç tedavisinden 6 ay sonra TSH stimülasyonu sırasında tiroid kanserine bağlı ölüm için bağımsız bir belirleyiciydi (Tg≥10.0 µg/L için tehlike oranı 10.9, p = 0.008). İlk tedaviden yıllar sonra (Tg ≥ 2.0 µg/l için tehlike oranı 12.9, p <0.001) ve ilk tedaviden 5 yıl sonra (Tg ≥ 2.0 µg/l için tehlike oranı 29.1, p= 0,001).¹³⁴

Özdemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lokorejyonel nüks gelişen ve gelişmeyen hastalardaki, Tg seviyelerinin ortalaması anlamlı şekilde farklı bulunmuştur (p<0.05).¹³⁵

Literatür örneklerinin de desteklediği üzere çalışmamız sonuçlarıyla benzer şekilde Tg düzeylerinin malignite predikasyonu ve prognoz ile ilgili önemli bir parametre olduğu görülmektedir. Özellikle preoperatif dönemdeki yüksek değerlerin metastatik hastalık gelişimi ve nüks ile ilişkisi örneklerde görülmektedir. Bu konu ile ilgili literatürde çok fazla çalışma örneği bulunmaması, Anti-Tg antikorlarıyla interferansının yaratabileceği yanlış negatif sonuçların ekartasyonu amacıyla güvenilirliği yüksek ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulması gibi durumlar nedeniyle henüz bakir bir araştırma konusu olsa da gelecek dönemde yapılacak çalışmalarla örneklerinin güçlendirileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda preoperatif dönem Tg değerinin nüks durumundaki ayırt ediciliği için cut-off değeri 100,10 olarak saptanmıştır (p=0,063; eğri altında kalan alan= 0,68 (G.A: 0,501-0,854). Bu değerin duyarlılığı %80; seçiciliği %54 olarak bulunmuştur.

Kim ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ROC analizinde, uzak metastazları tahmin etmek için cut-off değeri 63,4 ng/ml olarak belirlenmiştir (ROC eğrisi altındaki alan=0,914 ve buna karşılık gelen duyarlılık %84,2, özgüllük %90,6).¹³¹

Patell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Anti-Tg ile interferans göstermediği belirlenen 422 hasta incelenmiş. Bu hastaların %4'ünde uzak metastaz, %18'inde LN metastazı tespit edilmiştir. Operasyon öncesi ölçülen Tg yüksekliği ve metastatik hastalık gelişimi ilişkisini değerlendirmek amacıyla Tg için >500 ng/mL olacak şekilde bir cut-off değeri belirlenmiş ancak bu değer metastatik hastalık varlığını gösterme açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,75$).¹³⁶

Anti-tiroglobulin düzeyinin DTK hastalarında rezidiv ve nüks ile ilişkisi de önemli bir araştırma konusudur. Çalışmamızda hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg düzeyleri ve takip değerleri rezidiv varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldığında hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Anti-Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,337$). Rezidiv bulunan hastaların preoperatif dönem Anti-Tg ortalaması $80,21 \pm 351,9$ iken rezidiv bulunmayan hastaların preoperatif dönem Anti-Tg ortalaması $4,74 \pm 14,53$ bulundu. İstatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmasa da klinik olarak rezidiv bulunan hastaların Anti-Tg düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. İstatistiksel sonuç örneklem gruplarının sayılarının eşit olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca rezidiv varlığına etki edebilecek diğer sebeplerden biri olan yeterli cerrahi yapılmasının kişisel farklılıklar göstermesi durumu da sonuçları etkilemektedir.

Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg düzeyleri ve takip değerleri nüks varlığı ile ilişkisi açısından araştırıldığında, hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki antitiroglobulin ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$). Anti-tiroglobulin ortalamalarının bu zamansal değişimi nüks olan ve olmayan gruplarda benzerdi ($p=0,341$).

Kim ve ark. tarafından DTK'li 824 hasta incelendiği çalışmada, Anti-Tg pozitif olan hastaların %18'inde nüks görülürken, Anti-Tg negatif olan hastaların yalnızca %1'inde nüks görülmüştür ($p<0.001$).¹³⁷ Lee ve ark. tarafından DTK'li hastalarda Anti-Tg pozitifliği ile kanserin nüksü arasındaki ilişkiyi incelemek için 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde Anti-Tg pozitifliği olan 1336 hastanın %27'sinde nüks gelişirken, Anti-Tg negatif olan 6343 hastanın %12'sinde nüks geliştiği gözlemlendi. Bu

bulgu ile, Anti-Tg pozitif olan hastalarının, nüks geliştirme riskinin Anti-Tg negatif olan hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 71 PTK'li hastanın preoperatif Anti-Tg değerleri, lokal metastaz varlığı açısından araştırılmış ve metastaz olmayan grupla karşılaştırıldığında metastaz grubundaki katılımcılarda serum Anti-Tg'de anlamlı fark saptanmamıştır (medyan: 26,6'ya karşı 28,6 IU/mL, $p = 0,477$).¹³³ Heemstra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DTK nedeniyle opere olmuş 304 hastanın ablasyon öncesi dönemden başlayarak Tg değerlerinin ve Anti-Tg pozitifliğinin hastalıksız sağkalım ve DTK nedenli ölümü göstermedeki prognostik değeri araştırılmış. Tg antikoruна sahip hastaların yüzdesi, ilk ameliyattan hemen sonra %27 iken, ilk tedaviden 5 yıl sonra %12'ye düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada Tg antikoru olan ve olmayan hastalar arasında tümör varlığı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tg antikoru olmayan hastalarda %15-23 ve Tg antikoru olan hastalarda %16-33). Tg antikoruна varlığı, hastalıksız remisyon veya ölüm açısından anlamlı bir prognoza sahip değildi.¹³⁴

Çalışmamız sonuçları bu bağlamda bazı çalışmalarla benzer seyrederken bazı örneklerden farklı olarak tespit edilmiş olup mevcut sonuçlar nüks olan ve olmayan hasta gruplarındaki hasta sayıları arasındaki fark ve Anti-Tg pozitifliğini etkileyecek ek otoimmün hastalıkların varlığı ve cerrahi sonrası tiroid antikor seviyesini etkileyebilecek bakiye tiroid dokusu miktarındaki farklılık ile ilişkili olabilir.

Hastalarımızın 151 (%84) tanesinde postoperatif dönemde rezidiv doku tespit edilmiş ve bunların 137 (%77) tanesine postoperatif dönemde RAI tedavisi verilmiştir. Rezidiv doku kalma ve dolayısıyla RAI ihtiyacı gelişme oranlarının bu denli yüksek olması; TK'li hastalarda operasyonun yeterliliğinin ve deneyimli cerrahların elinde yapılmasına duyulan ihtiyacın, operasyon sonrası morbidite ve mortaliteye, hasta konforuna ve ek tedavi ihtiyacına etkisi bağlamında önemine ayrıca dikkat çekmektedir.

Hastalarımızın 15'inde metastatik hastalık tespit edildi. Bunlardan 11'inde (%6,1) takiplerinde lokal nüks olarak gelişmişken, 3'ünde anında metastatik hastalık mevcuttu. Bu 3 uzak metastaz hastasının tamamında kemik metastazı mevcutken, 2 hastada akciğer metastazı, 1 hastada da karaciğer metastazı gelişmişti. Literatür

incelendiğinde DTK'de en sık uzak organ metastazları akciğerler ve kemikler olduğu görülmektedir ve bunun dışındaki organlara uzak metastazlar nadirdir. Yalnızca adrenal ve karaciğer metastazı ile ilgili izole vaka raporları vardır.¹³⁸ Kemik metastazı oranları genel anlamda % 2-13 arasında değişmektedir.¹³⁹ Yine Özdemir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lokal nüks hastaların %15,1'inde tespit edilmiştir.¹³⁵ Bu çalışmaların da desteklediği üzere çalışmamız sonuçları literatürle büyük oranda benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda DTK tanı ve takip değerlendirmelerinde kullanılan tüm parametreleri inceledik ve bunların analizini yaptık. Bu verilerin analiz edilmesinde karşılaştığımız en büyük kısıtlılık preoperatif dönemde bakılan Tg ve Anti-Tg düzeyi mevcut olan hasta sayısı ve dolayısıyla çalışmamıza alabildiğimiz hasta sayısıydı. Ayrıca laboratuvarımızda kullanılan Tg ölçüm yönteminin Anti-Tg interferansını önleyen bir yöntem olmaması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilecek bir diğer faktördür. Hastaların postoperatif dönem takiplerine düzenli gelmemeleri ve takipte kullanılan en önemli parametrelerden biri olan boyun US raporlarında nüks ile ilgili yeterli tanımlamalar yapılmaması bir diğer karşılaştığımız kısıtlılıktı. Yine preoperatif dönemde bakılan US raporlarında nodül boyutlarının 3 düzlemde (en, boy ve derinlik) verilmemiş olması preoperatif nodül boyutundan yola çıkılarak yapılan risk değerlendirmeleri ile ilgili analizlerimizi etkilemiş olabilecek bir diğer değişkendi.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki hastaların %76,5'i kadın, % 23,5'i erkekti. Kadın/ erkek oranı yaklaşık 3,2'ydi. Hasta popülasyonunun ortalama yaşı 51,42 ±15,56 idi. Bu veriler literatürle uyumluydu.

2. Çalışmamızda patoloji sonuçlarına göre hastaların %95'i papiller karsinomdu , % 4,5'i foliküler karsinomdu ve %0,6'sı az diferansiye karsinomdu. Bu sonuçlar literatürle büyük oranda benzerlik gösterse de çalışmamızdaki PTK'li hastaların oranı bir miktar daha yüksek bulunmuştur.

3.Çalışmamıza alınan hastaların %6,1'inde nüks tespit edildi. Bu oran literatürde değişkenlik gösterse de genel anlamda literatür örnekleriyle benzer aralıktaydı.

4. Hastaların preoperatif ultrasonla tespit edilen nodüllerinin % 50'si sağda, % 4,3'ü isthmusta, %44,9'u solda ve %0,7'si bilateral idi. Bu sonuçlar literatürle benzerlik gösteriyordu.

5. Hastaların İİAB sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırıldığında papiller karsinomlu hastalarda İİAB %13,3'lük benign sitoloji sonucunda doğru sonuç vermemiş; toplamda %7'lik tanısal olmayan sitoloji ve yetersiz biyopsi sonuçlarıyla da tanıya ulaşmayı sağlayamamıştır. Foliküler neoplazi tanımlı hastaların İİAB'si ise %20'lik benign sitoloji tanısıyla doğru tanısal sonuç vermemiştir. Bu sonuçlar literatür örnekleriyle benzerlik göstermektedir ve görülmektedir ki her ne kadar preoperatif dönemde tanıya ulaşmada güvenilir yöntem olsa da İİAB'nin doğru sonuçlanmadığı ya da yetersiz kaldığı durumların azımsanmayacak oranı akılda tutulmalıdır.

6. Çalışmamızda nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların operasyon öncesinden 24.aya kadarki Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu sonuç göstermektedir ki Tg düzeyi malignite prediksyonunda önemi azımsanmayacak derecede anlamlı bir parametredir.

7. Çalışmamızdaki hastaların preoperatif dönemden postoperatif 24. aya kadar olan Tg ortalama değerlerindeki değişimde nüks olan ve olmayan gruplarda anlamlı derecede fark tespit edilmiştir ($p=0,002$). Çalışmamıza benzer örneklerin sayısı literatürde çok fazla görülmesi de sonuçlarımız yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi. Bu sonuçlar göstermektedir ki preoperatif Tg değeri nüksü öngörmeye anlamlı bir parametredir.

8. Çalışmamızda preoperatif dönem Tg değerinin nüks durumundaki ayırt ediciliği için cut-off değeri 100,10 olarak saptanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak sınırdan anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,063$). Literatürde bu değer için çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir.

9. Çalışmamızda operasyon öncesinden 24.aya kadarki Anti-Tg ortalamalarındaki zamana bağlı değişim nüks olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$). Bu sonuç ile ilgili literatür çalışmaları anlamlılık açısından farklı sonuçlar içermekte olup sonuçlandırılmış net bir konsensüs bulunmamaktadır. Ancak çalışmamız sonucu göstermektedir ki malignite prediksyonunda Anti-Tg ölçümü güvenli bir parametre değildir.

10. Hastaların preoperatif dönemden itibaren olan Anti-Tg ortalamalarının postoperatif 24. aya kadar olan takiplerindeki değişim nüks olan ve olmayan gruplarda benzerdi ($p=0,341$). Bu sonuç ile ilgili literatür çalışmaları anlamlılık açısından farklı sonuçlar içermekte olup sonuçlandırılmış net bir konsensüs bulunmamaktadır. Ancak çalışmamız sonucu göstermektedir ki nüksü öngörmeye Anti-Tg ölçümü güvenli bir parametre değildir.

11. Hastalarımızın % 84'ünde postoperatif dönemde rezidiv doku tespit edilmiş ve bunların %77'sinde postoperatif dönemde RAI tedavisi ihtiyacı gelişmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki cerrahinin deneyimli, tiroide spesifik operasyonlar yapan cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi bu hastaların takibinde gelişebilecek morbidite ve ek tedavi gereksinimi oranlarını büyük ölçüde etkilemektedir.

12. Çalışmamızda DTK hastalarında en sık lokorejyonel nüks geliştiği gözlenmiştir. Uzak metastaz bölgelerinin ise en çok akciğer ve kemikler olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar literatür verileriyle benzerlik göstermektedir.



KAYNAKÇA

1. **Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G.** Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* **2012**;23 Suppl 7:vii110-9.
2. **Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al.** Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer.* **2005**;12(2):273-80.
3. **Mazzaferri EL.** An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* **1999**;9(5):421-7.
4. **Prabhu M, Samson S, Reddy A, Venkataramanarao SH, Chandrasekhar NH, Pillai V, et al.** Role of Preablative Stimulated Thyroglobulin in Prediction of Nodal and Distant Metastasis on Iodine Whole-Body Scan. *Indian J Nucl Med.* **2018**;33(2):93-8.
5. **Oltmann SC, Levenson G, Lin SH-I, Schneider DF, Chen H, Sippel RS.** Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *Journal of Surgical Research.* **2014**;187(1):1-5.
6. **Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Tsilidis KK, Ostergaard JN, Overvad K, et al.** Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* **2014**;106(6).
7. **Spencer C, Fatemi S.** Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* **2013**;27(5):701-12.
8. **Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, Mlynarek A, Hier MP, Tamlia M, et al.** Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* **2016**;45(1):31.
9. **Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS.** Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**;90(10):5566-75.
10. **Arrangóiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, León EL-d.** Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* **2018**;07:160-88.
11. **Rosen RD, Sapra A.** Embryology, Thyroid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; **2023**.
12. **Mohebbati A, Shaha AR.** Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* **2012**;25(1):19-31.
13. **Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD.** Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* **2010**;43(2):221-7, vii.
14. **Pirahanchi Y, Tariq MA, Jialal I.** Physiology, thyroid. StatPearls [Internet]. **2022**.
15. **Mariotti S, Beck-Peccoz P.** Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; **2000**.

16. **Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J.** Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; **2000.**
17. **Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS.** The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* **2018**;319(9):914-24.
18. **Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C.** Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* **2020**;105(9):2869-83.
19. **Harris RD, Langer JE, Levine RA, Sheth S, Abramson SJ, Gabriel H, et al.** Thyroid and parathyroid ultrasound examination. *Journal of Ultrasound in Medicine.* **2013**;32(7):1319-29.
20. **Kumbhar SS, O'Malley RB, Robinson TJ, Maximin S, Lalwani N, Byrd DR, et al.** Why thyroid surgeons are frustrated with radiologists: lessons learned from pre-and postoperative US. *Radiographics.* **2016**;36(7):2141-53.
21. **Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al.** The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2014**;99(4):1253-63.
22. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* **2016**;26(1):1-133.
23. **Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al.** Ultrasound Criteria of Malignancy for Cervical Lymph Nodes in Patients Followed Up for Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2007**;92(9):3590-4.
24. **Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al.** Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* **2005**;237(3):794-800.
25. **Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, Chiarotti F, Puopolo M, Orsi E, et al.** The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* **1999**;85(11):2485-90.
26. **Adaş G, Adaş M, Özüiker F, Akçakaya A.** Tiroid Kanseri. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* **2012**;28:26-34.
27. **Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer** [Internet]. 2023. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
28. **Hoffman K, Lorenzo A, Butt CM, Hammel SC, Henderson BB, Roman SA, et al.** Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: A case-control study. *Environment International.* **2017**;107:235-42.
29. **Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A.** Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* **2011**;23(4):244-50.
30. **Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, Dupuy C, Le Guen B, de Vathaire F.** [Thyroid cancer following exposure to ionising radiation]. *Cancer Radiother.* **2011**;15(5):394-9.

31. **Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al.** Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid*. **2016**;26(2):306-18.
32. **Kitahara CM, Sosa JA.** The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. **2016**;12(11):646-53.
33. **Malthiery Y, Lissitzky S.** Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *European Journal of Biochemistry*. **1987**;165(3):491-8.
34. **Hulikal N, Azhagamuthu R, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A.** Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica*. **2020**;40(1):33.
35. **Suzuki K, Lavaroni S, Mori A, Ohta M, Saito J, Pietrarelli M, et al.** Autoregulation of thyroid-specific gene transcription by thyroglobulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1998**;95(14):8251-6.
36. **Grebe S.** Diagnosis and management of thyroid carcinoma: A focus on serum thyroglobulin. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. **2009**;4:25-43.
37. **Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z.** Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer—clinical considerations. *Acta Clinica Croatica*. **2018**;57(3.):518-26.
38. **Algeciras-Schimmich A.** Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. **2018**;55:205 - 18.
39. **Burak Z, Tamer F, Gümüş M.** Tiroid kanseri izleminde tiroglobulin ölçümünün yeri ve önemi. *Nucl Med Semin*. **2021**;7:47-54.
40. **Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW.** Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem*. **2013**;59(6):982-90.
41. **Sands NB, Karls S, Rivera J, Tamlia M, Hier MP, Black MJ, et al.** Preoperative serum thyroglobulin as an adjunct to fine-needle aspiration in predicting well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. **2010**;39(6):669-73.
42. **Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Mann K, Bockisch A, Janssen O.** Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *European Journal of Endocrinology*. **2005**;153(1):49-55.
43. **Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al.** Change of Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Is Useful for Prediction of Clinical Recurrence in Thyroglobulin-Negative Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2008**;93(12):4683-9.
44. **Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al.** Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Annals of internal medicine*. **2003**;139(5_Part_1):346-51.
45. **Ozkan E, Soydal C, Araz M, Aras G, Ibis E.** The additive clinical value of 18F-FDG PET/CT in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. *Clinical nuclear medicine*. **2012**;37(8):755-8.

46. **Crockett JC.** The thyroid nodule: fine-needle aspiration biopsy technique. *J Ultrasound Med.* **2011**;30(5):685-94.
47. **Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al.** Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology.* **2008**;36(6):425-37.
48. **Aydın C, Polat SB, Dellal FD, Kaya C, Dogan HT, Turkolmez S, et al.** The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal 99 m Tc-MIBI results. *Diagnostic cytopathology.* **2019**;47(2):94-9.
49. **Trimboli P, Giannelli J, Marques B, Piccardo A, Crescenzi A, Deandrea M.** Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* **2022**:1-7.
50. **Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, et al.** 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(1):101-7.
51. **Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH.** Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* **2019**;16(3):450-60.
52. **Akarsu EC, M.** Tirod Kanseri Sınıflandırması ve Evrelendirilmesi **2023** [Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf.
53. **Jung CK, Bychkov A, Kakudo K.** Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* **2022**;37(5):703-18.
54. **Tuttle M.** Follicular thyroid cancer (including Hürthle cell cancer) **2021** [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/follicular-thyroid-cancer-including-hurthle-cell-cancer?> .
55. **Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED.** Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh).* **1985**;108(1):55-60.
56. **DeLellis RA.** Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *Journal of surgical oncology.* **2006**;94(8):662-9.
57. **Howell GM, Hodak SP, Yip L.** RAS Mutations in Thyroid Cancer. *The Oncologist.* **2013**;18(8):926-32.
58. **Haroon Al Rasheed MR, Xu B.** Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* **2019**;12(4):921-30.
59. **Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al.** ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol.* **2003**;21(17):3226-35.
60. **Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, Kroll TG, Nikiforov YE.** PAX8-PPARgamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol.* **2002**;26(8):1016-23.

61. **Martelli ML, Iuliano R, Le Pera I, Sama I, Monaco C, Cammarota S, et al.** Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab.* **2002**;87(10):4728-35.
62. **Nosé V.** Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Pathol.* **2008**;19(4):226-40.
63. **D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al.** Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer.* **2004**;100(6):1123-9.
64. **Grebe SK, Hay ID.** Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **1995**;24(4):761-801.
65. **Ross DS.** Atlas of thyroid cytopathology March 16, **2022** [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/atlas-of-thyroid-cytopathology>].
66. **Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH.** Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer.* **1993**;72(11):3287-95.
67. **Fagin JA, Wells SA, Jr.** Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* **2016**;375(11):1054-67.
68. **Ganly I, McFadden DG.** Short Review: Genomic Alterations in Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid.* **2019**;29(4):471-9.
69. **Tuttle RM.** Papillary thyroid cancer: Clinical features and prognosis **2022** [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/papillary-thyroid-cancer-clinical-features-and-prognosis>].
70. **Cardisciani L, Policardo F, Tralongo P, Fiorentino V, Rossi ED.** What psammoma bodies can represent in the thyroid. What we recently learnt from a story of lack of evidence. *Pathologica.* **2022**;114(5):373-5.
71. **Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al.** Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther.* **2020**;37(7):3112-28.
72. **Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al.** Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer.* **2006**;107(6):1255-64.
73. **Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A.** Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer.* **2003**;97(5):1181-5.
74. **Xu B, Ghossein RA.** Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): An Update. *Head Neck Pathol.* **2020**;14(2):303-10.
75. **Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC.** Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* **1988**;12(1):22-7.
76. **Nath MC, Erickson LA.** Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol.* **2018**;25(3):172-9.
77. **Kure S, Ohashi R.** Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers (Basel).* **2020**;13(1).

78. **Ohashi R.** Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an under-recognized entity. *Endocr J.* **2020**;67(3):241-8.
79. **Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, et al.** Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* **2010**;34(1):44-52.
80. **Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al.** Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocrine Pathology.* **2022**;33(1):27-63.
81. **Mazzaferri EL, Kloos RT.** Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2001**;86(4):1447-63.
82. **Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim E-K.** Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *American Journal of Roentgenology.* **2009**;193(3):871-8.
83. **Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al.** Diagnostic Accuracy of CT and Ultrasonography for Evaluating Metastatic Cervical Lymph Nodes in Patients with Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery.* **2008**;32(7):1552-8.
84. **Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, et al.** Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clinical endocrinology.* **2006**;65(3):402-7.
85. **Gönen SK, M.** Tiroid Kanseri - Tiroidektomi Öncesi Değerlendirilmesi **2023** [Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf.
86. **Razfar A, Branstetter BF, IV, Christopoulos A, Lebeau SO, Hodak SP, Heron DE, et al.** Clinical Usefulness of Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Recurrent Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* **2010**;136(2):120-5.
87. **Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al.** Real-Time Prognosis for Metastatic Thyroid Carcinoma Based on 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose-Positron Emission Tomography Scanning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2006**;91(2):498-505.
88. **Zanoni DK, Patel SG, Shah JP.** Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* **2019**;21(6):52.
89. **Stewart LA, Kuo JH.** Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Endocrinol Metab.* **2021**;12:20420188211000251.
90. **Tuttle RM.** Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med.* **2018**;59(8):1187-94.
91. **Christou N, Mathonnet M.** Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg.* **2013**;150(4):249-56.
92. **Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA.** Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2010**;136(11):1055-61.

93. **Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD.** Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. **2011**;33(5):645-9.
94. **Erdem E, Gülçelik MA, Kuru B, Alagöl H.** Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. **2003**;29(9):747-9.
95. **Giovanella L, Piccardo A, Paone G, Foppiani L, Treglia G, Ceriani L.** Thyroid lobe ablation with iodine- ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma: a randomized comparison between 1.1 and 3.7 GBq activities. *Nucl Med Commun*. **2013**;34(8):767-70.
96. **Maxon HR.** Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid*. **1999**;9(5):443-6.
97. **McDougall IR, Weigel RJ.** Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. **2001**;13(1):39-43.
98. **Pacini F, Castagna MG.** Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **2008**;22(6):1009-21.
99. **Schlumberger MJ, Incerti C, Pacini F, Reiners C.** The role of recombinant thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the detection and management of well-differentiated thyroid carcinoma: a roundtable discussion. *J Endocrinol Invest*. **1999**;22(11 Suppl):35-41.
100. **Kızılgül MÇ.** DTK'da Cerrahi Sonrasi Değerlendirme **2023** [Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf].
101. **Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C.** Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori*. **1990**;76(5):480-3.
102. **Spano JP, Vano Y, Vignot S, De La Motte Rouge T, Hassani L, Mouawad R, et al.** GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med Oncol*. **2012**;29(3):1421-8.
103. **Jasim S, Ozsari L, Habra MA.** Multikinase inhibitors use in differentiated thyroid carcinoma. *Biologics: targets and therapy*. **2014**:281-91.
104. **Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, Corrado A, Materazzi G, Ulisse S, et al.** Sorafenib and Thyroid Cancer. *BioDrugs*. **2013**;27(6):615-28.
105. **Killock D.** SELECT-lenvatinib in thyroid cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. **2015**;12(4):189.
106. **Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG.** Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nat Rev Endocrinol*. **2021**;17(4):225-34.
107. **Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK.** Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. **2012**;30(8):871-7.
108. **Cubero JM, Rodríguez-Espinosa J, Gelpi C, Estorch M, Corcoy R.** Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid*. **2003**;13(7):659-61.

109. **Li S, Ren C, Gong Y, Ye F, Tang Y, Xu J, et al.** The Role of Thyroglobulin in Preoperative and Postoperative Evaluation of Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2022**;13:872527.
110. **Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, et al.** Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. **2016**;101(7):2692-700.
111. **Spencer C, Fatemi S.** Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2013**;27(5):701-12.
112. **Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD.** Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer*. **2021**;149(5):984-92.
113. **Atas H, Ozdemir B, Comcali B, Menekse E, Saylam B, Yuksek Y.** Bölgemizde Tiroid Kanseri Sıklığında Ve Bazı Alt Tiplerin Dağılımında Gözlenen Değişimler; 4917 Tiroidektominin Retrospektif Analizi.
114. **Remer LF, Lee CI, Picado O, Lew JI.** Sex Differences in Papillary Thyroid Cancer. *J Surg Res*. **2022**;271:163-70.
115. **Demirpençe MY, H. ;Tütüncüoğlu ,P. ;Görgel, A. ; Bahçeci, M.** Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognostik Faktörlerin Cinsiyetler Arasında Karşılaştırmalı Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* **2017**;56(2):62-5.
116. **Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al.** The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. **2014**;99(4):1253-63.
117. **Tuttle RM.** Differentiated thyroid cancer: Overview of management **2022** [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management>.
118. **Kaynak H.** Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda Anti-Tg (Anti-Tiroglobulin) Pozitifliğinin Hastalığın Evresi, Rekürrensi Üzerindeki Etkisi. **2020**.
119. **Selçukbiricik Soyluk Özlem.** Papiller Tiroid Kanseri, Primer Tedavi İle Remisyon Sağlanan Hastalarda, Uzun Dönem Takipte, Nüksü Belirleyici Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi , İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ,İstanbul , **2010**
120. **Jasim S, Baranski TJ, Teefey SA, Middleton WD.** Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer. *Thyroid*. **2020**;30(3):401-7.
121. **Chen D, Hu J, Zhu M, Tang N, Yang Y, Feng Y.** Diagnosis of thyroid nodules for ultrasonographic characteristics indicative of malignancy using random forest. *BioData Min*. **2020**;13:14.
122. **Norlén O, Popadich A, Kruijff S, Gill AJ, Sarkis LM, Delbridge L, et al.** Bethesda III thyroid nodules: the role of ultrasound in clinical decision making. *Ann Surg Oncol*. **2014**;21(11):3528-33.
123. **Sadettin E, Tezcan A, Savaş B, Berkem H, Kendirci M, Topçu R, et al.** Tiroid Nodül Çapı Malignite İlişkisi: Gerçekten Nodül Çapı Arttıkça Malignite Olasılığı Artmakta mıdır? *Akdeniz Tıp Dergisi*.3(3):191-6.
124. **Bildik N, Altıntaş MM, Aslan E, Çevik A, Ekinci H, Dalkılıç G, et al.** Tiroid hastalıklarında postoperatif histopatolojik inceleme ile preoperatif testler arasındaki ilişki. **2009**.

125. **Kim SH, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al.** Differences in the Recurrence and Survival of Patients with Symptomatic and Asymptomatic Papillary Thyroid Carcinoma: An Observational Study of 11,265 Person-Years of Follow-Up. *Thyroid*. **2016**;26(10):1472-9.
126. **Guo K, Wang Z.** Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. **2014**;7(9):5393-403.
127. **Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, et al.** Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. **2016**;53(3):651-61.
128. **Servilla M, Trabanco C, Feliciano W, Bredy RE, Lojo S.** Association between fine needle aspiration cytology and final pathology in the diagnosis of thyroid nodules with surgical indications. *Bol Asoc Med P R*. **2016**;108(1):13-8.
129. **Lee ZJO, Eslick GD, Edirimanne S.** Investigating Antithyroglobulin Antibody As a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Thyroid*. **2020**;30(11):1601-12.
130. **Huang Z, Song M, Wang S, Huang J, Shi H, Huang Y, et al.** Preoperative serum thyroglobulin is a risk factor of skip metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Ann Transl Med*. **2020**;8(6):389.
131. **Kim H, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al.** Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. **2017**;7(1):16955.
132. **Makarewicz J, Adamczewski Z, Knapska-Kucharska M, Lewiński A.** Evaluation of the diagnostic value of the first thyroglobulin determination in detecting metastases after differentiated thyroid carcinoma surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. **2006**;114(9):485-9.
133. **Wu X, Liu Y, Li K, Yang Y, Lai P, Li J, et al.** Predictive Value of FNA-Tg and TgAb in Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. **2022**;21:15330338221127605.
134. **Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al.** Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **2007**;66(1):58-64.
135. **Özdemir B, Kılbaş Z, Yiğit T, Kozak O, Menteş Ö, Arslan İ.** Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda Skorslama Sistemlerinin Lokal Nüksü Öngörü Değeri. *Gulhane Medical Journal*. **2014**;56(3).
136. **Patell R, Mikhael A, Tabet M, Bena J, Berber E, Nasr C.** Assessing the utility of preoperative serum thyroglobulin in differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *Endocrine*. **2018**;61(3):506-10.
137. **Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al.** Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. **2008**;93(12):4683-9.
138. **Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D.** Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. **2006**;30(6):1088-95.
139. **Osorio M, Moubayed SP, Su H, Urken ML.** Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. **2017**;39(4):812-8.