



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ TÜMÖRLER VE NON-
İNVAZİV FOLİKÜLER TÜMÖRLERİN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE TAKİP
SÜREÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Refik GÖKTUĞ

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ TÜMÖRLER VE NON-
İNVAZİV FOLİKÜLER TÜMÖRLERİN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE TAKİP
SÜREÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Refik GÖKTUĞ

UZMANLIK TEZİ

Danışmanı: Doç. Dr. Soner CANDER

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	vii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	48
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	54

KISALTMALAR

- ATA:** Amerikan Tiroid Cemiyeti
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DS: Dünya Sağlık Örgütü
DTK: Diferansiye Tiroid Kanseri
FAB: Ailesel Adenomatöz Polipozis
FN: Foliküler Neoplazi
FTK: Foliküler Tiroid Karsinomu
HHTK: Hurtle hücreli tiroid karsinomu
HT: Haşimato Tiroiditi
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MEN 2A: Multiple Endokrin Neoplazi 2A
MEN 2B: Multiple Endokrin Neoplazi 2B
MNG: Multinodüler Guatr
MPB-İDT: Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör
MPB-FT: Malignite Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör
MPB-HHT: Malignite Potansiyeli Belirsiz Hurtle Hücreli Tümör
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEPRAS: Non-invaziv kapsüllenmiş papiller RAS benzeri tiroid tümörü
NİFTP: Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi
PTK: Papiller Tiroid Kanseri
RAİ: Radyoaktif İyot
rhTSH: Rekombinant Tiroid Stimülan Hormon
SFN: Şüpheli Foliküler Neoplazi
SLND: Sentinal Lenf Nodu Diseksiyonu
TEMĐ: Türkiye Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
Tg: Tiroglobulin
TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TPO: Tiroid Peroksidaz

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TTX: Total Tiroidektomi

TVIT: Tüm Vücut İyot Tarama

US: Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1:Tümörlerin nükleer özellikler ve büyüme patenlerine göre sınıflandırılması

Şekil-2: Enkapsüle foliküler varyant PTK ile malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye karsinom ayrımı

Şekil-3: Hasta alımı akış şeması

Şekil-4: İnce iğne sitolojisine göre tanı gruplarının dağılımı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Tiroid tümörlerinin geliştiği epitelyal tip

Tablo-2: 2017 yılı DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırması

Tablo-3: Prognoza etkisi olan klinik ve patolojik özellikler

Tablo-4: PTK tipi ve histopatolojik özellikleri

Tablo-5: NİFTP tanı kriterleri

Tablo-6: Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri

Tablo-7: US Özelliklerine Göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlaması

Tablo-8: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri

Tablo-9: DTK'de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010

Tablo-10: ATA 2015 DTK de evreleme

Tablo-11: DTK'nin Risk Sınıflaması

Tablo-12: TTx yapılmış ve RAİ almış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi

Tablo-13: TTx yapılmış ve RAİ almamış ya da lobektomi yapılmış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi

Tablo-14: Patolojik tanı grupları arasında demografik özellikler ve komorbiditelerin karşılaştırılması

Tablo-15:Başvuru semptomlarına göre tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-16: Patolojik tanı grupları arasında USG özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-17: İnce iğne sitolojisine göre tanı gruplarının karşılaştırılması

Tablo-18: Başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinin tanı grupları arasında karşılaştırılması

Tablo-19: Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-20: RAİ tedavisi alan ve almayan gruplar arasında patolojik tanı oranlarının ve takip süresinin karşılaştırılması

ÖZET

Çalışmamızın amacı papiller benzeri nükleer özelliklere sahip tiroid neoplazmı (NİFTP), malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (MPB-İDT) ,malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör (MPB-FT) ve malignite potansiyeli belirsiz hurtle hücreli tümör (MPB-HHT) tanıları ile takip edilen hastaların; klinik özellikleri, tedavi ve takip süreçlerini değerlendirerek klinik pratiğimize ışık tutmasıdır.

Çalışmada 2015 - 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde subtotal ve total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojisinde MPB-İDT, MPB-FT, MPB-HHT ve NİFTP tanısı olan 49 hastanın demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, preop ultrason (US) raporları, tedavi ve takip süreçleri retrospektif olarak incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Post-op histopatolojik incelemede tanı grupları arasında yapılan değerlendirilmede operasyon türü, eşlik eden mikropapiller karsinom, tümör boyutu, kapsül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kapsül invazyonu ve kapsül düzensizliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Kapsül invazyonu ve kapsül düzensizliği NİFTP grubunda gözlenmemiştir. Bu grupta yer alan tümörlerde RAİ tedavisi verilmesi yönünde bir görüş birliği yoktur.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 49 hastadan 8 tanesi RAİ tedavisi aldı 41 tanesi almadı ve hiç birinde nüks hastalık saptanmadı. Hastaların 13 tanesinde tümör boyutu 4 cm'den büyüktü ve bu gruptan sadece 1 hasta RAİ tedavisi almıştı. Bu da büyük boyutlu tümörlerde de RAİ tedavisi verilmeden hastaların takip edilebileceği görüşünü desteklemektedir ve çalışmamızın literatüre bu yönden katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelime: NİFTP, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, malignite potansiyeli belirsiz hurtle hücreli tümör

SUMMARY

Retrospective evaluation of demographic, clinical, and follow-up processes of thyroid tumors with uncertain malignant potential and non-invasive follicular tumors

Our study aims to improve our clinical practice by assessing the clinical features, treatments, and follow-ups of the patients diagnosed with Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features (NIFTP), Well-differentiated thyroid neoplasm of uncertain malignant potential (WDT-UMP), Follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP), and Hurthle cell neoplasm of uncertain malignant potential (HCN-UMP).

In this study, demographic and clinical characteristics, laboratory results, preoperative ultrasound (US) reports, treatment and follow-up processes of 49 patients who underwent subtotal and total thyroidectomy and were pathologically diagnosed with WDT-UMP, FT-UMP, HCN-UMP, and NIFTP in Bursa Uludag University Medical Faculty Hospital between 2015-2020 were retrospectively analyzed, and no statistically significant difference was found. No statistically significant difference was found between the diagnosis-related groups in the post-op histopathological evaluation regarding the type of operation, accompanying micropapillary carcinoma, tumor size, and presence of a capsule. A statistically significant difference was found in capsule invasion and capsule irregularity among the groups. Capsule invasion and capsular irregularity were not observed in the NIFTP group.

Among the 49 patients included in our study, 8 patients received Radioactive Iodine (RAI) treatment, 41 did not, and no relapse was detected in any patient. Tumor size was greater than 4 cm in 13 patients, and only 1 patient from this group had received RAI treatment. This outcome supports the argument that large-sized tumors could also be followed without RAI treatment which our study may contribute to the literature in this respect.

Keywords: Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features (NIFTP), Well-differentiated thyroid neoplasm of uncertain malignant potential (WDT-UMP), Follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP), Hurthle cell neoplasm of uncertain malignant potential (HCN-UMP)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin organ kanseridir (1). Tüm dünyada yeni tanı kanserlerin yaklaşık %2,3'i tiroid kanserleridir (2). Türkiye'de kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir ve kadınlarda erkeklere göre yaklaşık dört kat daha sık görülmektedir (3).

Tiroid kanserleri tiroid dokusunun epitelyel ve non-epitelyel kısımlarından gelişir. Tiroid foliküler epitelden köken alan malign tümörleri papiller, foliküler ve anaplastik kanserler olarak sıralanır. Tiroidin diğer kanserleri medullar, primer lenfoma, sarkom olarak sayılabilir. Bunların dışında diğer organlardan tiroide metastaz görülebilir. Tiroidin metastatik kanserleri en sık meme, kolon, böbrek ve melanomun metastaz yapması sonucunda görülürler. Bunların dışında multipl endokrin neoplazide ve izole ailesel olarak görülen medullar tiroid kanserleri familyal geçiş özelliği gösteren tiroid maligniteleridir (4).

Son otuz yılda tiroid kanserlerinin insidansında bir artış görülmektedir. Örnek verecek olursak Amerika Birleşik Devletlerinde tiroid kanseri insidansı 1975 yılında 4,9/100000 iken, 2018 yılında 13,2/100000 olarak saptanmıştır (5), aynı şekilde Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 1993 yılına göre 2011 yılında 15 kat daha fazla tiroid kanseri vakası görüldüğü bildirilmiştir (6). Tiroid kanser insidansında ki artışın temeli net bir şekilde ortaya koyulamamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle son yıllarda gelişmiş tanı koyma yöntemleri ve US kullanma sıklığındaki artışa bağlı olarak insidental tiroid nodüllerinin daha sık olarak saptanması, bu nodüllere yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya cerrahi tedavilerin artması tiroid kanseri insidansında ki artışa yol açan nedenler olarak ileri sürülmektedir (7).

Tiroid kanserinin en yaygın histopatolojik tipi papiller tiroid karsinomudur ve vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Tiroid kanseri insidansının her geçen yıl artması ile birlikte klasik tip diferansiye epitelyal tiroid karsinomları dışında klasik olmayan veya tam olarak sınıflandırılmayan epitelyal tiroid tümörlerinde artış meydana gelmiştir (8). Bunun üzerine DSÖ

tarafından tiroid tümörlerinin sınıflandırılması 2017 yılında revize edilmiştir. Yeni sınıflandırmada papiller tümör özellikleri gösteren non-invazif foliküler tümörler (NİFTP) ve malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör ve malignite potansiyeli belirsiz hurthle hücreli tümör sınıflandırılmaya dahil edilmiştir. Borderline tümörler olarak değerlendirilen bu lezyonların malign seyretme olasılığının %1'den az olduğu bildirilmiştir (8).

Borderline lezyonların takip süreçlerinin nasıl yönetileceğine dair görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar bu tümörlerin karsinom olarak değerlendirmenin yarardan çok zarar verdiğini bunun sonucunda aşırı tedaviye, gerekli olmayan total tiroidektomi, radyoaktif iyot ablasyon tedavisi ve levotirosin ile TSH düzeylerinin baskılanması gibi tedavi yöntemlerine başvurulmasına yol açtığını ifade etmişlerdir (9).

Çalışmamızda merkezimizde NİFTP, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (MPB-İDT) ,malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör (MPB-FT) ve malignite potansiyeli belirsiz hurthle hücreli tümör (MPB-HHT) tanıları ile takip edilen hastaların geriye dönük verileri incelenerek klinik özellikleri, tedavi ve takip süreçlerini değerlendirerek klinik pratiğimize ışık tutması amaçlanmaktadır.

1.1 Tiroid karsinomları

1.1.2 İnsidansı ve Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin organ kanseridir (1). Tiroid kanserleri son 30 yılda özellikle gelişmiş ülkelerde hızlı bir artış göstermektedir. Tüm dünyada yeni tanı kanserlerin yaklaşık %2,3'ü tiroid kanserleridir (2). Kadınlarda dört kat daha fazla görülmektedir (3).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun 2016 yılına ait kanser istatistikleri verilerine göre ülkemizde erkeklerde tiroid kanseri insidansı 6,2/100000, kadınlarda 22,9/100000'dir. Hastalık genellikle 4-5.dekatlarda görülmektedir ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen kanserdir (10).

1.1.3 Etiyoloji

Tiroid kanserlerinde etiyoloji tam olarak bilinmemesine karşın birçok etiyolojik faktörün rol oynadığı ileri sürülmüştür. Özellikle iyi diferansiye

karsinomlar endemik guatr bölgelerinde ve çocukluk çağında radyasyona maruz kalmış kişilerde daha sık rastlanılmaktadır (11).

Radyasyonun özellikle 2. Dünya Savaşı sırasında Hiroşima ve Nagazaki'de ki atom bombası maruziyeti sonrası tiroid kanser insidansında artış görülmesi ile hastalık gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (12). Çernobil kazası sonrası radyasyona maruz kalan çocuklarda tiroid kanseri görülme sıklığı artması ile bu görüş desteklenmiştir (13). Radyasyona bağlı özellikle papiller karsinom oluşurken bu kanserler radyasyona maruziyetten sonra 5-25 yıl arasında görülebileceği bildirilmiştir (14).

Endemik guatr bölgelerinde foliküler tiroid karsinomu görülme insidansı yüksektir. Özellikle iyot eksikliği veya, tiroidin hormon sentezindeki diğer nedenlerle oluşan yetersizliğinde TSH artışına, TSH artışının da normal tiroid epitel hücreleri yanında hemde tiroid kanser hücrelerinin proliferasyonunda artışa neden olduğu ve bunun sonucunda tiroid kanser oluşum ve progresyon riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (15). Bu nedenle diferansiye tiroid kanseri (DTK) hastalarının çoğunda TSH supresyon tedavisi uygulanmaktadır.

Tiroid kanserlerin en sık görülen klinik prezentasyonu tiroid nodülüdür. Önceden var olan benign tiroid nodülü/adenomu veya multinodüler guatr, tiroid kanser gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. Kanser gelişim riski benign tiroid hastalığı tanısı alınmasından sonraki 10 yılda en yüksektir. Yapılan çalışmalarda Toksik nodüler guatrlı (TNG) hastalarda malignite gelişme olasılığının %3-5 arasında değiştiği gösterilmiştir (16). Tiroid nodülü dışında kronik otoimmün Hashimoto tiroiditi (HT) DTK gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. HT hastalarında normal popülasyondan üç kat daha fazla DTK gelişim riski vardır. Bu risk artışı TSH yüksekliği dışında kronik inflamasyonun kanser gelişimi üzerindeki etkisi açıklanmaktadır (17).

Tiroid malign tümörleri genellikle kalıtsal değildir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar, DTK olan hastaların birinci derece akrabalarında %3-10 oranında DTK gelişme riski olduğunu göstermiştir (18). Buna karşın meduller tiroid karsinomlarının (MTK) önemli bir kısmında ailesel geçiş söz konusudur. Bu

tümörlerin yaklaşık olarak %25'i multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromu ile birliktelik göstermektedir, bunlar MEN tip 2A, MEN tip 2B ve familyal meduller karsinomdur. Tüm kanserlerde olduğu gibi diferansiye tiroid epitelyal kanserlerinde multifaktöriyel ve poligenetik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır ve etyopatogenezi araştırılırken tek bir faktörden ya da genden bahsetmek mümkün değildir (19). Yapılan araştırmalar onkogeneze için tek bir genetik değişimin yeterli olmadığını, tümör supresör genler, proto-onkogenler ve yapısal genlerde bir dizi mutasyonun oluşması gerektiğini göstermiştir (19). Papiller veya foliküler tiroid kanserlerinde daha başlangıçta agresiviteye işaret edebilecek RET/PT ve BRAF gibi somatik mutasyonlardan söz edilmektedir (20).

DTK etiyolojisiyle ilişkili olduğu bilinen Cowden sendromunun da foliküler adenom ve foliküler karsinom görülmektedir, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)'li hastalarda ise daha çok PTK görülmektedir. Bunların dışında Carney kompleksi, Werner sendromu, Peutz-jeghers sendromu ve MEN1 gibi kalıtsal tümör sendromları da sorumlu tutulmaktadır (21).

1.1.3 Sınıflandırma

Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerde, özellikle de tiroid folikül epitelinden meydana gelir. Olguların %95'inden fazlası foliküler hücre kökenlidir. **Tablo-1** de tiroid tümörlerinin geliştiği epiteyal tip verilmiştir

Tablo-1: Tiroid tümörlerinin geliştiği epiteyal tip

TANI	EPİTEL TİPİ	NÜKLEER DEĞİŞİKLİK
PTK	Papiller	Evet
MPB-IDT	Papiller	Evet
PV-PTK	Foliküler	Evet
NİFTP	Foliküler	Evet
MPB-FT	Foliküler	Hayır

Papiller tiroid kanseri (PTK), malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (MPB-IDT), papiller varyant papiller tiroid kanseri (PV-PTK), Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler tiroid neoplazm (NİFTP)

Neoplazilerin histopatolojik sınıflandırmaları tümörlerin biyolojisini ve davranışını yansıtır ayrıca hastaların klinik yönetimi için bir rehber görevi görür. DSÖ tümör grubu tanı kriterleri, patolojik özellikleri ve moleküler değişiklikleri

dahil olmak üzere uluslar arası standart sağlamak üzere 2017 yılında tiroid tümörlerinin sınıflandırmasını değiştirmiştir. **Tablo-2** de 2017 yılı DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırması verilmiştir (8).

Tiroid kanserlerinin %94,4'ü PTK, %3,4'ü FTK, %1,9'u MTK'dur. Geri kalanları diğer tiroid kanserlerini oluşturmaktadır (10).

Tablo-2: 2017 yılı DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırması

*Foliküler adenom *Hyalinize trabeküler tümör *Enkapsüle foliküler paternli diğer tiroid tümörleri <i>Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör</i> <i>Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör</i> <i>Non-invazif foliküler tümör (NiFTP)</i> *Papiller tiroid karsinomu (PTK) <i>Papiller karsinoma</i> <i>Foliküler varyant PTK</i> <i>Enkapsüle varyant PTK</i> <i>Papiller mikrokarsinom</i> <i>Kolumnar hücre varyant PTK</i> <i>Onkositik varyant PTK</i> <i>Uzun hücreli varyant PTK</i> *Foliküler tiroid karsinomu (FTK) <i>FTK minimal invaziv</i> <i>FTK enkapsüle angioinvaziv</i> <i>FTK yaygın invaziv</i>	*Hürtle hücreli tümörler <i>Hürtle hücreli adenom</i> <i>Hürtle hücreli karsinom</i> *Az diferansiye tiroid karsinomu *Anaplastik tiroid karsinomu *Skvamoz hücreli karsinom *Medüller tiroid karsinomu *Mikst medüller ve foliküler tiroid karsinomu *Mukoepidermoid karsinom *Eozinofili içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom *Müsinöz karsinom *Ektopik timoma *Timüs benzeri farklılaşma gösteren işi epitelyal tümör *İntra tiroid timik karsinom *Paraganglioma ve stromal tümör *Hematolenfoid tümör *Germ hücreli tümör *Sekonder tümör
--	--

1.1.3.1 Papiller tiroid karsinomu

PTK tiroid kanserleri arasında en sık görülen ve radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir. Tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturmaktadır. Her yaş grubunda görülmek ile birlikte en sık 20-50 yaşlarda görülmedir. Kadınlarda daha sık görülür (22).

Papiller tiroid kanserinin prognozu iyidir. 10 yıllık yaşam süresi %90'ın üzerinde, genç hastalarda (18-35 yaş) ise %98'dir (23). Hastalar çoğunlukla ilk tedavi sonrası remisyonda seyretmektedir. Ancak bazı hastalarda PTK, kötü

diferansiye tip veya anaplastik kansere dönüşebilir. PTK en önemli prognostik faktör yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyonu ile uzak organ metastazıdır. İleri yaşlarda nüks ve kansere bağlı ölüm riski artmıştır. Mikrokarsinomların sağ kalım ve nüks açısından mükemmel bir prognozları vardır. Multifokalite, büyük tümör çapı ve lenf nodu metastazının olması nüks ve sağ kalım açısından kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık sağ kalım %30-50 arasında iken, beyin metastazında ortalama sağ kalım 1 yıldır. Prognoza etkisi açısından bazı klinik ve patolojik özellikler **tablo-3** de verilmiştir (24).

Tablo-3: Prognoza etkisi olan klinik ve patolojik özellikler

Hasta ile ilişkili faktörler	<i>Yaş, Cinsiyet</i>
Histopatolojik faktörler	<i>Tümörün histopatolojik tipi, grade, boyutu, ektratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz</i>
Tedavi ilişkil faktörler	<i>Primer cerrahi genişlik, RAI tedavisi</i>
Tümör belirteçleri	<i>Serum tiroglobulin düzeyi</i>

PTK genellikle kapsülsüz, sınırları belirsiz ve invaziv özellik gösteren bir tümördür. Ancak yaklaşık %10'un da kapsül bulunabilir (25).

Mikroskopik olarak PTK tiroid foliküler hücrelerden köken almaktadır. PTK'de yuvarlak folikül hücre çekirdeğinin büyümesi, oval şekile girmesi ve içi boşalmış görünüm alması (şeffaf, buzlu camı, Orphan Annie çekirdek) ile normal folikül hücrelerinden ayrılmaktadır. Çekirdek kenara itilmiş ve içerisinde inklüzyonlar mevcuttur. Papilla merkezinde veya stroma içerisinde yer alan psammom cisimcikleri tipik olmakla birlikte kansere özgül değildir.

Papiller tiroid kanseri lenfatik yayılım göstermektedir. Bunun sonucunda tanı anında intratiroidal lenfatik yayılım sonucu yaklaşık %20 oranın bilateralite ve multifokal kanser görülmektedir. Yine lenfatik yayılım sonucu tanı anında %50 oranında servikal lenf nodu metastazı vardır. Uzak organ metastazı yaklaşık %20 oranında görülmektedir. En sık akciğer, kemik, beyin ve karaciğerde görülür (23).

PTK histopatolojik özellikler ve büyüme paternine bağlı olarak çeşitli varyantlara ayrılmaktadır. **Tablo-4** de PTK çeşitli varyantları ve histopatolojik özellikleri verilmiştir (8). Bu varyatlar içerisinde uzun hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant ve hapnoil varyantlar agresif klinik ve patolojik özellikleri nedeni ile kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Solid ve diffüz sklerozan varyantlar, bazı araştırmacılar tarafından PTK'nin agresif varyantları olarak görülse de, biyolojik davranışları hala tartışmalıdır (26).

Tablo-4 PTK tipi ve histopatolojik özellikleri

VARYANT	BAŞLICA HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER
Foliküler varyant	Gerçek papilla yok, foliküler büyüme var, PTK nükleer özellikleri var
Uzun hücreli (tall cell) varyant	Uzamış foliküller, sıkıca paketlenmiş papillalar vardır. Hücrelerin boyları genişlikten iki ile üç kat daha uzundur, bol eozinofilik sitoplazma içerir, keskin sınırlı hücre sınırları vardır
Sütunlu hücre (columnar cell) varyant	Uzun hücre varyantından daha uzun hücreler, yalancı tabakalı hiperkromatik çekirdekler, geleneksel PTK çekirdekleri, subnükleer sitoplazmik vakuol yok
Hobnail varyant	Hücrel kohezyon kaybı, mikropapiller, apikal yerleşimli çekirdekler, belirgin nükleoller, pleomorfik çekirdekler, mitoz vardır
Solid varyant	Katı, trabeküler veya iç içe (insüler) büyüme, PTK nükleer özellikleri, yüksek mitotik figürlerin olmaması ve/veya nekroz vardır
Diffüz sklerozan varyant	Yoğun skleroz, çok sayıda psammom gövdesi, lenfatik invazyon, kronik lenfositik tiroidit, skuamöz metaplaz
Diğer varyantlar	

1.1.3.1.1 Klasik Varyant PTK

Klasik varyant PTK, dallanan fibrovasküler bir sap etrafında dizelenen tek veya çok sıralı küboidal epitel hücrelerinden oluşur. Tümör hücre nükleusları berrak görünümde olup, yer yer sitoplazmanın nükleusun içine kıvrılması sonucu psödo-inklüzyonlar ve yarıklanmalar görülebilir. Tümör içinde, “Psammom cisimciği” denilen konsantrik kalsifiye yapılar görülebilir. Lenfatik invazyon sıklıkla eşlik ederken, vasküler invazyon beklenmez. Yavaş seyirlidir (27).

1.1.3.1.2 Foliküler Varyant PTK

Foliküler varyant tümörler sıklıkla enkapsüledir. Klasik nükleer özelliklere sahiptir, ancak gerçek papilla yapısı oluşturmayan tümörlerdir. Klinik ve biyoloji davranışı klasik tip papiller karsinoma benzemektedir (28). PTK folliküler varyantı sitolojik özelliklerinin dışında foliküler neoplazi şeklinde de görülebilir. Bu tümörler foliküler adenom ve karsinomlarla kolayca karışabilir. Bu nedenle bu tümörler ile ayırımında immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler kullanılabilir (27).

1.1.3.1.3 Uzun Hücreli (Tall Cell) Varyant

Agresif seyirli bir PTK varyantıdır. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz sıktır. Bu alt tipte mortalite yaklaşık üç kat daha fazla görülmektedir (29). Tanımlaması DSÖ tiroid tümörleri 2017 sınıflandırmasında revize edilmiştir. Buna göre tümör hücrelerinin %30' unun uzunluklarının genişliklerinin 2-3 katından daha fazla olması gerektiği ifade edilmiştir. Bunun sonucunda PTK vakalarının daha büyük bir kısmı bu gruba girmiştir (8).

1.1.3.1.4 Kolumnar hücreli Varyant

Papiller tiroid karsinomunun kolumnar varyantı nadirdir ve geniş bir yaş aralığında görülmektedir. PTK'un agresif bir varyantıdır. Kolumnar hücre varyantı, nükleer tabakalaşma ve sitoplazması dar uzun hücrelerin en az %30'undan oluşur. Nükleer tabakalaşma ve dar sitoplazma, onu papiller tiroid karsinomunun uzun hücreli varyantından ayırır. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır, subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. PTK'ya ait nükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. Tümörde papiller, folliküler, solid veya kribriform büyüme paterni

veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. Nadiren psammoma cisimcikleri ile içsi hücreli büyüme alanları ve skuamöz metaplazi odakları saptanabilir (8).

1.1.3.1.5 Diffüz Sklerozan Varyant

PTK'un diffüz sklerozan varyantı tiroid bezinin bir veya iki lobunun yaygın tutulumu ile karakterize, nadir görülen bir papiller tiroid karsinom çeşididir. Bu lezyon sıklıkla spesifik bir neden olmaksızın tiroid bezinin yaygın büyümesi ile karakterizedir (31). Histopatolojik olarak yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanlar, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar daha sık olduğundan agresif bir alt tip olarak değerlendirilir (32).

1.1.3.2 Foliküler Tiroid karsinomu

Foliküler tiroid kanserleri tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık %5-10 oranında görülmektedir. Daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülmektedir (33). Kadınlarda üç kat daha fazla görülmektedir. 50 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir. Foliküler kanser tanısı İİAB ile koyulamaz. Ameliyat sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelemesi ile belirlenir (34). Kanser tanısı için kapsül ve damar invazyonunun olması, nükleer atipinin bulunması gerekmektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktör vasküler invazyonun varlığıdır (35). Lenf nodu yayılımı yaygın olmayıp %8-13 arasında görülmektedir, genellikle hematojen yayılım göstermektedir. Uzak metastaz olguların %10-15'inde görülmektedir (36).

PTK tersine foliküler kanserlerde okült veya mikrokanser terimi yoktur. Yaş ve tümör boyutunun artması ile mortalite artmaktadır (36).

1.1.3.3 Enkapsüle Foliküler Paternli Tiroid Tümörleri

DSÖ tarafından tiroid tümörlerinin sınıflandırılması 2017 yılında revize edilmiştir. Yeni sınıflandırmaya enkapsüle foliküler paternli tiroid tümörleri dahil edilmiştir. Bu grup içerisinde, non-invazif foliküler tümörler (NIFT) ve malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye karsinom, malignite potansiyeli belirsiz foliküler karsinom yer almaktadır (8).

1.1.3.3.1 Non-İnvaziv Foliküler Tümör

2016 yılında Nikiforov ve ark. tarafından en az 10 yıllık takibi olan ve ameliyat sonrası RAİ almayan, 109 adet noninvaziv kapsüllü foliküler varyant

papiller tiroid kanseri (FV-PTK), 101 adet de invaziv FV-PTK tanısı alan olgu retrospektif olarak değerlendirdi. Bu gruplardan Noninvaziv olan gruptaki hastaların uzun süreli takiplerinde herhangi bir nüks veya metastaz durumunun görülmediği saptandı. Bu grup hastaların gereksiz yere kanser tanısı aldığı ve ilk ameliyatında lobektomi olan hastaların tamamlayıcı cerrahiye gittiği ve cerrahi sonrası fazla tedavi olduğu görüşüne varıldı. Bunun üzerine “karsinom” teriminden kaçınmak için noninvaziv kapsüllü FV-PTK isminin, NIFTP olarak değiştirilmesini öneren bir konsensüs yayınlandı(37). Kısa bir süre sonra NIFTP, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tarafından kabul edildi ve 2017 yılında DSÖ tarafından düzenlenen tiroid tümörler i sınıflandırılmasına dahil edildi.

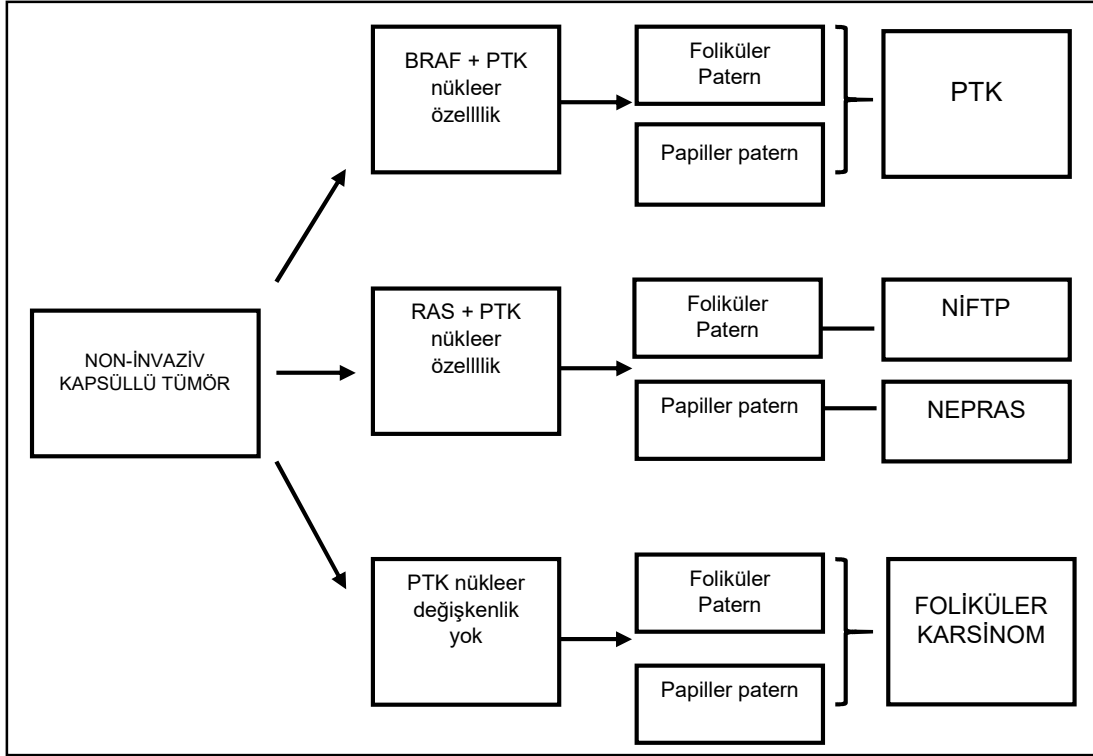
Konsensüs tarafından önerilen NIFTP tanı kriterleri **tablo-5** de verilmiştir(37).

Tablo-5: NİFTP tanı kriterleri

*Enkapsülasyon ya da sınırların net
*Foliküler büyüme patern
*Nükleer puan 2-3
*Vasküler veya kapsül invazyonu yok
*Aşağıdaki tüm özelliklerin olmaması
• <i>>%1 papilla</i> • <i>Psammoma cisimciği</i> • <i>>%30 solid/trabeküler/insüler büyüme patern</i> • <i>Tümör nekrozu</i> • <i>Yüksek mitotik aktivite</i> • <i>PTK'nin diğer varyantlarının hücre/morfolojik özellikleri</i>

Nikiforov ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada genetik inceleme de yapıldı. Bu çalışmaya göre NIFTP genetik olarak Papiller Karsinomdan

ziyade Folliküler Karsinoma benzer olarak sonuçlandı(37).Şekil-1 de nükleer özellikler ve büyüme patenlerine göre sınıflandırılması verilmiştir.



Şekil-1: Tümörlerin nükleer özellikler ve büyüme patenlerine göre sınıflandırılması

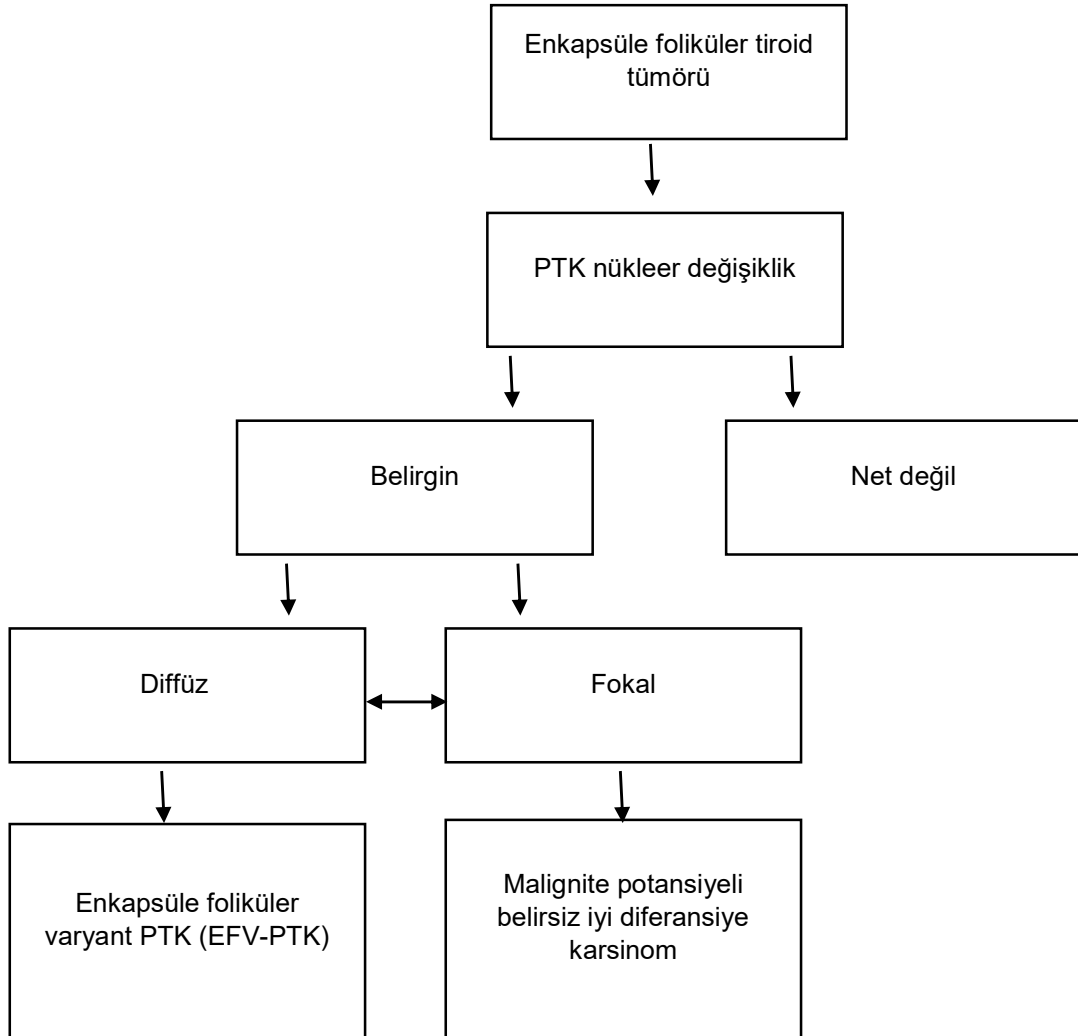
Kapsüllü papiller tiroid karsinomu (PTK), papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi (NİFTP), noninvaziv kapsüllenmiş papiller RAS benzeri tiroid tümörü (NEPRAS) ve foliküler adenom dahil olmak üzere dört farklı noninvaziv kapsüllü tiroid tümörünün nasıl sınıflandırılacağına şematik açıklaması

1.1.3.3.2. Malignite potansiyeli belirsiz tümörler

Malignite potansiyeli belirişi tümörler ikiye ayrılmaktadır. Bunlar malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye karsinom ve malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümörlerdir.

Papiller tiroid kanseri (PTK) tanısında PTK ile uyumlu nükleer değişikliklerin görülmesi en güvenilir bulgudur. Buna karşılık son yıllarda geleneksel histolojik değerlendirme yöntemleri bazı enkapsüle foliküler tümörleri benign ya da malign olarak değerlendirmekte yetersiz kalabilir. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü (MPB-TT) enkapsüle, foliküler paternde, malignite kriterlerini bütünüyle karşılamayan şüpheli yapısal ve sitolojik özellikler gösteren tiroid tümörlerindendir (8). Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülmektedir (38). **Şekil-2** de enkapsüle foliküler

varyant PTK ile malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye karsinom ayrımı anlatılmaktadır. İyi profnoza sahip tümörlerdir.



Şekil-2 Enkapsüle foliküler varyant PTK ile malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye karsinom ayrımı

Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümörlerde FTK diyebilmemiz için gerekli olan histopatolojik kriterler eksiktir. Belirgin bir kapsüler ve vasküler yapıya invazyonu yoktur. Ancak bu tümörlerin bazı bölgelerde şüpheli vasküler ve kapsüler ilişkisi bulunmaktadır. Bu da adenom ve karsinom ayrımını yapmakta zorluk oluşturmaktadır. Bunun sonucunda 2017 DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırmasında bu gri bölge malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör olarak adlandırılmıştır.

1.1.3.4 Medüller tiroid karsinomu

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken almaktadır. Tüm tiroid kanserlerinin %5-10'u MTK'dir (39). Meduller tiroid kanseri familyal ya da sporadik olarak görülebilmektedir. Tüm MTK %20-25'i familyal formdadır. Familyal formları MEN 2A, MEN 2B ve familyal meduller tiroid kanseri oluşturmaktadır. MEN 2B ile birliktelik gösteren MTK en agresif formdur, mortalite %50'dir (40). MTK temel tedavisinde total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Metastatik olgularda yada nüks durumlarında radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulanmaktadır (41).

1.1.3.5 Hurthle hücreli tiroid karsinomu

Hurthle hücreli tiroid karsinomu tüm diferansiye tiroid malignitelerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Foliküler hücre orijinli olup, biyolojik davranışı diğer tiroid kanseri histolojilerinden farklılık göstermektedir. Minimal invaziv Hurthle hücreli tiroid karsinomu (HHTK) ve yaygın invaziv HHTK olarak sınıflandırılabilir. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda malignite potansiyeli belirsiz hurthle hücreli karsinom vakalarının olduğu ve sınıflandırmaya eklenmesi gerektiği bildirilmiştir (42). Foliküler karsinomların varyantları olarak düşünülmesine rağmen farklı onkojenik ekspresyona sahiptir. Malignansi tanısı güvenilir bir şekilde kapsül invazyonu veya vasküler invazyon histolojik bulgusuna, ekstratiroidal lokal doku invazyonuna ve nodal veya uzak metastaz varlığına dayandırılmaktadır. Hurthle hücreli karsinom tanısı koymadan önce MTK, renal hücreli karsinom ve paratiroid karsinomu ekarte edilmelidir. Sağ kalım oranları düşük ve yüksek riskli HHTK' lar arasında farklı olmakla beraber 5 yıllık sağkalım %50-90 arasında değişmektedir (43).

1.1.3.6 Anaplastik tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu, tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. En agresif ilerleyen tiroid kanseri tipidir. 60 yaşından sonra görülmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinin anaplastik tipe dönüşmesi sonucu oluşur. İlk klinik bulgu boyunda hızla büyüyen sert bir kitledir ve sıklıkla servikal lenfadenopatiler de görülmektedir. Ortalama yaşam süresi 6 aydır. Histolojik olarak nekroz, hemoraji ve yüksek mitoz oranı görülmektedir (44).

Anaplastik tiroid kanseri tanısı koyulduğu zaman metastaz olmasa bile hastalık sistemik olarak kabul edilmeli yapılabilirse cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi beraber uygulanmalıdır (45).

1.1.4 Klinik Bulgular, Tanı , Tedavi Ve Takip

1.1.4.1 Klinik Bulgular

DTK'nın en sık klinik prezantasyonu tiroid nodülleridir. Özellikle son yıllarda ultrason ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile birlikte genellikle insidental olarak saptanmaktadırlar. Fakat bu nodüllerin büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olarak boyunda şişlik, ses kısıklığı, disfaji ve dispne gibi semptomlarla da hastalar karşımıza gelebilir. Nadiren de ilk bulgu metastatik nodüller şeklinde de olabilir (46).

1.1.4.2.Tanı

Tiroid nodülü saptanan hastalar da malignite açısından bazı risk faktörlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha fazla görülmektedir. 20 yaş altında ve 70 yaş üzerinde malignite riski artmıştır. Tek ve soğuk nodüller, multiple ve hormon olarak aktif nodüllere göre daha fazla malignite riski taşımaktadır. Çocukluk çağında özellikler baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti olan kişilerde malignite riski artmıştır. Ailede birinci derece akrabalarında tiroid kanseri öyküsü bulunması veya tiroid kanseri ile ilişkili bir sendromun bulunması malignite açısından bir risk faktörüdür (47).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem boyun ultrasonografik incelemesidir. Ultrason (US) da hipoekojenite, mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu, düzensiz sınır, halo yokluğu veya inkomplet halo, intranodüler kanlanma artışı, nodülün boy ve en oranının artması, anterior boyun kaslarına invazyon, patolojik servikal lenfadenopati varlığı maligniteyi destekleyen bulgulardır (48). **Tablo-6** de tiroid nodüllerinin US karakterlerine göre malignite belirteçleri verilmiştir. Tiroid sintigrafisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan başka bir görüntüleme yöntemidir. Sintigrafide nodülün aktivitesine bağlı olarak radyoaktif iyot tutma oranını yansıtacak şekilde hiperaktif (sıcak) veya hipoaktif (soğuk) olarak karakterize edilebilir. Soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllere

göre daha fazladır. Boyundaki çevre dokulara invazyonu değerlendirmek amacı ile bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de daha az sıklıkla kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir (49).

Tablo-6: Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Karakterlerine Göre Malignite Belirteçleri

Malign Özellikler	Benign Özellikler
Hipoekojenite	Hiperekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu	Kenar bütünlüğü korunmuş kesintisiz yumurta kabuğu kalsifikasyon
Düzensiz sınırlar	Süngerimsi (spongiform) nodül
Halo yokluğu veya inkomplet halo	Halo varlığı ya da pürüzsüz kenar
İntranodüler kanlanma artışı (Tip 3)	Vaskülarite yokluğu (Tip 1) veya periferik (Tip 2) vaskülarite
Yükseklik>genişlik (transvers kesitte)	Pür kistik nodül
Anterior boyun kaslarına invazyonu	Nodül boyutlarında zamanla azalma olması
Patolojik servikal LAP varlığı	Multipl koalesan nodüller (kaynaşmış nodüller)

Bir tiroid nodülü saptandığında bu nodülün benign veya malign ayrımı yapılması hayati önem taşımaktadır. Bu ayrımı ortaya koyabilecek en uygun, en ucuz ve güvenilir yöntem İİAB 'dir. Tiroid İİAB nodüllerin benign ve malign ayrımında altın standart testtir (50). İİAB endikasyonları temel olarak nodülün US özelliklerine göre belirlenmelidir. Boyut kriteri göreceli bir endikasyon olarak değerlendirilmelidir. **Tablo-7** de US özelliklerine göre nodüllerde malignite riski tanımlaması verilmiştir (51).

Tiroid nodülü sitolojisi, Bethesda sistemi'nde belirtilen tanı gruplarına göre raporlanmalıdır. 2007 yılında tiroid sitopatoloji raporlanmasının tanımlanmasından sonra, Bethesda sistemi geniş serilerde uygulanmış ve uyumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir. Bethesda sistemi uygulayıcıların

ortak bir dil kullanması, takip ve tedavilerin standardize edilmesi açısından önemlidir. **Tablo-8** de Bethesda sistemi' ne göre sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri verilmiştir (52).

Tablo-7: US Özelliklerine Göre Nodüllerde Malignite Riski Tanımlaması

Risk kategorisi	US özellikleri	Malignite riski (%)	TİAB için boyut önerisi ve endikasyon
Benign	*Saf tiroid kistleri *Süngerimsi nodül *Kanlanan solid komponente sahip olmayan kistik nodüller	0 <2-3 <1	*Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir) *Yok (boşaltma veya PEE* amaçlı uygulanabilir)
Düşük risk	*İzo/hiperekoik nodüller *Kanlanan solid komponente sahip olan kistik nodüller	<5	≥20 mm
Orta risk	Hipoekoik nodüller	10-20	≥15 mm
Yüksek risk	Yüksek risk özelliklerinden herhangi birine sahip nodüller*	>60	>10 mm

Tablo-8: Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal	<1-4	İİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	<1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Foliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	20-30	Lobektomi
Malignite açısından şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

1.1.4.3 Tedavi

1.1.4.3.1 Cerrahi tedavi

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda seçilen cerrahi tedavi yöntemi total veya subtotal tiroidektomidir. Burada amaç tümör dokusunun tamamını

çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve yumuşak doku düşünülüyorsa cerrahi sınırdaki tümörlü doku bırakmamaktır (48).

Tümörü çapı 4 cm den büyük olan, ekstratiroidal uzanımı olan, lenf nodlarına aşikâr metastazı olan veya uzak metastazı olan hastalarda TTx yapılmalıdır, ayrıca sentinall lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir (53).

Tümör boyutu 1-4 cm arasında olup ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan hastalarda TTx yapılmalıdır. Değişik klavuzlarda bu grup düşük riskli papiller ve foliküler karsinomlu hastalarda lobektomide uygulanabileceği bildirilmekle birlikte >1 cm üzerinde tümörü olup lobektomi yapılan hastalarda %15 daha fazla nüks bildirilmiştir (54).

Tümör <1 cm olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda, baş-boyun bölgesine radyoterapi (RT) öyküsü, alevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yoksa lobektomi yeterlidir (55).

Papiller tiroid karsinomlarının %20-80'inde lokal lenf nodu metastazı mevcuttur. Lenf nodu metastazlarının en fazla görüldüğü servikal bölge IV zonudur. Bu bölgede bulunan lenf nodları lokalizasyonu nedeni ile preop dönemde atlanabilir bu nedenle cerrahi sırasında şüphelenildiğinde diseksiyon yapılması önerilir (54). Yine aynı şekilde cerrahi sırasında lateral lenf nodlarında da metastaz şüphesi varsa mutlaka diseksiyon uygulanmalıdır (48).

Tiroid nodülü ile takip edilen hastalarda yapılan İİAB de malignite şüphesi olmamasına rağmen çeşitli endikasyonlardan dolayı lobektomi yapılabilir. Bu hastalarda lobektomi sonrası operasyon patolojisinde düşük riskli karsinom saptanması durumunda, eğer bu tümör çok odaklı ise, hastanın anamnezi ve operasyon patolojisi kötü prognoz kriterlerine uyuyorsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılması ve klinik olarak lenf nodu tutulumu saptanırsa terapötik SLND da yapılması önerilmektedir (56). Yapılan çalışmalarda tamamlayıcı tiroidektominin ilk 6 ay içerisinde yapılması önerilmektedir. Geç dönemde yapılmasının yüksek nüks oranları, daha yüksek lenf nodu metastazı, daha yüksek hematojen metastaz ve daha kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

1.1.4.3.1.1 Cerrahi sonrası değerlendirme

Tiroid cerrahisi sonrasında malignite saptanan hastalarda ilk yapılması gereken evrelemedir. Ancak AJCC/TNM evreleme (**Tablo-9 ve 10**) sistemi sadece mortalite riskini gösterdiğinden beraberinde nüks ve rekürrens riskini belirlemek amacı ile 2015 Amerika Tiroid Derneği (ATA) tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta sınıflandırmanın (**Tablo-11**) yapılması da önerilmektedir. Çünkü cerrahi sonrası RAI tedavisine karar verme TSH supresyon düzeyini belirlemede yol göstericidir.

Tablo-9: DTK'de TNM Sınıflaması - 7. AJCC/TNM Sınıflaması-2010

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

Tablo-10: ATA 2015 DTK de evreleme

Tanı esnasında hasta <45 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı esnasında hasta ≥45 yaş			
Evre I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
Evre IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4b	N1a	M0
	T4c	N1b	M0
Evre IVb	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo-11: DTK'nin Risk Sınıflaması

Düşük riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): - Lokal veya uzak metastaz yok - Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş - Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok - Agresif histopatolojik alt tipte olmaması - Eğer I131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAİ tutan metastatik odak yok - Vasküler invazyon yok - Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı <0,2 cm) - Intratiroidal eFVPTK - Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK - Intratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAFV600E mutasyonlu olanlar dâhil
Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): - Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması - RAİ tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAİ tutan metastatik odak olması - Agresif histopatolojik alt tiplerde olması - Vasküler invazyonu olan PTK - Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm - Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAFV600E mutasyonu varlığı
Yüksek riskli (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları): - Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu - İnkomplet tümör rezeksiyonu - Uzak metastaz (M1) - Uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği - En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1) - Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri

1.1.4.3.2 Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ)

Tiroid karsinomlarında radyoaktif iyot tedavisi kalan dokunun ablasyonu, adjuvan (nüksü ve mortaliteyi azaltmak için) ve persistan hastalığı olanlarda tedavi amacı ile kullanılabilir (58). RAİ tedavisi öncesinde hastanın TSH >30 mU/MI olması gerekir. Endojen hipotiroidi birçok yolla oluşturulabilir. Cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) kesilerek, iki hafta 2x25 µg ya da 3x25 µg/gün T3 kullanılması ve takiben iki hafta kesilmesi veya LT4'ün üç veya dört hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir. Endojen hipotiroidi oluşturma riskli olduğu hastalarda rhTSH ile RAİ uygulanabilir (59).

Tüm hastalardan tedavi öncesinde TSH, Tg ve anti-Tg ölçülmü yapılmalıdır. Hem takip sürecinde hem de prognostik açıdan önemlidir (60). rhTSH düşük riskli veya orta riskli olup, yaygın lenf nodu metastazı olmayan hastalarda kalan dokunun ablasyonu için veya adjuvan tedavi amaçlı uygulanan RAİ tedavisi verileceğinde kullanılabilir (59).

Yaygın lenf nodu metastazı olan orta riskli hastalarda, uzak metastaz yokluğunda rhTSH uyarısı ile adjuvan RAİ tedavisine hazırlık önerilebilir, ancak kanıt düzeyi azdır. Yüksek riskli hastalarda rhTSH ile hazırlık konusunda yeterli veri yoktur (59).

RAİ tedavisinden 1-2 hafta önce düşük iyot içeren (<50 µg/gün) diyet uygulamasına geçilmelidir. Doğurgan yaştaki kadın hastalarda RAİ tedavisi öncesinde gebelikler mutlaka dışlanmalıdır (61).

RAİ tedavisi verildikten 5-8. Gün sonra tüm vücut tarama (TVT) yapılmalıdır. TVT, özellikle tiroid lojunda tutulumun <%2 olduğu hastalarda lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Hastalığın kesin evresi hakkında radyorezistan nadir tümörler dışında kesin bilgi verecektir.

Endojen hipotiroidi sağlanarak RAİ ablasyon uygulanan hastalarda LT4 tedavisi, RAİ tedavisinden 24 saat sonra başlanması önerilmektedir.

Kalan doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve orta riskli hastalarda önerilen RAİ dozu 30 mCi'dir. Rezidüel tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'dir. Genellikle lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ

metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da >100 mCi ve daha yüksek dozlar seçilebilir (62).

RAI tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditine ek olarak, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon enteritine bağlı bulantı, kusma olarak özetlenebilir (61).

1.1.4.4 Takip

1.1.4.4.1. Erken dönem takip

Cerrahi ve RAI sonrası LT4 dozu hastanın risk grubuna göre değerlendirilerek başlanmalıdır. TSH supresyonunun amacı TSH nedeniyle ortaya çıkabilecek olan tümörün büyüme potansiyelini baskılamaktır.

TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0,2 ng/mL olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda TSH düzeyi 0,5-2 mU/L arasında olmalıdır. Ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/L arası, Yüksek riskli hastalarda <0,1 mU/L olmalıdır (55).

Postoperatif dönemde, cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takipte yeni beliren anti-Tg pozitifliği ise artmış nüks riski ile ilişkilidir.

Başlangıçta anti-Tg pozitifliği olan hastalarda takip sırasında tiroid ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içerisinde azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen antikor pozitifliği devam eden hastalık ve nüks işareti olarak yorumlanabilir. Anti-Tg pozitifliğinde Tg düzeyleri güvenle kullanılamayacağı için takipte boyun USG ve TVT kullanılabilir (55).

DTK'li hastalarda postoperatif erken dönemde risk değerlendirilmesi yapılmakla birlikte takipte hastaların tedaviye yanıtları farklı olabilir ve dolayısıyla nüks riski değişebilir. Bu nedenle 2015 ATA klavuzunda postoperatif uzun vade de hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve belirsiz olarak dört grup da değerlendirilmiştir. **Tablo-12** de 2015 ATA klavuzuna göre TTx yapılmış ve RAI almış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi gösterilmiştir. **Tablo-13** de ise TTx yapılmış ve

RAİ almamış ya da lobektomi yapılmış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi gösterilmiştir (55).

Tablo-12: TTx yapılmış ve RAİ almış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi

Kategori	Tanımlama
Mükemmel cevap	Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,1-0,2 ng/mL veya rhTSH-stimüle Tg <1 ng/mL
Biyokimyasal yetersiz cevap	Lokale edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması, negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥1 ng/mL veya stimüle Tg ≥10 ng/mL veya yükselen anti-Tg antikorları
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
Belirsiz cevap	Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması. Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler. Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular • TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum • Bazal Tg ölçülebilir ama <1 ng/mL • Stimüle Tg ölçülebilir ama <10 ng/mL • Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları

Tablo-13: TTx yapılmış ve RAI almamış ya da lobektomi yapılmış DTK'li hastalarda tedavi cevabının değerlendirilmesi

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

Tg genelde cerrahi ve ablasyondan aylar sonra bazen de takipte yıllar içerisinde düşebildiğinden biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaları tanımlar

iken; eş zamanlı bakılan TSH düzeyi, tiroidektomi sonrası kalan rezidüel doku, RAI tedavisi alıp almadığı, ablasyondan sonra geçen zaman gibi parametrelerin göz önüne alınması gerekir.

Daha önceki çalışmalarda, stimüle edilmemiş Tg değerlerinin ablasyon sonrası altıncı ayda >5 ng/mL, on ikinci ayda >1 ng/mL olması veya ablasyondan >1 yıl sonra TSH ile stimüle Tg >10 ng/mL olması biyokimyasal yetersiz cevap için kriter olarak alınmıştır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastaların küçük bir kısmında bazal Tg düzeyinde zamanla progresif artış olabilir (55).

Stimüle Tg düzeyleri 1-10 ng/mL arasında bulunan, fakat TVT'de tutulum tespit edilmeyen, boyun US normal sınırlarda olan hastaların Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında stimüle ya da TSH baskılı iken, ölçülen Tg düzeylerinde artış aktif hastalık varlığına işaret eder. İleri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmaması durumunda ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI verilip, tedavi dozu sonrası taramada patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilebilir. Bu, daha sonraki tedavi seçeneklerini belirlemesi açısından önemlidir. Yüksek dozda RAI sonrasında da tutulum olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir (55).

1.1.4.4.2. Uzun dönem takip

Düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise nüks oranının %1'den küçük olduğu dikkate alınarak TSH'nin 0,5-2 mU/L aralıkta tutulmaya devam edilmesi önerilmektedir. Orta riskli grupta, başlangıçta supresyon yapılsa da uzun vadede tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/L olacak şekilde LT4 doz azaltılmasına gidilmesi önerilmektedir. Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan değerlendirmede, stimüle Tg düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam supresyonun kaldırılması için TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/L arası, hafif suprese tutulması önerilmektedir (55).

Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg

düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH $<0,1$ mU/L tutulmalıdır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg gidişatı ve TSH supresyonunun riskleri göz önüne alınarak TSH 0,1-0,5 mU/L arası tutulmalıdır. Ancak, hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda düşük risk grubunda dahi olsa TSH $<0,1$ mU/L tutulabilir. İndetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH 0,5-2 mU/L, yüksek riskli grupta ise 0,1-0,5 mU/L aralıkta tutulabilir (55).

DTK tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması, kardiyak komplikasyonları, protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar bu komplikasyonlar açısından takip edilmelidir (48).

ATA klavuzunda NIFTP ve malignite potansiyeli belirsiz tümörlerin nüks ve metastaz oranının son derece düşük olduğu belirtilmiştir. Bu tümörlerde malignite potansiyelinin düşük olmasından dolayı konservatif cerrahi tedavinin yeterli olacağı ve RAI ablasyon tedavisine gerek olmadığı bildirilmiştir. NIFTP ve malignite potansiyeli belirsiz tümör tanısı alan hastaların mutlaka yıllık takip edilmesi ve takip sırasında ayrıntılı boyun muayenesi yapılması önerilmektedir. Ancak bu takipler sırasında rutin boyun US ve Tg gibi tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili bir görüş bildirilmemiştir (63).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1- Çalışmanın şekli

Çalışmamız endokrinoloji polikliniğimizde takip edilen tiroid malignitesi olan hastalar taranarak MPB-İDT, MPB-FT, MPB-HHT ve NİFTP tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dahil edilmiş olduğu retrospektif verilerinin ve kesitsel verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olarak planlanmıştır. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Temmuz 2021 tarih ve **2021-10/17** no'lu kararı ile etik kurul onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Tiroid maligniteli hastalarımız tarandıktan sonra çalışmamız kriterlerine uyan 49 hastanın dosyası ayrıntılı olarak incelenmiş ve son hastalık durumları kontrol edilerek kaydedilmiştir.

2- Hasta seçimi ve verilerin toplanması

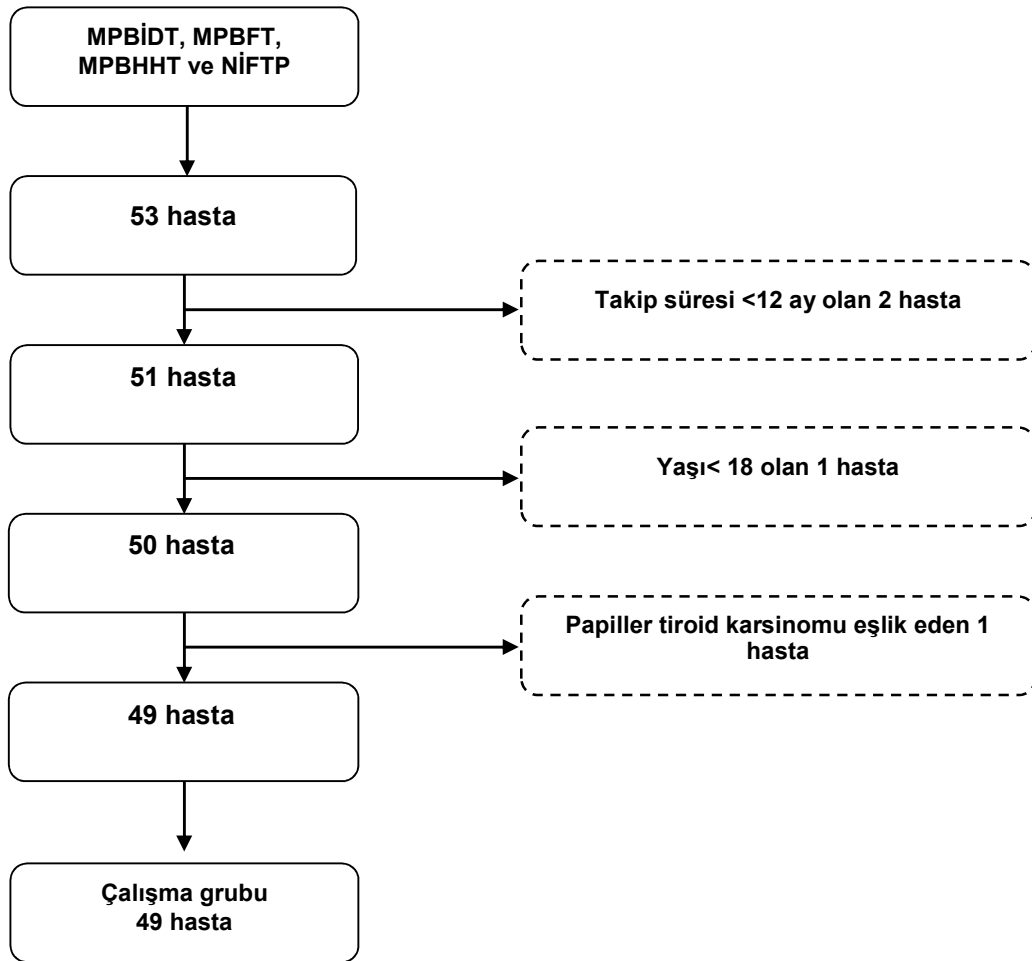
Hastaların seçimi için polikliniğimizde tiroid malignitesi tanısı ile takip edilen hastalar taranarak 2015-2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde subtotal ve total tiroidektomi operasyonu yapılmış ve patolojisinde MPB-İDT, MPB-FT, MPB-HHT ve NİFTP tanısı olan 53 hastanın dosyası incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18 yaşından büyük olma, 12 aydan daha uzun süre takip edilme, papiller karsinom eşlik etmemesi

Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri: 18 yaşından küçük olma, 12 aydan daha kısa süre takip edilme, papiller karsinom eşlik etmesi

53 dosyada 1 hasta 18 yaşından küçük olması, 2 hasta takip süresinin 12 aydan kısa olması ve 1 hasta da mevcut tanıya papiller tiroid karsinomu eşlik etmesi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. 17 hastada mevcut tanıya papiller mikrokarsinom eşlik ediyordu fakat bu grupta bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi, çalışma grubu 49 hasta ile yapıldı (**Şekil-3:** hasta alımı akış şeması). Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların tanı

yaşı, cinsiyet, BMI, komorbidite varlığı, başvuru semptomları, preoperatif US özellikleri, İİAB patolojileri, operasyon patolojileri, TSH, serbest T4, Tg, Anti-TPO, Anti Tg gibi preoperatif laboratuvar tetkikleri, tedavileri ve takip süreçleri retrospektif olarak incelendi. Takip sırasında nüks metastaz bulgularının varlığı, uygulanan tedaviler ve prognozu etkileyebilecek parametreler detaylı olarak incelendi



Şekil -3: Hasta alımı akış şeması

MPB-İDT: malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör, **MPB-FT:** malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, **MPB-HHT:** malignite potansiyeli belirsiz hürtle hücreli tümör ve **NİFTP:** Non-invasiv foliküler tümör

3- İstatistiksel yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna göre değişkenler uygun oldukları sonuca göre

ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Kruskal Wallis Testi, ANOVA testi ve bağımsız çift örneklem için t-testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında Fisher – Freeman – Halton ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tanı grupları arasında cinsiyet dağılımı ve yaşa göre farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0,372$ ve $p=0,090$). Beden kitle indeksi ölçümleri de tanı grupları arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,722$). Diyabet ve hipertansiyon görülme oranlarının da tanı grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,644$ ve $p=0,686$). Ek olarak otoimmün hastalık ve malignite görülme oranları da yine patolojik tanı ya göre oluşturulan gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,535$ ve $p=0,057$). **Tablo-14:** Patolojik tanı grupları arasında demografik özellikler ve komorbiditelerin karşılaştırılması verilmiştir

Tablo-14: Patolojik tanı grupları arasında demografik özellikler ve komorbiditelerin karşılaştırılması

PATOLOJİK TANİ					
	MPB-İDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NİFTP (n=10)	MPB-HHT (n=8)	p-değeri
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	13(%86,70)	13(%86,70)	6(%60)	6(%75)	0,372 ^a
<i>Erkek</i>	2(%13,30)	2(%13,30)	4(%40)	2(%25)	
Tanı Yaşı(yıl)	46,27±8,13	49,14±13,34	56,48±6,85	53,65±10,89	0,090 ^b
BKI(kg/m²)	29,54±7,65	26,89±5,97	28,68±7,43	28,96±3,06	0,722 ^b
Diyabet	1(%6,70)	3(%20)	2(%20)	2(%25)	0,644 ^a
Hipertansiyon	3(%20)	3(%20)	4(%40)	2(%25)	0,686 ^a
Otoimmün Hastalık	1(%6,70)	0	0	1(%12,50)	0,535 ^a
Malignite	0	1(%6,70)	3(%30)	0	0,057 ^a

Veriler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

BKI: Beden kitle indeksi

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: ANOVA Testi

Başvuru semptomlarının dağılımı ve patolojik tanı grupları arasında karşılaştırılması **Tablo-15** de verilmiştir. Tanı grupları arasında ses kısıklığı vakaları sadece MPB-FT grubunda gözlenmiş olmasına karşın (%13,30), gruplar arasında başvuruda ilgili semptomun gözlenme oranına göre farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,322$). Dispne şikayetine göre incelendiğinde ise ilgili semptomun MPB-HHT grubu dışında diğer gruplarda ortaya çıktığı görülmüş ancak ilgili semptomun gözlenme oranının yine tanı grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,675$). Şişlik ve rastlantısal ağrı semptomlarına göre de tanı grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,324$ ve $p=0,375$).

Tablo-15: Başvuru semptomlarına göre tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

	PATOLOJİK TANI				p-değeri ^a
	MPB-İDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NİFTP (n=10)	MPBHHT (n=8)	
Ses Kısıklığı	0	2(%13,30)	0	0	0,322
Dispne	3(%20)	3(%20)	1(%10)	0	0,675
Şişlik	2(%13,30)	4(%26,70)	2(%20)	4(%50)	0,308
Raslantısal	10(%66,70)	5(%33,30)	6(%60)	4(%50)	0,324
Ağrı	0	0	1(%10)	0	0,375

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-16: Patolojik tanı grupları arasında USG özelliklerinin karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANİ				p-değeri
	MPB-İDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NİFTP (n=10)	MPB-HHT (n=8)	
Nodül Çapı	26(6:82)	25(10:57)	22(11:42)	33,50(12:50)	0,507 ^c
Nodül Sayısı					
<i>Tek Nodül</i>	4(%26,70)	2(%13,30)	0	3(%37,50)	0,142 ^a
<i>Multiple Nodül</i>	11(%73,30)	13(%86,70)	10(%100)	5(%62,50)	
Nodül Yapısı					
<i>Solid</i>	10(%66,70)	9(%60)	8(%80)	5(%62,50)	0,571 ^a
<i>Kist</i>	2(%13,30)	0	0	0	
<i>Semi-solid</i>	3(%20)	6(%40)	2(%20)	3(%37,50)	
Ekojenite					
<i>Hipoekoik</i>	4(%26,70)	10(%66,70)	6(%60)	3(%37,50)	0,096 ^a
<i>Hiperekoik</i>	2(%13,30)	0	2(%20)	0	
<i>İzoekoik</i>	9(%60)	5(%33,30)	2(%20)	5(%62,50)	
Mikrokalsifikasyon	3(%20)	7(%46,70)	4(%40)	2(%25)	0,408 ^a
Makrokalsifikasyon	1(%6,70)	3(%20)	2(%20)	1(%12,50)	0,800 ^a
Hipoekoik Halo	3(%20)	1(%6,70)	4(%40)	3(%37,50)	0,164 ^a
İrregüler Kenar	0	1(%6,70)	0	0	>0,99 ^a
Vaskülarizasyon					
<i>Artmış</i>	0	0	2(%20)	(%1)	0,113 ^a
<i>Normal</i>	1(%6,70)	0	0	0	
<i>Belirtilmemiş</i>	14(%93,30)	15(%100)	8(%80)	7(%87,50)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

BKI: Beden kitle indeksi

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, c: Kruskal-Wallis Testi

Patolojik tanı grupları arasında USG özelliklerinin karşılaştırılması **tablo-16**'te verilmiştir. Burada nodül çapına göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir (p=0,507). Nodül sayısına göre incelendiğinde ise tanı gruplarında multiple nodül oranının görülme oranının daha yüksek olmasına karşın, gruplar arasında nodül sayısına göre farklılık bulunmadığı

belirlenmiştir (p=0,142). Nodül yapısına göre incelendiğinde de gruplar arasında nodül yapısına göre de farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,571). Ekojenite oranlarının da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,096). MPB-FT (%66,70) ve NİFTP (%60) gruplarında hipoekoik nodül görülme oranları daha yüksek iken, MPB-İDT (%60) ve MPB-HHT (%62,50) gruplarında ise izoekoik nodül görülme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Mikrokalsifikasyon ve makrokalsifikasyon görülme oranlarının da gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0,408 ve p=0,800). Hipoekoik halo ve irregüler kenar görülme oranlarına göre incelendiğinde tanı grupları arasında farklılık olmadığı gözlenmiştir (p=0,164 ve p>0,99). Ek olarak hipoekoik halo görülme oranları incelendiğinde NİFTP grubunda %40 ve MPB-HHT grubunda ise %37,50 düzeyinde olduğu görülmüştür. Irregüler kenarın tanı grupları arasında %6,70 oranı ile MPB-FT grubunda gözlemlendiği görülmüştür. Vaskülarizasyon da gruplar arasında farklılık göstermemekle birlikte (p=0,113), yüksek oranda gruplar da vaskülarizasyonun belirtilmemiş olduğu görülmüştür.

Tablo-17: İnce iğne sitolojisine göre tanı gruplarının karşılaştırılması

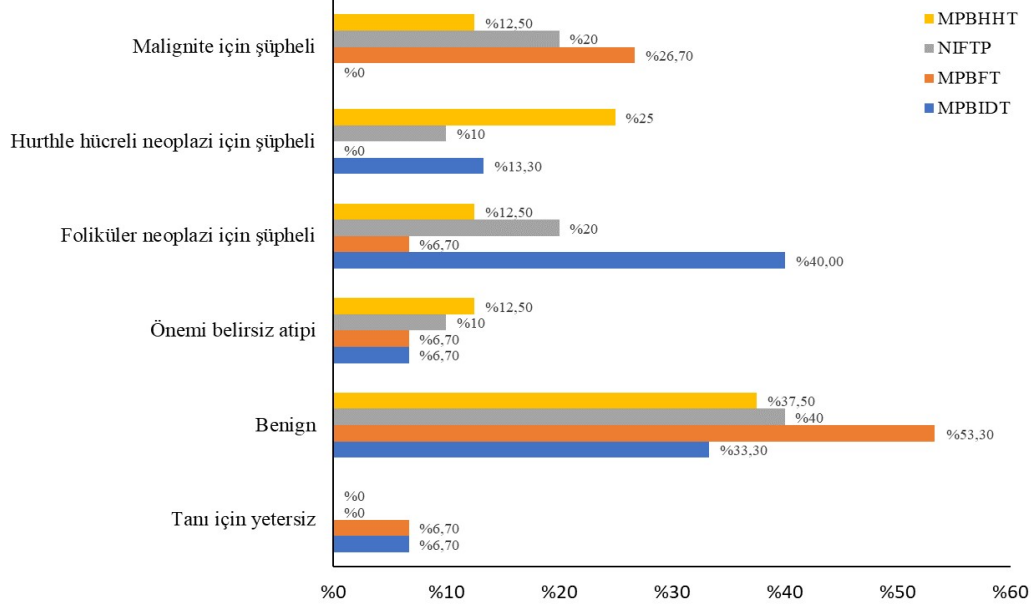
	PATOLOJİK TANI				p-değeri ^a
	MPB-İDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NİFTP (n=10)	MPB-HHT (n=8)	
Sitoloji					
<i>Tanı için yetersiz</i>	1(%6,70)	1(%6,70)	0	0	
<i>Benign</i>	5(%33,30)	8(%53,30)	4(%40)	3(%37,50)	
<i>Önemi belirsiz atipi</i>	1(%6,70)	1(%6,70)	1(%10)	1(%12,50)	
<i>Foliküler neoplazi için şüpheli</i>	6(%40)	1(%6,70)	2(%20)	1(%12,50)	0,388
<i>Hurthle hücreli neoplazi için şüpheli</i>	2(%13,30)	0	1(%10)	2(%25)	
<i>Malignite için şüpheli</i>	0	4(%26,70)	2(%20)	1(%12,50)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sitolojisine göre tanı gruplarının karşılaştırılması **tablo-17**'de verilmiştir. İnce iğne sitolojisine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı (p=0,388). Bununla birlikte sitoloji sonucuna göre benign tümör görülme oranının MPB-İDT grubunda %33,30

MPBFT grubunda %53,30, NIFTP grubunda %40 ve MPB-HHT grubunda ise %37,50 ile en yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. İnce iğne sitolojisinin sonuçları **şekil-3** de verilmiştir.



Şekil-4: İnce iğne sitolojisine göre tanı gruplarının dağılımı

Tablo-18: Başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinin tanı gruplar arasında karşılaştırılması

	PATOLOJİK TANI				p-değeri
	MPB-IDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NİFTP (n=10)	MPB-HHT (n=8)	
TSH	0,94(0,03:3,71)	0,93(0,44:2,39)	1,24(0,30:3,90)	2,10(0,09:63)	0,211 ^c
T4	1,01±0,11	0,95±0,14	0,94±0,12	0,97±0,10	0,427 ^b
Anti-TPO					
<i>Pozitif</i>	2/14(%14,30)	4/13(%30,80)	1/9(%11,10)	3(%37,50)	0,469 ^a
<i>Negatif</i>	12/14(%85,70)	9/13(%69,20)	8/9(%88,90)	5(%62,50)	
Anti-TG					
<i>Normal</i>	10(%66,70)	10/14(%71,40)	7/9(%77,80)	5(%62,50)	0,917 ^a
<i>Normal Değil</i>	5(%33,30)	4/14(%28,60)	2/9(%22,20)	3(%37,50)	
TG					
<i>Normal</i>	5/14(%35,70)	5/12(%41,70)	4/7(%57,10)	2/8(%25)	0,648 ^a
<i>Normal Değil</i>	9/14(%64,30)	7/12(%58,30)	3/7(%42,90)	6/8(%75)	

Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: ANOVA Testi, c: Kruskal-Wallis Testi

Başvuru anında TSH düzeylerine göre tanı grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,211$). Benzer şekilde T4 düzeylerinin de gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,427$). Anti TPO düzeylerine göre incelendiğinde ise gruplar da yüksek oranda negatif olarak belirlendiği görülmekle birlikte, yine tanı grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,469$). Anti TG düzeylerinin patolojik tanı gruplarında yüksek oranda pozitif düzeyde seyrettiği belirlenmiş, ancak gruplar arasında farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,917$). Benzer olarak TG düzeyleri de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,648$). **Tablo-18** da Başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinin tanı gruplar arasında karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-19: Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	PATOLOJİK TANI				p-değeri
	MPB-IDT (n=15)	MPB-FT (n=15)	NIFTP (n=10)	MPB-HHT (n=8)	
Opearasyon Türü					
<i>Total-treidektomi</i>	12(%80)	9(%60)	10(%100)	7(%87,50)	0,100 ^a
<i>Hemi-treidektomi</i>	3(%20)	6(%40)	0	1(%12,50)	
Mikropapiller karsinom	3(%20)	5(%33,30)	6(%60)	3(%37,50)	0,242 ^a
Tümör Boyutu	30(3:75)	25(4:45)	13(5:55)	39,50(5:100)	0,159 ^c
Tümör Büyüklüğü					0,648 ^a
<i><4 cm</i>	10(%66,70)	13(%86,70)	7(%70)	4(%50)	0,283 ^a
<i>≥4 cm</i>	5(%33,30)	2(%13,30)	3(%30)	4(%50)	
Tümör Lokalizasyonu					
<i>Sağ</i>	5(%33,30)	5(%33,30)	6(%60)	6(%75)	0,068 ^a
<i>Sol</i>	10(%66,70)	9(%60)	2(%20)	2(%25)	
<i>İsthmus</i>	0	1(%6,70)	2(%20)	0	
Kapsül	9/10(%90)	13/13(%100)	7(%70)	8(%100)	0,073 ^a
Tümör Çevresi Kapsüle İnvazyon	8/10(%80)	9/13(%69,20)	0	4(%50)	0,001^a
Kapsül Düzensizliği	1/10(%10)	6/13(%46,20)	0	4(%50)	0,014^a
Vasküler İnvazyon	0	1(%7,70)	0	0	>0,99 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, c: Kruskal-Wallis Testi

Patolojik tanı grupları arasında Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre yapılan karşılaştırmalar tablo-19 da verilmiştir Operasyon türüne göre tanı grupları arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,100$). Ek olarak mikropapiller karsinom oranları da gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,242$). Tümör boyutu ölçümlere göre yapılan inceleme sonucunda da medyan ölçüm değerlerinin tanı grupları arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,159$). Bununla birlikte tümör büyüklüğüne göre de gruplar arasında farklılık göstermezken MPB-İDT (%66,70), MPB-FT (%86,70) ve NİFTP (%70) gruplarında ağırlıklı olarak tümörlerin 4 cm altında olduğu belirlenmiştir. Tümör lokalizasyonuna göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,068$). MPBİD grubunda %90, MPB-FT grubunda %100, NİFTP grubunda %70 ve MPB-HTT grubunun tamamında (%100) kapsül varlığı gözlenmiş olup, kapsül varlığının gözlenme oranlarının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,073$). Kapsül invazyonu görülme oranlarının ise gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**$p=0,001$**). Tümör çevresi kapsüle invazyon gözlenme oranı MPB-İDT grubunda %80, MPB-FT grubunda %69,20 ve MPB-HHT grubunda %50 düzeyine olup NİFTP grubunda ise kapsüle tümör çevresi kapsüle invazyon gözlenmemiştir. Gruplar arasındaki farkı ortaya çıkaran grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yapılan alt grup analizlerinde ise MPB-İDT ve MPBFT gruplarında invazyon görülme oranlarının NİFTP grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Gruplar arasındaki diğer karşılaştırmalarda kapsül invazyonu görülme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p<0,05$). Patolojik tanı grupları arasında kapsül düzensizliği görülme oranlarının da farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**$p=0,014$**). Kapsül düzensizliği görülme oranları MPBİDT grubunda %10, MPB-FT grubunda %46,20 ve MPB-HHT grubunda %50 düzeyine olup NİFTP grubunda ise kapsül düzensizliği gözlenmemiştir. Gruplar arasında farkın meydana gelmesine neden olan grupları belirlemeye yönelik olarak yapılan alt grup analizlerde ise gruplardaki birim sayısının yetersiz düzeyde olmasında ötürü istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Tablo-20: RAI tedavisi alan ve almayan gruplar arasında patolojik tanı oranlarının ve takip süresinin karşılaştırılması

	RAI		p-değeri
	VAR (n=8)	YOK (n=39)	
Patolojik Tanı			
MPB-IDT	2(%25)	13(%33,30)	0,361 ^a
MPB-FT	3(%37,50)	12(%30,80)	
NİFTP	3(%37,50)	6(%15,40)	
MPB-HHT	0	8(%20,50)	0,266 ^d
Takip Süresi (Ay)	33,63±4,84	30,49±7,53	
Tümör Büyüklüğü*			
<4 cm	7(%20,60)	27(%79,40)	0,413 ^e
≥4 cm	1(%7,70)	12(%92,30)	

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

*: İlgili yüzde değerler tümör büyüklüğü değişkenine göre hesaplanmıştır

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, d: Bağımsız Örneklem için t-Testi, e: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

RAI tedavisi alan ve almayan gruplar arasında patolojik tanı oranlarının ve takip süresinin karşılaştırılması **tablo-20**'de verilmiştir. RAI tedavisi alan ve almayan gruplar arasında patolojik tanı oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,361). RAI tedavisi alan grupta MPB-FT ve NİFTP tanıları en yüksek oranda gözlenirken (%37,50); RAI tedavisi almayan grupta ise sırasıyla MPB-IDT (%33,30) ve MPB-FT (%30,80) tanılarının en yüksek oranda gözleendiği belirlenmiştir. Ek olarak RAI tedavisi alan ve almayan gruplar arasında ortalama takip süresinin de farklılık göstermediği belirlenmiştir. RAI tedavisi alan grupta ortalama takip süresi 33,63(±4,84) ay ve RAI tedavisi almayan grupta ise 30,49(±7,53) ay olarak saptanmıştır. Dört santim altında boyuta sahip tümörlerde RAI tedavisi verilme oranı %20,60 ve boyutu ≥4 cm olan tümörlerde ise %7,70 olarak belirlenmiş olup, tümör boyutuna göre RAI tedavisi verilme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,413).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; hastanemizde total ve subtotal tiroidektomi yapılan ve patolojinde MPB-İDT, MPB-HHT, MPB-FT ve NİFTP tanısı olan ve endokrin polikliniğinde takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, preoperatif tiroid US bulguları, İİAB sitoloji sonuçları, preoperatif TSH, serbest T4, Anti Tg, Anti Tpo değerleri 4 tanı grubunda incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Operasyon patolojisinin tanı grupları arasında yapılan değerlendirilmesinde operasyon türü, eşlik eden mikropapiller karsinom, tümör boyutu, kapsül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kapsül invazyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tümör çevresi kapsüle invazyon gözlenme oranı MPB-IDT grubunda %80, MPB-FT grubunda %69,2 ve MPB-HHT grubunda %50 düzeyine olup NİFTP grubunda ise kapsüle tümör çevresi kapsüle invazyon gözlenmemiştir. Gruplar arasındaki farkı ortaya çıkaran grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yapılan alt grup analizlerinde ise MPB-IDT ve MPBFT gruplarında invazyon görülme oranlarının NİFTP grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kapsül düzensizliği açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Kapsül düzensizliği görülme oranları MPB-IDT grubunda %10, MPB-FT grubunda %46,2 ve MPB-HHT grubunda %50 düzeyine olup NİFTP grubunda ise kapsül düzensizliği gözlenmemiştir. Gruplar arasında farkın meydana gelmesine neden olan grupları belirlemeye yönelik olarak yapılan alt grup analizlerde ise gruplardaki birim sayısının yetersiz düzeyde olmasında ötürü istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bu dört grubun tedavi şekli ve takip süreçlerinin karşılaştırılmasında aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmamış olup hiçbir hasta da nüks hastalık saptanmamıştır.

Nikiforov ve ark'nın (37) kapsülsüz foliküler varyant PTK un terminolojisinde revizyon adlı çalışmasında NİFTP ile takip edilen 107 hastanın ortalama yaşı 45, 9 (%83 kadın, %17 erkek)olarak saptanmıştır. Kimberly ve ark. (64) daha önce foliküler varyant papiller tiroid karsinomu tanısı alan 50 hastanın yeni kriterlere göre yeniden incelenmesi adlı çalışmasında NİFTP

tanısı alan hastaların ortalama yaşı 57,4 olarak saptanmış olup kadın cinsiyette daha sık görüldüğü ortaya koyulmuştur. Bizim çalışma grubumuza dahil edilen 10 NİFTP hastasının ortalama yaşı $56,48 \pm 6,85$ (%60 kadın, %40 erkek) ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluydu.

Literatürde NİFTP ile takipli hastaların değerlendirildiği çalışmalar tarandığında bu hastaların başvuru şikayeti ile ilgili yeterli bir veri bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda NİFTP tanısı alan hastaların %10 dispne, %10'u ağrı, %20'si şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurmuştu. %60'ı ise rastlantısal olarak saptanmış bir nodülün opere edilmesi sonrası tanı almıştır.

Lucie Boursier ve ark 'nın (65) papiller tiroid karsinomu ile papiller benzeri nükleer değişiklik gösteren non-invaziv foliküler karsinom olgularının ultrasonografik ve sitolojik özelliklerini inceleyen çalışmasında NİFTP tanısı olan 13 vakada preoperatif ultrason verileri şöyleydi: ortalama nodül çapı $30 \pm 15,8$ mm'di. Ekojenitelerinde 9 nodül izoekoik, 4 nodül hipoeikoik karakterdeydi. Bir nodülün sınırları düzensizdi, diğer nodüllerin kenarları düzgündü. Kapsül invazyon bulgusu yoktu. Nodüllerin çoğu solid karakterdeydi. Mikrokalsifikasyon bir olguda saptandı. Vaskülerizasyon karakteri açısından 8 hastanın verileri belirtilmemişti. Bizim çalışmamızda NİFTP ile takip edilen 10 hastanın US özellikleri şöyleydi; nodül çapları ortalama 22 mm di. NİFTP ile takip edilen hastaların tamamında multiple nodüller mevcuttu. Nodül yapısı 8 hastada solid karakterdeydi, 2 hasta da ise semi-solid yapıdaydı. Nodüllerin ekojenitesine baktığımızda bizim hastalarımızda farklı olarak hipoeikoik nodül sayısı daha fazlaydı. Hastaların 6 tanesinde hipekoik, 2 tanesinde izoekoik, 2 tanesine hiperekoik nodül mevcuttu. Mikrokalsifikasyon bizim çalışmamızda daha yüksek oranda görülmekteydi, 4 hastada mikrokalsifikasyon saptandı. 2 hastada da makrokalsifikasyon bulunmaktaydı. Bizim hasta grubumuzda kenar düzensizliği olan nodül saptanmadı. Hipoeikoik halo 4 hastada görüldü. Doppler US incelemesinde hastaların %80'inde vaskülerizasyon karakteri belirtilmemişti.

Lucie Boursier ve ark 'nın (65) papiller tiroid karsinomu ile papiller benzeri nükleer değişiklik gösteren non-invaziv foliküler karsinom olgularının

ultrasonografik ve sitolojik özelliklerini inceleyen çalışmasında NİFTP tanısı olan 13 vakanın preoperatif dönemde yapılan İİAB sonuçları şu şekildedir; Tanı için yetersiz İİAB %9,1, benign nodül %9,1, önemi belirsiz atipi %27,3, foliküler neoplazi için şüpheli nodül %18,2, malignite için şüpheli nodül %36,4 olacak şekilde saptanmıştı. Benzer şekilde Mahajan ve ark. Papiller benzeri nükleere özellik gösteren non-invaziv foliküler neoplazi sitolojilerinin PTK varyantları ile karşılaştırılması adlı çalışmasında %61'inde önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon, %35'inde foliküler neoplazm ve %4 malignite şüphesi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise preop İİAB sonuçları incelendiğinde hastaların % 40'ında benign nodül, %10'unda önemi belirsiz atipi, %20'sinde foliküler neoplazi için şüpheli nodül, %10'unda hurtle hücreli neoplazi için şüpheli nodül ve % 20'sinde malignite için şüpheli nodül saptanmıştı. Diğer çalışmalara göre benign nodül oranı daha yüksek saptandı

Vincent Larouche ve ark. (66) NİFTP ve NİFTP dışı tümörlerin preoperatif değerlendirmelerinin karşılaştırılması adlı çalışmada 43 NİFTP hastasında preoperatif dönemde TSH düzeyleri normal aralıktaydı. NİFTP grubunda ortalama Tg düzeyi normal referans aralığında olup 25,6, NİFTP dışı tümörler de ise 76,1'di. Preoperatif dönemde anti-tpo ve anti-tg çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda NİFTP ile takip edilen hastalarda TSH düzeyleri literatürle uyumlu olacak şekilde normal referans aralığında saptanmıştır. Tg düzeyleri ortalama olarak literatüre göre daha yüksektir. Ortalama değer 62,4 tür, üç hastanın Tg düzeyi referans aralığının üzerinde saptanmıştır. Anti-Tpo düzeyi %10 hastada normal referans aralığının üzerindedir. Anti Tg düzeyi ise %77 oranında normal aralıkta bulunmuştur. Hastaların TSH, serbest T4, anti Tpo, anti Tg normal aralıkta olması NİFTP ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını desteklemektedir.

Nikiforov ve ark. (37) kapsülsüz foliküler varyant PTK un terminolojisinde revizyonu adlı çalışmasında NİFTP tanısı için bazı tanı kriterleri önerilmişti. Bunlar kapsül bulunmaması veya tümör sınırlarının net olması, foliküler büyüme paterni göstermesi, nükleer puanın 2-3 olması, vasküler ve kapsül invazyonu bulunmaması, >%1 papiller yapının olmaması, psammoma cisimciğinin bulunmaması, tümör nekrozu ve yüksek mitotik

aktivitenin olmaması ve diğer PTK varyantlarının özelliklerinin bulunmamasıydı. Bunun yanında Virginia A. Livolsi ve ark. (67) yaptığı çalışma NİFTP ile takip edilen hastalarda histopatolojik olarak benzer bulgular saptanmış olup bu vakalara papiller mikrokarsinomların eşlik edebileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamıza baktığımız zaman NİFTP ile takip edilen hastaların tamamı total tiroidektomi olmuştu. Pedro Wesley Rosario ve ark. (68) yaptığı non-invaziv foliküler troid neoplazi hastalarının uzun dönem takiplerinin değerlendirildiği çalışmada dahil edilen 69 hastanın 4 tanesine total tiroidektomi, 65 tanesine ise lobektomi yapılmış. Ortalama tümör çapı 35 mm olarak değerlendirilmiş ve histopatolojik olarak tüm tanı kriterlerini karşıladığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda NİFTP ile takip edilen 10 hastanın 7 tanesinde tümör boyutu <40 mm, 3 tanesinde ise >40 mm'di. Ortalama tümör çapı 13 mm olarak hesaplandı. 7 tanesi kapsüllüydü, 3 tanesinde ise patoloji yorumlamasında kapsül ile ilgili bilgiye ulaşamadı. Kapsüller invazyon ve kapsül düzensizliği saptanmadı. Lenfovasküler invazyon yoktu. Hastanın %60'ında eşlik eden papiller mikrokarsinom mevcuttu. Hastalar retrospektif olarak incelenen patoloji raporlarında nükleer faktör ve mitotik aktivite ile ilgili bilgi olmaması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı.

NİFTP tanısı kullanılmaya başlandıktan sonra bu hastalara RAI tedavisi verilmesi konusunda bir görüş birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda <4 cm olan tümörlerde RAI tedavisine ihtiyaç olmadığı ancak ≥4 cm olan tümörlerde RAI tedavisi verilebileceği önerilse de bir görüş birliği yoktur. Capucine Richard ve ark. (69) papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tümörlerin uzun dönem takipleri adlı çalışmada 1975-2015 yılları arasında PTK saptanan hastaların histopatolojik preparatları tekrar incelenmiş ve bu hastaların 65 tanesi NİFTP tanısı almış. Bu hasta grubunda 50 hastaya total tiroidektomi 15 hastaya ise lobektomi uygulanmış olup 45 hastaya (%70,8) RAI tedavisi verilmiş olduğu belirtilmiştir. Çalışmada takip süreleri ilk tedaviden sonra 1,9 ile 27,3 yıl aralığında olup tüm hastalarda takip sırasında tam remisyonda kaldığı bildirilmiştir. Bin Xu ve ark. (70) ≥4 cm nodül çapına sahip NİFTP hastalarının uzun dönem takip sonuçları ortaya koyduğu çalışmada dahil edilen 79 hastada ortalama tümör boyutu 4,5 cm dir. 2 yıl ve

üzerinde klinik takibi olan ve RAİ tedavisi almayan 32 hasta bulunmaktadır. Bu grupta bulunan hastalar da takip süreci boyunca hastalık gözlenmemiştir. Bizim çalışmamız da takip edilen 10 hastanın 7 tanesinde tümör boyutu <4 cm di. 10 hastanın 3 tanesine RAİ tedavisi verilmişti. RAİ tedavisi alanların tamamına mikropapiller karsinom eşlik ediyordu ve RAİ tedavisi alan hastalardan sadece 1 tanesinde tümör boyutu >4 cm'di. Hiçbir hastada takip süreci boyunca nüks hastalık gözlenmedi. Bu veriler ışığında bu tümörlerin malignite potansiyelinin çok düşük olduğunu ve bu hastalarda operasyon sonrası RAİ tedavise gerek olmadığını desteklemektedir.

Adela Nechifor-Boila ve ark. (71) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörüne sahip 29 olgunun morfolojik ve immünohistokimyasal analizini içeren çalışmasında analiz edilen olguların 22'sindei MPB-İDT, 7'sinde ise NİFTP olduğu belirtilmiştir. MPB-İDT ile takip edilen hastaların ortalama yaşı 30,2'di ve hastaların 19'u kadındı. Hastaların eşlik eden başlangıç semptomları belirtilmemiştir. Veronique Hofman ve ark. (72) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini incelediği çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 52,1 ve kadınlarda 3 kat daha sık rastlanmıştı ve Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların 15'inde MPB-İDT tanısı mevcuttu. Bu hastaların %86 sı literatür ile uyumlu olacak şekilde kadın cinsiyetti. Hastaların ortalama yaşı 46,27±8,13 di. Baktığımız zaman bizim grupta bulunan hastaların yaş ortalaması daha yüksek saptanmıştı ve bunun nedeni olarak Adela Nechifor-Boila ve ark. çalışmasına 18 yaş altında bulunan bireylerinde dahil edilmesi olduğunu düşündük. Çalışmamızda MPB-İDT tanısı alan hastalarımızın %66'sında başlangıç anında hiçbir semptom ve bulgu olmayıp rasgele yapılan boyun US de tiroid nodülü saptanması sonrasında tanı aldığı görüldü. Bu da son yıllarda tiroid tümörlerinin insidansında ki artışta istenen radyolojik tetkiklerdeki artışın rolü olduğu hipotezinin desteklemektedir (7).

Hüsniye Başer ve ark. (73) klasik varyant PTK, MPB-İDT ve kapsülsüz foliküler varyant PTK olgularının klinik, patolojik ve radyografik bulgularının karşılaştırılması adlı çalışmasında çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ünde MPB-İDT tanısı mevcuttu. Bu hastaların preoperatif US özellikleri şöyleydi; ortalama tümör çapı 35,52±24,10 du. %58'i sağ lob yerleşimliydi ve tamamı

solid karakterdeydi. %50'si izoekoik yapıya sahipti. %29,7'sinde mikrokalsifikasyon , %20'sinde makrokalsifikasyon, %45,8'inde hipoekoik halo, %50'sinde ise irregüler kenar mevcuttu. Doppler US incelemesinde %25'inde periferik vaskülerizasyonda artış mevcuttu. Bizim çalışmamızda MPB-IDT tanısı alan hastaların preoperatif US özellikleri şöyledi; ortalama nodül çapı 26 mm'di, hastaların %73'ünde multiple nodül mevcuttu, %66'sında nodül yapısı solid karakterdeydi. Nodül ekojenitelerine baktığımızda literatür ile uyumlu olacak şekilde %60'ında izoekoik karakter mevcuttu. Nodüllerin %20'in de mikrokalsifikasyon %6'ında makrokalsifikasyon vardı ve %20'inde hipoekoik halo bulunmaktaydı. Irregüler kenara sahip olan nodül yoktur. MPB-IDT de çalışmalarda görüldüğü gibi PTK dan farklı olarak nodüller daha çok izoekoik yapıya sahip ve daha az oranda mikrokalsifikasyon, hipoekoik halo ve irregüler kenar bulunmaktadır.

Hüsniye Başer ve ark. (73) yaptığı çalışmada MPB-IDT tanısı olan hastaların preop İİAB'lerin de %13 tanı için yetersiz, %30,4 benign, %30,4 önemi belirsiz atipi, %13 foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli, % 13'ünde ise neoplazi için şüpheli lezyon saptanmıştı. Malign İİAB sonucu saptanmamıştı. Bizim çalışmamız da %6,7 tanı için yetersiz, %33,3 benign, %6,4 önemi belirsiz atipi, literatüden farklı olarak %40 foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli, % 13,3'ünde ise hürtle hücreli neoplazi için şüpheli lezyon olarak saptandı. Malign İİAB sonucu bizim hasta grubumuzda da bulunmaktaydı. Çalışmalarda görüldüğü gibi bu hasta grubunda İİAB de benign sonucun fazla olması bu tümörlerin iyi huylu tümörler olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda MPB-IDT hastalarının preoperatif laboratuvar değerlendirmesinde hastaların ortalama TSH düzeyleri 0,94 di, TSH değerleri 0,03-3,57 aralığında değişmekteydi. Anti Tpo değeri %14,3 Anti Tg % 33,3 ve Tg %64 oranında normal üzerinde pozitif olarak saptandı. Hüsniye Başer ve ark. (73) yaptığı çalışmada ise hastaların %76'sı ötiroid ve ortalama TSH düzeyi $1,67 \pm 1,51$ di. Hastaların yaklaşık %25'inde Anti Tg ve Anti Tpo pozitifliği mevcuttu. Tg düzeyi ile MPB-IDT arasındaki ilişki gösterilmemişti. Çalışmalar arasında TSH düzeyleri ve tiroid onkasyonları arasında anlamlı bir

fark yoktu. Anti Tpo ve Ant Tg pozitiflik oranlarında ki fark ise her iki çalışmada hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

Veronique Hofman ve ark. (72) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini incelediği çalışmada MPB-İDT tanısı ile takip edilen 16 hastanın histopatolojik inceleme bulgularında ortalama tümör çapı 32 mm idi, 7 tanesinde kapsül mevcut değildi, 2 hasta şüpheli kapsül invazyonu yine 2 hastada şüpheli vasküler invazyon saptanmıştı. Ayrıca 2 hastada eşlik eden mikropapiller karsinom mevcuttu. Bizim çalışmamıza baktığımızda ortalama tümör çapı 30 mm idi. Tümörlerin %90'ında kapsül mevcuttu. %80 inde şüpheli kapsül invazyonu, %10'un da ise kapsül düzensizliği vardı. Vasküler invazyon yoktu. MPB-İDT vakalarına %20 oranında mikropapiller karsinom eşlik ediyordu. Bu hasta grubunda göröldüğü gibi çalışmalarda vasküler invazyonunun çok az görölmesi,net bir kapsül invazyonu olmayıp odaklar halinde kapsül invazyonu şüphesi olması bu grupta bulunan hastalarda malignite derecelerinin düşük olduğunu desteklemektedir.

Bugüne kadar bilinmeyen biyolojik davranışları nedeni ile MPB-İDT'lerin tedavi ve takip yönetimi için belirlenmiş bir protokol mevcut değildir. Lobektomi, total tiroidektomi ve RAİ tedavisi üzerinde bir görüş birliğine varılamamıştır. Ama genel görüş bu grup tümörlerin iyi prognoza sahip olduğı, nüks oranlarının çok düşük olduğudur. Lie ve ark. (38) nın çalışmasında takip verileri olan 20 MPB-İDT vakasının 80 aylık takibi sırasında nüks hastalığa rastlanılmadığı ifade edilmiştir. Adela Nechifor-Boila ve ark. (71) yaptığı başka bir çalışmada 21 vakanın 4 yıllık takip süreçlerinde kalıcı hastalık ve nüks izlenmediği ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda yer alan 15 MPB-İDT hastanın ortalama takip süresi 33,63±4,84 idi. Bu hastaların 2'si RAİ tedavisi almıştı geri kalan 13 hasta RAİ tedavisi almamıştı. Hastaların hiç birinde kalıcı hastalık ve nüks gözlenmedi.

Veronique Hofman ve ark. (72) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini incelediği çalışmada MPB-FT tanısı ile takipli 16 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 54,1 ve kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla göröldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların başvuru semptomları değerlendirilmemişti. Bizim çalışmamızda MPB-FT

tanısı olan 15 hasta vardı. Hastaların ortalama yaşı $49,14 \pm 13,34$ ve tanı alan hastaların %86'sı kadındı. Başvuru semptomlarında %13'ü ses kısıklığı, %20 dispne, %26,7'si boyunda şişlik şikayeti ile başvurmuştu. %33,3'ünde ise herhangi bir semptom yoktu rastlantısal olarak saptanan bir nodül sonucu tanı almıştı.

MPB-FT ile ilgili çalışmalar incelendiğinde hastaların preoperatif usg özellikleri ve preoperatif TSH, serbest T4, Anti Tpo, Anti Tg, Tg ile ilgili bir çalışmaya ulaşılamadı. Bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır. Çalışmamızda ortalama tümör çapı 22 mm saptandı. Bu hastaların %86,7'sinde multiple nodüller mevcuttu. Nodüllerin %60'ı solid yapıdaydı. Mikrokalsifikasyon oranı %46,7, makrokalsifikasyon oranı ise %20'di. Nodüllerin %60'ı hipoekoik ekojeniteye sahipti. Nodüllerin sadece %6,7'sinde hipoekoik halo ve kenar düzensizliği mevcuttu. Hastalar ortalama TSH düzeyleri 0,93'tü ve tüm hastalar ötiroid durumdaydı. Hastaların %30,8'inde Anti Tpo, %28,6'sında Anti Tg pozitifliği mevcuttu. Hastaların %58,3'ünde Tg düzeyi normal referans değerinin üzerindeydi.

Veronique Hofman ve ark. (72) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini incelediği çalışmada MPB-FT tanısı alan 10 hastanın preoperatif İİAB değerlendirmiş ve şu sonuçlar bildirilmiştir. 1 hastada tanı için yetersiz biyopsi, 7 hastada foliküler neoplazi için şüpheli, 2 hastada ise hurtle hücreli neoplazi için şüpheli lezyon saptanmıştı. Bizim çalışmamızda MPB-FT ile takipli 15 hastanın İİAB şu şekildeydi. 1 hastada tanı için yetersiz biyopsi, 8 hastada benign, 1 hastada önemi belirsiz atipi, 1 hastada foliküler neoplazi için şüpheli lezyon ve 4 hastada malignite için şüpheli lezyon saptandı. İki çalışma arasında bu kadar fark olması her iki çalışmada da hasta sayılarının az olması ve genel popülasyonu yansıtmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Veronique Hofman ve ark. (72) malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerini incelediği çalışmada MPB-FT tanısı ile takip edilen 15 hastanın histopatolojik özelliklerinde ortalama tümör çapı 30 mm idi, 15 hastaların tamamında tümörlerde kapsül mevcuttu ve şüpheli kapsül invazyonu vardı. Vasküler invazyon şüphesi sadece 1 hastada saptanmıştı. Ayrıca 2 hastada eşlik eden mikropapiller karsinom mevcuttu. Bizim çalışmamızda 15 hastanın

13'ünde histopatolojik verilere ulaşılabilir. Ortalama tümör çapı 25 mm'di. Tüm tümörler kasıllıydı. Tüm hastaların %69,2'sinde kapsül invazyonu şüphesi, %46,2'sinde ise kapsül düzensizliğı mevcuttu. Vasküler invazyon sadece 1 hastada görüldü. Bizim çalışma grubumuzda daha yüksek oranda mikropapiller karsinom görüldü. MPB-FT'lü hastaların%33,3'ünde mikropapiller karsinom eşlik ediyordu.

MPB-FT'lü hastaların tanı sonrasında tedavi ve takip süreçlerinin nasıl olacağı konusunda NİFTP ve MPB-İDT'lerde de olmadığı gibi bir görüş birliğı bulunmamaktadır. Malignite potansiyeli çok düşük tümörler olmaları nedeni ile 4 cm'den büyük çapa sahip tümörlerde RAİ tedavisi düşünölebileceğı ifade edilmiştir. Literatür taraması yapıldığında MPB-FT'li hastaların tedavi ve takip süreçlerini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız da MPB-FT ile takip edilen 15 hastanın 3 tanesine RAİ tedavisi verilmiş diğeri hastalara verilmemişti. RAİ verilen hastaların tamamında eşlik eden mikropapiller karsinom mevcuttu. Tümör boyutu 4 cm'den büyük olan 2 hasta vardı ve ikisine RAİ tedavisi verilmedi. Hastaların ortalama takip süresi 31,1 aydı. Hastalar da takip süresi boyunca nüks hastalık saptanmadı. Çalışmamızda ki veriler malignite potansiyeli çok düşük olduğı ifade edilen MBP-FT'nin RAİ tedavisi verilmeksizin takip edilebileceğı görüşünü desteklemektedir.

Hurthle hücreli tiroid karsinomu tüm diferansiye tiroid malignitelerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Foliküler hücre orijinli olup, biyolojik davranışı diğeri tiroid kanseri histolojilerinden farklılık göstermektedir. Minimal invaziv Hurthle hücreli karsinom (HHTK) ve yaygın invaziv HHK olarak sınıflandırılabilir. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda malignite potansiyeli belirsiz hurthle hücreli karsinom vakalarının olduğı ve sınıflandırmaya eklenmesi gerektiğı bildirilmiştir (42). Literatürde bunu destekleyen olgu sunumları mevcuttur. Ancak bu grupta bulunan hastaların demografik özellikleri, klinikleri, preoperatif US bulguları ve laboratuvar tetkikleri, operasyon patolojileri, hastaların tedavi ve takip özelliklerini bildiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamı bu özelliğı ile literatürdeki tek çalışmadır.

Cristopher Juhlin ve ark. (42) MPB-HHT ile ilgili bir olgu sunumu yayınladı. Bu olguda 50 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Hasta boyunda şişlik şikayeti ile başvurmuş. Yapılan İİAB de foliküler neoplazi saptanması üzerine opere edilmişti. Operasyon patolojisinde tümör boyutu 30 mm saptanmış, intrakapsüler tümör hücresi birikintilerine sahip birkaç odak ve ayrıca şüpheli vasküler invazyona sahip alanlar rapor edilmiş ancak tüm kapsül çapı boyunca belirgin bir invazyon tanımlanmamıştı. Hastaya RAİ tedavisi önerilmemiş ve 4 aylık takiplerinde nüks hastalık saptanmamış.

Bizim çalışmamızda MPB-HHT ile takip edilen 8 hasta mevcuttu hastaların ortalama yaşı $53,65 \pm 10,89$ ve kadın cinsiyet erkeklere oranla 3 kat daha fazlaydı. Hastaların %50'si boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Geriye kalan %50 ise herhangi bir nedenle yapılan boyun US'de rastlantısal olarak saptanan bir nodül sonucu tanı almıştı. MPB-HHT ile takip edilen hastaların preoperatif US görüntülemelerinde ortalama nodül çapı 33,5 mm'di. Hastaların %62,5'in de multiple nodüller mevcuttu. Nodül yapısı hastaların %62,5'in de solid karakterdeydi ve izoekoik ekojeniteye sahipti. Mikrokalsifikasyon %25, makrokalsifikasyon %12,5 ve hipoekoik halo %37,5 oranlarında saptandı. Hastaların preoperatif İİAB'leri incelendiğinde %37,5 benign, %12,5 önemi belirsiz atipi, %12,5 şüpheli foliküler neoplazi, %25'i hürthle hücreli neoplazi ve %12,5'i malignite açısından şüpheli lezyon olarak tespit edilmişti. Hastaların preoperatif laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde tamamında tiroid fonksiyonları normal sınırlarda idi. Hastaların %37,5'inde Anti Tpo ve yine %37,5'inde Anti Tg pozitifliği mevcuttu. Tg düzeyleri hastaların %75'in de laboratuvar referans değerinin üzerindeydi. Hastaların operasyon patolojisinde ortalama tümör boyutu 39,5 mm'di ve %50'sinde tümör çapı 4 cm'den büyükdü. Tümörlerin tamamı kapsüllüydü. Kapsül invazyonu ve kapsül düzensizliği %50 oranında görüldü. Vasküler invazyon saptanmadı. MPB-HHT ile takip edilen hastalarda RAİ tedavisi alan hasta yoktu. Hastaların ortalama takip süreleri 29,3 aydı ve hiçbir hasada nüks gözlenmedi.

Cristopher Juhlin ve ark. (42) yayınladığı vaka ile çalışmamızı karşılaştıracak olursak ortalama yaş, başlangıç semptomları, ortalama tümör boyutu ve operasyon patolojisinin de kapsül invazyonu şüphesi benzerdi. Bizim

Çalışmamızda hiçbir hastada vasküler invazyon şüphesi yoktu ve heriki grupta da nüks hastalık saptanmamıştı. Nüks saptanmaması borderline lezyon olarak değerdendirilen MPB-HHT'ün malignite potansiyelinin çok düşük olduğunu desteklemektedir ancak bu görüşün daha fazla hasta ve daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; literatürde ülkemizde bordeline tiroid tümörlerin tamamının özelliklerini değerdendiren bir çalışmaya rastlanmadığından çalışmamız bu alanda ulusal ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamıza göre bu tümörlerin demografik özellikler, preoperatif US ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni 4 ana alt grupta vaka sayılarının az olmasına bağlı olabileceği düşünölmektedir. Bu dışında 4 ana grup arasına histopatolojik özelliklere göre değerdendirmede sadece kapsöl invazyonu ve kapsöl düzensizliği açısından anlamlı fark saptanmıştır. NİFTP grubunda kapsöl invazyonu ve kapsöl düzensizliği görölmemiştir. Literatür taraması yapıldığında borderline tümörlerin tedavi ve takip süreçlerinde bir görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda tümör boyutu 4 cm'den büyük olan vakalara RAİ tedavisi verilebileceği önerilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 49 hastanın 8 tanesi RAİ tedavisi aldı 41 tanesi almadı ve hiç birinde nüks hastalık saptanmadı. Hastaların 13 tanesinde tümör boyutu 4 cm'den büyükdü ve bu gruptan sadece 1 hasta RAİ tedavisi almıştı. Bu da büyük boyutlu tümörlerde RAİ tedavisi verilmeden hastaların takip edilebileceği görüşünü desteklemektedir ve çalışmamızın literatüre bu yönden katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Maria C, David M, Cosimo D, Thyroid cancer. Lancet 2016; 388(10061): 2783–95.
2. John PH, Erin J, Leslie AM, et al. Geospatial and Temporal Analysis of Thyroid Cancer Incidence in a Rural Population. Thyroid 2015;25(7):812–22.
3. Topaloğlu O, Başer H, Aksoy Altınboğa A ve ark. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Ankara Med J. 2018;18(3):419–48.
4. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet. 2003; 361(9356): 501–11.
5. Liu Y, Lai F, Long J, et al. Screening and the epidemic of thyroid cancer in China: An analysis of national representative inpatient and commercial insurance databases. International Journal of Cancer 2021;148(5):1106-1114.
6. Ahn H, Kim H, Welch H. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med. 2014 ;371(19):1765–7.
7. Filetti S, Durante C, Hartle D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2019;30(12):1856–83.
8. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. Endocrinol Metab. 2020;35(4):696.
9. Liu Z, Zhou G, Nakamura M, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: A morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. Cancer Sci. 2011; 102(1):288–94.
10. Türkiye Kanser İstatistikleri Uzlaş Raporu 2016;1-60
11. Takano T. Natural history of thyroid cancer Thyroid cancer trilogy in 2014. 2017;64(3):237–44.
12. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. International Journal of Cancer (2013): 132(5) 1222-1226.
13. Nikiforov YE. Thyroid Cancer After Chernobyl 307 Review 307 Radiation-Induced Thyroid Cancer: What We Have Learned From Chernobyl. Endocr Pathol. 2006;17(4):307–18.
14. Albi E, Cataldi S, Lazzarini A, et al. Molecular Sciences Radiation and Thyroid Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2017: 18, 911
15. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitalo F, Schlumberger Mj. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(1):81–9.
16. Abbas AT, Didem Ö, Afra A, et al. Toxic nodular goiter and thyroid cancer: Is hyperthyroidism protective against thyroid cancer? Surgery 2019: 166(3) 356-361

17. Rusinek D, Chmielik E, Krajewska J, et al. Molecular Sciences Current Advances in Thyroid Cancer Management. Are We Ready for the Epidemic Rise of Diagnoses?, *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18, 1817
18. Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, et al. Short Telomeres, Telomerase Reverse Transcriptase Gene Amplification, and Increased Telomerase Activity in the Blood of Familial Papillary Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;3950–7.
19. Figlioli G, Landi S, Romei C, Eliseri R, Gemignani F. Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: Mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutat Res Mutat Res*. 2013;752(1):36–44.
20. Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2004;15(4):319–27.
21. Apillary P, Ollicular F, Hyroid T. Review Articles Medical Progress. papillary and follicular thyroid carcinoma, medical progress. 1998: 297-306
22. Mackenzie EJ, Mortimer RH. Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust*. 2004;180(5):242–7.
23. Wada N, Duh Q-Y, Sugino K, et al. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas: Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection. *Ann Surg*. 2003 ;237(3):399.
24. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, et al. American Thyroid Association Statement on Outpatient Thyroidectomy. *Thyroid* 2013: 23(10) 1193-1202
25. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981 Mar;70(3):511–8.
26. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172–9.
27. Lloyd R V, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):51–6.
28. Lloyd R V, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(10):1336–40.
29. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2018;72(1):40–52.
30. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172–9
31. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(1):64–73.

32. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse Sclerosing Variant Is a Major Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma in the Young. *Thyroid* 2009; 19(11) 1225-1231
33. Malloy KM, Cunnane MF. Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17(1):57–70.
34. Suliburk J, Delbridge L. Surgical Management of Well-Differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1171–91.
35. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. RAS Mutations Are Associated With Aggressive Tumor Phenotypes and Poor Prognosis in Thyroid Cancer. 2016;21(17):3226–35.
36. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med.* 1987;83(3):479–88.
37. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, 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.
38. Liu Z, Zhou G, Nakamura M, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. *Cancer Science* 2011; 102(1):288–94.
39. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances and Management Update. *Thyroid* 2009;5(5):407–24.
40. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary Thyroid Carcinoma Clinical Characteristics, Treatment, Prognostic Factors, and a Comparison of Staging Systems. *Cancer* 2000; 88(5) 1139-1148.
41. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol.* 2010;22(6):475–85.
42. Juhlin CC, Bränström R, Shabo I, Höög A. Clear Cell Variant of a Follicular Thyroid Tumor With Uncertain Malignant Potential: A Case Report: 2018 Oct;27(3):290–3.
43. Shin T, Rabbani C, Murthy H, Traylor K, Sim MW. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: Pathologic outcomes and ultrasonographic analysis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(6):1254–9.
44. Gilani SM, Khan M, Barbieri A, Prasad M. Anaplastic thyroid carcinoma: diagnostic challenges, histopathologic features and ancillary testing. *Diagnostic Histopathol.* 2021;27(6):263–71.
45. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick S. Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Oncol.* 2011:1-13
46. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Medical Journal of Australia* 2004:92-97
47. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filette S, Mandel S, Cooper D. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018;319(9):914–24.

48. Türkiye Endokrin Ve Metabolizma Derneği;Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2020:164-213
49. Iqbal A, Ismail M, Israr M. Management of solitary thyroid nodule. J Postgrad Med Inst. 2005;19(1):30–5.
50. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Ali N, Zaman J. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. J Clin Endocrinol Metab. 2009;90:1748–51.
51. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. Korean J Radiol. 2016;17(3):370.
52. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick D, Harell RM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 May;22:1–60.
53. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. Surgery. 2008;144(6):980–8.
54. Sipos JA, Mazzaferri EL. The therapeutic management of differentiated thyroid cancer. 2008 Sep;9(15):2627–37.
55. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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. 2016;26(1):1-113.
56. Eun SK, Tae YK, Jung MK, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. Clin Endocrinol. 2004;61(1):145–8.
57. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral Papillary Thyroid Cancer is Frequent at Completion Thyroidectomy with No Difference in Low- and High-Risk Patients. Thyroid 2001;11(9).
58. Orosco RK, Hussain T, Noel JE, et al. Radioactive iodine in differentiated thyroid cancer-A national database perspective The efficacy of RAI in patients with differentiated thyroid cancer varies by disease HHS Public Access. Endocr Relat Cancer. 2019;26(10):795–802.
59. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, et al. Human Thyroid Stimulating Hormone-Assisted Radioactive Iodine Remnant Ablation in Thyroid Cancer Patients at Intermediate to High Risk of Recurrence. Thyroid 2012: 1007-1018
60. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even Without Additional Therapy, Serum Thyroglobulin Concentrations Often Decline for Years After Total Thyroidectomy and Radioactive Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid 2012: 22(8) 778-783
61. Lee SL. Radioactive iodine therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012;19(5):420–8.

62. Verkooijen RBT, Verburg FA, Isselt JW, Lips CJM, Smit JW, Stokkel M. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *European Society of Endocrinology* 2008;159(3):301–7.
63. American Thyroid Association ® Niftp Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features 2020 :1-2
64. Point Du Jour K, Schmitt AC, Griffith C. Application of Strict Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features and Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma: a Retrospective Study of 50 Tumors Previously Diagnosed as Follicular Variant PTC. *Endocrine Pathology* 2018; 29(1) 35-42
65. Boursier L, Clerc Urmes I, Garon J, Klein M, Demarquet L. Ultrasound and cytological characteristics of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features compared to papillary carcinomas. *Ann Endocrinol.* 2020;81(1):28–33.
66. Larouche V, Pusztaszeri MP, Filimon S, Payne R, Hier M, Tamliia M. Preoperative prediction of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a Canadian single-Centre experience. *J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2020;49(1).
67. LiVolsi VA, Baloch Z. Noninvasive Follicular Tumor With Papillary-like Nuclear Features: A Practice Changer in Thyroid Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):659–63.
68. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. *Endocrine-Related Cancer* 2019; 26(5):R259–66.
69. Richard C, Debreuve-Theresette A, Patey M, et al. Long-term progression of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: A single-center retrospective study of the French Marne–Ardenne thyroid cancer registry. *Ann Endocrinol.* 2020;81(1):34–8.
70. Bin X, Giovanni T, Therasa S, Benjamin RR, Michael T, Ronald AG. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid* 2017;27(4):512–7.
71. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: Morphologic and imunohistochemical analysis of 29 cases. *Pathology-Research and Practice.* 2015;211(4):320–5.
72. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch* 2009;455(1):21–33.
73. Baser H, Topaloglu O, Tam AA, et al. Comparing Clinicopathologic and Radiographic Findings Between TT-UMP, Classical, and Non-Encapsulated Follicular Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol* 2016;27(3):233–42.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Soner Cander, başasistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum başhekimimiz Prof. Dr. Rıdvan Ali ve anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Gülhane Askeri Tıp Akademisi'inde bana tıbbın ne demek olduğunu anlatan, iyi bir hekim olmamda büyük katkısı olan Prof. Dr. Yusuf Alper Sönmez ve Prof. Dr. Mustafa Gülşen'e

Başasistanlık sürecinde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Fazıl Çağrı Hunutlu, Uzm. Dr. Aynur Kamburoğlu, Dr. Bahar Dakiki, Dr. Seray Türe, sekreterimiz Muammer Güneş ve başhemşiremiz Semure Zengi'ye.

Çalışma hayatının zorluklarına beraber göğüs gerdiğim dostlarım Dr. Oğuz Altunyuva, Dr. Yusuf Çeşmeci, Dr. Volkan Balkan, Dr. Volkan Ergünay, Dr. Mirmehdi Mehdiyev, Dr. Mete Burtay Yalçın, Dr Fatih İleri' ye asistanlığımın ilk gününden itibaren beraber çalıştığım değerli arkadaşlarım Dr. Ezel Elgün ve Dr. Melike Yakarözkan'a

Asistanlık sürecim boyunca bana çok yardımları bulunun Uzm. Dr. Vildan Gürsoy ve Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e

Uzakta olsalar bile her zaman yanımda olduğunu bildiğim değerli kardeşlerim Dr. Mehmet Oda, Dr. Oğuz Gül, Dr. Oğuzcan Karagöz ve Dr. Kutluhan Demirarslan'a.

Beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir insan olabilmeyi öğreten, bana her zaman destek olan canım ailem Nafiye Göktuğ, Sahfet Göktuğ ve İpek Göktuğ'a.

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Refik Göktuğ

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Mehmet Refik Göktuğ

Doğum Tarihi ve Yeri: [REDACTED]

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi Doktor

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:

Lisans: Gülhane Tıp Fakültesi / 31.07.2016

Uzmanlık: Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı / 2017-2021