

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

**PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE İLK TEDAVİ CEVABI
İNDETERMİNE YANIT OLAN HASTALARIN PERİYODİK
BOYUN ULTRASONOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fadime Sinem ARDIÇ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE İLK TEDAVİ CEVABI
İNDETERMİNE YANIT OLAN HASTALARIN İZLEMİNDE
BOYUN ULTRASONOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fadime Sinem ARDIÇ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, hekimlik tecrübelerini aktaran, hoşgörü ve sabırla bana her zaman yol gösteren tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve ilgileri ile her zaman yanımda olan, en büyük destekçilerim anneme, babama, canım kardeşim Mustafa Kemal'e çok teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi'ne adım attığım ilk günden itibaren yanımda olan, Hacettepe'nin bana kazandırdığı iki dost Dr. Yağmur TAHILLIOĞLU ve Dr. Muzhgan GULIYEVA'ya teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi'nden itibaren yanımda olan, artık kardeşlerim olarak gördüğüm Dr. Ceren YILMAZ, Dr. Sanem ÖZCAN ve Uzm. Bio. Gizem YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Dr. Fadime Sinem ARDIÇ

Ankara, 2023

ÖZET

Ardıç, F.S. Papiller Tiroid Kanserinde İlk Tedavi Cevabı İndetermine Yanıt Olan Hastaların Periyodik Boyun Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Papiller tiroid kanseri (PTK), en sık görülen tiroid kanseri türüdür. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmasıyla PTK insidansı giderek artmaktadır. Her ne kadar diferansiye tiroid kanserli hastaların takibine yönelik Amerikan Tiroid Birliği rehberi ve Dinamik Risk Sınıflaması (DRS) ile önerilerde bulunulsa da, taramalarda boyun ultrasonografi değerlendirmesinin uygulama sıklığına dair bir konsensus bulunmamaktadır. Bu çalışma ile, DRS'ye göre ilk yıl tedavi cevabı indetermine yanıt olan PTK hastalarında aktif izlemede boyun ultrasonografinin lokorejyonel rekürrens veya hastalık nüksünü saptayabilme gücünün değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca, elde edilen veriler ile indetermine yanıt hastalar için ultrasonografik tarama sıklığının belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmamıza merkezimizde PTK tanısı alan, total veya totale yakın tiroidektomi operasyonu yapılan, en az üç yıl boyun ultrasonografi takibi bulunan, tüm ATA risk sınıflarından 477 hasta dahil edildi. Hastaların ilk tedavi yanıtı değerlendirmesi sonrasında üç yıl içerisinde yapılan ultrasonografi görüntüleme sonuçları retrospektif olarak kayıt edildi. Boyun ultrasonografisi lenf nodu bulguları, Avrupa Tiroid Derneği (ETA) Kılavuzu baz alınarak mikrokalsifikasyon varlığı, yuvarlaklık indeksi, vaskülarite tipi, hilum varlığı ve ekojenite değerlerine göre şüpheli, indetermine veya benign olarak sınıflandırıldı. Bu üç grubun tanım kriterlerine uymayan lezyonlar ise nonspesifik bulgular olarak tanımlandı. Remisyon sonrası biyokimyasal veya yapısal hastalık geliştiren hastalar nüks olarak kabul edildi. Ek olarak, tedavi yanıtı değerlendirildikten sonraki üç yıl içinde yapılan ultrasonografi görüntülemeleri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk hesaplandı. Sonuç olarak, tüm kohortun takip süresi ortanca 76 aydı (26-240). Tüm kohortun %24.5'inin ilk tedavi cevabı indetermine yanıt olarak saptandı. İndetermine yanıt grubunda boyun ultrasonografinin bölgesel hastalık nüksünü saptamada; sensitivite %100, spesifite %88.8, PPD %8.5, NPD %100, doğruluk %88.9 olarak hesaplandı. İlk sene tedavi yanıtı indetermine yanıt grubu olan üç hastada (%2.6) nüks görüldü. Bu hastalardan bir hastada ikinci yılda, iki hastada ise üçüncü yılda nüks saptandı. Bu bulgular değerlendirildiğinde, indetermine yanıt grubundaki hastaların ilk üç yıl boyunca, yılda birkez serum tiroglobulin, serum anti-tiroglobulin antikoru ve boyun ultrasonografi ile değerlendirilmesi, üçüncü yıl sonunda hastalık bulgusu saptanmayanlarda ise takibe yalnızca serum tiroglobulin ölçümü ile devam edilmesi önerilebilir. İndetermine yanıt grubunda yer alan hastaların USG ile takip sürelerinin belirlenmesi için verilerimizi destekleyecek çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: papiller tiroid kanseri, indetermine yanıt, boyun ultrasonografi, dinamik risk sınıflandırması, nüks

ABSTRACT

Ardic, F.S. Evaluation of Periodic Neck Ultrasonography Findings in Papillary Thyroid Cancer with Indeterminate Response. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2023. Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common differentiated thyroid cancer type. The incidence of PTC is increasing gradually with the more frequent use of imaging methods. Although there are recommendations by American Thyroid Association guideline and Dynamic Risk Stratification (DRS) for the surveillance of differentiated thyroid cancer patients, there is no consensus on the frequency of neck ultrasonography for follow-up. In this study, we aimed to evaluate the power of neck ultrasonography to detect locoregional recurrence in active surveillance in PTC patients with an indeterminate response to treatment according to DRS. With the data obtained, we also aimed to contribute to the determination of ultrasonographic scanning frequency for indeterminate response patients. Our study included a total of 477 patients from all ATA risk classes who were diagnosed with PTC in our center, underwent total or near-total thyroidectomy, and had neck ultrasonography follow-up for at least three years. The results of ultrasonography performed within three years of initial assessment after first-year treatment were recorded retrospectively. Neck ultrasonography lymph node findings were classified as suspicious, indeterminate, or benign according to the presence of microcalcification, roundness index, type of vascularity, presence of hilum, and level of echogenicity based on European Thyroid Association (ETA) guideline. The presence of lesions that did not meet the definition criteria of these three groups were defined as nonspecific findings. Patients who developed biochemical or structural disease after remission were considered recurrence. In addition, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy were calculated for ultrasonography performed within three years of evaluating treatment response. As a result, the median follow-up time of the entire cohort was 76 months (26-240). An indeterminate response was 24.5% of the entire cohort. In the detection of regional disease recurrence by neck ultrasonography in the indeterminate response group; sensitivity was 100%, specificity 88.8%, PPV 8.5%, NPV 100%, accuracy 88.9%. Recurrence was observed in three patients (2.6%) with an indeterminate response to treatment in the first year. Among these patients, recurrence was detected in the second year in one patient and in the third year in two patients. When these findings are evaluated, it might be recommended to evaluate the patients in the indeterminate response group with serum thyroglobulin, serum anti-thyroglobulin antibody and neck ultrasonography once a year during the first three years, and to continue to follow-up with only serum thyroglobulin measurement in those who have no signs of disease at the end of third year. There is a need for studies to support our data in order to determine the follow-up times by ultrasonography of the patients in the indeterminate response group.

Keywords: papillary thyroid cancer, indeterminate response, ultrasonography, dynamic risk stratification, recurrence

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Kanseri Sınıflandırması	3
2.2. Papiller Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.3. Tiroid Kanseri Risk Faktörleri	5
2.3.1. İyonize Radyasyon Maruziyeti	5
2.3.2. Aile Öyküsü	5
2.3.3. Diğer Risk Faktörleri	5
2.4. Papiller Tiroid Kanseri Patogenezi	6
2.5. Tiroid Kanseri Klinik Presentasyonu	7
2.6. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu	7
2.6.1. Tanı anında Yaş, Evre ve Cinsiyet	7
2.6.2. Ailesel Sendromlar	8
2.6.3. Prognozu Etkileyen Tümör Değişkenleri	9

2.7. Evreleme ve Prognostik Skorlama	14
2.7.1. AJCC/TNM Evreleme Sistemi	16
2.7.2. ATA rekürrens risk sınıflandırması	18
2.7.3. Prognostik Özelliklerin Takip Sırasındaki Yeniden Değerlendirilmesi	20
2.8. Tedavi	23
2.8.1. Perioperatif Değerlendirme	24
2.8.2. Cerrahi Tedavi	26
2.8.3. Radyoaktif İyot ile Tanı ve Tedavi	28
2.9. Postoperatif İzlem	30
2.9.1. TSH Baskılanması	31
2.9.2. İzlemde Boyun Ultrasonografisinin Yeri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	74
EKLER	90
EK-1: Hasta Veri Formu	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGES	Age, Tumor Grade, Extent, Size
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMES	Age, Metastasis, Extention, Size
Anti-Tg	Anti-Tiroglobulin Antikoru
ATA	Amerikan Tiroid Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cN0	Klinik olarak aşikar lenf nodu metastazı bulunmayan
cN1b	Klinik olarak aşikar lateral lenf nodu metastazı bulunan
DRS	Dinamik risk sınıflandırması
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTK	Diferansiye Tiroid Kanseri
ETA	Avrupa Tiroid Derneği
FDG	Florodeoksiglukoz
I-131	İyot 131
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LNМ	Lenf nodu metastazı
LT4	Levotiroksin sodyum
MACIS	Metastaz, Ages, Completeness of resection, Invasion, Size
mCi	Miliküri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mU/L	Miliünite/litre
ng/mL	Nanogram/mililitre
NIFTP	Non-invazif foliküler tiroid neoplazisi
NPD	Negatif Prediktif Değer
PET-CT	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PTK	Papiller Tiroid Kanseri
RAİ	Radyoaktif İyot
Tg	Tiroglobulin

TNM	Tumor- Node- Metastaz Evreleme Sistemi
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TVIT	Tüm Vücut İyot Tarama

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. İlk sene tedavi yanıtlarına göre nüks ve persistan hastalık geliştirme oranları	44
4.2. İlk sene tedavi yanıtlarına göre 24. ay, 36. ay, 48. ay ultrasonografi takiplerinde atipik ultrasonografi bulgularının ve değerlendirilmesi. PTK: Papiller Tiroid Kanseri; US: ultrasonografi, İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi	57
4.3. İlk sene tedavi yanıtlarına göre 24., 36., 48. ay boyun ultrasonografi takiplerinde atipik bulgu saptanan hastaların İİAB, görüntüleme ve son takip değerlendirilmeleri. İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; BT: Bilgisayarlı Tomografi; PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi	58

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Tiroid Kanseri DSÖ sınıflandırması	4
2.2. MACIS Skorumlama Sistemi	15
2.3. AJCC8 Evreleme Sistemi	18
2.4. 2009 ATA Modifiye Tiroid Kanseri Yapısal Rekürrens Riski	19
3.1. ETA kılavuzuna göre atipik USG bulgularının değerlendirilmesi	36
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	38
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri	40
4.3. Hastaların cerrahi ve patolojik özellikleri	41
4.4. Hastaların lenf nodu patolojik özellikleri	42
4.5. Hastaların AJCC8 evrelemesi ve ATA risk sınıflandırması	43
4.6. Takipte nüks geliştiren hastaların klinik özellikleri	46
4.7. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri	48
4.8. İlk tedavi yanıtı alt gruplarına göre hastaların klinik özellikleri	50
4.9. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri	52
4.10. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri	53
4.11. İlk sene tedavi yanıtlarına göre hastaların lenf nodu patolojik özellikleri	55
4.12. İlk yıl tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların risk sınıflandırması ve evreleme	56
4.13. İzlemede tüm hasta gruplarının boyun ultrasonografi sonuçlarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi	60

4.14. Mükemmel yanıt olan ve olmayan gruplarda ultrasonografi sonuçlarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi	60
4.15. Mükemmel olmayan yanıt alt gruplarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi	61
4.16. İlk sene tedavi yanıtı mükemmel olmayan yanıt alt gruplarının yıllara göre doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin neoplazmdır ve papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid kanserinin en sık görülen formudur (1). Diferansiye tiroid kanseri (DTK) genellikle tiroid parankiminde irreguler solid/kistik kitle veya nodül olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid kanserinin kesin tanısı genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile patolojik olarak konulmaktadır (2). Son yıllarda diagnostik görüntülemelerin ve İİAB'nin klinikte kullanımının artması ile beraber tiroid kanserinin insidansı artmaktadır (3). Bu artışın nedeni PTK ile ilişkili bulunmuştur (4). Artan insidansın, boyun ultrasonografisinin daha yaygın kullanımına ve çok küçük tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyonuna ikincil olarak subklinik hastalığın daha erken saptanması nedeni ile olduğu düşünülmüştür (5).

Papiller tiroid kanseri genellikle iyi diferansiye tümörlerdir ve mortalite oranı düşüktür. Hastaların remisyona girmesinden sonra biyokimyasal ve yapısal hastalık geliştirmesi nüks olarak tanımlanmaktadır (6). İlk sene tedavi cevaplarına göre hastaların remisyona girdikten sonraki nüks oranları mükemmel yanıt grubu hastalarda %1-4 olarak görülürken indetermine yanıt grubu hastalarda %15-20, biyokimyasal tam olmayan yanıt grubunda %30 oranında olup; yapısal tam olmayan yanıt grubunda ise %50-85 hastada persistan hastalığın devam ettiği görülmüştür (7). Yapılan çalışmalarda düşük risk grubu hastalarda birçok nüks olgusunun cerrahiden sonraki ilk beş yıllık dönemde gerçekleştiği görülmesine rağmen, nükslerin daha ilerleyen yıllarda gerçekleştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8). Bu nedenle hastaların ömür boyu izlemi önerilmekte olsa da DTK izleminde hastaların hangi aralıklarla ve ne kadar süre izleneceği hala tartışmalıdır.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA) son tiroid kanseri kılavuzu 2015 yılında yayımlanmış ve bu kılavuzda hastalık izleminin klinik muayene, periyodik boyun ultrasonografisi ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümü ile yapılması önerilmiştir (7). İlk risk değerlendirmesinden bağımsız bir şekilde, takip sırasında kullanılacak bir risk

sınıflandırması gösterilememesi nedeniyle, takip sırasında aktif risk sınıflandırmasına olanak veren dinamik risk sınıflaması (DRS) şeması oluşturulmuştur (9).

Hastaların DRS'ye göre boyun ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin hastalarda ne sıklıkta kullanılması gerektiği netlik kazanmamıştır. DRS'ye göre izlem stratejileri hakkında birçok öneri bulunmaktadır. Total tiroidektomi yapılmış ve radyoaktif iyot (RAİ) ablasyon tedavisi alan veya almayan hastalarda indetermine yanıt grubunda nüks oranları az olması nedeni ile periyodik Tg ve anti Tg takipleri ile hastaların izlenmesi ve parametrelerde artış olması halinde boyun ultrasonografi ile görüntüleme yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (10). Yapısal tam olmayan yanıt grubu olan olgular yüksek nüks oranına sahiptir. Yapısal hastalığın yönetimi için hastalık yükü, hastalık lokasyonu ve hastalığın ilerleme hızı dikkate alınması, hastaların serum Tg ve anti-Tg (anti-tiroglobulin antikoru) ve tüm vücut görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri, pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) gibi yöntemlerle hasta bazında değerlendirilmesi önerilmiştir. Ancak risk grubuna yönelik netleştirilmiş bir izlem protokolü bulunmamaktadır.

Total tiroidektomi geçirmiş PTK tanılı hastalarda ATA risk sınıflamasına göre takip öneren kılavuz bulunsa da (7) DRS'ye göre görüntüleme takibinin sıklığını belirleyen bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu çalışma ile merkezimizde total veya totale yakın tiroidektomi ile PTK tanısı almış olan, RAİ ablasyon tedavisi alan ve almayan, en az üç yıl boyun ultrasonografi takibi olan hastaların retrospektif olarak takipte tedavi yanıtlarının saptanması, tedavi yanıtlarına göre ultrasonografinin lokorejyonel rekürrens hastalık saptayabilme gücünün değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Kanseri Sınıflandırması

Tiroid kanseri, en sık görülen endokrin organ neoplazmidir (11). American Cancer Society kanser istatistik merkezi verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014-2018 yıllarındaki tiroid kanseri vakaları karşılaştığı zaman tiroid kanser insidansı %14.1 olarak görülmüştür (11). Diferansiye tiroid kanseri en sık görülen tiroid kanseri tipidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini PTK, %12'sini foliküler tiroid kanseri oluşturmaktadır (12). Foliküler tiroid kanseri ve papiller tiroid kanseri karşılaştırıldığında prognozları benzer olarak görülmüştür (13). Tiroid kanserinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) patolojik sınıflaması Tablo 2.1'de verilmiştir (14).

Tablo 2.1. Tiroid Kanseri DSÖ sınıflandırması (5th edition)

Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar	
1.	Benign tümörler
a.	Tiroid foliküler nodüler hastalık
b.	Foliküler adenom
c.	Papiller özelliklere sahip foliküler adenom
d.	Tiroid onkositik adenom
2.	Düşük riskli tümörler
a.	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı
b.	Belirsiz malign potansiyele sahip tiroid tümörleri
c.	Hyalinize trabeküler tümör
3.	Malign tümörler
a.	Foliküler tiroid karsinomu
b.	İnvaziv enkapsüle foliküler varyant tiroid karsinomu
c.	Papiller tiroid karsinomu
d.	Tiroid onkositik karsinomu
e.	Yüksek grade foliküler derive karsinom
f.	Diferansiye yüksek grade tiroid karsinomu
g.	Kötü diferansiye tiroid karsinomu
h.	Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu
Tiroid C- hücre kaynaklı karsinom	
1.	Medüller tiroid karsinomu
Miks medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomlar	
Tiroid tükrük bezi tip karsinomu	
1.	Tiroid mukoepidermoid karsinomu
2.	Sekretuar karsinom
Belirsiz histogenezi olan tiroid tümörleri	
1.	Eozinofili ile birlikte olan sklerozan tiroid mukoepidermoid karsinomu
2.	Kribriiform morular tiroid karsinomu
Tiroid timik tümörleri	
1.	Timoma
2.	Timus bezi epitelyal içsi hücreli tümör
3.	Timik karsinom
Embriyonal tiroid neoplazm	
1.	Tiroblastom

Tablo (14) nolu referanstan değiştirilerek alınmıştır.

2.2. Papiller Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini PTK, %12'sini foliküler tiroid kanseri ve %3'ten daha az oranda da az diferansiye tiroid kanseri oluşturmaktadır. Papiller ve foliküler tiroid kanserleri birçok biyolojik farklılığa rağmen benzer şekilde tedavi edilmektedir. Diferansiye tiroid kanseri genellikle tiroid parankiminde solid veya kistik

kitle, nodül olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid kanserinin kesin tanısı için altın standart yöntem İİAB yapılarak patolojik inceleme yapılmasıdır (2). Son yıllarda diagnostik görüntülemelerin ve İİAB'nin klinikte kullanımının artması ile beraber tiroid kanserinin insidansı artış göstermiştir (3). Bu artışın nedeni PTK ile ilişkili bulunmuştur (4). Artan insidansın, boyun ultrasonografisinin daha yaygın kullanımına ve çok küçük tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyonuna ikincil olarak subklinik hastalığın daha erken saptanması nedeni ile olduğu düşünülmüştür (5).

2.3. Tiroid Kanseri Risk Faktörleri

2.3.1. İyonize Radyasyon Maruziyeti

Çocukluk döneminde radyasyon maruziyeti, benign ve malign tiroid tümörleri ile ilişkili en net tanımlanmış çevresel faktördür (15). Radyasyon maruziyetinin potansiyel kaynakları arasında radyasyonun terapötik kullanımları (örneğin, çocukluk çağı malignitelerinin tedavisi), nükleer silahlar veya nükleer santral kazaları nedeniyle çevresel maruziyet yer almaktadır.

2.3.2. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsü veya ailede tiroid kanseri sendromu öyküsü (örneğin, familial polipozis, Carney kompleksi, Multipl Endokrin Neoplazi tip 2 [MEN2], Werner sendromu veya Cowden sendromu) varlığında tiroid nodülleri malign olabilir. Pal ve ark. yaptığı bir çalışmada, tiroid kanseri hastalarının birinci derece yakınlarında 10 kat artmış tiroid kanseri riski olduğu görülmüştür (16).

2.3.3. Diğer Risk Faktörleri

Bir dizi olası; ancak kanıtlanmamış risk faktörü bildirilmiştir. Göreceli önemleri az görünmekle beraber tam olarak tanımlanmamıştır. Bunlar arasında potansiyel risk faktörü olabilecekler aşağıdakiler sayılabilir;

- Hepatit C ilişkili kronik hepatit (Odds ratio 12.2) (17)
- Parite artışı ve ilk gebelik yaşının yüksek olması (18)
- Obezite ve fazla kilolu olmak (19)

2.4. Papiller Tiroid Kanseri Patogenezi

Papiller tiroid karsinomu, ekzon sekanslama yoluyla incelenen kanserler içinde en düşük mutasyon yoğunluklarından birine sahiptir. Papiller tiroid karsinomunda MAPK yolağındaki mutasyonlar görülmektedir. Bu yolda BRAF V600E mutasyonu %60, RAS mutasyonu %15, RET, ALK ve NTRK gibi reseptör tirozin kinaz ekspresyonu %12 oranında görülmektedir. Kalan %13'lük kısım bilinmeyen mutasyonlara sahiptir. Farklı mutasyonlar farklı histolojik tiplerle ilişkilidir.

BRAF mutasyonu, klasik veya tall cell varyant papiller tiroid karsinomunda sık görülmektedir. Bu mutasyon lenf nodu metastazı ve tiroidektomi sonrası rekürrens ile ilişkilidir. Bu karsinomlar radyoyot tedavisine kötü cevap vermektedirler. RAS mutasyonu foliküler varyant tiroid karsinomu ile ilişkilidir. Vasküler invazyona sahip foliküler varyant tiroid karsinomlarında nadiren rejyonel lenf nodu yayılımı görülür, iyot metabolizmasına ilişkin genlerin ekspresyonu korunmuştur (20).

Radyasyon kaynaklı tiroid karsinomlarında yüksek oranda füzyon onkogenleri görülmektedir. Bu mutasyonlar yüksek oranda RET onkogenini aktive eden intrakromozomal yeniden düzenlenme veya daha az olasılıkla NTRK tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörleridir.

Ek olarak, germline kromozom 9q22.33 and 14q13.3 mutasyonları artmış diferansiye tiroid karsinomu ile ilişkilidir (20).

2.5. Tiroid Kanseri Klinik Prezantasyonu

Tiroid kanseri tipik olarak tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Tiroid nodülleri hasta tarafından fark edilebilir; rutin fizik muayene sırasında veya karotis ultrasonografisi, boyun BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya PET-CT taraması gibi bir radyolojik prosedür sırasında tesadüfen saptanabilir. Palpe edilemeyen nodüller (insidentalomlar), aynı boyuttaki palpe edilebilen nodüller ile benzer malignite riskine sahiptir.

Hızlı büyüyen nodül, nodülün çevre dokulara fiksasyonu, yeni başlayan ses kısıklığı veya vokal kord paralizisi, ipsilateral servikal lenfadenopati varlığı, nodülün malign olabileceği şüphesini uyandırır. Tiroid kanseri tanısında altın standart yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir.

2.6. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu

2.6.1. Tanı anında Yaş, Evre ve Cinsiyet

Papiller ve foliküler tiroid kanserinde birçok faktör etkili olsa da tanı anındaki yaş ve tümör evresi önemli bir prognostik faktördür. Tiroid kanseri mortalitesinde yaş en önemli prognostik faktördür. Tiroid kanseri erkek cinsiyette daha agresif seyretmektedir. Cinsiyet sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür (8). Özellikle 40 yaş ve daha büyük erkek hastalarda daha yakından takip edilmelidir (21). Tiroid kanseri mortalitesi 40 yaşından sonra daha yüksektir ve her dekatta katlanarak artmaktadır. Tiroid kanseri mortalitesi altmış yaşından sonra dramatik şekilde arttığı görülmüştür. Fakat yaşın, nüks ve mortalite ile ilişkisinin birbirinden farklı olduğu izlenmiştir. 60 yaşın üstü ve 20 yaşın altı nüks riski fazladır (8, 22, 23). 60 yaş üstünde nüks riski %40 olarak, 20-60 yaş arasında nüks riski yaklaşık %20 olarak görülmektedir. Tümör büyümesi riskinin yaşla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Bazı klinisyenler genç yaşın mortaliteye olumlu etkisi olduğunu düşünse de, tedaviyi belirlemede yaşla beraber tümör evresi ve histolojik özellikleri de önem kazanmaktadır (8).

2.6.2. Ailesel Sendromlar

Papiller Tiroid Kanseri vakaları %5 oranında ailesel olarak görülmektedir ve bazı vakalarda sporadik formlardan daha agresif seyretmektedir (25). Ailesel PTK diyebilme için en az üç tane birinci derece akrabada PTK tanısı konulması gerekmektedir. Mikroskopik olarak ailesel PTK bilateral ve multifokal seyretmekte, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens ve uzak metastaz daha sık görülmektedir (26). Diğer ailesel PTK ilişkili sendromlar familial adenomatöz polipozis (eski adıyla Gardner sendromu), Carney kompleksi (endokrin organları etkileyen multipl neoplazi ve lentijinöz sendrom) ve Cowden sendromu (multipl hamartomlar) dur. Bu sendromlardaki PTK prognozu ve sporadik PTK prognozu arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Familial adenomatöz polipozis (FAP) gastrointestinal mukozanın çok sayıda adenomatöz polipleri ile seyreden, otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur (27). Hastalarda desmoid tümörler, osteom ve dental anomaliler, cilt lezyonları, retinal pigment epitelinde konjetinal hipertrofi, adrenal adenom, nazal anjiofibrom gibi benign ekstraintestinal lezyonlar görülebilmektedir. FAP hastalarında kolon kanseri görülme riski ile beraber duodonal ve periampuller bölge tümörleri, tiroid, pankreas, santral sinir sistemi tümörleri ve hepatablastom gibi ekstraintestinal kanserlerin görülme riski de artmaktadır. Gardner ve Turcot sendromları FAP spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir (28). FAP ile izlenen hastalarda tiroid kanseri gelişme riski %2 olarak görülmüş olsa da yapılan çalışmalarda, ultrasonografi ile taranan hastalarda tiroid kanseri gelişme riskinin %12 gibi daha yüksek prevalansa sahip olduğu saptanmıştır (29). Tiroid kanseri gelişen FAP olgularında en sık görülen mutasyonlar APC geninin ekson 15 bölgesinde görülen germline mutasyonlardır (30, 31). FAP ile ilişkili tiroid kanserlerinde vakaların %70 ila 90'ı kribriform morular varyant özellikleri göstermektedir (32).

2.6.3. Prognozu Etkileyen Tümör Değişkenleri

Tümör histolojisi, primer tümör boyutu, ekstratiroidal ekstansiyon, vasküler invazyon, BRAF V600E mutasyonu ve metastaz varlığı PTK'da prognozunu etkileyen tümör özellikleridir (33-36).

Yapılan çalışmalarda PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda hastaliksız sağ kalım daha az oranda görülürken, sağ kalım ile PD-L1 ekspresyonu arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (37, 38).

Tümör Histolojisi

PTK prognozu ve mortalite verileri genellikle iyi olsa da tümör histolojisi kanser spesifik mortalite oranlarını büyük ölçüde değiştirmektedir (39). Tümör kapsülü olması PTK'da iyi prognoz faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Histopatolojik olarak PTK tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklı foliküler hücrelerin nükleer özelliklerini gösteren iyi diferansiye malign tümördür. Klasik varyant PTK histolojik olarak belirli dizi nükleer özellik gösteren çekirdeklere sahip (nükleusta genişleme, nükleoplazmanın temizlenmesi, oluklar oluşturan düzensiz konturlar gibi) tümör hücreleri tarafından sıralanan iyi biçimlendirilmiş papilla ile tanımlanmaktadır. Vasküler invazyon daha az sıklıkta görülmektedir. PTK'da papiller büyüme paterni görülmesine rağmen tanı için papiller büyüme paterni gerekli değildir. İnfiltratif foliküler varyant PTK klasik PTK'nın infiltratif büyüme modeline sahiptir, ancak belirgin papilladan yoksun, baskın foliküler yapılar görülmektedir. Papiller tiroid kanserinin ondan fazla varyantı tanımlanmıştır. Varyantları arasında klasik, foliküler, tall cell, kolumnar, diffüz sklerozan ve hobnail varyasyonları en sık görülen varyantlarıdır. Anaplastik tümör varyasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Tall cell, diffüz sklerozan varyant ve kribriiform-morular varyant gibi bazı PTK varyantlarının agresif davranışlar sergilediğini bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda ekstratiroidal yayılım olmayan tall cell varyantın bazı çalışmalarda yaş, tümör büyüklüğü ve evreden bağımsız olarak daha çok lenf nodu metastazı yaptığı ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (40). Tall cell varyantta BRAF V600E mutasyonu yaklaşık %80 oranında görülmektedir (41).

Kolumnar hücreli varyantta yüksek mortalite oranı görülmektedir ve uzak metastaz yapma ihtimali yüksektir. Bu hastaların tanı anında ileri evrede olduğu saptanmıştır (42-44). BRAF V600E mutasyonu bu varyanta sahip hastaların üçte birinde görülmektedir (33).

Hobnail varyant PTK nadir olarak görülmektedir. Lokal yayılım veya uzak metastaz oranında artış (özellikler akciğer metastazı) mevcuttur ve tümör ilişkili mortalite oranı yüksektir. Bu varyantta BRAF V600E mutasyonu sıklıkla izlenmektedir (45-47).

Diffüz sklerozan varyant tiroid bezi infiltrasyonu ile ilişkili olarak saptanmıştır. Klasik PTK ile karşılaştırıldığında daha düşük hastalısız sağ kalım olduğu görülmüştür. Uzak metastaz, özellikle akciğer metastazı, yaygındır. Genç hastalarda tedaviye yanıt oranı düşüktür.

Tall cell, kolumnar ve hobnail varyantları ATA tiroid kanseri kılavuzunda agresif varyant olarak değerlendirmiştir. Bu hastaların yönetiminde total tiroidektomi sonrası ablasyon tedavisi uygulanması gerektiği bildirilmiştir. ATA risk sınıflandırmasına göre agresif varyanta sahip hastalar orta risk olarak değerlendirilmektedir (7).

Papiller tiroid kanserinde en sık klasik varyant, ikinci en sık görülen foliküler varyant görülmektedir (48). Foliküler varyantta klasik tip ile farklı olarak papiller yapılar görülmemektedir. Foliküler varyantın enkapsüle form ve invazif form olmak üzere iki formu bulunmaktadır (49). Eski adı noninvazif enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (EFVPTK) olan noninvazif foliküler tiroid neoplazisi (NIFTP), papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini taşıyan, foliküler büyüme paterni gösteren, enkapsülasyon yolu ile komşu dokuları invaze etmeden, komşu dokudan temiz bir sınır ile ayrılan bir varyanttır. NIFTP, bu özellikleri nedeni ile düşük riskli olarak

değerlendirilmektedir ve agresif bir tedavi yönetimi gerektirmemektedir (50). NIFTP yavaş ilerleyen varyant olması nedeni ile 2016 yılında tekrar sınıflandırılmıştır (51). On yıllık rekürrens riski enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid kanserinde çok düşüktür (51). 2017 yılında ATA NIFTP yönetimi ile ilgili yeni bir kılavuz yayınlamış, enkapsüle tip foliküler varyantın daha yaygın olarak tanı alması, iyi prognoz olması ve hastaların izleminde tedavi ve takibinin aşırı yapıldığının tespit edilmesi üzerine; NIFTP insitu karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların yönetiminin düşük riskli PTK olarak yapılabileceği önerisi yapılmıştır (52).

Primer Tümör Boyutu

“İnsidentaloma” veya “mikrokarsinomalar” benign tiroid hastalıkları açısından yapılan cerrahilerde insidental olarak saptanan bir santimetreden küçük PTK odaklarıdır. Mikrokarsinomların, kanser spesifik mortalite oranları sıfıra yakındır (53). Rekürrens riskleri, tek odaklı papiller mikrokarsinomalarda %1 ile %2 arasında; multifokal papiller mikrokarsinomalarda %4 ile %6 arasında değişmektedir (54, 55). Yapılan bir çalışmada 30 yıllık kanser spesifik mortalite karşılaştırılmasında, 1,5 cm’den küçük tümörlerde %0,4; 1,5 cm’den büyük tümörlerde %7 olduğu görülmüştür (8). Tümör boyutu arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Papiller ve foliküler tiroid karsinomlarında, tümör boyutu ile rekürrens ve kanser spesifik mortalite arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır (8).

Lokal Tümör İnvazyonu/ Ekstratiroidal Yayılım

Diferansiye tiroid kanserlerinde yaklaşık %10 oranında makroskopik veya mikroskopik olarak bezin dış sınırını aşarak çevre dokulara doğru büyüme paterni görülmektedir. Tümör invazyonu veya ekstrotiroidal yayılım varlığında morbidite ve mortalite artmaktadır (8). Lokal invazyon makroskopik veya mikroskopik olarak görülebilmektedir. Makroskopik ekstratiroidal uzanımın en sık, strap kasları (%53), rekürren laringeal sinir (%47), trakea (%30), özefagus (%21) ve larinkste (%12) görülmektedir (65). Mikroskopik veya makroskopik ekstratiroidal uzanım ayrımının yapılması klinik ve evreleme açısından değerlidir. American Joint Committee of Cancer (AJCC) 7 evrelemesinde mikroskopik ekstratiroidal yayılım T3 evresi, makroskopik

ekstratiroidal yayılım T4 evresi olarak sınıflandırılırken; AJCC ve Tumor-Node-Metastasis (TNM) 8 evrelemesinde makroskopik ekstratiroidal kas yayılımı T3b evresinde sınıflandırılmaktadır. ATA kılavuzunda ise tümör invazyonu olmaması düşük risk, mikroskopik tümör invazyonu orta risk, makroskopik tümör invazyonu yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. ATA kılavuzunda rekürrens riski, mikroskopik ekstratiroidal uzanım varlığında %3 ile %9 arasında; makroskopik ekstratiroidal uzanım varlığında ise %23 ile %40 arasında tanımlanmıştır (7). Rekürrens oranlarının, lokal ileri tümörlerde iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8, 56).

Lenf Nodu Metastazı

Boyun ultrasonografisi, operasyon öncesin santral ve özellikle lateral boyun bölgesindeki servikal lenf nodlarını görüntüleyebilmek ve hastaların evresini belirleyebilmek için önerilmektedir (7). Perioperatif ultrasonografi %20-31 hastada servikal adenopatiji tanımlayabilir (57, 58) ve %20 hastada cerrahi yaklaşımı değiştirebilir (58). Preoperatif ultrasonografi operasyonda görülen lenf nodlarının yarısını görüntüleyebilmektedir (59).

Yapılan çalışmalarda PTK hastalarında % 20 ila % 50'sinde servikal lenf nodu metastazı saptanmıştır (60). Küçük ve intratiroidal tümörlerde dahi lenf nodu metastazı gelişebilmektedir (61). Makrometastazların klinik etkileri mikrometastazlara göre daha belirgindir.

Malign metastatik lenf nodu düşündüreren sonografik özellikler lenf nodunda büyüme, yağlı hilus kaybı, yuvarlak şekilli lenf nodu, hiperekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyon ve periferik vaskülarite olarak değerlendirilbilir (7).

Servikal lenf nodları değerlendirilmesinde level VI ve level VII santral lenf nodu olarak değerlendirilirken, level I-V lateral lenf nodu olarak değerlendirilmektedir. Lenf nodu lokasyonu cerrahi tedavi seçiminde etkilidir.

PTK ilk olarak santral lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. PTK'da genellikle santral lenf nodu metastazı sonrası lateral kompartmanda metastaz görülmektedir. Malign lenf nodu metastazları genellikle level III, IV, VI'da görülmektedir. Tiroidin üst polünde gelişen papiller tiroid kanserleri, seviye II ve III lenf nodlarına atlayıcı metastaz yapma eğilimi olabilmektedir. Lenf nodu metastazı varlığının hastalık prognozuna etkisi tartışmalı bir konudur (7). Onbine yakın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, lenf nodu metastazı olan hastaların 14 yıllık sağkalımında anlamlı ölçüde azalma görülmüştür (sırasıyla %79 ve %82) (62). 2012'de yayımlanan bir makalede, rekürrens riski ile metastatik lenf nodu sayısı ve boyutu arasında ilişki saptanmıştır (63).

ATA kılavuzunda; beşten daha az sayıda metastatik odağın 0.2 cm'den küçük metastatik lenf nodu varlığı düşük rekürrens risk, klinik N1 lenf nodu varlığı orta rekürrens risk ve patolojik N1 ve 3 cm'den büyük boyutta lenf nodu varlığı ise yüksek rekürrens risk sınıfına dahil edilmiştir. Beşten az sayıda 0.2 cm'den küçük lenf nodu metastazında rekürrens riski %2 iken, 3 cm'den büyük veya 5-10 adetten daha fazla metastatik lenf nodu bulunmasının rekürrens riskin %20 ila %30'a kadar arttırdığı belirtilmektedir (7).

Uzak Metastaz

Uzak metastaz varlığı, PTK ve foliküleri tiroid kanserinde ölümlerin temel nedenidir (64, 65). Bu hastalarda metastazların yaklaşık % 50'si tanı anında saptanmamaktadır (66). Tanı yaşı 40'tan yüksek olan vakalarda uzak metastaz daha fazla görülmektedir (67). Yapılan bir metaanalizde uzak metastaz olan hastalar değerlendirilmiş, hastalarda akciğer metastazı %49, kemik metastazı %25, hem kemik hem akciğer metastazı %15 ve santral sinir sistemi ve diğer yumuşak doku metastazı ise %10 olarak saptanmıştır. Uzak metastaz varlığında prognozu belirleyen ana faktörler yaş, uzak metastaz bölgesi ve metastazların iyot tutma yüzdesi olarak değerlendirilmiştir (67-70). Uzak metastaz saptanan bazı genç hastalarda sağ kalımın uzun olabilmesine rağmen bu hastaların %50'ye yakını tümör histolojisinden bağımsız olarak beş yıl içerisinde

öldüğü görülmüştür (66). Yapılan bir çalışma, izole akciğer metastazı varlığında hastaların %50'sinden fazlasının 10. yılda hastaliksız olduğunu, ancak kemik metastazı olan hastaların sağkalımının bu kadar yüksek olmadığı izlenmiştir (71). Uzak metastaz olanlar arasında direkt grafide görünmeyen ve radyoaktif iyot taramasında saptanan diffüz akciğer metastazı olan genç hastalarda en yüksek oranda sağkalım görülmüştür (70, 71). Bununla beraber iyot tutmayan geniş pulmoner metastazı olan hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir (67, 68). Beyin metastazı olan olgularda median survival yaklaşık bir yıl olarak saptanmıştır (72). Yapılan bir kohortta florodeoksiglukoz (FDG) PET-CT pozitifliğinin uzak metastazda mortalitenin en önemli prediktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum bu tip hastalarda radyoaktif iyot tutulumunun düşük olmasına rağmen yüksek FDG tutulumuna bağlı olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (73).

AJCC/TNM evrelemesinde uzak metastaz olan hastalar T4 evresi olarak değerlendirilmektedir. ATA kılavuzunda ise uzak metastaz varlığı yüksek riski göstermektedir (7).

2.7. Evreleme ve Prognostik Skorlama

Postoperatif evreleme diğer kanser türlerinde olduğu gibi prognostik sınıflandırma, tedavi stratejileri, hastalık takibi, hastalık risk tanımını değerlendirmek için kullanılmaktadır. DTK'da prognozu öngörebilmek için birçok skorlama sistemi oluşturulmuştur. Her bir skorlama sisteminde, hastalık ilişkili mortaliteyi öngörebilmek için hastaları genellikle tanı yaşı, primer tümör boyutu, tümör histolojisi, ekstratiroidal uzanım, metastaz gibi parametreler değerlendirilerek puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu stratejiler arasında EORTC, AJCC/TNM sınıflandırması, AMES (Age, Metastasis, Extent, and Size), AGES (Age, Tumor Grade, Extent, and Size) ve MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion and Size) skorlamaları en çok kullanılan sistemlerdir (74).

MACIS skorlama sistemi 1993 yılında Mayo Clinic'te oluşturulmuştur. MACIS skorlama sisteminde DTK hastalarında metastaz varlığı, tanı yaşı, tümör boyutu, cerrahi

rezeksiyon tamlığı ve ekstratiroidal invazyon varlığı değerlendirmektedir. MACIS prognoz tayininde cerrahi rezeksiyon tamlığının etkisini göz önünde bulunduran tek skorlama sistemidir. MACIS skorlama sisteminde hastalar grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 olarak dört grupta sınıflandırılmakta, bu gruplar sağkalım oranlarını temsil etmektedir. Yapılan bir çalışmada gruplara göre sağkalım oranları sırasıyla %99, %89, %56 ve %24 olarak belirtilmiştir (74). MACIS skorlama sistemi Tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Şu anda kullanılan skorlama sistemleri, tiroid kanserine ilişkili ölüm nedenlerinden küçük bir oranını açıklayabilmektedir. Kullanılan skorlama sistemlerine spesifik histoloji (iyi/kötü diferansiye PTK), moleküler profil, uzak metastaz olan hastalarda metastaz boyutu ve yeri, metastazların fonksiyonel statüsü RAİ veya FDG-PET tutulumu), ilk tedavi cevabı gibi parametreler eklenerek daha spesifik skorlar oluşturulabilir (7).

Skorlama sistemlerinin istatistiksel gücünü açıklayan ilgilenilen sonucun ne kadar iyi tahmin edebileceğinin istatistiksel ölçüsü olan “açıklanan varyans oran”ları (PVE) incelenmiş ve AJCC/TNM sınıflaması ve MACIS skorlama sisteminin, en yüksek PVE değerine sahip olduğu gösterilmiştir (75, 76).

Tablo 2.2. MACIS Skorlama Sistemi

MACIS risk sınıflandırması		
Değişkenler		Skor
Yaş	<39	3.1
	>40	0.08 X yaş
Tümör boyutu (cm)		0.3 X en geniş çap
İnvazyon (ekstratiroidal yayılım)		1
Cerrahi Rezeksiyon tamlığı		1
Uzak metastaz		3
Risk grupları	Total skor	KSS ¹ (10 yıl) %
I	0-5.99	99
II	6-6.99	89
III	7-7.99	56
IV	>/= 8	24

MACIS: Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion and Size), KSS¹: Kanser spesifik sağkalım

2.7.1. AJCC/TNM Evreleme Sistemi

Tiroid kanseri için AJCC tarafından ilk evreleme 1977 yılında çıkarılmıştır. 2017 yılında *AJCC/TNM 8th edition* yayımlanmıştır. AJCC/TNM sisteminde, tiroid kanserinde tümör boyutu, invazyon varlığı, lenf nodu metastazı varlığı ve lenf nodu metastaz bölgesi ve uzak metastaz varlığı değerlendirilmektedir. TNM sınıflandırma sisteminin ayrıntılı değerlendirme kriterleri, Tablo 2.3'te özetlenmiştir (77-79).

AJCC7 ve AJCC8 Arasındaki Farklılıklar

AJCC7 ve AJCC8 arasındaki en büyük farklılık olarak yaş olarak dikkat çekmektedir. AJCC 7'de prognostik faktör olarak yaş 45 iken AJCC8'de 55 olarak baz alınmıştır. AJCC8'de "N1b" ve "T3" tanımları güncellenmiştir. AJCC7'de superior mediastinal lenf nodu (seviye VII) metastazı varlığı, "N1b" sınıfı kabul edilirken, AJCC8 ile "N1a" sınıfına dahil edilmiştir. Mikroskopik ekstratiroidal uzanımı olan tümörler ise AJCC7'de tümör boyutu ne olursa olsun "T3b" olarak kabul edilirken; AJCC8'de mikroskopik ekstratiroidal uzanım varlığı gözardı edilerek primer tümör sınıfı (T) değerlendirilmesi tümör boyutu kriteri ile sınırlandırılmıştır. Makroskopik ekstratiroidal yayılım varlığında makroskopik kas invazyon varlığı T3b, larenks, trakea, subkutan doku, mediasten yayılımı ise T4 olarak değerlendirilmiştir.

Diferansiye tiroid kanserlerinde ekstratiroidal uzanımlar, cerrahi sırasında gözle veya patoloji incelemesi sırasında mikroskop ile değerlendirilebilmelerine göre makroskopik veya mikroskopik olarak sınıflandırılmaktadır. Fakat iskelet kas invazyonuna ulaşmayan ekstratiroidal uzanım değerlendirmesinin, patologlar arasındaki yorum farkı nedeniyle değişiklik göstermesi (80, 81), yapılan çalışmalarda minimal ekstratiroidal yayılımın rekürrens ve hastalık spesifik mortalite üzerinde anlamlı etkisinin görülmemesi nedenleri ile (82-84); AJCC8'de mikroskopik ekstratiroidal uzanımı tümör evrelemesine dahil edilmemiştir.

Özetle AJCC8 sınıflandırmasının evrelemesini değerlendirecek;

- <55 yaş metastatik olmayan hastalar evre I, uzak metastaz olan hastalar evre II olarak sınıflandırılmaktadır.
- ≥55 yaş uzak metastaz olan hastalar evre IVb olarak sınıflandırılmıştır.
- ≥55 yaş uzak metastaz olmayan hastalardan intratiroidal 4 cm (T1-T2) lenf nodu metastazı olmayan hastalar evre I, lenf nodu metastazı olanlar evre II, lenf nodu statüsünden bağımsız olarak ≥4 cm (T3) intratiroidal tümör olan hastalar evre II; makroskopik ekstratiroidal ekstansiyonu sadece strap kaslarını kapsıyorsa evre II, subkutanöz doku, özefagus, rekürren larengeal sinir, larenks, trakeayı kapsıyorsa evre III, mediasten, prevertebral fasya ve ya karotis arteri kapsıyorsa evre IVa olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2.3. AJCC8 Evreleme Sistemi

Primer tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Tümöre dair kanıt yok		
T1a	Tümör ≤ 1 cm İntratiroidal		
T1b	Tümör > 1 cm fakat en büyük çapı ≤ 2 cm İntratiroidal		
T2	Tümör > 2 cm fakat en büyük çapı ≤ 4 cm İntratiroidal		
T3a	>4 cm İntratiroidal		
T3b	Herhangi bir tümör boyutu Makroskopik ekstratiroidal kas invazyonu -Sternotiroid, -Sternohiyoid -Omohiyoid		
T4a	Herhangi bir tümör boyutu Makroskopik ekstratiroidal ekstansiyon (tiroid kapsülünü aşmış.) -subkutan yumuşak doku, -larinks, trakea, -özefagus -rekürren larengeal sinir		
T4b	Herhangi bir tümör boyutu Makroskopik ekstratiroidal ekstansiyon (tiroid kapsülünü aşmış.) -prevertebral fasya -karotis arteri -mediastinal damarlar		
Lenf Nodu (N)			
N0	Metastatik lenf nodu yok		
N1a	Seviye 6 (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/delfian lenf nodu) ve seviye 7 (<i>superior mediastinal</i>)		
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (Seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodu		
Uzak Metastaz (M)			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
AJCC8 Evreleme			
	<55 yaş		≥ 55 yaş
I	Herhangi T, Herhangi N, M0	I	T1a-T1b-T2, N0, M0
II	Herhangi T, Herhangi N, M1	II	T1-T2-T3, N1, M0 T3, N0, M0
		III	T4a, herhangi N, M0
		IVA	T4b, herhangi N, M0
		IVB	Herhangi T, Herhangi N, M1

2.7.2. ATA rekürrens risk sınıflandırması

ATA risk sınıflaması tiroidektomi ile tedavi edilen hastaların rekürrens veya persistan hastalık riskini değerlendirmek için 2009 yılında önerilmiştir. ATA 2009, AJCC/TNM sınıflandırması DTK'de rekürrens riskini tam öngöremediği için yeni bir risk

sınıflaması oluşturmuştur (85-87). Bu risk sınıflamasında tiroid kanserinde görülen temel klinik ve patolojik özelliklere göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak üç grup olarak sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubuna, metastazı olmayan, ekstratiroidal uzanım veya vasküler invazyon gözlenmeyen intratiroidal tümörler dahil edilmiştir. Orta risk grubu servikal lenf nodu metastazı olan, mikroskopik tümör invazyonu peritiroidal dokulara uzanan, ablasyon sonrası tiroid yatağı dışı radyoaktif iyot 131 (I-131) tutulumu gösteren, agresif histolojiye sahip veya vasküler invazyon gösteren hastalar olarak tanımlanmıştır. Yüksek risk grubu hastalar ise, makroskopik ekstratiroidal uzanım veya tam olmayan cerrahi rezeksiyona sahip olan ya da yüksek postoperatif serum Tg seviyesi olan, uzak metastaz varlığı olan hastalar olarak tanımlanmıştır (7).

Tablo 2.4. 2009 ATA Modifiye Tiroid Kanseri Yapısal Rekürrens Riski (7)

Yüksek risk	pT4a makroskopik ETE	%30-40
	pN1, >3 LNM'da ekstranodal uzanım varlığı	%40
	>1 cm tm ve TERT ± BRAF mutasyonu	>%40
	pN1, herhangi bir LNM ≥ 3 cm	%30
	Ekstratiroidal ve BRAF mutasyonu *	%10-40
Orta risk	Klinik N1	%20
	Vasküler invazyon varlığı	%15-30
	pN1, 5'ten fazla LNM mevcutsa	%20
	<4 cm, intratiroidal, BRAF mutasyonu varlığı*	%10
	pT3 minör ETE varlığında	%3-8
	2-4 cm intratiroidal tümör	%5
Düşük risk	Multifokal PTmC	%4-6
	pN1, tüm lenf nodları<0.2 cm ise	%5
	pN1, 5 veya daha az LNM varlığında	%5
	pN1, ekstranodal uzanım yoksa ve < 3 LNM	%2
	<4 cm intratiroidal, BRAF mutasyonu yok ise*	%1-2
	İntratiroidal, tek odak PTmC, BRAF mutasyonu*	%1-2
	İntratiroidal, enkapsüle FV-PTK	%1-2
	Tek odak PTmC	%1-2

LNM: lenf nodu metastazı, cm: santimetre, pN1: patolojik N1, ETE: ekstratiroidal uzanım, PTmC:papiller tiroid mikrokarsinom, FV-PTK: Papiller tiroid kanseri foliküler varyant
Tablo 2016 ATA kılavuzundan modifiye edilerek alınmıştır (7).

*BRAF ve TERT mutasyonu rutin olarak bakılması önerilmemektedir. Mutasyon durumu bilinen hastalarda klinisyenlere yardımcı olmak için risk sınıflamasına dahil edilmiştir.

2.7.3. Prognostik Özelliklerin Takip Sırasındaki Yeniden Değerlendirilmesi

Tanı anındaki nüks riski, tedavi ve hastalığın klinik seyri ile zamanla değişebileceği için risk tahminleri takip sırasında modifiye edilmelidir. Tanı anındaki risk tahminleri hastalık spesifik mortalite, rekürrens riskinin değerlendirilmesi ve risk skorlamaları hastanın tedavi yönetimini belirlemektedir. Fakat ilk risk değerlendirmesinden bağımsız bir şekilde, takip sırasında kullanılacak bir risk sınıflandırması gösterilememiştir. Örneğin; tanı anında ATA yüksek risk olarak değerlendirilen bir hasta ilk tedavi sonrası kontrollerinde hastalık ilişkili bulgu göstermemesine rağmen takipleri boyunca yüksek risk olarak kabul edilecek ve tedavi devamlılığı veya izlemi yüksek riske göre planlanacaktır. Bu nedenle, takip sırasında aktif risk sınıflandırmasına olanak veren DRS şeması oluşturulmuştur (9).

Yapılan bazı çalışmalarda, ilk risk değerlendirilmesinde orta veya yüksek rekürrens riski saptanan hastaların, ilk tedaviye mükemmel yanıt vermeleri durumunda izlemde rekürrens açısından düşük risk sergiledikleri gösterilmiştir (79, 87, 88). Hastalık sonrası ilk evreleme sistemleri (ATA risk sınıflandırması) ile DRS'nin PVE değerleri karşılaştırıldığında, DRS'de (%62-%84), ATA'ya göre (<%30) daha yüksek PVE olduğu görülmüştür (87, 88).

Hastanın takip sırasında elde edilen biyokimyasal, görüntüleme ve klinik ve sitopatolojik bulguları tedaviye bireysel yanıt ve risk değerlendirilmesi için kullanılmalıdır. DRS sistemi ilk tedaviyi yönlendirmek ve birincil teröpatik kararlar için oluşturulmamıştır. Birincil tedavi tamamlandıktan sonra adjuvan tedavi yönetimi için kullanılmaktadır. İlk olarak Tuttle ve arkadaşları tarafından oluşturulan (87) ve Vaisman ve arkadaşlarının (89) modifiye ettiği DRS dört kategoriden oluşmaktadır.

DTK'da tedavi yanıtını inceleyen yayınlanmış çalışmaların çoğu birincil tedavisi total tiroidektomi ve RAI ablasyonu almış hastaları kapsamaktadır.

Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesi;

Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış hasta grubunda mükemmel yanıt grubu hastalarda klinik, biyokimyasal ve yapısal hastalığa dair kanıt olmaması, negatif görüntüleme olması ve ölçülen serum nonstimule Tg 0.2 nanogram/mililitre (ng/ml)'nin ve serum stimüle Tg değerinin 1 ng/ml'nin altında olması gerekmektedir.

Mükemmel yanıt ATA düşük riskli hastalarda %86-91, ATA orta riskli hastalarda %57-63, ATA yüksek riskli hastalarda ise %14-16 olarak görülmektedir (79, 87, 88). Total tiroidektomi ve RAİ ablasyon tedavisinden altı ile 18 ay sonra mükemmel yanıt geliştiren hastalarda rekürrens riskinin 5-10 yıllık takipler boyunca %1 ile %4 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Mükemmel yanıt olan hastalarda hastalık spesifik ölüm oranı <%1 olarak değerlendirilmektedir.

Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış hastalarda indetermine yanıt; benign veya malign olarak net sınıflandırılmayan nonspesifik biyokimyasal veya yapısal bulgular olarak tanımlanabilir. Yapısal hastalık kanıtı yokluğunda stabil veya düşüş eğilimi gösteren anti-Tg seviyeleri de bu gruba dahil edilmiştir. Örneğin subsantimetre boyutlu avasküler tiroid nodülleri, biyopsi yapılmamış atipik servikal lenf nodları, kontrol görüntülemelerde spesifik olmayan bulguları içermektedir. Çok düşük düzeyde saptanabilir Tg değerlerinin kalıcı hastalığı mı yoksa ilk tedaviden sonra kalan normal tiroid hücrelerini mi temsil ettiğinden emin olmak genellikle zordur. İlk risk sınıflaması düşük risk olan hastalarda %12-29, orta risk olan hastalarda %8-23, yüksek risk olan hastalarda %0-4 oranında indetermine yanıt gelişmektedir (87). İndetermine yanıtı olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde takip sırasında yapısal hastalık gelişmektedir. Diğer hastalarda bulgular stabil kaldığı veya hastalarda mükemmel yanıt geliştiği gözlenmektedir. İndetermine yanıt olan hastalarda hastalık spesifik mortalite <%1 olarak görülmüştür (7).

Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış hasta grubunda biyokimyasal tam olmayan yanıt diyebilmek için lokalize edilemeyen hastalık varlığında artan serum anti-Tg değerleri; negatif görüntüleme ve ölçülen serum nonstimule Tg 1 ng/mL veya daha fazla, serum stimule Tg ise 10 ng/mL veya daha fazla olması gerekmektedir. Biyokimyasal tam olmayan yanıtta %30 hastada spontan olarak, %20 hastada ise tedavi sonrası mükemmel yanıtta görülmektedir. %20 hastada ise yapısal hastalık gelişmektedir (87). Biyokimyasal tam olmayan yanıtta hastalık spesifik mortalite <%1 olarak görülmektedir.

Nonstimüle Tg değerindeki artışın ≥ 0.3 ng/ml/yıl olan (90) veya Tg katlanma zamanına (<1 yıl, 1-3 yıl, >3 yıl) <1 yıl olan (91) hastalarda yapısal rejyonel veya uzak metastaz taraması yapılmalıdır.

Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış hastalarda yapısal tam olmayan yanıt, persistan hastalık veya yeni tanı alan bölgesel veya uzak metastaz varlığının tespit edilmesi, Tg ve anti-Tg değerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık olarak değerlendirilir. Yapısal tam olmayan yanıt görülen hastaların %50-85'inde ek tedaviye rağmen persistan hastalık devam etmektedir. Hastalık spesifik mortalite oranları %11 olarak değerlendirilmiştir. Ölüm gözlenen hastaların %50'sinde uzak metastaz mevcuttur (7).

Tedavi yanıt değerlendirme sisteminde en dramatik olarak ATA orta risk sınıfı etkilenmiştir. ATA orta risk sınıfının yaklaşık üçte ikilik bir bölümünün rekürrens riski, mükemmel yanıt yakaladığı için %36-43'ten %1-2'ye inmiştir. ATA düşük risk hastalarının ise rekürrens riskinin %1-3 olması nedeni ile, DRS'ye göre mükemmel yanıt vermesi düşük risk grubunun risk oranında değişikliğe neden olmamaktadır (7).

Pekçok çalışmada, yüksek risk sınıfındaki hastaların tedavi yanıtının takiplerde mükemmel yanıt olduğu ve rekürrens oranının %1-2 aralığına indiği gösterilmiştir (87, 88). Rekürrens risklerinde azalma olmasına rağmen ATA kılavuzunda mükemmel yanıt gösteren yüksek riskli hasta grubunda, mükemmel yanıt gösteren ilk risk skorlaması düşük

ve orta riskli hasta gruplarına kıyasla daha sıkı bir takip önerilmektedir (7). Orta ve yüksek riskli hastaları mükemmel yanıt olarak değerlendirmeden önce radyolojik görüntüleme ve Tg değerleri ile yapısal hastalık ekarte edilmelidir (92).

Bu tedavi yanıt sınıflandırma sistemi, başlangıçta ilk iki yıllık değerlendirilme için oluşturulmuş olsa da, takipte klinik durumu değerlendirmek için kullanılabilir (7). Bu risk sınıflandırmasındaki eksik noktalar; total tiroidektomiden dışında cerrahi yapılan veya RAI ablasyon tedavisi almayan hasta grubu gibi spesifik alt gruplarda henüz yeterli bilgi elde edilememiş olması, risk sınıflandırmasının serum Tg seviyesini (ölçülemeyen Tg) veya diğer görüntüleme yöntemlerini kapsamlı olarak içermemesi olarak değerlendirilebilir.

Bu risk sınıflandırma sistemi ilk basamak tedaviye karar vermede rehberlik edecek şekilde dizayn edilmemiştir. Hastaların tanı anı riskleri hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre belirlenmektedir. Bununla birlikte tiroid cerrahisinin genişliği, servikal lenf nodu diseksiyonu yapılıp yapılmadığı, RAI gereksinimi ve dozu, tiroid stimulan hormon (TSH) nun supresyon derecesi, sistemik tedavi alıp almadığı gibi parametreler de ilk tedavi öncesi risk sınıflaması ve takip sınıflamasında değerlendirilmesi uygun olacaktır. DRS sınıflandırmasının ilk basamak tedavi yönetimi kararındaki etkisinin değerlendirilebilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

2.8. Tedavi

PTK'lı hastaların başlıca tedavi hedefleri doğru risk sınıflandırması yapmak, sağkalımı iyileştirmek, persistan veya rekürren hastalık gelişme riskini azaltmaktır. Doğru evrelendirme ve risk sınıflandırması yaparak, gereğinden fazla tedavi uygulanmasını önlemek, tedavi ilişkili morbiditeyi en aza indirmek tedavi hedefleri arasındadır. PTK başlangıç tedavisinin ana hedefleri;

- Tedavinin primer yaklaşımı cerrahi tedavidir. Kapsül invazyonu veya klinik N1 hastalıkta lenf nodu diseksiyonu olarak cerrahi genişletilmelidir.

- Rekürrens ve metastatik hastalık riski en aza indirilmelidir. Prognozu belirleyen ana tedavi cerrahi tedavidir. RAİ tedavisi ve TSH baskılaması prognoz açısından diğer önemli basamaklardır.
- Uygun hastalarda RAİ tedavisi adjuvan olarak veya metastatik/rekürren hastalıkta cerrahi tedavi sonrası uygulanmalıdır.
- Hastalığın başlangıç tedavisi ve takibi açısından doğru evreleme ve postoperatif doğru risk sınıflandırması yapmak DTK tedavisinde en önemli basamaklardandır.
- Hastalık nüksü açısından düzenli aralıklarla takip yapmak gerekmektedir.
- Tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek önemlidir. Ameliyatın kapsamı ve cerrahın deneyimi tedaviye bağlı morbidite yönetiminde önem kazanmaktadır.

Hastalığın prognozu ise, cerrahi tedavi, TSH'nun baskılanması ve ablasyon tedavisi ile büyük oranda mükemmel yanıtı ulaşmaktadır.

2.8.1. Perioperatif Değerlendirme

Boyun ultrasonografisi

Malign veya şüpheli malign tanı alan DTK hastalarında evreleme, servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi açısından boyun ultrasografisi operasyon öncesi mutlaka değerlendirilmelidir. Boyun servikal lenf nodu değerlendirilmesi bölüm 2.6.3. te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

ATA kılavuzunda malignite şüphesi olan ve ultrasonografide çapı 8-10 mm'den büyük olan lenf nodlarında ultrasonografi eşliğinde İİAB yapılması önerilmektedir (7). Seçilmiş malign lenf nodu şüpheli hastalarda servikal lenf nodu İİAB yapılarak Tg yıkama ile değerlendirilmelidir (7). Tg yıkamada 1 ng/ml ve üzeri Tg değerlerinde N1 hastalık riski artmaktadır (93). Bu Tg değerleri anti-Tg pozitifliğinde de geçerli olduğu yapılan

çalışmalarla desteklenmiştir (94). Tg yıkama özellikle kistik lenf nodu, lenf nodu sitolojik değerlendirilmesinin yetersiz olduğu, sitolojik veya sonografik olarak farklı değerlendirmelerin olduğu durumlarda tanı için yardımcı olmaktadır (95). Yapılan çalışmalarda özellikle tiroid bezi mevcudiyetinde santral kompartmandaki lenf nodlarının Tg yıkamada yanlış pozitif sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (96). Bugüne kadar Tg yıkama prosedür ve değerlerinde standardizasyonu bulunmamaktadır. Pak ve arkadaşlarının yayımladığı derlemede Tg yıkamada 32 ng/ml'den yüksek değerlerin anlamlı kabul edilmesi önerilmiştir (97). Bir diğer çalışmada ise Tg yıkama değerlendirmesinin serum Tg ve TSH ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (98).

Boyun BT/MRG/PET-CT görüntüleme

ATA kılavuzunda, perioperatif olarak yapılan boyun USG'de klinik olarak şüpheli lenf nodu veya klinik olarak şüpheli yaygın hastalık varlığında kontrastlı boyun BT, boyun MRG görüntüleme önerilmektedir (7).

Lateral ve santral lenf nodları USG ile taranabilmekte iken mediastinal, infraklavikular, retrofarengeal ve parafarengeal lenf nodları için USG değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastalar perioperatif olarak BT ve USG ile değerlendirilmiş, USG'nin ekstratiroidal yayılımı ve multipl hastalığı tahmin etme olasılığının daha yüksek olduğu, evrelemenin USG ile daha doğru yapıldığı ve özellikle lateral kompartmandaki metastazlarda USG'nin daha sensitif olduğu gösterilmiştir (99).

Lokal invaziv tümörler disfaji, respiratuar semptomlar, hemoptizi, boyun farklı anatomik yapılara invazyon, ses kısıklığı gibi semptomlara neden olabilmektedirler. Primer tümörün ekstratiroidal, posterior kapsüler yayılım gibi sonografik özellikleri de bazı durumlarda aksiyel görüntüleme de dahil ek görüntülemeleri gerektirmektedir. Toraks BT hastalığın mediastinal ve kaudal yayılımını göstermede yardımcıdır. Operasyon öncesi sternotomi, larengeal ve trakeal rezeksiyon ihtiyacı gibi prosedürler BT ile daha iyi belirlenebilmektedir. Boyun BT ise lokal invazif tümörlerde larenks, özefagus veya trakea tutulumu; ektranodal lenf nodu tutulumunu belirlemede faydalıdır.

PET-CT ve MRG görüntülemelerin sensitivitesinin düşük olduğu gözlenmiştir (%30-40) (100). PET-CT bazı seçilmiş hastalarda boyun, mediastinal tutulum ve uzak metastaz değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Ancak rutin PET-CT kullanımı önerilmemektedir (7).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Tümörün 4 cm'den büyük olması, klinik aşikar makroskopik ekstratiroidal uzanım (klinik T4) veya klinik aşikar lenf nodu metastazı (klinik N1) ya da uzak bölge metastazı varlığında standart tedavi prosedürü olarak, primer tümörün hepsinin cerrahi olarak çıkarıldığı totale yakın veya total tiroidektomi operasyonu uygulanması ATA kılavuzunda önerilmektedir (7). PTK'da metastatik hastalık varlığı primer tümörün cerrahi olarak çıkarılması için engel olmamaktadır.

Tümör boyutu 1-4 cm arasındaysa ve klinik olarak aşikar lenf nodu metastazı bulunmuyorsa (cN0) ve ekstratiroidal uzanım yoksa tek taraflı lobektomi ya da iki taraflı totale yakın veya total tiroidektomi uygulanabilmektedir. Lobektomi cerrahisi, düşük risk PTK için bir seçenek olsa da sonrasında ablasyon tedavi olanağı olması, takip kolaylığı veya sadece hasta tercihi ile, bazı klinisyenlerin tercihi total tiroidektomi olmaktadır.

Ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazı olmayan, 1 cm'nin altındaki tümörlerde, eğer kontralateral lobu çıkarmak için endikasyon yok ise lobektomi yapılmalıdır. Tek odaklı, intratiroidal, küçük boyutlu PTK'da ailesel tiroid kanseri ve boyuna radyasyon öyküsü, servikal lenf nodu tutulumu yoksa lobektomi tercih edilebilir (7).

Her ne kadar önceki çalışmalarda total tiroidektominin RAI ablasyon ve takip kolaylığı açısından daha güvenilir sonuçlar verdiği, prognozun daha iyi izlendiği sonuçları olsa da (101), yapılan güncel çalışmalarda, eğer hasta seçimi uygun yapılırsa, uzun dönemde unilateral ve bilateral tiroid cerrahisinin klinik sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir (102). Lobektomi veya total tiroidektomi yapılan hastalar arasında genel

sağkalım arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır; ancak PTK'nın multipl olması nedeni ile lokorejyonel nüks lobektomi yapılan hastalarda daha fazla izlenmektedir. (7).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda, hastaların cerrahi tedavi seçiminde AMES risk skorlaması sisteminin de kullanılması önerilmektedir. NCCN kılavuzunda yüksek volümlü N1, PTK tanılı hastalarda total tiroidektomi cerrahisini uygulanmasını; prognostik skorlama sistemine göre düşük mortaliteye sahip (örneğin; düşük risk AMES skoru), cerrahi sonrası yüksek komplikasyon öngörülen hastalarda cerrahi seçenek olarak lobektomi seçimi önerilmektedir. PTK tanılı, düşük volüm olan N1a (<5 adet ve <5 mm lenf nodu) hastalarda total lobektomi seçeneği uygulanabilir. Vasküler invazyon olmayan, radyasyon maruziyeti olmayan, başka risk faktörü saptanmayan; 1 cm'den küçük tek odaklı papiller mikrokarsinomlarda veya NIFPT patolojisi olan tümörlerde lobektomi seçeneği uygundur (103).

Bazı hastalar cerrahi sırasında PTK tanısı almaktadır. Fakat, bu hastalarda tanının cerrahi öncesinde konulma durumunda bilateral tiroidektomi gerektireceği düşünüüyorsa, tamamlayıcı tiroidektomi uygulanması gerekmektedir. Seçilmiş hastalar dışında, tamamlayıcı tiroidektominin yerine kalan tiroid dokusunun RAI ablasyonu ile yok edilmesi, zayıf kanıt düzeyinde olmak üzere önerilmemektedir.

Lobektomi sonrası takiplerde rekürres veya lenf nodu metastazı olan hastalarda veya uzun dönem takibinin I-131 ile yapılması planlanan hastalarda da tamamlayıcı tiroidektomi seçeneği uygulanmalıdır.

Klinik olarak santral lenf nodu metastazı bulunan hastalarda, santral kompartman diseksiyonu uygulanmalıdır. Santral lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, klinik olarak lateral lenf nodu metastazı mevcutsa (cN1b), primer tümörün T evresi T3 veya T4 ise veya ileri tedavi basamaklarını etkileyecekse tek taraflı veya çift taraflı profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu düşünülmelidir. T1 veya T2, cN0 ve noninvazif tümör varlığında ise profilaktik santral boyun diseksiyonu gereksinimi tartışmalıdır. Profilaktik level VI santral lenf nodu diseksiyonu rekürrens daha az sıklıkta görülmekte, hastaliksız sağkalım süresi daha uzun olmakta; sağkalımı etkilememektedir. Hipokalsemi

gibi cerrahi komplikasyonlar lenf nodu diseksiyonunda daha sık görülmektedir. Eğer cerrahi öncesinde İİAB ile, lateral kompartmanda lenf nodu metastazı saptanmış ise lateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır (7).

2.8.3. Radyoaktif İyot ile Tanı ve Tedavi

RAİ tedavi kararı verilirken her hasta özelinde ayrı olarak değerlendirilmelidir. RAİ tedavisi başlıca üç genel endikasyon ile kullanılmaktadır. Şüpheli mikrometastaz yönetimi için adjuvan tedavi seçeneği olarak, persistan hastalık olduğu bilinen hastalarda tedavi seçeneği olarak, evrelendirmeyi veya takipte total vücut tarama ve serum Tg ölçümleri ile rekürren hastalığın saptanmasını kolaylaştırmak amacıyla rezidü tiroid dokusu ablasyonunda kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda, şüphelenilen fakat kanıtlanamayan rezidü hastalık durumunda ise hastaliksız sağkalımı geliştirmek için kullanılmaktadır. Geniş ekstratiroidal yayılım, dört cm'den büyük, altı veya daha fazla metastatik lenf nodu bulunan, postoperatif nonstimüle Tg değeri 10 ng/ml'den büyük yüksek riskli total tiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif RAİ tedavisi önerilmektedir. Persistan hastalık açısından yüksek riskli hastalarda ise, yapısal hastalığı tedavi edip hastaliksız sağkalımı arttırdığı için ilk basamak tedavide RAİ yer almaktadır.

Tümör boyutu, 2-4 cm olan, vasküler ve lenfatik invazyon olması, servikal lenf nodu metastazı olan, nonstimüle Tg değeri <10 ng/ml veya mikroskopik cerrahi sınır pozitif olan, anti-Tg pozitif hastalarda hasta bazında değerlendirilerek RAİ tedavisine karar verilmelidir.

Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan, tek odak veya multifokal papiller mikrokarsinom (<1 cm), anti-Tg negatif, postoperatif nonstimüle Tg 1 ng/ml'den küçük olan hastalarda rutin RAİ tedavisi önerilmemektedir.

ATA kılavuzunda, düşük ve orta riskli hasta grubunda ablasyon tedavisinin endikasyonunu daraltılmıştır. Düşük riskli hasta grubunda RAİ adjuvan tedavisinin, sağkalım ve rekürrens üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (104, 105). Bu nedenle, total tiroidektomi uygulanan multifokal papiller mikrokarsinomlu hastalar ve

düşük riskli hasta grubunda rezidü ablasyonu, zayıf kanıt ve öneri düzeyinde önerilmemektedir. Fakat rekürrens riski varlığı, hasta tercihi ve hasta izleminin kolaylığı göz önüne alındığında, hasta için özel olarak tekrar değerlendirilebilmektedir. Lobektomi uygulanan veya rekürrens riski olmayan, tek odak papiller mikrokarsinom rutin tedavi şemasında RAİ tedavisi önerilmemektedir. Orta riskli hasta grubunda ise agresif histoloji, artmış metastatik lenf nodu yükü, santral kompartman dışı lenf nodu metastazı varlığı ve ileri hasta yaşı durumunda RAİ ablasyonunun sağkalıma olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. ATA kılavuzunda orta risk hasta grubunda RAİ tedavisi zayıf kanıt ve öneri düzeyinde önerilmektedir (7). Yüksek riskli hastalarda ise, RAİ tedavisinin sağkalıma ve mortaliteye olan olumlu etkisi kanıtlanmış olup (106), ATA kılavuzu yüksek riskli hastalarda RAİ tedavisini kuvvetle önermektedir (7).

Düşük risk tiroid kanserinde, total tiroidektomiye takiben yüksek kanıt ve öneri düzeyi ile uygulanan rutin ablasyon dozu 30 miliküri (mCi) olarak uygulanmaktadır. Az sayıda ve volümde santral lenf nodu metastazı olan ve rezidüel hastalığı olmayan orta risk tiroid kanserinde de yüksek kanıt ve kuvvetli öneri düzeyi ile önerilen RAİ dozu 30 mCi'dir. Total veya totale yakın tiroidektomiden daha sınırlı cerrahi geçirmiş hastalarda düşük öneri ve kanıt düzeyi ile, eğer rezidü kaldığı düşünülüyorsa yardımcı tedavi olarak daha yüksek doz uygulanabilmektedir. Mikroskobik rezidüel hastalıktan şüphelenildiğinde, eğer uzak metastaz saptanmadıysa ablasyon dozu 150 mCi'ye kadar arttırılabilir. T3N1 hastalıkta 150 mCi üzeri RAI dozlarının yapısal hastalık ve rekürrens oranını azaltıp azaltmayacağı tartışmalıdır (7). Lenf nodu metastazında 100-175 mCi, uzak metastaz varlığında 100-200 mCi dozlarında RAİ tedavisi verilmesi önerilmektedir. Stimule serum Tg değerinin saptanamaması ve anti-Tg antikor yokluğu başarılı ablasyon olarak değerlendirilmektedir. Anti-Tg antikorunu mevcutsa, iyot taramasında tutulumun olmaması başarılı ablasyon olarak değerlendirilebilir (7).

Tedavi Sonrası I-131 Görüntülemesi

Herhangi bir yapısal hastalığın olup olmadığını belgelemek ve hastalık evresini değerlendirmek üzere RAİ ablasyonu sonrası tüm vücut iyot tarama (TVIT) önerilmektedir (7).

İlk RAİ tedavisi günü serum Tg ölçümü ile rezidü tümör veya doku ile ilgili erken bilgi sahibi olmaktayız. RAİ tedavisi sonrası düşük veya ölçülemeyen serum Tg iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Yüksek Tg seviyelerinin ise prognoz ile ilişkisi belirsizdir. RAİ tedavisi sonrası yüksek serum Tg seviyesi persistan hastalığa veya tiroid rezidüsüne işaret edebilir (107).

2.9. Postoperatif İzlem

Diferansiye tiroid kanserinde erken dönemde izlem stratejileri gelişmek için persistan ve rekürren hastalık riskini hesaplamak en önemli basamaktır (7). ATA kılavuzu son yıllarda, persistan ve rekürren hastalık gelişim riskini hesaplamak için her hastada DRS ile tedaviye yanıtının belirlenmesini önermektedir (7).

Önceki çalışmalarda ilk tedaviyi takiben beş ile 35 yıla kadar rekürren hastalığın görülebildiği bildirilmiştir (36). Bu yüzden DTK tanılı hastalara uzun dönem takibin yapılması önerilmiştir. Fakat tedaviye mükemmel yanıt ve indetermine yanıt gösteren hastaların uzun dönem takibi net olarak belirlenememiştir (108). ATA kılavuzunda mükemmel yanıt gösteren hastalarda periyodik olarak klinik muayene ve boyun USG ile değerlendirilmesi, nonstimule Tg'nün 12-24 ayda bir bakılması önerilmiş ancak bu öneri düşük düzey kanıt nedeniyle zayıf öneri olarak sınıflandırılmıştır (7). İndetermine yanıt gösteren hastalarda ise nüks oranı %15-20 olarak değerlendirilmektedir. ATA kılavuzunda indetermine yanıt grubu hastaların izleminin klinik muayene, periyodik ultrasonografi ve serum Tg ölçümü ile yapılması önerilmiştir (7).

2.9.1. TSH Baskılanması

DTK hücreleri hücre membranı üzerinde TSH reseptörü taşımaktadır ve TSH uyarısına tiroid spesifik proteinleri ekspresyonunu ve hücre büyümesini arttırarak cevap verir (109). Bu nedenle TSH düzeyi, levotiroksin sodyum (LT4) tedavisi ile, herhangi bir kanseröz tiroid hücrenin büyümesini stimule edemeyecek seviyeye kadar baskılanmakta ve nüks riski azaltılmaktadır (110). DTK rekürrensi ilk tedaviden yıllar sonra bile gerçekleşebildiğinden, LT4 tedavisi total tiroidektomiden hemen sonra başlanmalı ve ömür boyu LT4 tedavisine devam edilmelidir. LT4 tedavisinin atrial fibrilasyon, osteoporoz gibi yan etkileri bulunmaktadır. Tedavide bu yan etkiler göz önüne alındığında yarar sağlayabileceği minimum dozda risk gruplarına göre titre edilmesi önerilmektedir (111, 112).

ATA kılavuzunda, yüksek riskli hasta grubunda TSH'nın izlem dönemi boyunca <0,1 miliünite/litre (mU/L) olarak baskılanmasını yüksek kanıt ve öneri düzeyi ile önerilmektedir. Orta risk grubu için ulaşılması gereken TSH aralığı ise, zayıf kanıt ve öneri düzeyi ile 0,1-0,5 mU/L olarak belirlenmiştir. Düşük risk hasta grubu için sağlanması gereken TSH seviyesi için Tg seviyesi gibi ek faktörlerin de değerlendirilmesi önerilmiştir. Serum Tg seviyesi ölçülemeyen düşük risk hasta grubu için sağlanması gereken TSH seviyesi ablasyon öyküsüne bakılmaksızın 0,5-2 mU/L olarak önerilmektedir. Serum Tg değeri düşük olan düşük riskli hastalarda önerilen aralık 0,1-0,5 mU/L olarak belirlenmiştir. Lobektomi geçiren düşük riskli hastalar için serum TSH aralığı 0,5-2 mU/L olarak önerilirken; tiroid hormon replasman tedavisinin TSH değerinin hedef aralıkta olması durumunda kullanılmayabileceği belirtilmiştir. ATA kılavuzunda, düşük risk grubu için yapılan önerilerin zayıf kanıt ve öneri düzeyine sahip olduğunu belirtmiş ve her risk grubunun rekürrens açısından ömür boyu izlemine önermiştir (7).

2.9.2. İzlemede Boyun Ultrasonografisinin Yeri

DTK izleminde yapılan periyodik boyun ultrason görüntülemesinde, tiroid yatağı ve tüm lenf nodu kompartmanları değerlendirilmelidir. Boyun ultrasonografisi, DTK

hastalarında servikal metastazları saptamada oldukça duyarlıdır (113), ancak tiroid yatağı nükslerini benign nodüllerden ayırt edememektedir. Düşük-orta riski olan Tg değeri düşük olan hastalarda rekürrens oranı %2'den düşüktür. Eğer hastalarda cerrahi sonrası USG'de şüpheli bulgu saptandıysa ve Tg yüksekliği gibi nüksü düşündürecek başka bulgu yoksa ultrasonografi ile şüpheli lezyon takibi yapılabilir. Ultrasonografi bulguları ve patoloji raporlarının korelasyonunu inceleyen bir çalışmada, tiroid kanseri öyküsü varlığında saptanan lenf nodunun en kısa çapı 7 mm'den büyük ise ve kistik yapı veya hiperekoik punktasyon sergiliyor ise, malign olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Aynı çalışmada, eğer lenf nodunda hiperekoik hilus var ise veya santral vaskülarizasyon mevcut ise maligniteden uzaklaşılması gerektiği bildirilmiştir (114). Tek başına yuvarlak şekilli lenf nodu olması, hipo/hiperekoik lenf nodu olması malign/benign ayrımı yaptırmamaktadır. Rekürrens lokalizasyonu, genellikle ilk tanı anında metastaz saptanan lenf nodu kompartmanı ile bağıntılı olduğu saptanmıştır. Çoğu nüks daha önceden metastatik lenf nodu bulunan kompartmanda ortaya çıkmaktadır. Lenf nodu metastazları mikroskobik lenf nodu tutulumundan çok makroskopik lenf nodu metastaz sayısı, lenf nodunda makroskopik odak varlığı ve ekstrakapsüler uzanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63, 115). Boyun USG 2-3 mm boyutundaki lenf nodlarını yakalayabilmektedir, ancak kısa çapı 8-10 mm'ye ulaşmadan erken yakalanan lenf nodunun klinik açıdan yararı henüz gösterilememiştir (7).

ATA kılavuzunda cerrahi sonrasında tiroid yatağını ve servikal lenf nodlarını değerlendirmek amacıyla ilk 6-12. ayda boyun ultrasonografisi uygulanması önerilmektedir. Boyun ultrasonografi takip sıklığı ise, hastanın rekürren hastalık rekürren hastalık riski ve serum Tg seviyesi göz önüne alınarak hasta özelinde belirlenmelidir. En küçük çapı 8 ila 10 mm arasında olan şüpheli bir lenf nodu saptanması durumunda ise eğer pozitif bulgu tedavi yönetimini değiştirecekse, İİAB ile sitoloji örneği gönderilmeli ve lenf nodu yıkama sıvısında Tg ölçülmelidir. En küçük çapı 8-10 mm'den küçük olan şüpheli lenf nodları hayati önem arz eden yapısal dokuları riske atıyor veya izlemde büyüyorsa, biyopsi açısından değerlendirilmelisi önerilmektedir. ATA kılavuzunda kanıt düzeyi ve öneri düzeyi düşük olmak ile birlikte bu lenf nodlarının düzenli aralıklarla takip

edilebileceği önerisi yapılmıştır. Düşük riskli hasta grubunda kılavuz düşük öneri düzeyi ve düşük kanıt düzeyi ile eğer ablasyon tedavisi ile birlikte mükemmel yanıt sağlandıysa, sadece klinik izlem ve serum Tg ölçümü ile takip önermiştir. Fakat düşük riskli hasta grubu uzun dönem takibi için daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır (7).

Postoperatif hastaların takibinde boyun ultrasonografi bulgularının standardizasyonu, servikal USG görüntülemesine dayalı malignite riskinin sınıflandırılması amacıyla lenf nodlarının ve boyunda tespit edilen kitlelerin özelliklerinin tanımlanması, tiroid kanseri tanısı almış hastaların histopatolojik ve servikal USG bulgularını takiben risk sınıflamasına dayalı bir algoritma oluşturulması için 2013 yılında Avrupa Tiroid Derneği (ETA) tarafından kılavuz yayımlanmıştır (116). ETA kılavuzunda ultrasonografi bulguları değerlendirilirken lenf nodu ve tiroid yatağı özellikleri raporlanması önerilmiştir. ETA kılavuzuna göre boyun USG’de lenf nodlarında mikrokalsifikasyon, kistik alan, periferik veya diffüz vaskülarite varlığı ve hilum haricinde hiperekoik lenf nodu görüntüsü mevcut ise şüpheli lenf nodu olarak; tiroid yatağındaki mikrokalsifikasyon ve vaskülaritesi artmış lezyon varlığı şüpheli bulgu olarak değerlendirilmektedir. Lenf nodunda hilum yokluğu ve beraberinde yuvarlaklık indeksinde artış veya kısa aksında büyüme veya santral vaskülarizasyon varlığı indetermine lenf nodu olarak tanımlanmıştır. Hilum varlığında normal boyutlu ve ovoid şekilli lenf nodu varlığı, başka şüpheli bulgunun olmadığı lenf nodu görüntülemeleri normal olarak değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2000-Aralık 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde total ve totale yakın tiroidektomi operasyonu yapılan, PTK tanısı alan ve en az üç yıllık ultrasonografi takibi olan 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 514 hasta taranmış olup 20 hastada son yanıt değerlendirilememesi, 11 hastada lobektomi yapılması, altı hastada subtotal tiroidektomi yapılması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Total ve totale yakın tiroidektomi operasyonu yapılan toplam 477 hasta ile çalışma kohortu oluşturuldu.

Hastaların retrospektif olarak cinsiyet, tanı yaşı, sigara ve otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, radyasyon maruziyeti, takip süresi kaydedildi. Klinik özellikleri olarak tanı anında uzak metastaz, uzak metastaz lokalizasyonu, tanı anında lenf nodu metastaz varlığı kaydedildi. Postoperatif ultrasonografi özellikleri, serum Tg seviyesi, RAI ablasyon tedavisi ve ablatif tedavi görüntülemesi, ablasyon öncesi serum Tg seviyesi, ilk sene tedavi yanıtı kaydedildi. Takipte nüks veya dirençli hastalık gelişimi, nüks gelişme süresi, tiroid kanseri nedenli ölüm varlığı ve son kontroldeki tedavi yanıtı kaydedildi. Tümörün patolojik özellikleri olarak tümör boyutu, operasyon tipi, lenf nodu metastaz sayısı ve lokalizasyonu, tümör histolojik varyantı, multifokalite varlığı ve odak sayısı, lenfositik tiroidit, lenfovasküler ve perinöral invazyon, vasküler ve kapsüler invazyon varlığı değerlendirildi. Tümörün makroskopik-mikroskopik-AJCC8 evrelemesine göre ekstratiroidal yayılım, ektranodal invazyon varlığı, en büyük metastatik lenf nodu boyutunun çapı ve lenf nodu metastazındaki en büyük metastatik alan çapı özellikleri kaydedildi. Patoloji materyalinde cerrahi rezeksiyon skoru (R0-R1-R2 rezeksiyon) kaydedildi. Cerrahi sınırdaki tümör saptanmadı ise R0 rezeksiyon, cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör saptandığı veya tümörün cerrahi sınıra 1 mm'den yakın olduğu rezeksiyon R1 rezeksiyon; makroskopik rezidüel tümör varlığı R2 rezeksiyon olarak kabul edildi. Tümörün tiroid kapsülünü invaze etmesi, kapsüler invazyon olarak kabul edildi. Ekstratiroidal yayılım cerrahi göz ile görülebiliyorsa makroskopik ekstratiroidal yayılım, mikroskopik olarak ayırt

edilebiliyorsa mikroskopik ekstratiroidal yayılım olarak değerlendirildi. Kas invazyonu ve ötesine makroskopik ekstratiroidal uzanım varlığı AJCC8 ekstratiroidal uzanım olarak kaydedildi.

Hastaların tanı anından itibaren 6., 12., 24., 36. ve 48. ay kontrollerindeki boyun ultrasonografi ve TVIT verileri ve serum TSH, Tg ve anti-Tg seviyesi kaydedildi. Merkezimizde yapılan tüm serum Tg ölçümlerinde Siemens Immulite 2000 kiti kullanıldı.

Çalışmamızda remisyon ATA klavuzuna göre değerlendirilerek tümöre dair klinik bulgu, negatif serum Tg ve görüntüleme kanıtının olmaması olarak tanımlandı. Remisyona girmiş hastalarda hastalığın tanısız TVIT'da saptanmaması veya hastalık saptandı ise en son yapılan boyun ultrasonu ve/veya TVIT'da tekrar hastalığa rastlanmaması; anti-Tg antikoru negatif iken serum Tg seviyelerinin baskılı veya uyarılmış TSH altında ölçülememesi şartı arandı. Tanı anından itibaren remisyona girmeyen ve yapısal olarak hastalık saptanan hastalar ise persistan hastalık olarak tanımlandı. Nüks gösteren hastalar belirlenirken hastaların remisyona girdikten sonra takipte biyokimyasal ve yapısal hastalık göstermiş olmasına dair takip verileri gözden geçirildi. Nüks açısından şüphe uyandıran bulguların İİAB ve Tg yıkama sonuçları incelendi. Hastalar mükemmel, indetermine, biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt olarak gruplandırıldı. Bu alt gruplarda yukarıda sayılan demografik, klinik, patolojik özellikleri ayrı ayrı değerlendirildi.

Risk sınıflaması ve evreleme

Hastaların prognoz skorları ve rekürrens riskleri, AJCC8 evrelemesi, ATA risk sınıflandırması ile retrospektif olarak değerlendirildi. Birinci sene ve son klinik takip yanıtları ATA klavuzuna göre mükemmel yanıt, indetermine yanıt, biyokimyasal tam olmayan yanıt ve yapısal tam olmayan yanıt olarak sınıflandırıldı (7).

Boyun ultrasonografi verilerinin değerlendirilmesi

Hastalara tiroidektomi operasyonu sonrası 6., 12., 24., 36. ve 48. ay periyodik ultrasonografi görüntülemeleri ETA kılavuzu temel alınarak değerlendirildi (116). Boyun USG görüntülerinde mikrokalsifikasyon, kistik alan, periferik veya diffüz vaskülarite, hilum haricinde hiperekoik lenf nodu görüntüsü mevcut ise şüpheli lenf nodu olarak; tiroid yatağındaki mikrokalsifikasyon ve vaskülaritesi artmış lezyon varlığı şüpheli olarak değerlendirildi. Lenf nodunda hilus yokluğu ve beraberinde yuvarlaklık indeksinde artış veya kısa aksında büyüme veya santral vaskülarizasyon varlığı indetermine lenf nodu olarak değerlendirildi. Hilum varlığında lenf nodu kısa aksında büyüme, yuvarlaklık indeksinde artış gibi, benign olarak değerlendirilemeyen fakat şüpheli veya indetermine kategorisine uygun olmayan lezyonlar, nonspesifik olarak değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. ETA kılavuzuna göre atipik USG bulgularının değerlendirilmesi (116)

Normal	Hilum görünümü mevcut Ovoid görünüm ve boyutta artış yok. Şüpheli görünüm yok.
İndetermine	Hilum yok iken; • Yuvarlaklık indeksinde artma (Kısa aksta artış; level II’de ≥ 8 mm, level III-IV’te ≥ 5 mm) • Santral vaskülarizasyon
Şüpheli	Mikrokalsifikasyon Kistik görünüm Periferik veya diffüz vaskülarizasyon (hilum haricinde) Tiroid dokusuna benzer hiperekoik görünüm

Hasta kohortu ilk tedavi yanıtına göre mükemmel, indetermine, biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt olarak ayrıldı. Bu gruplarda, atipik ultrasonografi görülme sıklığı, atipik ultrasonografi bulgusunun nüksü öngörme ihtimali, bu doğrultuda yapılan ek tetkikler ve girişimler değerlendirildi. Hastada saptanan bir atipik bulgu, izlemde tekrarladıysa o atipik bulgu bir olay olarak kabul edildi. Hastaların mükemmel, indetermine, biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt alt grupları için ultrasonografi görüntülemesinin her izlem yılı için ayrı ve izlem sonunda da kümülatif verilerden sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca, minimum, maksimum, değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

USG'nin atipik bulgu değerlendirme sonuçlarına yönelik doğruluk düzeyleri sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk değerleri hesaplanarak belirlenmiştir.

P değeri 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler, Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmanın Etik Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07.06.2022 tarihli toplantısında alınan kararla GO 22/593 numaralı projenin etik açıdan uygunluğu 16969557-1133 sayılı raporla belgelendi.

4. BULGULAR

Çalışma kohortuna, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde total veya totale yakın tiroidektomi (tamamlayıcı tiroidektomi yapılan vakalar dahil olmak üzere) operasyonu geçiren PTK'lı vakalardan en az üç yıllık ultrasonografi takibi bulunan 477 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 47 (18-79) olarak bulundu. Hastaların %76.4'ünün tanı yaşı 55 yaşın altında saptandı. Çalışmada vakaların %79.9'u kadınlardan, %20.1'i erkeklerden oluşmaktaydı. Sigara kullanım öyküsüne ulaşılan vakaların %38.8'inde sigara içme öyküsü mevcuttu. Sigara kullanım miktarı ortanca değeri 10 paket yılı olarak hesaplandı. Öyküde tiroid kanseri tanısı öncesinde altı hastada lenfoma, dört hastada meme kanseri, iki hastada nazofarenks kanseri, iki hastada sarkom, bir hastada mezotelyoma, bir hastada nöroblastom nedeni ile radyasyon maruziyeti mevcuttu. Öyküde radyasyon maruziyeti %3.6 oranında saptandı. Operasyon öncesinde otoimmün tiroid hastalığı tanısı için preoperatif dönemde antikor pozitifliği olan, operasyon öncesi ultrasonografide otoimmün tiroidit bulgusu saptanan ve otoimmün tiroidit tanısı ile izlenen hastalar değerlendirildi. Otoimmün tiroidit tanısı koymak için verileri olan 413 hastanın 62'sinde (%16.2) otoimmün tiroid hastalığı saptandı. Otoimmün tiroid hastalığı saptanan hastaların %82.3'ünde Hashimoto tiroiditi, %17.7'sinde Graves Hastalığı tespit edildi. Bu sonuçlar Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, n (%)^a

Hasta sayısı	477 (100)
Tanı yaşı, yıl ^b	47 (18-79)
Yaş	
<55	365(76.4)
≥55	112(23.6)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	381 (79.9)
Erkek	96 (20.1)
Sigara kullanan hasta (n = 335)	130 (38.8)
Paket yıl ^b (n=122)	10 (1-100)
Otoimmün Tiroid Hastalığı (n = 413)	62 (15.2)
Hashimoto Tiroiditi	51 (82.3)
Graves Hastalığı	11 (17.7)
PTK öncesi radyasyon maruziyeti	17 (3.6)

^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir

Çalışmanın takip süresi ortanca 76 ay olarak hesaplandı. Preoperatif görüntüleme ve fizik muayene kaydı olan 457 hastanın, %12.3'ünde klinik N1 hastalık saptandı. Postoperatif ilk haftalarda ölçülmüş serum Tg düzeyi mevcut olan 340 hastada, ortanca serum Tg düzeyi 3.37 ng/mL (0-45090) olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %23.7'sinde tanı anında lenf nodu metastazı, %2.3'ünde ise tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Uzak metastaz saptanan 10 hastada akciğer; bir hastada ise kemik metastazı mevcuttu. Tanı anında lenf nodu metastazı saptanan 113 hastanın metastatik lenf nodu sayısı ortanca 3 (1-137) olarak saptandı. Hasta kohortunun %86.2'si RAI ablasyon tedavisi görmüştü. Beş hastada RAI nedenli olabilecek komplikasyon görüldü. Dört hastada erken menapoz saptanırken bir hastada infertilite komplikasyonu saptandı. Dokuz hastada izlem boyunca nüks görülürken, 22 hastada persistan hastalık saptandı. Nüks gelişme yılı ortanca 2 (1-3) yıl olarak bulundu.

Hasta kohortunun ilk sene tedavi yanıtları değerlendirildiğinde %66'sı mükemmel yanıt, %24.5'i indetermine yanıt, %5.7'si biyokimyasal tam olmayan yanıt ve %3.8'inin yapısal tam olmayan yanıt olduğu saptandı. Hastaların en son kontrolünde tedavi yanıtları %78.6'sı mükemmel yanıt, %16.8'i indetermine yanıt, %2.9'u biyokimyasal tam olmayan yanıt ve %1.3'ü yapısal tam olmayan yanıt olarak değerlendirildi. Sadece iki hastada tiroid kanseri nedenli ölüm görüldü. Bu iki hastanın ilk sene tedavi yanıtları yapısal tam olmayan yanıt olarak izlendi. Bu iki hastada tirozin kinaz inhibitörü kullanımı olduğu görüldü. Bu veriler Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri, n (%)^a

Toplam hasta sayısı	477 (100)
Takip süresi, ay ^b	76 (26-240)
Klinik N1 (n = 457)	56 (12.3)
Tanı anında lenf nodu metastazı	113 (23.7)
Tanı anı lenf nodu metastaz sayısı ^b (n= 113)	3 (1-137)
Tanı anında uzak metastaz	11 (2.3)
İzlem sırasınca uzak metastaz bölgeleri	
Akciğer metastazı	10 (2.1)
Kemik metastazı	1 (0.2)
İlk sene tedavi yanıtı	
Mükemmel	315 (66.0)
İndetermine	117 (24.5)
Biyokimyasal Tam Olmayan	27 (5.7)
Yapısal Tam Olmayan	18 (3.8)
Son kontroldeki tedavi yanıtı	
Mükemmel	375 (78.6)
İndetermine	80 (16.8)
Biyokimyasal tam olmayan	14 (2.9)
Yapısal tam olmayan	6 (1.3)
RAI Ablasyon Tedavisi	411 (86.2)
Post-op serum Tg pozitifliği, (n=460)	340 (73.9)
Post-op serum Tg düzeyi, (ng/ml) ^b (n=340)	3.37 (0-45.090)
RAI ablasyon öncesi serum Tg, (ng/ml) ^b	1.55 (0-708)
Başlangıç anti-Tg pozitifliği (n=422)	74 (17.1)
Nüks	9 (1.9)
Tanı anına göre nüks yılı ^b (n=9)	2 (1-3)
Dirençli hastalık	22 (4.6)
Tiroid Kanseri nedeni ölüm	2 (0.4)
Tiroid kanseri nedeni ile TKİ öyküsü	2 (0.4)
RAI komplikasyonu	5 (1.2)
Erken menopoz	4 (0.96)
İnfertilite	1 (0.24)

^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.; TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

Tümörün patolojik özellikleri değerlendirildiğinde, tümör boyutu değerlendirilen 472 hastanın tümör boyutu ortanca 1.2 cm olarak saptandı. Rezeksiyon durumları değerlendirildiğinde hastaların %75.5'i R0, %23.5'i R1 ve %1'i R2 rezeksiyon olarak görüldü. Tümör histolojik varyantı kaydedilen 330 hastanın %31.6'sında alt tipi belirtilmemiş foliküler varyant, %22.7'sinde miks varyant, %22.5'inde klasik varyant, %8.5'inde enkapsüle tip foliküler varyant, %6.7'sinde invazif tip foliküler varyant, %2.7'sinde diffüz sklerozan varyant, %2.7'sinde onkositik varyant histolojisi saptandı. Multifokalite oranı %49.9 olarak görüldü. Hastaların %29.9'unda lenfositik tiroidit saptandı. Tümörün invazyon özellikleri değerlendirildiğinde lenfovasküler invazyon %3.8, perinöral invazyon %1.9, tiroid kapsüller invazyon %5.7 ve vasküler invazyon %0.8

olarak saptandı. Ekstratiroidal uzanım varlığı değerlendirildiğinde hastaların %22.2'sinde mikroskopik, %5.7'sinde makroskopik ve %1.5'inde AJCC8 ölçütünde makroskopik ekstratiroidal invazyon mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların cerrahi ve patolojik özellikleri, n (%)^a

Toplam hasta sayısı	477 (100)
Histolojik varyant (n = 330)	
Klasik	74 (22.5)
Foliküler(belirtilmemiş)	104 (31.6)
Enkapsüle foliküler	28 (8.5)
İnvazif foliküler	22 (6.7)
Diffüz sklerozan	9 (2.7)
Onkositik	9 (2.7)
Warthin-like	2 (0.6)
Trabeküler (Solid)	3 (0.6)
Hurthle	2 (0.6)
Mikst tip	75 (22.7)
Multifokalite	
Var	238 (49.9)
Yok	239 (50.1)
Lenfositik tiroidit	
Var	139 (29.1)
Yok	338 (70.9)
Lenfovasküler invazyon (n = 475)	
Var	18 (3.8)
Yok	457 (96.2)
Perinöral invazyon	
Var	9 (1.9)
Yok	468 (98.1)
Vasküler invazyon	
Var	4 (0.8)
Yok	473 (99.2)
Kapsüler invazyon	
Var	27 (5.7)
Yok	450 (94.3)
Mikroskopik ETE	
Var	106 (22.2)
Yok	371 (77.8)
Makroskopik ETE	
Var	27 (5.7)
Yok	450 (94.3)
AJCC8- ETE	
Var	7 (1.5)
Yok	470 (98.5)
Tümör boyutu, cm ^b (n=472)	1.2 (0.1-7.5)
Cerrahi rezeksiyon tamlığı	
R0	360 (75.5)
R1	112 (23.5)
R2	5 (1.0)

ETE: ekstratiroidal yayılım^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir^b ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Lenf nodu metastaz durumu değerlendirildiğinde; hastaların %14.5’inde santral lenf nodu diseksiyonu, %39.6’sında parsiyel santral lenf nodu diseksiyonu mevcuttu. Santral lenf nodu metastazı pozitif olarak saptanan 80 hastada metastatik lenf nodu sayısı ortanca 2 (1-23) olarak saptandı. Hastaların %34’ünde delphian lenf nodu diseksiyonu mevcuttu. Delphian lenf nodu verisi mevcut olan 30 hastada metastatik delphian lenf nodu sayısı ortanca 1 (1-8) olarak saptandı. Lateral lenf nodu pozitif olan 65 hastada lenf nodu sayısı ortanca 3 (1-21) olarak saptandı. Değerlendirilen hastaların %42.5’inde ektranodal invazyon pozitif görüldü. Metastatik lenf nodu boyutunun en büyük çapı ortanca 1.45 cm (0.2-9) ve metastatik en büyük odağın boyutu ortanca 1.2 cm (0.1-6) olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların lenf nodu patolojik özellikleri, n (%)^a

Toplam hasta sayısı	477 (100)
Santral lenf nodu diseksiyon varlığı	
Var	69 (14.5)
Parsiyel	189 (39.6)
Yok	219 (45.9)
Santral LNM varlığı	80 (16.8)
Santral lnm sayısı ^b (n = 80)	2 (1-23)
Lateral lenf nodu diseksiyon varlığı	
Var	69 (14.4)
Yok	409 (85.6)
Lateral LNM varlığı	65 (13.6)
Lateral lnm sayısı ^b (n = 65)	3 (1-21)
Delphian lenf nodu diseksiyon varlığı	
Var	146 (34.0)
Yok	284 (66.0)
Delphian LNM varlığı (n=469)	30 (6.4)
Delphian lnm sayısı ^b (n = 30)	1 (1-8)
Ektranodal invazyon (n=80)	
Var	34 (42.5)
Yok	46 (57.5)
En büyük LNM boyutunun çapı, cm ^b (n = 74)	1.45 (0.2-9)
LNM’daki en büyük odak boyutu, cm ^b (n = 68)	1.2 (0.1-6)

LNM: lenf nodu metastazı; ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Prognoz skorlaması için AJCC8 ve ATA risk sınıflandırma sistemi uygulandı. AJCC8’e göre hastaların %46.5’i T1a, %30.8’i T1b, %17.4’ü T2, %3.3’ü T3a, %0.4’ü T3b, %0.4’ü T4a, %0.4’ü T4b sınıfına girdiği görüldü. AJCC/TNM8 evreleme sistemine göre

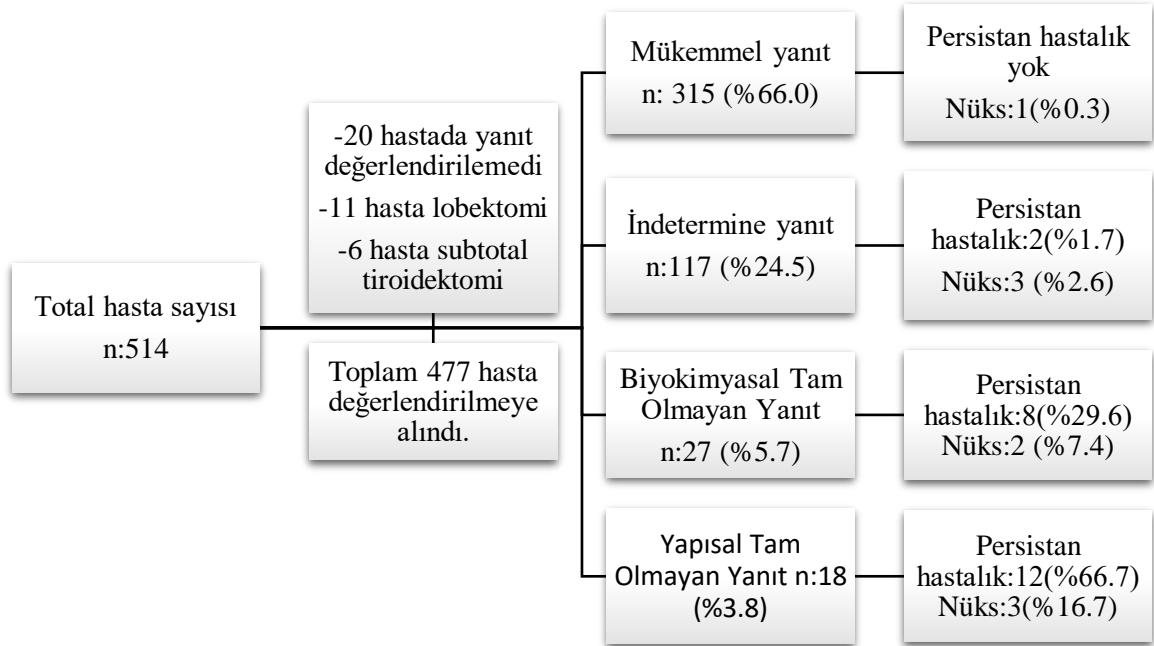
lenf nodu tutulumu değerlendirildiğinde hastaların %10.1'i N1a, %13.6'sı N1b; hastaların metastaz statüsü değerlendirildiğinde %2.1'inde M1 hastalık saptandı AJCC8'e göre hastaların %92.9'u evre I, %6.3'ü evre II, %0.2'si evre IVa, %0.6'sı evre IVb olarak değerlendirildi .

ATA risk sınıflandırması göre düşük, orta ve yüksek riskli hasta oranı sırasıyla %67.7, %23.7 ve %7.3 olarak hesaplandı (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hastaların AJCC8 evrelemesi ve ATA risk sınıflandırması, n (%)

AJCC8 evrelemesi	
T8	
X	3 (0.6)
T1a	222 (46.5)
T1b	147 (30.8)
T2	82 (17.2)
T3a	16 (3.4)
T3b	2 (0.4)
T4a	3 (0.4)
T4b	2 (0.4)
N8	
N0	364 (76.3)
N1a	48 (10.1)
N1b	65 (13.6)
M8	
M0	467 (97.9)
M1	11 (2.1)
Evre 8	
I	443 (92.9)
II	30 (6.3)
III	0 (0)
IVA	1 (0.2)
IVB	3 (0.6)
ATA Risk Sınıfı	
Düşük	323 (67.7)
Orta	116 (24.3)
Yüksek	38 (8.0)

Hastalar birinci yıl tedavi yanıtlarına göre gruplandırılarak nüks ve persistan hastalık geliştirme durumlarına göre incelendi. İlk sene tedavi yanıtlarına göre hastaların nüks veya persistan hastalık geliştirme yüzdeleri hesaplandı (Şekil 4.1). Birinci yıl tedavi yanıtı mükemmel yanıt olan 316 hastadan bir hastada (%0.3) nüks hastalık saptandı, persistan hastalık saptanmadı. Tedavi yanıtı indetermine yanıt olarak değerlendirilen 117 hastadan ikisinde (%1.7) persistan hastalık, üçünde (%2.6) nüks hastalık saptandı. Tedavi yanıtı biyokimyasal tam olmayan yanıt olan 27 hastanın 10'unda (%38.5) persistan hastalık, birinde (%7.4) nüks hastalık geliştiği saptandı. Tedavi yanıtı yapısal tam olmayan yanıt olan 15 hastanın sekizinde (%53.3) persistan hastalık, birinde (%6.7) nüks hastalık geliştiği saptandı. Nüks veya persistan hastalık geliştiren hastalar agresif seyirli olarak değerlendirildi. İlk sene tedavi yanıtlarına göre agresif seyirli hastaların yüzdesi sırasıyla %0.3 %2.6, %30.8 ve %83.3 olarak değerlendirildi.



Şekil 4.1. İlk sene tedavi yanıtlarına göre nüks ve persistan hastalık geliştirme oranları

Analize dahil edilen 477 hastanın izlemi sırasında dokuz hastada nüks saptanmıştır. İlk sene tedavi cevabı mükemmel yanıt olan bir hastada boyun USG'de şüpheli lenf nodu saptandı. Yapılan İİAB'de Tg yıkama ve biyopsi patolojisi PTK ile uyumlu değerlendirildi (No:8). İlk sene tedavi cevabı indetermine yanıt olan üç hastada boyun USG'de şüpheli bulgu saptandı, yapılan İİAB hastalık ile uyumlu olarak değerlendirildi (No:2, No:3, No:5). Nüks geliştiren hastalardan, AJCC8 evreleme sisteminde bir hasta (No. 9) evre II olarak sınıflandırılırken diğer hastalar evre I olarak sınıflandırıldı. ATA risk sınıflandırmasına göre nüks geliştiren hastaların altısı orta risk, ikisi düşük risk ve biri yüksek risk sınıfındaydı. ATA düşük risk sınıfında değerlendirilen bir hasta dışında (No:3) postoperatif RAI almayan hasta yoktu. Nüks geliştiren 3 hastanın (No: 2,3,6) tanı anında lenf nodu metastazı mevcut değildi. İlk sene tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; iki hastanın mükemmel, üç hastanın indetermine, üç hastanın yapısal tam olmayan ve bir hastanın ise biyokimyasal tam olmayan yanıt grubunda olduğu görüldü. Nüks saptanan bir hasta hariç (No.9) tüm hastalarda serum stimule veya non-stimule Tg değerlerinin mükemmel yanıt veya indetermine yanıtta uymaktaydı. Nüks saptandığı sırada hastaların biyokimyasal rekürrens göstermediği görüldü. Bir hastada (No.9) nüks sırasında non-stimüle Tg değerinin yüksek olduğu saptandı. Hastaların merkezimizdeki son tedavi yanıtları değerlendirildiğinde altı hastanın mükemmel yanıt, bir hasta indetermine yanıt, bir hastanın biyokimyasal tam olmayan yanıt, bir hastanın yapısal tam olmayan yanıt olduğu izlendi. İlk sene tedavi yanıtı mükemmel yanıt olan bir hastanın son tedavi yanıtı indetermine yanıt olduğu görüldü. Üç hastanın (%33.3) klasik varyant, iki hastanın (%22.2) invazif tip foliküler varyant, bir hastanın (%11.1) foliküler varyant, bir hastanın (%11.1) diffüz sklerozan varyant, bir hastanın (11.1) klasik ve tall cell varyant morfolojisinde olduğu görüldü. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Takipte nüks geliştiren hastaların klinik özellikleri

Hasta no.	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Tm boyutu (cm)	Tanı anı LNM	İlk sene hastalık yanıtı	Tanı anı RAİ dozu (mci)	EVRE (AJCC8)	Varyant	ATA risk	Nüks yılı	Nüks sırasında Ns-Tg/S-Tg (ng/mL)	Takip süresi (ay)	Nüks sonrası tedavi	Hastalık son durumu
No. 1	18	K	4.0	Var**	Yapısal tam olmayan	150	I	Diffüz	Yüksek	3	<0.2/0.79	87	RAİ	Mükemmel
No. 2	47	K	1.2	Yok	İndetermine	100	I	Klasik ve tall cell	Orta	3	<0,2/1,53	42	LND+RAİ	İndetermine
No. 3	24	K	1.3	Yok	İndetermine	-	I	Klasik	Düşük	3	<0,2/-	140	LND	Biyokimyasal Tam olmayan
No. 4	22	K	1.8	Var †	Biyokimyasal tam olmayan	150	I	Klasik	Orta	2	<0,2/<0,2	113	LND	Mükemmel
No. 5	37	E	1.7	Var †	İndetermine	150	I	İnvazif foliküler	Orta	2	0,39/3,57	108	LND+RAİ	Mükemmel
No. 6	49	K	1.6	Yok	Yapısal tam olmayan	100	I	Belirtilmemiş	Orta	1	-/1.79	88	LND	Mükemmel
No. 7	33	E	1.2	Var&	Yapısal tam olmayan	150	I	İnvazif foliküler	Orta	1	-/5.5	56	LND	Mükemmel
No. 8	36	K	0.8	Var §	Mükemmel	150	I	Klasik	Orta	2	<0,2/1,98	110	LND+RAİ	Mükemmel
No. 9	40	K	2.2	Var ^o	Biyokimyasal tam olmayan	150	II	Foliküler	Düşük	1	9.8/-	49	LND	Yapısal tam olmayan

No.: numara; K= kadın; E= erkek; TM= tümör; cm= santimetre; LNM= lenf nodu metastazı; LND=lenf nodu diseksiyonu; RAİ= Radyoaktif iyot; mCi= milicurie; AJCC= American Joint Committee on Cancer Evreleme sistemi; nstg= nonstimule tiroglobulin; stg=stimule tiroglobulin; ng/ml= nanogram/mililitre ;* 2 lenf nodu metastazı, santral kompartman; 9 lenf nodu metastazı, lateral kompartman; †5 lenf nodu metastazı, lateral kompartman; † 1 lenf nodu metastazı, santral kompartman; & 1 lenf nodu metastazı, santral kompartman § 4 lenf nodu metastazı, santral kompartman; ^o 2 lenf nodu metastazı, mediastinel

Mükemmel, indetermine, biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt alt gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de, patolojik özellikleri Tablo 4.9, Tablo 4.10’da, lenf nodu patolojik özellikleri Tablo 4.11’de, risk sınıflaması ve evreleme özellikleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.7. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri, n (%) ^a

	Mükemmel Yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	315 (100)	117 (100)	27 (100)	18 (100)
Tanı yaşı ^b	46±11.8	43.5±11.4	43±13.6	41.8±17.5
Takip süresi, ay ^c	79 (30-240)	75 (26-181)	75 (41-138)	63 (37-159)
Cinsiyet				
Kadın	257 (81.6)	96 (82.1)	17 (63.0)	11 (61.1)
Erkek	58 (18.4)	21 (17.9)	10 (37.0)	7 (38.9)
Otoimmün tiroid hastalığı	35 (13.0) (n=270)	22 (22.2)	3 (12.0)	2 (14.3)
Klinik N1	22 (7.3) (n=303)	17 (15.5)	7 (25.9)	10 (58.8)
Multifokalite	148 (47.0)	63 (53.8)	14 (51.9)	13 (72.2)
AJCC/TNM				
N0	267 (84.8)	82 (70.1)	13 (48.1)	2 (11.1)
N1a	24 (7.6)	16 (13.7)	6 (22.2)	2 (11.1)
N1b	24 (7.6)	19 (16.2)	8 (29.6)	14 (77.8)
Tedavi yanıtı (son kontrol)				
Mükemmel	278 (88.3)	76 (65.0)	10 (37.0)	10 (55.6)
İndetermine	34 (10.8)	37 (31.6)	9 (33.3)	1 (5.6)
Biyokimyasal tam olmayan	3 (0.9)	4 (3.4)	5 (18.5)	2 (11.1)
Yapısal tam olmayan	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	4 (22.2)

n:sayı; ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir. ^b Sayılar ortalama±standart sapma olarak belirtilmiştir. ^c Sayılar ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir

Postoperatif boyun ultrasonografide lenf nodu metastazı mükemmel yanıt için %2.8'inde, indetermine yanıt için %11.9, biyokimyasal tam olmayan yanıt için %13, yapısal tam olmayan yanıt için %46.7 saptandı. İzleminde ilk tedavi yanıtlarına göre mükemmel yanıtta bir, indetermine yanıtta üç, biyokimyasal tam olmayan yanıtta iki, yapısal tam olmayan yanıtta üç hastada yeni lenf nodu metastazı geliştiği görüldü. Biyokimyasal tam olmayan yanıt grubunda bir hastada, yapısal tam olmayan yanıt grubunda iki hastada izlemde uzak metastaz gelişirken mükemmel yanıt ve indetermine yanıt grubunda uzak metastaz gelişimi görülmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İlk tedavi yanıtı alt gruplarına göre hastaların klinik özellikleri, n (%)^a

	Mükemmel Yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	317 (100)	117 (100)	27 (100)	18 (100)
İlk ablasyon sırasında Tg, (ng/ml) ^b	1.28 (0-265) (n= 210)	1.48(0.21-56) (n=90)	10.4(0.2-168) (n=19)	32.3(0.7-708) (n=13)
Post-op serum Tg, (ng/ml) ^b	2.48 (0.2- 614) (n=227)	5.1(0.2-1498) (n=74)	14.5(0.21-300) (n=22)	79.1(0.3-45900) (n=18)
Postop USG'de LNM pozitifliği	8 (2.8) (n=281)	12(11.9) (n=101)	3 (13.0) (n=23)	7 (46.7) (n=15)
Tanı anında LNM	45 (14.3)	34 (29.1)	14 (51.9)	16 (88.9)
Tanı anında uzak metastaz	1 (0.3)	2 (1.7)	4 (11.1)	5 (27.8)
İzlemde uzak metastaz gelişimi	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	2 (11.1)
İzlemde LNM gelişimi	1 (0.3)	3 (2.6)	2 (7.4)	3 (16.6)

n:sayı; post-op: post-operatif; Tg: tiroglobulin; USG: ultrasonografi; LNM: Lenf nodu metastazı; ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b Sayılar ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Tümör patolojik özellikleri Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da verilmiştir. Foliküler varyant morfolojisi tedavi yanıtlarının tümünde en sık tümör morfolojisi olarak görüldü. Lenfovasküler invazyon ilk tedavi yanıtı alt gruplarına göre sırasıyla %1.3, %4.3, %14.8, %27.8 saptandı. Perinöral invazyon mükemmel yanıtta %1.3, indetermine yanıtta %1.7, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %7.4, yapısal tam olmayan yanıtta %5.6 olarak görüldü. Vasküler invazyon mükemmel yanıtta %1, indetermine yanıt grubunda %0.9 olarak görülürken, biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıtta vasküler invazyon saptanmadı. Kapsüler invazyon tedavi alt gruplarında sırasıyla %4.8, %5.1, %3.7, %27.8 olarak saptandı (Tablo 4.9)

Tümör boyutu ortanca değerleri sırasıyla 1.1 cm (0.1-6.0), 1.2 cm (0.1-7.5), 1.2 cm (0.1-6.0), 2.5 cm (0.5-4.2) olarak saptandı. Mikroskopik ETE mükemmel yanıtta %16.2, indetermine yanıtta %26.5, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %40.7, yapısal tam olmayan yanıtta %72.2 olarak görüldü. Makroskopik ETE yanıt gruplarında sırasıyla %3.2, %6, %14.8, %33.3 olarak saptandı. AJCC8 ETE biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri, n (%)^a

	Mükemmel yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	315 (100)	117 (100)	27 (100)	18 (100)
Histolojik varyant	(n=220)	(n=81)	(n=24)	(n=12)
Klasik	34 (16.0)	30 (37.0)	8 (33.3)	2 (16.7)
Foliküler (belirtilmemiş)	79 (37.1)	16 (19.7)	6 (25.0)	3 (25.0)
İnvazif Foliküler	16 (7.5)	4 (4.9)	1 (4.2)	1 (8.3)
Enkapsüle Foliküler	18 (8.5)	9 (11.1)	0 (0)	1 (8.3)
Onkositik	7 (3.2)	1 (1.2)	1 (4.2)	0 (0)
Diffüz Sklerozan	5 (2.3)	2 (2.4)	1 (4.2)	2 (16.7)
Mikst	45 (20.4)	17 (20.9)	4 (16.6)	3 (25.0)
Diğer	11 (5.0)	2 (2.4)	3 (12.5)	0 (0)
Lenfositik tiroidit				
Var	83 (26.3)	46 (39.3)	6 (22.2)	4 (22.2)
Yok	232 (73.7)	71 (60.7)	21 (77.8)	14 (78.8)
Lenfovasküler invazyon				
Var	4 (1.3)	5 (4.3)	4 (14.8)	5 (27.8)
Yok	309 (98.7)	112 (95.7)	23 (85.2)	13 (72.2)
Perinöral invazyon				
Var	4 (1.3)	2 (1.7)	2 (7.4)	1 (5.6)
Yok	311 (98.7)	115 (98.3)	25 (92.6)	17 (94.4)
Vasküler invazyon				
Var	3 (1.0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
Yok	312 (99.0)	116 (99.1)	27 (100)	18 (100)
Kapsüler invazyon				
Var	15 (4.8)	6 (5.1)	1 (3.7)	5 (27.8)
Yok	300 (95.2)	111 (94.9)	26 (96.3)	13 (72.2)

n=sayı; ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayısı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b Sayılar ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.10. İlk tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların patolojik özellikleri, n (%)^a

	Mükemmel yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	315 (100)	117 (100)	27 (100)	18 (100)
Mikroskopik ETE				
Var	51 (16.2)	31 (26.5)	11 (40.7)	13 (72.2)
Yok	264 (83.8)	86 (73.5)	16 (59.3)	5 (27.8)
Makroskoik ETE				
Var	10 (3.2)	7 (6.0)	4 (14.8)	6 (33.3)
Yok	305 (96.8)	110 (94.0)	23 (85.2)	12 (66.7)
AJCC8- ETE				
Var	2 (0.6)	2 (1.7)	2 (7.4)	1 (5.6)
Yok	313 (99.4)	115 (98.3)	25 (92.6)	17 (94.4)
Cerrahi rezeksiyon				
R0	252 (80.0)	84 (71.8)	18 (66.7)	6 (33.3)
R1	62 (19.7)	31 (27.4)	8 (29.6)	10 (55.6)
R2	1 (0.3)	1 (0.9)	1 (3.7)	2 (11.1)
Tm boyutu, cm ^b	1.1 (0.1-7.5) (n=312)	1.2 (0.1-7.5) (n=115)	1.2 (0.1-6.0) (n=27)	2.5 (0.5-4.2) (n=18)

n=sayı; ETE= ekstrasitroidal uzanım; cm=santimetre ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b Sayılar ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir

Tanı anında santral lenf nodu metastazı mükemmel yanıtta %10.2, indetermine yanıtta %23.1, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %33.3, yapısal tam olmayan yanıtta %66.7 olarak saptandı. Tanı anında lateral lenf nodu metastazı mükemmel yanıtta %7.6, indetermine yanıtta %16.2, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %29.6, yapısal tam olmayan yanıtta %77.8 olarak görüldü. Tanı anında lenf nodu metastazı sayısı ortanca değerleri mükemmel yanıtta 2.0 (1-37), indetermine yanıtta 4.0 (1-20), biyokimyasal tam olmayan yanıtta 4.0 (1-22), yapısal tam olmayan yanıtta 7.5 (1-29) saptandı (Tablo 4.11).

İlk sene tedavi alt gruplarına göre hastaların ATA risk sınıflaması ve AJCC8 evrelemesi Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.11. İlk sene tedavi yanıtlarına göre hastaların lenf nodu patolojik özellikleri, n (%)^a

	Mükemmel yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	315 (100)	117 (100)	27 (100)	18 (100)
Tanıda santral LNM				
Var	32 (10.2)	27 (23.1)	9 (33.3)	12 (66.7)
Yok	283 (89.8)	90 (76.9)	18 (66.6)	6 (33.3)
Tanıda lateral LNM				
Var	24 (7.6)	19 (16.2)	8 (29.6)	14 (77.8)
Yok	291 (92.4)	98 (83.8)	19 (70.4)	4 (22.2)
Tanıda delphian LNM	(n=314)	(n=113)	(n=25)	(n=16)
Var	16 (5.1)	8 (7.1)	3 (11.5)	3 (18.8)
Yok	298 (94.9)	105 (92.9)	23 (88.5)	13 (81.3)
Örneklenen lenf nodu sayısı	2 (1-81) (n=175) ^b	4(1-86) (n=73) ^b	11 (1-32) (n=19) ^b	35.1±24.2 (n=15) ^c
Tanıda LNM sayısı ^b	2.0 (1-37) (n=48)	4.0 (1-20) (n=35)	4.0 (1-22) (n=14)	7.5 (1-29) (n=16)
Santral LNM sayısı ^b	1.0 (1-23) (n=32)	2.0 (1-14) (n=27)	2.0 (1-11) (n=9)	3.0 (1-13) (n=12)
Lateral LNM sayısı ^b	3.5 (1-14) (n=24)	3.0 (1-12) (n=19)	3.5 (1-11) (n=8)	5.5 (1-21) (n=14)
Delphian LNM sayısı	1.0 (1-4) (n=16)	2.0 ±0.76 (n=8) ^c	1.0 (1-2) (n=3)	1.0 (1-8) (n=3)
Ekstranodal invazyon	13 (38.2) (n=34)	12 (50.0) (n=24)	4 (40.0) (n=10)	5 (41.7) (n=12)
En büyük LNM boyutunun çapı, cm ^b	1.5 (0.2-9.0) (n=36)	1.2(0.2-6.0) (n=22)	1.05(0.3-2.5) (n=8)	2.25(0.6-4.0) (n=8)
LNM'daki en büyük odak boyutu, cm ^b	1.1 (0.1-5.0) (n=32)	0.7(0.1-6.0) (n=20)	1.1(0.2-3.7) (n=8)	2.25(0.3-4.0)(n=8)

n=sayı; LNM= Lenf nodu metastazı; cm=santimetre ^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir ^b Sayılar ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.12. İlk yıl tedavi yanıtları alt gruplarına göre hastaların risk sınıflandırması ve evreleme, n (%)^a

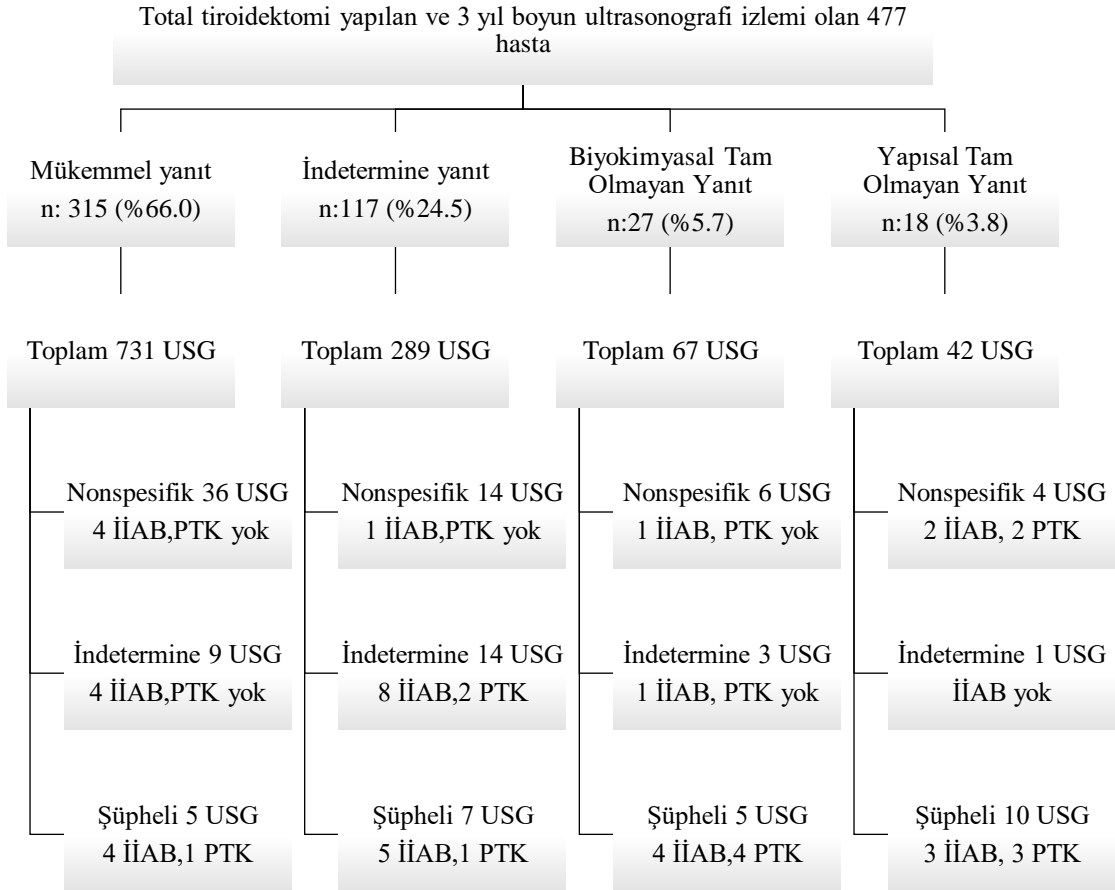
	Mükemmel Yanıt	İndetermine Yanıt	Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt	Yapısal Tam Olmayan Yanıt
Hasta sayısı	315 (100)	117(100)	27(100)	18(100)
ATA Risk				
Düşük	233 (74.0)	74 (63.2)	15 (55.6)	1 (5.6)
Orta	68 (21.6)	32 (27.4)	7 (25.9)	9 (50.0)
Yüksek	14 (4.4)	11 (9.4)	5 (18.5)	8 (44.4)
AJCC8 evreleme				
Evre I	304 (96.5)	106 (90.6)	22 (81.5)	11 (61.1)
Evre II	11 (3.5)	11 (9.4)	4 (14.8)	4 (22.2)
Evre III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evre IV	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	3 (0.8)

^a aksi belirtilmediği sürece, sonuçlar sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir

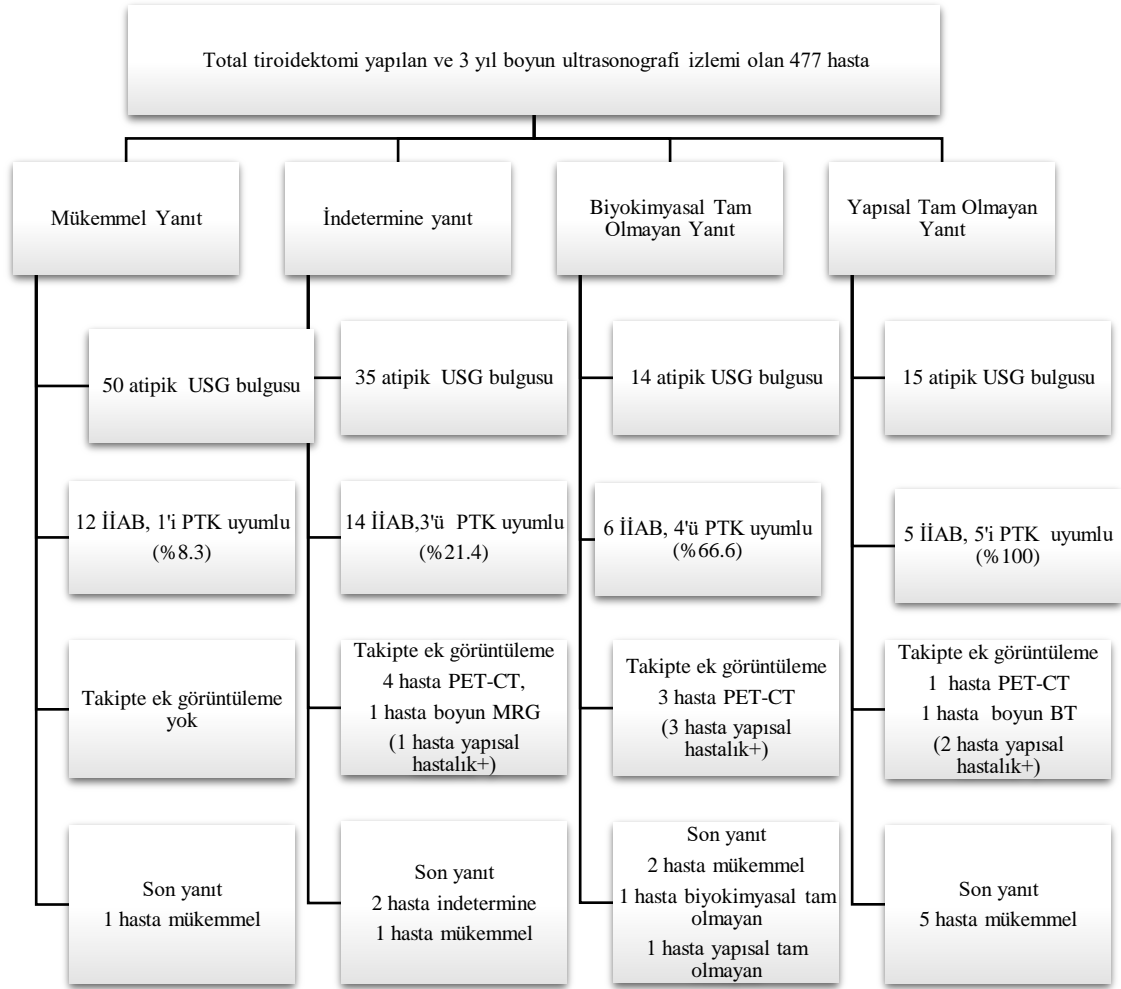
Hastaların ilk sene tedavi yanıtı değerlendirildikten sonra 24., 36., 48. ay boyun ultrasonografi bulguları değerlendirildi. İlk sene tedavi yanıt gruplarına göre, ETA kılavuzuna uygun şekilde atipik ultrasonografi bulgularının sınıflandırılması Şekil 4.2’de verilmiştir. Nonspesifik, indetermine veya şüpheli USG bulguları atipik USG bulgusu olarak gruplanarak ve bu lezyonlara yapılan İİAB sonuçlarına göre malignite saptanma oranları Şekil 4.3’te verilmiştir. Yine takipte İİAB ile metastaz saptanan, izlemde uygulanan ek görüntüleme yöntemleri ve son tedavi yanıtı ilk sene tedavi cevabı kategorisine göre Şekil 4.3’te verilmiştir.

Biyopsi sonuçlarının hastalık ile uyumlu çıkma ihtimalleri tedavi yanıtı gruplarına göre değişiklik gösterdiği saptandı. Ultrasonografik olarak şüpheli bulgu saptanan hastaların biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, mükemmel yanıt olan hasta grubunda beş şüpheli ultrasonografi bulgusuna dört İİAB yapıldığı, bir PTK olgusunun saptandığı görüldü. İndetermine yanıt grubunda yedi şüpheli ultrasonografi bulgusuna beş İİAB yapıldığı ve bir PTK saptandığı görüldü. Biyokimyasal tam olmayan yanıt grubunda beş şüpheli USG bulgusuna dört İİAB yapıldığı, dört hastada da PTK; yapısal tam olmayan yanıt grubunda ise 10 şüpheli US bulgusu üç İİAB yapıldığı, üç hastada da PTK saptandığı izlendi. İlk sene tedavi yanıtı mükemmel yanıt ve indetermine yanıt olan olan

hastalarda izlemde atipik ultrasonografi bulgularından yapılan biyopsilerde yanlış pozitiflik oranı daha yüksek saptandı. Hastaların atipik US bulguları nedeni ile İİAB yapıldığında PTK saptanma oranı sırası ile %8.3, %21.4, %66.6, %100 olarak görüldü. Biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt olan hastalarda hastalarda toraks BT ve PET-CT görüntülemelerinin uygulandığı, görüntülemelerde yapısal hastalık saptanma olasılığının yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4.2. İlk sene tedavi yanıtlarına göre 24. ay, 36. ay, 48. ay ultrasonografi takiplerinde atipik ultrasonografi bulgularının ve değerlendirilmesi. PTK: Papiller Tiroid Kanseri; USG: ultrasonografi, İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi



Şekil 4.3. İlk sene tedavi yanıtlarına göre 24., 36., 48. ay boyun ultrasonografi takiplerinde atipik bulgu saptanan hastaların İİAB, görüntüleme ve son takip değerlendirilmeleri. USG: ultrasonografi; İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; BT: Bilgisayarlı Tomografi; PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

Boyun ultrasonografi görüntülemelerinin yapısal hastalık rekürrensi saptayabilme gücü kümülatif olarak ve 24., 36., 48. ay takiplerinde sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk parametreleri ile değerlendirildi (Tablo 4.13). Tüm hasta gruplarında ilk 48 ay boyun ultrasonografinin yapısal hastalık nüksü saptamadaki sensitivite %73.0, spesifite %91.3, PPD %16.7, NPD %99.3 olarak görüldü.

Mükemmel yanıt olan hasta grubunun kümülatif değerlendirilmesinde sensitivite %100, spesifite %93.2, PPD %2.3, NPD %100 olarak saptandı. Mükemmel yanıt olmayan hasta grubunda ultrasonografinin kümülatif değerlendirilmesinde sensitivite %72.0, spesifite %86.8, PPD %28.1, NPD %97.9 olarak görüldü (Tablo 4.14). 24. aydan sonra sonra mükemmel yanıt grubunda yapısal hastalık saptanmadığı için PPD ve sensitivite değeri hesaplanamadı. Mükemmel yanıt hasta grubunda boyun ultrasonografinin 24. ay PPD %6.3, NPD %100 olarak görüldü.

İndetermine, biyokimyasal tam olmayan, yapısal tam olmayan yanıt gruplarında boyun ultrasonografinin yapısal hastalık rekürrensi saptayabilme gücü kümülatif olarak (Tablo 4.15) ve 24., 36., 48. ay takiplerinde (Tablo 4.16) doğruluk ölçütleri ile değerlendirildi. Ultrasonografi bulguları kümülatif olarak değerlendirildiğinde indetermine yanıt grubunda sensitivite %100, spesifite %88.8, PPD %8.5, NPD %100 olarak görüldü. İndetermine yanıt grubunda 24. ayda PPD %11.1, NPD %100; 36. ayda PPD %14.3, NPD %100 olarak saptandı. İndetermine yanıt grubunda 48. ayda yapısal hastalık saptanmadığı için sensitivite ve PPD hesaplanamadı, NPD %100 olarak değerlendirildi. Ultrasonografinin PPD değeri biyokimyasal tam olmayan yanıtta %45.4, yapısal tam olmayan yanıtta %66.6 görülürken, her iki tedavi yanıtı için NPD değeri yüksek saptandı (sırasıyla %76.5; %88.4).

Boyun ultrasonografinin yapısal hastalık nüksü saptamadaki doğruluk değeri mükemmel olmayan yanıtta %86.7, mükemmel yanıtta %90.9 olarak görüldü. Alt grup analizleri değerlendirildiğinde doğruluk değeri indetermine yanıtta %88.9, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %80.5, yapısal tam olmayan yanıtta %80.4 olarak saptandı.

Tablo 4.13. İzlemede tüm hasta gruplarının boyun ultrasonografi sonuçlarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi

	Tüm hasta grupları			Kümülatif
	24.ay*	36.ay**	48.ay***	
Sensitivite (%)	%80.0	%75.0	%33.3	%73.0
Spesifite (%)	%93.3	%91.2	%89.2	%91.3
PPD (%)	%31.6	%15.8	%2.6	%16.7
NPD (%)	%99.2	%99.4	%99.3	%99.3
Doğruluk (%)	%92.8	%90.8	%88.6	%90.9

PPD:Pozitif Prediktif Değer; NPD:Negatif Prediktif Değer * n=404, 15 kişide hastalık saptandı; ** n=372, 8 kişide hastalık saptandı; *** n=345, 3 kişide hastalık saptandı.

Tablo 4.14. Mükemmel yanıt olan ve olmayan gruplarda ultrasonografi sonuçlarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi

	Mükemmel Olmayan Yanıt				Mükemmel Yanıt				Kümülatif
	24. ay	36. ay	48. ay	Total	24. ay	36. ay	48. ay	Total	
Sensitivite (%)	%76.9	%75.0	%33.3	%72.0	%100	-	-	%100	%73.0
Spesifite (%)	%91.1	%86.5	%85.5	%86.8	%94.4	%93.7	%91.2	%93.2	%91.3
PPD (%)	%47.6	%26.1	%5.3	%28.1	%6.3	-	-	%2.3	%16.7
NPD (%)	%97.4	%98.2	%98.1	%97.9	%100	%100	%100	%100	%99.3
Doğruluk (%)	%89.6	%85.7	%84.2	%86.7	%94.4	%93.7	%91.2	%93.2	%90.9

PPD:Pozitif Prediktif Değer; NPD:Negatif Prediktif Değer

Tablo 4.15. Mükemmel olmayan yanıt alt gruplarının doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi

	Mükemmel olmayan yanıt			
	İndetermine	Biyokimyasal tam olmayan yanıt	Yapısal tam olmayan yanıt	Kümülatif
Sensitivite (%)	% 100	%55.5	% 76.9	%70.8
Spesifite (%)	% 88.8	% 84.4	% 82.1	% 87.5
PPD (%)	% 8.5	%45.4	% 66.6	%26.9
NPD (%)	% 100	% 76.5	% 88.4	%97.8
Doğruluk (%)	% 88.9	% 80.5	% 80.4	% 86.5

PPD:Pozitif Prediktif Değer; NPD:Negatif Prediktif Değer

Tablo 4.16. İlk sene tedavi yanıtı mükemmel olmayan yanıt alt gruplarının yıllara göre doğruluk düzey ölçütleri ile değerlendirilmesi

	İndetermine Yanıt			Biyokimyasal Tam Olmayan Yanıt			Yapısal Tam Olmayan Yanıt		
	24. ay	36. ay	48. ay	24. ay	36. ay	48. ay	24. ay	36. ay	48. ay
Sensitivite (%)	%100	%100	-	%50.0	%75.0	%0	%88.9	%50.0	%50.0
Spesifite (%)	%91.9	%87.4	%87.2	%88.9	%78.9	%85.7	%83.3	%91.7	%70.0
PPD (%)	%11.1	%14.3	-	%50.0	%42.9	%0	%88.9	%50.0	%25.0
NPD (%)	%100	%100	%100	%88.9	%93.8	%94.7	%83.3	%91.7	%87.5
Doğruluk (%)	%91.9	%87.5	%87.2	%81.8	%78.2	%81.8	%86.6	%85.7	%66.6

PPD:Pozitif Prediktif Değer; NPD:Negatif Prediktif Değer

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PTK nedeni ile opere olan ve ilk tedavi cevap değerlendirmesine göre indetermine yanıt grubuna giren hastaların izlemde boyun ultrasonografinin nüksü saptama gücü değerlendirilmiştir. İndetermine yanıt olan hasta grubunda boyun ultrasonografinin PPD değeri düşük saptanmasına karşılık NPD değerinin yüksek olduğu görülmüştür. İndetermine yanıt grubunda hastaların üç yıllık boyun ultrasonografi takiplerinin kümülatif PPD'i mükemmel yanıt ile benzer şekilde düşük olduğu saptanmıştır. İndetermine yanıt grubunda nüks üç hastada (%2.6) olarak düşük izlenmiş olup, bu nüksler ikinci ve üçüncü yılda saptanmış, sonrasında nüks görülmemiştir. İlk tedavi yanıtı indetermine yanıt olan hastalarda boyun ultrasonografisinin kümülatif PPD'i 24. ayda %11.1, 36. ayda %14.3 olarak saptanmıştır. Bu değerler ilk sene tedavi yanıtı mükemmel yanıt olan hastalarda ultrasonografinin 24. ay kümülatif PPD değeri ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmüştür.

Hastaların nüks/persistan hastalık gelişimini öngörebilmek ve hastalarda takip stratejileri geliştirmek için birçok risk evreleme sistemi tanımlanmıştır. 2009 yılında ATA tarafından hastaların klinik, demografik, patolojik özelliklerine göre düşük-orta-yüksek risk kategorilerinde risk sınıflaması önerilmiştir. ATA sınıflama sistemine göre nüks oranları; düşük risk hastalarda %1-5, orta risk grubunda %6-20, yüksek risk grubunda >%20 oranında görülmektedir (7). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ATA düşük risk grubuna dahil olan hastaların sayısında artış izlenmektedir. ATA 2006 yılında yayımladığı kılavuzda hastaların risk sınıflamasını çok düşük, düşük, yüksek risk sınıfı olarak ayırmıştır. ATA düşük ve orta risk grubunda persistan ve nüks hastalık oranlarının ve nüks riskinin yer aldığı birçok çalışma mevcuttur (117-121). Düşük risk grubu hastalarda postoperatif ultrasonografide hastalıkla ilgili bulgu saptanmadığı takdirde nüks oranının düşük olduğu gösterilmiştir (7). Bazı çalışmalarda ATA orta risk grubunun nüks gelişimini öngöremediği ortaya konulmuştur (87, 122). Total tiroidektomi yapılmış ve RAİ tedavisi almış hastalar ATA, ETA ve DRS'na göre değerlendirildiğinde, PPD'in

DRS'da daha yüksek olduğu, NPD'de fark olmadığı saptanmıştır (88). Yine aynı çalışmada PVE (açıklanmış varyans oranı) değerinin DRS lehine %62.1 (ATA %25.4, ETA risk sınıflamasında %19.1) olduğu görülmüştür (88). Yapılan başka bir çalışmada DRS, TNM, ATA karşılaştırılmış ve DRS lehine PVE değerinin yüksek olduğu saptanmıştır (122). Bu nedenlerle Tuttle ve arkadaşları tarafından klinik ve tedavi yaklaşımlarının da yer aldığı DRS oluşturulmuştur (9, 87). Ayrıca lobektomi ve RAİ ablasyon yapılmış hastalar için de DRS önerilmiştir (7, 123). DRS alt grupları değerlendirildiğinde ise hastaliksız sağkalımın ilk tedavi yanıtı hastalık gruplarına uygun olduğu görülmektedir (122, 124).

Bu çalışma kohortunda hastaların ilk tedavi yanıt değerlendirilmesinde DRS'ye göre; mükemmel yanıt %66.0, indetermine yanıt %24.5, biyokimyasal tam olmayan yanıt %5.7, yapısal tam olmayan yanıt %3.8 oranlarında saptanmıştır. Yine çalışmamızda ATA risk sınıflamasına göre hastaların %67.7'si düşük risk, %24.3'ü orta risk, %8'i yüksek risk sınıfında değerlendirilmiştir. Park ve arkadaşlarının yaptığı total tiroidektomi veya hemitiroidektomi yapılmış, RAİ tedavisi almamış hastalar içeren çalışmada ilk sene tedavi yanıtları çalışmamız sonuçları ile benzer değerlendirilmiştir (122). Çalışmalarında ATA risk sınıflamasına göre hastaların %52.4'ü orta risk, %47.6'sı düşük risk sınıfında olduğu; yüksek risk sınıfında hasta bulunmadığı görülmüştür (122). Hastaların DRS gruplarına göre nüks oranları değerlendirildiğinde mükemmel yanıtta %0.78, indetermine yanıtta %1.5, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %16.7, yapısal tam olmayan yanıtta ise %100 olarak saptanmıştır (122). Mükemmel ve indetermine yanıt grubunda nüks oranları çalışmamızla benzer, mükemmel yanıt olmayan grupta ise nüks oranlarının çalışmamıza kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Mükemmel yanıt olmayan grupta nüks oranındaki farklılığın, yapılan çalışmaya RAİ ablasyon almayan hastaların dahil edilmesi, sadece servikal lenf nodu metastazı olan hastaların alınması, düşük risk grubu hastalara proflaktik lenf nodu diseksiyonu yapılması nedenler olarak sayılabilir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar ilk tedavi yanıtları DRS'ye göre sınıflandırılmış, total tiroidektomi yapılmış ve RAİ ablasyon almış hastaların ilk sene tedavi yanıt gruplarında nüks oranları mükemmel yanıt grubunda %4.1, indetermine yanıt grubunda %17.6, biyokimyasal tam

olmayan yanıt grubunda %53.4, yapısal olmayan tam yanıt grubunda ise %81.5 olarak görülmüştür. Bu çalışmada sadece tümör çapı 1-4 cm olan hastaların dahil edilmesi nedeni ile nüks oranlarının yüksek olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, lenf nodu diseksiyonu varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı özellikleri çalışmamız ile benzer olarak değerlendirilmiştir (124).

Çalışmamızda, boyun ultrasonografide atipik bulguların malignite çıkma ihtimali, ilk tedavi yanıt gruplarına göre değerlendirildiğinde, mükemmel yanıt grubunda %8.3, indetermine yanıt grubunda %21.4 iken, yapısal tam olmayan yanıt grubunda ise %100 olarak bulunmuştur. İndetermine yanıt grubunda atipik ultrasonografide şüpheli olarak değerlendirilen lenf nodlarının İİAB ile değerlendirilmesi sonucunda beş lezyondan birinde (%20) malignite saptanır iken, indetermine ultrasonografi bulgusu görülen sekiz lezyondan ikisinde (%25) malignite saptanmıştır. Şüpheli ultrasonografi bulgusu nedeniyle tüm tedavi gruplarında en az bir malignite saptanmış, indetermine ultrasonografi bulgusu nedeniyle İİAB yapılan hastalarda indetermine yanıt grubu dışında malignite saptanmamıştır. Nonspesifik ultrasonografi bulgusu nedeniyle ise sadece yapısal tam olmayan yanıt grubunda malignite görülmüştür.

Literatürde, boyun ultrasonografinin yapısal hastalık saptama gücünün değerlendirildiği çalışmalarda PPD %60.8-93, NPD %25-98, sensitivite %35-95.5, doğruluk %69.9-89.6 olarak değişkenlik gösterdiği görülmüştür (99, 113, 120, 125-130). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, santral ve lateral lenf nodu metastaz varlığı preoperatif boyun ultrasonografi ile değerlendirilmiş olup, çalışma sonucunda boyun ultrasonografi tetkikinin santral lenf nodu kompartmanı değerlendirilmesinde, sensitivite %39, PPD %66.3, NPD %71.3, doğruluk %70.1 olarak saptanırken; lateral kompartmanda, sensitivite %95.5, PPD %93.3, NPD %33.3, doğruluk %89.6 olarak görülmüştür (129). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ultrasonografinin lenf nodu değerlendirmesinde metastatik hastalık saptama gücü; sensitivite %75.9, PPD %84.6, NPD %75.9, doğruluk %80 olarak görülmüştür (127). Her iki çalışmada da risk gruplarına göre hasta ayırımı yapılmamış, tiroid kanseri izlemine yer verilmemiş, sadece ultrasonografi lenf nodu duyarlılıkları araştırılmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ilk yanıt

değerlendirilmesindeki ultrasonografi bulguları normal olan hastalarda, Tg değerleri indetermine aralıkta (0.2-0.99 ng/ml) ve normal Tg (<0.2 ng/ml) olarak ayrılmış ve hastaların ultrasonografi takipleri değerlendirilmiştir. Takipte son kontrolde Tg değerleri indetermine aralıkta olan hasta grubunda ultrasonografinin NPD'i %87.5 olarak görülürken, Tg normal aralıkta olan hastalarda ultrasonografinin NPD'i %98.8 olarak saptanmıştır (120).

Çalışmamızda ilk tedavi cevaplarına göre hasta grupları; boyun ultrasonografi ve serum Tg değerlerine göre oluşturulmuştur. İlk tedavi cevabı indetermine yanıt olan hasta grubu oluşturulurken, serum Tg değerleri ile beraber atipik ultrasonografi bulguları olan hastalar dahil edilmiş olup, yalnızca serum Tg değerlerine göre grup oluşturulmamıştır. Sonuç olarak da mükemmel ve indetermine yanıt gruplarında, en son kontroldeki boyun ultrasonografisinin nüks saptamadaki NPD'i %100 olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda dokuz hastada (%1.9) nüks saptanmıştır. Mükemmel yanıt grubunda bir hastada ikinci yılda nüks saptanmış (%0.3), sonrasında nüks görülmemiştir. Nüks saptanan hastada boyun ultrasonografi değerlendirilmesinde şüpheli lenf nodu metastazı saptanmış olup, alınan İİAB değerlendirilmesinde malign olarak değerlendirilmiştir. İndetermine yanıt grubunda üç hastada (%2.6) nüks saptanmıştır. Bunlardan bir hastada ikinci yılda, iki hastada ise üçüncü yılda nüks görülmüştür. Literatürde ATA düşük risk grubu hastaların nüks yüzdelerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ATA düşük risk grubunda nüks %0.4 olarak görülmüştür (117). Yine ATA düşük risk grubunun dahil edildiği, TNM sınıflamasına göre, T1N0M0 hastalık grubunu içeren hastalar ile yapılan bir çalışmada lokorejyonel nüks görülmemiştir (131). Yapılan başka bir çalışmada total tiroidektomi yapılmış ve RAİ tedavisi almamış hasta grubunda nüks %2.3 olarak saptanmış olup nüks saptanan hasta gruplarının hiçbirinde biyokimyasal nüks görülmemiş, tüm nüks olayları ilk üç yıl içinde gerçekleşmiştir (89). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile benzer olduğu görülmüştür.

DTK izleminde hastaların hangi aralıklarla ve ne kadar süre izleneceği hala tartışmalıdır. ATA kılavuzunda hastaların ATA risk grubuna ve cerrahi ve/veya RAİ ablasyon tedavisi sonrası 6-18 ay içerisinde DRS ile değerlendirilerek hasta bazlı izlem

yapılması önerilmektedir (7). ATA risk skorlamasına göre nüks riski, düşük risk grubunda %1-5, intermediate risk grubunda %5-20, yüksek risk grubunda ise %20'den yüksek olarak değerlendirilmektedir. Hastalar DRS'ye göre değerlendirildiğinde nüks oranları, mükemmel yanıtta %1-4, indetermine yanıtta %15-20, biyokimyasal tam olmayan yanıtta %20 olarak görülürken, yapısal tam olmayan yanıtta %11 lokorejyonel metastaz, %50 uzak metastaz görülmektedir (7). ATA düşük risk kategorisindeki hastaların %80-90'ı mükemmel yanıt, %15 biyokimyasal tam olmayan yanıt, %3-5 yapısal tam olmayan yanıt; orta risk grubunda %60 mükemmel yanıt, biyokimyasal tam olmayan yanıt %20, yapısal tam olmayan yanıt %20; yüksek risk hasta grubunda %30 hastada mükemmel yanıt, %50-70 yapısal tam olmayan yanıt, %10-15 biyokimyasal tam olmayan yanıt görülmektedir (87, 88, 132-134). Mükemmel yanıt grubunda yer alan ATA düşük risk grubundaki hastalarda, ilk vizitte yapısal hastalığı destekleyen bir bulgu yoksa, nüks oranları çok düşük olması nedeni ile total tiroidektomi ve RAI ablasyon yapılmış olan hasta grubunda yıllık serum Tg ve anti-Tg değerlendirilmesi ile takibin yeterli olacağı öne sürülmüştür (10). Serum Tg veya anti-Tg seviyelerinde artış olması halinde hastaların boyun ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmiştir. ATA orta risk grubundaki hastalarda benzer takip yaklaşımını destekleyen çalışmalar mevcuttur (87, 88). Bu grup hastaların izleminin ne kadar süre yapılması gerektiği hala tartışmalıdır. Yapılan az sayıda çalışmada, düşük risk grubunda nüksün ilk beş yıl içinde olduğu görülmüştür (104, 105, 135). Nüksün ilk beş yıldan sonra da ortaya çıkabileceğini gösteren veriler de mevcuttur (8, 136, 137). Ancak yapılan bu çalışmalarda, perioperatif görüntüleme tetkiklerinin daha az kullanıldığı göz önüne alındığında, görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığının artması ile beraber, nükslerin daha erken saptanabilmiş olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, ilk beş yılda saptanan nüks olgularının mikrometastazlara bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (138). Düşük risk grubunda yapılan prospektif çalışmalarda nüksün ilk beş yıldan sonra görülebileceği gösterilse de (139, 140), çalışma dizaynları hastaların uzun dönem takibi veya nüks oranları hakkında hipotez oluşturularak planlanmamıştır. Yine yapılan bu çalışmaların ortanca takip süresi de 5.4-6.5 yıl arasındadır ve daha uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

DTK takip süresinin belirlenmesinde nüks tek faktör olarak değerlendirilmemelidir. Amerika’da yapılan bir çalışmada düşük risk grubundaki hastaların rekürrens açısından periyodik ultrasonografi ile izlenmesinin orta ve yüksek riskli hastalara göre altı kat daha fazla maddi yük getirdiği saptanmıştır (141). Düşük riskli hasta grubunda ultrasonografi ile saptanan atipik bulguların yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasının hastalar üzerinde anksiyeteye neden olduğu görülmektedir (142). Bu nedenle düşük riskli hastalıkta mükemmel yanıt durumunun devam etmesi halinde beş yıl takibin yeterli olacağı yönünde öneriler gündeme gelmiştir (118).

Literatürde indetermine yanıt olgularının %12-23 arasında nüks gösterdiği görülmüştür (79). İndetermine yanıt grubunda, periyodik Tg ve anti-Tg takipleri ile hastaların izlenmesi ve boyun ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (10). İzlemede serum stimüle Tg ölçümlerinin indetermine yanıt grubunda faydalı olabileceğini öneren yayınlar da bulunmaktadır (143, 144). Lamartina ve arkadaşlarının total tiroidektomi yapılmış ve RAİ tedavisi almış, indetermine ve biyokimyasal tam olmayan yanıt grubu olan hastaların ilk sene stimüle serum Tg değerleri ve nüks geliştirme oranları değerlendirmişlerdir (145). Çalışmaya 86 hasta dahil edilmiş, hastaların takiplerinde %80’inde stimüle Tg değerleri negatif iken, %20 hastanın stimüle Tg değeri >1 ng/ml olarak görülmüş, ancak yapısal nüks saptanmamıştır. Sadece bir hastada (%1) stimüle Tg değerlerinde artış görülmüş, ultrasonografide de yapısal hastalık saptanmıştır (145). Yapılan başka bir çalışmada ilk tedavi cevabı indetermine yanıt olan 403 hasta retrospektif değerlendirilmiş, %14 hastada yapısal rekürrens, bunların da %89’u lokorejyonel rekürrens, %11’i uzak metastaz olarak saptanmıştır (146). Hastalar bu çalışmada serum Tg pozitif, anti-Tg pozitif, görüntüleme bulguları nonspesifik bulgular olarak ayrılmış, nüks oranları sırasıyla %26.5, %8.7, %0 olarak bulunmuştur. Rekürrens ortalama zamanı 3.7 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmada indetermine yanıt grubu olan hastalar için daha kişiselleştirilmiş takip stratejileri geliştirilmesi önerilmiş, serum Tg yüksek olan hastalarda nüksün daha dikkatli değerlendirilmesi, anti-Tg pozitif olan ve nonspesifik görüntüleme bulgusu olan hastalarda serum Tg, anti-Tg ve boyun USG ile takip edilmesi önerilmiştir (146). Çalışmamızda indetermine yanıt grubunda nüks saptanan iki hastada

anti-Tg pozitif olarak saptanmıştır. Nüks saptanan anti-Tg negatif olan bir hastada serum stimüle Tg değerinde artış görülmüştür (0.8 ng/ml → 1.53 ng/ml).

DTK izleminde boyun ultrasonografi değerlendirmesi önemli bir yere sahiptir. DTK hastalarında ilk metastaz ve nüks bölgesinin servikal lenf nodlarıdır (116, 147, 148). Boyun ultrasonografi tetkiki 2-3 mm çapındaki servikal lenf nodlarını saptayabilir. Ayrıca ultrasonografi tetkiki güvenli olması ile birlikte diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha düşük maliyetlidir (117). Boyun ultrasonografinin NPD değerinin yüksek olması, izlemde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir (149). Ancak ultrasonografi tetkiki benign lezyonlar ile tiroid yatağı nüks ayırımını net olarak ayıramamaktadır (150). ATA kılavuzu lateral lenf nodunda 10 milimetreden, santral lenf nodunda sekiz milimetreden büyük lenf nodları için İİAB ile değerlendirilmesini önermektedir (7). Boyun ultrasonografide indetermine bulgular veya yanlış pozitif değerlendirmeler gereksiz İİAB neden olmaktadır. Bu değerlendirmelerin artmış maliyet ve anksiyeteye neden olduğu gözlenmiştir (151). Literatürde ATA orta risk için yanlış pozitiflik oranının %57 (152), ATA düşük risk grubu için yanlış pozitiflik oranının %67 (153) olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Serum Tg ile beraber ultrasonografi bulguları değerlendirildiğinde total tiroidektomi yapılan ve RAI ablasyon tedavisi alan, ATA düşük ve yüksek risk grubunda yapılan bir çalışmada ATA düşük risk grubunda %22.0, yüksek risk grubunda ise %21.7 yanlış pozitif değerlendirme olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada serum Tg <1 ng/ml olan hastalarda yanlış pozitiflik oranı %24.0, serum Tg >1 ng/ml olan hasta grubunda ise %16.8 olarak saptanmış olup, ölçülebilen serum Tg olan hastalarda boyun ultrasonografinin yararlı olacağı ileri sürülmüştür (154). Çalışmamızda boyun ultrasonografide yanlış pozitif değerlendirmenin mükemmel ve indetermine yanıt grubunda yüksek olduğu (sırasıyla %93.7 ve %91.7), biyokimyasal tam olmayan ve yapısal tam olmayan yanıt grubunda düşük olduğu (sırasıyla %54.6 ve %33.4) gösterilmiştir.

Sek ve arkadaşlarının yaptığı ve atipik boyun ultrasonografi bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, total tiroidektomi sonrası serum Tg <1 ng/ml olan ve anti-Tg negatif hastalarda, ultrasonografi değerlendirilmesinde %20.4 indetermine ve %5.8

şüpheli bulgu saptanmış olup, indetermine bulgu saptanan üç hasta için İİAB yapılmış ve hiçbirinde hastalık saptanmamıştır. Ultrasonografide şüpheli bulgu saptanan beş hastada yapılan İİAB ile malignite gösterilmiştir. Nüks gelişen hastaların hiçbirinde biyokimyasal rekürrens görülmemiştir. Nüks saptanan dört hastanın ilk tedavi yanıtları mükemmel yanıt iken bir hastanın indetermine yanıt olduğu görülmüştür. Nüks süresi ortalama 2.5 yıl olarak saptanmıştır (155). Sonografik olarak saptanan şüpheli lenf nodlarının yılda ortalama 1.5 mm boyut artışı olduğu gösterilmiştir (151). Bu çalışmada ultrasonografide saptanan şüpheli lenf nodlarının uzun süre stabil kaldığı, lokal komplikasyonlara neden olma olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir (151). Bir çalışmada tiroid kanseri nedeni ile opere olan hastalarda, postoperatif boyun USG’de tiroid yatağında saptanan nodüllerde yılda ortalama 1.3 mm boyut artışı olduğu görülmüştür (150). Total tiroidektomi operasyonu ve RAİ ablasyon yapılan, postoperatif serum Tg<1 ng/ml olan, ATA orta risk sınıfının dahil edildiği bir çalışmada postoperatif USG’de şüpheli lenf nodu dışında atipik USG bulgusu saptanan hastaların %12’sinde yapısal hastalık rekürrensi geliştiği, rekürrens yılı ortanca 11.1 yıl olduğu saptanmıştır (152). Bu çalışmada serum Tg negatif, ATA orta risk hasta grubunda ultrasonografide şüpheli bulgu dışında atipik bulgu olan hastalarda ultrasonografi izlemine üç ila beş yıl aralıklarla yapılması önerilmiştir (152). Bir çalışmada, indetermine ve şüpheli ultrasonografi bulguları olan hastalar takip edilmiş, izlenen atipik bulguların %95’inin kaybolduğu, bunların da %83’ünün indetermine USG bulgusu olduğu görülmüş, USG’de izlenen indetermine lenf nodlarının 2/3’ünün spontan kaybolabileceği öne sürülmüştür (156). Şüpheli ultrasonografi bulgularının izlemde kaybolabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (151, 156). Ayrıca boyun ultrasonografi tarama sıklığının artışının hastalara müdahale oranını arttırdığı ancak sağkalım üzerinde fayda sağlamadığı görülmüştür (157).

Serum Tg ölçümü DTK hastalarının izleminde boyun ultrasonografi gibi büyük öneme sahiptir. DRS’ye göre nonstimüle Tg ≤ 0.2 ng/ml veya stimüle Tg ≤ 1 ng/ml mükemmel yanıt, nonstimüle Tg ≥ 1 ng/ml veya stimüle Tg ≥ 10 ng/ml olması durumunda biyokimyasal tam olmayan yanıt grubunda yer almaktadır. Serum Tg ölçümleri iyi diferansiye tümörlerde iyi bir marker iken, kötü diferansiye tümör rekürrens olaylarında

Tg düzeyi minimal düzeyde artış gösterebilir (158). Servikal ultrasonografi ile tespit edilen ve serum Tg ölçülemeyen düzeyde olan vakaların hepsi kötü diferansiye hastalığı temsil etmez, servikal ultrasonografi çok küçük metastatik servikal hastalığı tespit edebilmektedir (113). RAİ ablasyon tedavisinin postoperatif dönemde rezidü tiroid dokusunu ortadan kaldırdığı için Tg duyarlılığını arttırmaktadır (159). Levotiroksin tedavisinin bırakılmasıyla veya rekombinant TSH ile stimüle Tg ölçümünün NPD değeri %100'e yakın olarak bulunmuştur (160, 161). Anti-Tg varlığında serum Tg ölçümlerini etkilediği, serum Tg ölçümlerinin daha düşük düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (162). Literatürde serum Tg ile hasta izlemi konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Lamartina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada total tiroidektomi ve RAİ ablasyon yapılmış, birinci sene yanıtları biyokimyasal tam olmayan ve indetermine yanıt grubu olan hastalar stimüle serum Tg ölçümleri ile rekürrens arasındaki ilişki incelenmiş, stimüle serum Tg'nin PPD değeri %6, NPD değeri %100 saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların %80'inde hastaların son takibinde görüntülemesinde yapısal hastalık saptanmamış ve stimüle Tg <1 ng/ml olarak görülmüştür (145). Yapılan başka çalışmalarda da artan serum Tg düzeylerinin biyokimyasal tam olmayan yanıtta persistan/nüks hastalık gelişiminde prognostik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur (163, 164).

Bu çalışmadaki nüks saptanan ve persistan hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır. Ayrıca boyun ultrasonografi ve patoloji değerlendirilmelerinin aynı merkezdeki farklı hekimler tarafından yapılması çalışmamızdaki diğer kısıtlılıklardır. Çalışmamızdaki hastaların patoloji preperatlarının üçüncü basamak bir merkezde değerlendirilmiş olması çalışmamızın avantajı olarak değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda periyodik ultrasonografi takipleri DTK birinci yıl tedavi yanıtlarına göre mükemmel, indetermine, biyokimyasal tam olmayan, yapısal tam olmayan yanıt gruplarının ultrasonografi doğruluk ölçümleri değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalar PTK hastalarında izlemde yapısal hastalık saptama gücünün saptanması için genellikle serum Tg ve boyun ultrasonografinin beraber veya ATA risk sınıflamasına göre doğruluk ölçütlerinin değerlendirildiği çalışmalardır. Literatürde ultrasonografi takiplerinin; yapısal

hastalık nüksünü, ilk tedavi yanıt gruplarına göre ayrı olarak değerlendiren çalışmalar olsa da mükemmel yanıt olmayan tüm alt grupların ultrasonografi takiplerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca takip süresinin uzun olması, RAİ tedavisine bakılmaksızın hastaların çalışmaya dahil edilmesi çalışmamızın diğer güçlü yanlarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Papiller tiroid kanserinde özellikle son iki dekatta hastaların takip ve tedavisi hakkında ilermeler olsa da hala izlemin ne sıklıkta ve ne süre yapılacağı konusunda kesinleşmiş öneriler bulunmamaktadır. Literatürde serum Tg değerlerine göre ve ATA risk skorlamasına göre hastaların takibine ve takip sıklığını belirlemeye yönelik sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışma ile, DRS'na göre ilk yıl tedavi cevabı indetermine yanıt olan PTK hastalarında aktif izlemde boyun ultrasonografinin lokorejyonel rekürrens veya hastalık nüksünü saptayabilme gücü değerlendirilmiştir. Sonuç olarak boyun USG ile hastalık rekürrensi saptamadaki sensitivite ve NPD değeri yüksek olarak görülmüşken, PPD değeri düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca indetermine yanıt grubunda boyun ultrasonografi bulgularında yanlış pozitiflik oranı mükemmel yanıt grubu verilerine benzer şekilde yüksek olduğu izlenmiştir. Yine izlem yıllarına göre değerlendirildiğinde ultrasonografinin sensitivite değerinin zaman içinde düştüğü görülmüştür.

Çalışmamızda indetermine yanıt grubunda, izlemde saptanan atipik ultrasonografi bulguları değerlendirildiğinde, bir hastada indetermine ultrasonografi bulgusunda, iki hastada da şüpheli ultrasonografi bulgusunda malignite görülmüş, nonspesifik USG bulgularında ise hastalık saptanmamıştır. Ayrıca, indetermine yanıt grubunda bir hastada ikinci yılda, iki hastada ise üçüncü yıl izleminde nüks hastalık saptanmıştır.

Bu bulgular değerlendirildiğinde, indetermine yanıt grubundaki hastaların ilk üç yıl boyunca, yılda bir kere serum Tg, anti-Tg ve boyun ultrasonografi ile değerlendirilmesi, üçüncü yıl sonunda hastalık bulgusu saptanmayanlarda ise takibe yalnızca serum Tg ölçümleri ile devam edilmesi önerilebilir. Bu sayede yanlış pozitif sonuçlardan ve gereksiz girişimlerden doğacak ek morbidite ve maliyet azaltılmış olacaktır. İndetermine yanıt grubunda yer alan hastaların USG ile takip sürelerinin belirlenmesi için verilerimizi destekleyecek çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey Jr RB. Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2003;22(10):1083-90.
3. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid.* 2004;14(12):1056-60.
4. Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 2014;140(4):317-22.
5. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(2):133-9.
6. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid.* 2015;25(1):15-27.
7. 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.
8. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
9. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2008;14(6):764-74.
10. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):538-51.
11. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2022;72(1):7-33.

12. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. *Thyroid*. 2011;21(2):125-34.
13. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine*. 1994;97(5):418-28.
14. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63.
15. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(2):82-91.
16. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5307-12.
17. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*. 2007;17(5):447-51.
18. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(8):765-72.
19. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(8):810-7.
20. Fagin JA, Wells SA, Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2307.
21. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(7):819-24.
22. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997;79(3):564-73.
23. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer*. 1998;83(5):1012-21.

24. Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP, et al. Association of Patient Age With Progression of Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):552-60.
25. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5747-53.
26. Agostini L, Mazzi P, Cavaliere A. Multiple primary malignant tumours: gemistocytic astrocytoma with leptomeningeal spreading and papillary thyroid carcinoma. A case report. *Acta Neurol (Napoli).* 1990;12(4):305-10.
27. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med.* 2007;7(1):29-46.
28. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *Histopathology.* 2015;66(1):78-87.
29. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):367-73.
30. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol.* 1999;154(1):127-35.
31. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):286-92.
32. Crippa S, Saletti P, Barizzi J, Mazzucchelli L. The clinical management in familial adenomatous polyposis deserves continuous monitoring for thyroid carcinoma. *BMJ Case Reports.* 2012;2012:bcr2012007046.
33. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4559-70.
34. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4197-205.

35. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists reporting on thyroid carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2009;3(1):86-93.
36. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(4):640-6.
37. Wan B, Deng P, Dai W, Wang P, Dong Z, Yang C, et al. Association between programmed cell death ligand 1 expression and thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(14):e25315.
38. Girolami I, Pantanowitz L, Mete O, Brunelli M, Marletta S, Colato C, et al. Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Is a Potential Biomarker of Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis of PD-L1 Immunoexpression in Follicular Epithelial Derived Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2020;31(3):291-300.
39. Ho AS, Luu M, Barrios L, Chen I, Melany M, Ali N, et al. Incidence and Mortality Risk Spectrum Across Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncology.* 2020;6(5):706-13.
40. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid.* 2007;17(7):655-61.
41. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.
42. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):739-49.
43. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(1):77-80.
44. Evans HL. Encapsulated columnar-cell neoplasms of the thyroid. A report of four cases suggesting a favorable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1205-11.
45. 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.

46. Motosugi U, Murata S, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid*. 2009;19(5):535-7.
47. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid*. 2014;24(6):958-65.
48. Lam AK, Lo CY, Lam KS. Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol*. 2005;16(4):323-30.
49. Ghossein R. Encapsulated malignant follicular cell-derived thyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2010;21(4):212-8.
50. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-9.
51. Patel KN. Noninvasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid "Cancer" (or Not): Time for a Name Change. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1005-6.
52. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27(4):481-3.
53. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83(3):553-9.
54. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-73.
55. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2007;13(5):498-512.
56. Salvesen H, Njølstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Søreide O, Varhaug JE. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg*. 1992;158(11-12):583-9.

57. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL, 3rd. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg*. 2004;70(7):576-80; discussion 80-2.
58. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006;141(5):489-94; discussion 94-6.
59. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3590-4.
60. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
61. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112(6):1139-46; discussion 46-7.
62. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005;71(9):731-4.
63. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
64. Benbassat CA, Mechlis-Frishi 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.
65. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*. 2007;110(7):1451-6.
66. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-9.
67. Rugeger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):501-8.

68. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(2):376-80.
69. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Parmentier C. Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1995;18(2):170-2.
70. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, Kazerooni EA, Shapiro B, Gross MD, et al. ¹³¹I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1996;78(10):2184-92.
71. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol.* 1984;57(676):323-7.
72. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3637-42.
73. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):498-505.
74. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114(6):1050-7; discussion 7-8.
75. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer.* 1997;79(12):2414-23.
76. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg.* 2005;242(5):708-15.
77. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
78. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.

79. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):132-8.
80. Su HK, Wenig BM, Haser GC, Rowe ME, Asa SL, Baloch Z, et al. Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Minimal Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(4):512-7.
81. Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):386-91.
82. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery*. 2016;159(1):11-9.
83. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006;30(5):780-6.
84. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2011;150(6):1242-9.
85. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2009;31(6):782-8.
86. Baek SK, Jung KY, Kang SM, Kwon SY, Woo JS, Cho SH, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(2):147-52.
87. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
88. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):441-6.
89. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is

associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(1):112-9.

90. Wong H, Wong KP, Yau T, Tang V, Leung R, Chiu J, et al. Is there a role for unstimulated thyroglobulin velocity in predicting recurrence in papillary thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin after radioiodine ablation? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3479-85.
91. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21(7):707-16.
92. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):401-21.
93. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4278-81.
94. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;97(1):90-6.
95. Chung J, Kim EK, Lim H, Son EJ, Yoon JH, Youk JH, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(6):795-801.
96. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1970-82.
97. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine*. 2015;49(1):70-7.
98. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(6):1401-4.

99. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):871-8.
100. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(3):402-7.
101. Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery*. 1988;104(6):954-62.
102. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68-79.
103. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):925-51.
104. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*. 2010;20(11):1235-45.
105. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, et al. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):457-80, x.
106. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
107. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):105-12.
108. van der Wardt RA, Persoon AC, Klein Hesselink EN, Links TP. Long-Term Follow-Up for Differentiated Thyroid Carcinoma Patients: A Reconsideration. *Thyroid*. 2017;27(3):475-6.
109. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1167-9.

110. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002;34(7-8):554-64.
111. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150(6):1250-7.
112. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.
113. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3668-73.
114. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):332-7.
115. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt D, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):551-60.
116. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147-59.
117. Wang LY, Roman BR, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, et al. Effectiveness of routine ultrasonographic surveillance of patients with low-risk papillary carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 2016;159(5):1390-5.
118. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):D1-d16.
119. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Ceriani L, Giovanella L. High-sensitive basal serum thyroglobulin 6–12 months after thyroid ablation is strongly associated with early response to therapy and event-free survival in patients with low-to-intermediate risk differentiated thyroid carcinomas. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(5):497-504.
120. de Campos Lopes SG, Dias Silva Ferreira DN, Fernandes VAR, da Costa Cardoso Marques HM, da Silva Santos Pereira RF, Monteiro AMC. The role of neck

- ultrasound in the follow-up of low- and intermediate- risk papillary thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(4):481-8.
121. Li H, Zhang YQ, Wang C, Zhang X, Li X, Lin YS. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(4):601-6.
 122. Park S, Kim WG, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al. Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Remnant Ablation Therapy. *Thyroid.* 2017;27(4):524-30.
 123. 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.
 124. Lee YM, Cho JW, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm. *J Surg Oncol.* 2018;118(4):636-43.
 125. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3402-7.
 126. Grani G, Ramundo V, Falcone R, Lamartina L, Montesano T, Biffoni M, et al. Thyroid Cancer Patients With No Evidence of Disease: The Need for Repeat Neck Ultrasound. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):4981-9.
 127. Chen L, Chen L, Liu J, Wang B, Zhang H. Value of Qualitative and Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Analysis in Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis From Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):73-81.
 128. Bahçecioğlu AB, Ozkan E, Araz M, Elhan AH, Erdoğan MF. Can Serum Thyroglobulin Levels Help to Identify the Involved Neck Compartment of Differentiated Thyroid Carcinoma? *Horm Metab Res.* 2022;54(10):658-63.
 129. Lee YJ, Kim DW, Park HK, Kim DH, Jung SJ, Oh M, et al. Pre-operative ultrasound diagnosis of nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma patients according to nodal compartment. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1294-300.
 130. Liu C, Zhang L, Liu Y, Xia Y, Cao Y, Liu Z, et al. Ultrasonography for the Prediction of High-Volume Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma: Should Surgeons Believe Ultrasound Results? *World J Surg.* 2020;44(12):4142-8.

131. Durante C, Attard M, Torlontano M, Ronga G, Monzani F, Costante G, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4882-8.
132. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):4087-100.
133. Alzahrani AS, Moria Y, Mukhtar N, Aljamei H, Mazi S, Albalawi L, et al. Course and Predictive Factors of Incomplete Response to Therapy in Low- and Intermediate-Risk Thyroid Cancer. *J Endocr Soc.* 2021;5(1):bvaa178.
134. Alzahrani AS, Mukhtar N. Incomplete response to therapy in intermediate- and high-risk thyroid cancer. *Endocrine.* 2022;78(3):531-42.
135. Angell TE, Spencer CA, Rubino BD, Nicoloff JT, LoPresti JS. In search of an unstimulated thyroglobulin baseline value in low-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine ablation. *Thyroid.* 2014;24(7):1127-33.
136. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. *Surgery.* 2013;154(6):1436-46; discussion 46-7.
137. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract.* 2000;6(6):469-76.
138. Ringel MD. Metastatic dormancy and progression in thyroid cancer: targeting cells in the metastatic frontier. *Thyroid.* 2011;21(5):487-92.
139. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):618-26.
140. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):44-51.
141. Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, et al. Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer.* 2015;121(23):4132-40.

142. Rogers SN, Mepani V, Jackson S, Lowe D. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(7):666-73.
143. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(6):587-95.
144. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1703-9.
145. Lamartina L, Montesano T, Trulli F, Attard M, Torlontano M, Bruno R, et al. Papillary thyroid carcinomas with biochemical incomplete or indeterminate responses to initial treatment: repeat stimulated thyroglobulin assay to identify disease-free patients. *Endocrine*. 2016;54(2):467-75.
146. Oh HS, Ahn JH, Song E, Han JM, Kim WG, Kim TY, et al. Individualized Follow-Up Strategy for Patients with an Indeterminate Response to Initial Therapy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(2):209-15.
147. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019;112:14-21.
148. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-sectional imaging of the thyroid gland. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18(3):445-61, vii.
149. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-42.
150. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53.
151. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2706-13.
152. Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically

- significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1561-7.
153. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. SERIAL NECK ULTRASOUND IS MORE LIKELY TO IDENTIFY FALSE-POSITIVE ABNORMALITIES THAN CLINICALLY SIGNIFICANT DISEASE IN LOW-RISK PAPILLARY THYROID CANCER PATIENTS. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1372-9.
 154. Verburg FA, Mäder U, Giovanella L, Luster M, Reiners C. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and (131)I Ablation. *Thyroid.* 2018;28(6):722-8.
 155. Sek KS, Tsang I, Lee XY, Albaqmi OH, Morosan Allo YJ, Rosmarin MC, et al. Frequent neck US in papillary thyroid cancer likely detects non-actionable findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):504-12.
 156. Lamartina L, Grani G, Biffoni M, Giacomelli L, Costante G, Lupo S, et al. Risk Stratification of Neck Lesions Detected Sonographically During the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3036-44.
 157. Banerjee M, Wiebel JL, Guo C, Gay B, Haymart MR. Use of imaging tests after primary treatment of thyroid cancer in the United States: population based retrospective cohort study evaluating death and recurrence. *Bmj.* 2016;354:i3839.
 158. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6010-6.
 159. Lamartina L, Cooper DS. Radioiodine remnant ablation in low-risk differentiated thyroid cancer: the "con" point of view. *Endocrine.* 2015;50(1):67-71.
 160. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5047-57.
 161. Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid.* 2008;18(10):1049-53.
 162. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(1):49-55.

163. Ahn J, Song E, Kim WG, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Long-term clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma patients with biochemical incomplete response. *Endocrine*. 2020;67(3):623-9.
164. Wang Y, Wu J, Jiang L, Zhang X, Liu B. Prognostic value of post-ablation stimulated thyroglobulin in differentiated thyroid cancer patients with biochemical incomplete response: a bi-center observational study. *Endocrine*. 2022;76(1):109-15.

EKLER**EK-1: Hasta Veri Formu**

Hasta Yaşı:	Cinsiyeti:
Tanı Tarihi:	
Tanı:	
Preoperatif görüntüleme: Preoperatif serum Tg ve anti-Tg: Operasyon tipi: Operasyon tarihi: Tümör patolojik özellikleri: AJCC/TNM8 evreleme: ATA risk sınıfı: Postoperatif görüntüleme: Postoperatif serum Tg, anti-Tg: Birinci RAİ tarihi: Birinci RAİ öncesi serum Tg, anti-Tg: Birinci RAİ sonrası görüntüleme: Varsa ikinci RAİ tarihi: Varsa ikinci RAİ öncesi serum Tg, anti-Tg: Varsa ikinci RAİ sonrası görüntüleme: Varsa ikinci operasyon tarihi ve tipi: Varsa ikinci operasyon patolojisi: 6, 12, 24, 48. ay takiplerinde USG ve ek görüntüleme: 6, 12, 24, 48. ay takiplerinde serum Tg, anti-Tg:	
İletişim Bilgileri:	
Tel :	
Adres:	