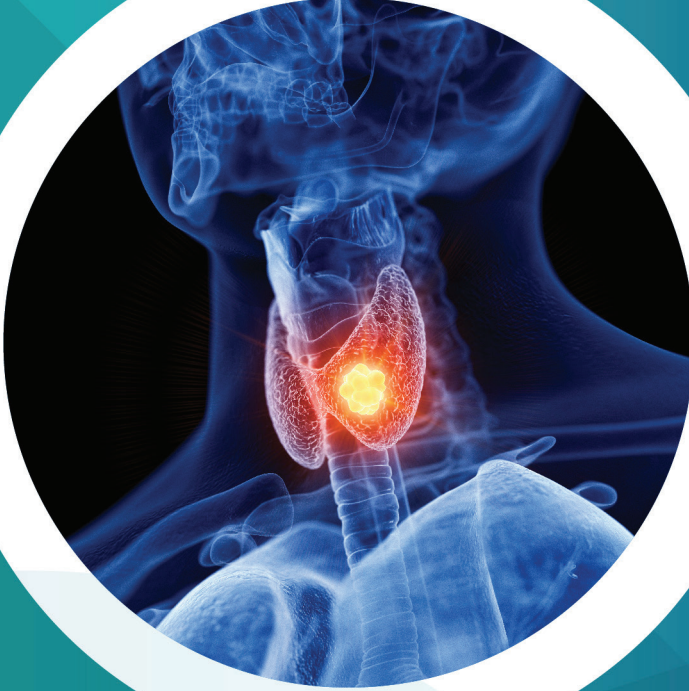




T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



TİROİD KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

2025



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

TİROİD KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası	ISBN	Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa Sayısı
1343	978-975-590-957-8	Ağustos - 2025	-	-	126

Atıf için: T.C. Sağlık Bakanlığı (2025), Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, Tiroid Kanseri Klinik Protokolü, Ankara, ss. 126.

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2025

Bu klinik protokolün yayın hakları T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Ücretsizdir, para ile satılamaz.

Tıbbi bilgiler sürekli değişime uğrayarak yenilenmektedir; o nedenle bu Klinik Protokoldeki bilgiler literatür bilgisi ile güncellenmelidir. Herhangi bir yanlış uygulamadan kaçınabilmek amacı ile standart güvenlik önlemleri dikkate alınmalıdır. Her hasta için en iyi uygulamayı yapmak sorumlu hekimin görevidir.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Şehit Mehmet Bayraktar Cad. No: 3, Kat: 5, PK: 06800 Çankaya/Ankara

Tel: 0312 471 15 37

Web: www.shgm.saglik.gov.tr, https://shgmargestddb.saglik.gov.tr, hta.gov.tr



ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamak Sağlık Bakanlığının en temel hedefleri arasındadır. Bu hedefler Bakanlığımız 2024-2028 Stratejik Planında da yer almaya devam etmektedir. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz koordinasyonunda hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir. Bu amaçla, sağlık olgularının önleme, tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin uluslararası kanıtların yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber ve protokoller ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir. Hazırlanan klinik rehber ve protokollerle klinik uygulamadaki farklılıkları en aza indirmek, hastaların tedavisini maksimum fayda ve minimum riskle sağlamak, bilimsel kanıtlara dayalı hızlı karar verme sürecini destekleyerek hata payını en aza indirmek, kaynakların etkin kullanımını sağlayarak sürdürülebilir maliyetle sağlık hizmetlerini sunmak, sağlık çalışanlarının sürekli mesleki gelişimine katkıda bulunmak ve sağlık hizmet kalitesini artırmak hedeflenmektedir.

Tiroid kanserleri, son yıllarda tüm dünyada artış göstermektedir. Ülkemizde en sık görülen kanser türlerinde erkeklerde altıncı sırada, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi yöntemleri ile sürvinin yüksek olduğu görülmektedir. Genel 5 yıllık sağ kalım oranı %98.5 olup ölümcül kanserler içinde son sıralardadır. Tiroid kanseri tedavisi son zamanlarda büyük ölçüde değişmiştir. Son yıllarda hastalığın tedavisine yönelik çalışan multidisipliner ekiplerin oluşturulması erken tanı ve güncel tedavi tercihlerinin seçimi açısından önemli bir gelişmedir.

Bu protokolün amacı; tiroid kanserine yönelik iyi klinik uygulamalar ve ilgili kılavuzların katkıları ile tiroid kanserine ait tanı, tedavi ve klinik gözleme dayalı temel prensipleri oluşturmaktır. Bu kapsamda, hazırlanan klinik protokolün sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Hasan Basri VELİOĞLU

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



ÇALIŞMA EKİBİ

Çalışma Sahibi

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Çalışma Yöneticileri

Adı, Soyadı	Ünvanı	Kurumu/Görevi
Hasan Basri VELİOĞLU	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü
Yusuf AKDOĞAN	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdür Yardımcısı
Sultan OĞRAŞ	Daire Başkanı	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanı

Koordinatör

Adile ACAR	Araştırmacı	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
------------	-------------	--

Editör

Faruk AKSOY	Prof. Dr.	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD
-------------	-----------	---

Yazarlar

Biröl KORUKLUOĞLU	Prof. Dr.	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Meme Tiroid Endokrin Cerrahisi Kliniği
Cevdet AYDIN	Prof. Dr.	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği
Faruk AKSOY	Prof. Dr.	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD
Ganime Dilek EMLİK	Prof. Dr.	Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji ABD
Hacı Hasan ESEN	Prof. Dr.	Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD
Seyhan KARAÇAVUŞ	Prof. Dr.	Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği
Şefika Burçak POLAT	Prof. Dr.	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Temsilcisi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Ahmet Cevdet CEYLAN	Doç. Dr.	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
Şebnem YÜCEL	Doç. Dr.	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Katkı Verenler

Servet KOCAÖZ	Doç. Dr.	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
---------------	----------	---

Türk Cerrahi Derneği

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN	Grafiker	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
-----------	----------	--

* Yazar isimleri; ünvan ve isim esas alınarak alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
YAYIN KOMİSYONU

Ad Soyad	Birim	Ünvan	Görev
Prof. Dr. Emre KORKUT	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü	Genel Müdür Yardımcısı	Komisyon Başkanı
Dr. Av. Şehmus ERTEKİN	Mevzuat İşleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Uzm. Dr. Dilek TARHAN	Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Dr. İbrahim KARAKUŞ	Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Olgun ŞENER	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı	Koordinatör	Üye



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÇALIŞMA EKİBİ	iv
YAYIN KOMİSYONU	v
ALGORİTMALAR	ix
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR	xi
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Protokolün Amacı	1
1.2. Geliştirme Süreci	1
1.3. Multidisipliner Yaklaşımın Gerekçesi	1
2. TARAMA	1
3. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS	4
4. ANAMNEZ-FİZİK MUAYENE	6
4.1. Giriş	6
4.2. Anamnez Özellikleri	6
4.2.1. Tanıya Varılan Süreçteki Anamnez Özellikleri	6
4.2.2. Tiroid Kanseri Nedeni ile Cerrahi ve Ek Tedavi Alan Hastalarda İzlem Sürecinde Anamnez Özellikleri	6
4.2.3. Diferansiye Tiroid Kanseri Cerrahi Tedavi Geçirmeyen ve Aktif Takipteki Hastalara Ait Anamnez Özellikleri	6
4.2.4. Tiroid Kanseri Tipine Göre Anamnez Özellikleri	6
4.2.5. Kişiyeye Ait Özellikler	7
4.3. Özgeçmiş	7
4.4. Soygeçmiş	8
4.5. Sistem Sorgusu	8
5. TİROİD KANSERİNDE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ	12
5.1. Giriş	12
5.2. Tiroid Fonksiyon Testleri	12
5.2.1. Serum TSH, T3, T4, TRAb	12
5.2.2. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO)	12
5.2.3. Tiroglobulin (Tg), Antitiroglobulin (AntiTg)	12
5.2.4. Serum Kalsitonin	13
5.3. Tiroid Biyopsisi	13
6. TİROİD KANSERLERİNDE RADYOLOJİK YAKLAŞIM	15
6.1. Giriş	15
6.2. Ultrasonografi	15
6.3. Elastografi	16



6.4. Kılavuzlar	17
6.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	20
7. TİROİD KANSERİNDE NÜKLEER TIP UYGULAMALARI	23
7.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri.....	23
7.2. Tanı (Preoperatif Değerlendirme)	23
7.2.1. Tiroid Sintigrafisi	23
7.2.2. 99mTc-Perteknetat	23
7.2.3. İyot 123 (123I)	24
7.2.4. İyot 131 (131I)	24
7.3. Postoperatif-Preablatif Radyonüklid Değerlendirme	24
7.4. Postablatif Dönem ve Takipte Radyonüklid Görüntüleme	26
7.4.1. RAI TVT	26
7.4.2. 18F-FDG PET/BT Görüntüleme	27
7.4.3. Medüller Tiroid Kanseri	27
8. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	32
8.1. Giriş	32
8.2. Tiroid Tümörleri	32
8.2.1. Gelişimsel Anormallikler	32
8.2.2. Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplaziler.....	32
8.2.3. Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinom.....	46
8.3. Tiroid Tümörlerinde Moleküler Özellikler	46
8.4. Tiroid Karsinomlarında Patoloji Raporunun Özellikleri	47
9. PREOPERATİF RİSK DEĞERLENDİRMESİ	53
9.1. Giriş	53
9.2. Risk Faktörleri.....	53
9.2.1. Yaş	53
9.2.2. Genetik.....	53
9.2.3. Radyasyon	54
9.2.4. Diyet	54
9.2.5. Fizik Muayene.....	54
9.2.6. Ultrasonografi.....	55
9.2.7. Evreleme	55
10. TEDAVİ	60
10.1. Tiroid Kanserinde Cerrahi Tedavi	60
10.1.1. Giriş	60
10.1.2. Epidemiyoloji.....	60
10.1.3. Tiroid Kanserlerinin Ana Histolojik Tipleri	60
10.1.4. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi.....	61
10.1.5. Medüller Tiroid Karsinomu.....	65
10.1.6. Anaplastik Karsinom	66
10.1.7. Tiroid Lenfoması.....	67
10.1.8. Metastatik Tiroid Kanserleri.....	69



10.2. Postoperatif Risk Değerlendirmesi.....	74
10.2.1. Giriş	74
10.2.2. Diferansiye Tiroid Kanseri	74
10.2.3. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme Sistemleri.....	75
10.2.4. Az Diferansiye Tiroid Kanseri.....	80
10.2.5. Medüller Tiroid Kanseri	81
10.2.6. Anaplastik Tiroid Kanseri	83
10.3. I-131 Radyoaktif İyot Tedavisi.....	87
10.3.1. Giriş	87
10.3.2. Endikasyon.....	87
10.3.3. Yan Etkiler	89
10.4. Tiroid Kanserinde Onkolojik Tedavi Yaklaşımları	91
10.4.1. Giriş	91
10.4.2. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Onkolojik Yaklaşım Kemoterapötik Ajanlar.....	91
10.4.3. Hedefe Yönelik Tedavi Ajanları	92
10.4.4. Medüller Tiroid Kanserinde Onkolojik Yaklaşımlar	95
11. TİROİD KANSERLERİ VE GENETİK YAKLAŞIM.....	100
11.1. Giriş	100
11.2. Tanı.....	100
11.3. Kalıtsal Olarak Tiroid Kanserine Yatkınlık Yapan Durumlar	100
11.3.1. MEN2A.....	101
11.3.2. MEN2B.....	101
11.3.3. Ailesel Medüller Tiroid Kanseri (FMTK)	102
11.4. Somatik Olarak Tiroid Kanserine Neden Olan Durumlar	103
12. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TAKİP	105
12.1. Giriş	105
12.2. Klinik Rehberler.....	105
13. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI.....	109
13.1. Giriş	109
13.2. Genel Komplikasyonlar	109
13.3. Anatomik Komplikasyonlar	109
13.3.1. Sinir Hasarı.....	109
13.3.2. Rekürren Sinir Yaralanması (Nervus Laryngeus Inferior).....	109
13.3.3. Süperior Laryngeal Sinir Yaralanması (NLS).....	110
13.3.4. Lenfatik Kanal Yaralanmaları (Şilöz Sızıntı)	111
13.3.5. Horner Sendromu	111
13.3.6. Özofagus ve Trakea Yaralanması	111
13.3.7. Hava Yolu ile İlişkili Komplikasyonlar.....	111
13.3.8. Pnömotoraks	111
13.4. Metabolik Komplikasyonlar	112
13.4.1. Hipoparatiroidizm-Hipokalsemi	112
13.4.2. Hipotiroidizm.....	112



ALGORİTMALAR

Algoritma 1. Tiroid Foliküler Hücre Kökenli Tümörlerinde Tanısal Yaklaşım Algoritması.....	38
Algoritma 2. Cerrahiden 1-3 Ay Sonra DTK'lı Hastaların Takip Algoritması	107
Algoritma 3. DTK'lı Hastaların Uzun Dönem Takip Algoritması	108

TABLolar

Tablo 1. Ultrasonografi Bulguları, Tahmini Malignite Riski ve İİAB için Tiroid Nodülleri Kılavuzu (ATA)	18
Tablo 2. ACR-TIRADS Sınıflandırması.....	19
Tablo 3. DSÖ 2022 Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması ve İsimlendirilmesindeki Revizyonlar	33
Tablo 4. 2022 DSÖ Tiroid Bezi Tümörleri Sınıflandırması	34
Tablo 5. NIFTP Tanı Kriterleri (DSÖ 2022)	36
Tablo 6. PTK Nükleer Özellikleri Değerlendirme (Toplam Skor: 3)	36
Tablo 7. Kapsül ve Vasküler İnvazyon Değerlendirme Kriterleri	40
Tablo 8. Papiller Tiroid Karsinomunun Alt Tiplerinin Temel Histopatolojik Kriterleri.....	42
Tablo 9. Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Tiroid Karsinomlarının Tanısal Kriterleri	44
Tablo 10. Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomları ve İsimlendirmeleri	45
Tablo 11. 2022 DSÖ Sınıflandırmasında Medüller Tiroid Kanseri (MTK) için Histopatolojik Derecelendirme Şeması.....	46
Tablo 12. Tiroid Karsinomlarında Patoloji Raporunun Özellikleri.....	47
Tablo 13. Tiroid Karsinomlarında Patolojik Evreleme	50
Tablo 13. devamı	51
Tablo 14. Ann Arbor Sınıflaması.....	68
Tablo 15. ATA 2009 Risk Sınıflandırma Sistemi	70
Tablo 16. Diferansiye Tiroid Kanseriinde AJCC/UICC TNM Evrelemesi 8. Baskı.....	78
Tablo 17. Önerilen Modifikasyonlarla Birlikte ATA 2009 Risk Sınıflandırma Sistemi	79
Tablo 18. Tiroid Kanseriinde Evreleme.....	80
Tablo 19. TNM Sınıflaması	82
Tablo 20. Anaplastik Tiroid Kanseriinde Evreleme.....	83
Tablo 21. DTK'de Postoperatif Risk Evrelemesi Veri Kaynakları.....	83
Tablo 22. Diferansiye Tiroid Kanseriinde Kullanılan Tirozin Kinaz Etkinlik ve Çalışmaları	93
Tablo 23. Medüller Tiroid Kanseriinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçlarla Yapılan Çalışmalar	97
Tablo 24. MEN2A'da Gözlenebilen Klinik Durumlar.....	101
Tablo 25. MEN2B'de Gözlenebilen Klinik Durumlar.....	102



ŞEKİLLER

Şekil 1. Eşlik Eden Risk Faktörlerine göre Tiroid Kanseri Olasılığını Değerlendirme	9
Şekil 2. İleri Değerlendirme için Yönlendirme Takvimi	10
Şekil 3. Kapsüllü Foliküler Neoplazilerde "Kapsüler" ve "Vasküler İnvazyon" Şematiği	37
Şekil 4. DTK'da Riske Göre İlk Sıra Görüntüleme.....	76
Şekil 5. Medüller Tiroid Kanseri Postoperatif Değerlendirme.....	81
Şekil 6. DTK da Evreye Göre İkinci Sıra Görüntüleme.....	84
Şekil 7. ATK Postoperatif Değerlendirme.....	84



KISALTMALAR

⁶⁸ Ga-DOTATATE/ DOTATOC PET	68 Ga ile İşaretlenen Somatostatin Analogları Pozitron Emisyon Tomografisi [68Ga-DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE), 68Ga-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC)]
AACE	Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (American Association of Clinical Endocrinology)
ACE	Amerikan Endokrinoloji Koleji(The American College of Endocrinology)
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology)
ADTK	Az Diferansiye Tiroid Karsinomu
AJCC	Amerika Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
AME	Tıbbi Endokrinologlar Derneği (Associazione Medici Endocrinologi)
Anti Tg	Anti Tiroglobulin
Anti-TPO	Anti-Tiroit Peroksidaz Antikoru
ATA	Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association)
ATK	Anaplastik Tiroid Karsinomu
AUS	Önemi Belirsiz Atipi (Atypia of Undetermined Significance)
BETHESDA	Tiroid Nodüllerinin Sınıflama Şekli (Bethesda Categories)
BI-RADS	Meme Görüntüleme Rapor ve Data Sistemi (Breast Imaging Report and Data System)
BRAFV600E	BRAF V600E Mutasyonu (BRAFV600E Mutation)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTT/TT	Bilateral Total Tiroidektomi
CEA	Karsino Embriyogenik Antikor (Carcinoembryonic Antigen Test)
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar (Diffuse Large B Cell Lymphomas)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
DTK	Diferansiye Tiroid Kanseri (Differentiated Thyroid Cancer)
EBRT	Harici Işın Radyasyon Tedavisi (External Beam Radiation Therapy)
ESES	Avrupa Endokrin Cerrahları Birliği (European Society of Endocrine Surgeons)
EU-TIRADS	Avrupa TIRADS Sistemi (European Thyroid Imaging Reporting and Data System)
F-18 DOPA-PET/CT	Dihidrofenal Alanin PET-BT (18F-Dihydr Oxyphenyl Alanine-Positron Emission Tomography/Computed Tomography)



FA Folliküler Adenom (Follicular Adenoma)

KISALTMALAR (devamı)

FK	Folliküler Karsinom (Follicular Carcinoma)
FLUS	Önemi Belirsiz Foliküler Lezyonlar (Follicular Lesions of Undetermined Significance)
IMRT	Yoğunluk Modülasyonlu Radyasyon Terapisi (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
IPI	Uluslararası Prognostik İndeksi (International Prognostic Index)
KT	Kemoterapi (Chemotherapy)
K-TIRADS	Kore TIRADS Sistemi (Korean Society of Thyroid Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System)
LND	Lateral Boyun Lenf Nodu Diseksiyonu (Lateral Neck Dissection)
MAPK	Mitogenle Aktive Edilen Protein Kinaz (The Mitogen-Activated Protein Kinase)
MBq	Megabekerel
mCi	Mili Küri
MEN	Çoklu Endokrin Neoplazi (Multiple Endocrine Neoplasia)
MPB-FT	Malignite Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör
MPB-İDT	Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör
MPBT	Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör
MRI	Manyetik Rezonans İncelemesi (Magnetic Resonance Imaging)
MTK	Medüller Tiroid Kanseri (Medullary Thyroid Cancer)
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma (Non-Hodgkin lymphoma)
NIFTP	İnvaziv Olmayan Papiller Benzeri Nükleer İçeren Folliküler Tiroid Neoplazisi (Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features)
NTRK	Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz Geni (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene)
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PTK	Papiller Tiroid Kanseri (Papillary Thyroid Cancer)
RAI	Radyoaktif İyot
RAI TVT	Radyoaktif İyot Tedavisi Tüm Vücut Taraması
RDUS	Renkli Dopler Ultrason



RFA Radyo Frekans Ablasyon

KISALTMALAR (devamı)

RLS	Rekkürren Laringeal Sinir
rTSH	Rekombinant TSH (Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone)
SLND	Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SPECT/BT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography)
SRU	Ultrason Radyologları Derneği (Society of Radiologists in Ultrasound)
STT	Subtotal Tiroidektomi
T3	Triiodotironin (Triiodothyronine)
T4	Tetraiyodo Tironin
TERT	Telomeraz Reverz Transkriptaz Geni (Telomerase Reverse Transcriptase Gene)
Tg	Tiroglobulin
TIRADS	Tiroid Görüntüleme Rapor ve Data Sistemi (Thyroid Imaging Report and Data System)
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy)
TL	Total Lobektomi
TNM	TNM Sınıflandırması (Tumor Nodes Metastasis)
TRAb	Tiroid Reseptör Antikoru (TSH Receptor Antibodies)
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
TVT	Tüm Vücut Tarama Görüntülemesi
TYT	Totale Yakın Tiroidektomi (Near Total Thyroidectomy)
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Protokolün Amacı

Tiroid kanserleri, son yıllarda tüm dünyada artış göstermektedir. Çoğu kanserin aksine erken tanı ve tedavi ile 5 yıllık sürvi %98.5 dir. Ülkemizde erkeklerde 6. ve kadınlarda 2. en sık görülen kanser türüdür. Erken tanı ve uygun tedavi yöntemleri ile sürvinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu protokolün amacı; tiroid kanserine yönelik iyi klinik uygulamalar ve ilgili kılavuzların katkıları ile kansere ait tanı, tedavi ve klinik gözleme dayalı temel prensipleri oluşturmaktır.

1.2. Geliştirme Süreci

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı ve bu konu ile ilgili akademisyenlerin çalışması sonucu bu klinik protokol hazırlanmıştır. Çalışma grubunun hiçbir üyesi, bu protokoldeki önerilerin yanlılığına yol açacak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

1.3. Multidisipliner Yaklaşımın Gerekçesi

Tiroid kanserleri, tedavisinde birçok branşın birlikte çalışmasını gerektiren kanserlerdendir. Tanı ve tedavinin çeşitli aşamalarında bu disiplinlerin ortak kararları ile başarı oranı artmaktadır. Ülkemizde de son yıllarda mültidisipliner çalışma yapılan merkezlerin sayısı artmaktadır. Tanı ve tedavide ulusal ve uluslararası kılavuzların rehberliğinde tedavi yaklaşımlarının uygulanması ile sürvi üzerinde olumlu değişimler görülmektedir.

2. TARAMA

Tiroid kanserinin epidemiyolojisi ile ilgili farklı ülkelerde çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarla tiroid kanserinin epidemiyolojisi ile ilgili pek çok bilgi ortaya çıkmıştır. ABD ve Güney Kore bu konudaki bilgilerin kaynağı konumundadır.

Son yıllarda tiroid kanseri insidansı tüm dünyada sürekli ve belirgin bir şekilde artma eğilimindedir. Çalışmalarda dikkati çeken nokta tiroid kanseri tanısında, özellikle son 30 yılda belirgin bir artış olduğu bilgisidir. Bu artışın nedenleri olarak klinik öncesi aşamada küçük kanserlerin tespitinin artması yanında ayrıca büyük tümörlerin de artması gösterilmiştir. Bu konuda en önemli yayınlardan olan Davies'in araştırmasında 1973 ile 2002 yılları arasında tiroid kanseri tanısının 2,4 kat arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmadaki önemli bir gözlem, kanser insidansı artışına yol açan tümörlerin %49'unun 1 cm ve altında (%87'sinin 2 cm ve altında) olmalarıdır (1). Aynı yazarın daha geniş zaman aralığını kapsayan ve devamı olan çalışmasında tiroid kanseri tanısının son 34 yılda 2,9 kat arttığı gösterilmiştir (1, 2). Her iki çalışmanın dikkat çeken noktası tiroid kanserine bağlı mortalitenin bu süreçte artış göstermeyerek 100.000'de 0,5 oranında sabit kalmasıdır. Bu durum, kanserde erken tanının hayat kurtarıcı olduğu bilgisiyle çelişmektedir.



Güney Kore'de yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Güney Kore'de 1999 yılından itibaren genel bir kanser tarama programı başlatılmıştır. Her ne kadar tiroid kanseri taranan kanserler arasında yer almasa da tiroid ultrasonografisini de tarama programlarına dahil etmişlerdir. Bunun sonucunda tiroid kanseri insidansı 2011 yılında 1993 yılına kıyasla 15 kat artış göstermiş ve en sık tanı konan kanser haline gelmiştir; ancak mortalite Amerika'dakine benzer şekilde 100.000'de 0,5-1 aralığında kalmıştır (3).

Ülkemizde ise, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü olduğu bildirilmektedir. Son 30 yıldır, her 10 yılda kanser sıklığında yıllık %4'lük artış görülmektedir. 2000'li yıllarda her iki cinste ilk 10'da bulunmayan tiroid kanseri 2020 verilerine göre kadınlarda 2. sırada iken erkeklerde 8. sıraya çıkmıştır (4).

Tiroid kanseri mortalitesi, daha erken tanı ve daha iyi tedaviye rağmen, azalmamıştır. Sanayileşme ile yaşam tarzındaki bazı çevresel kanserojenler özellikle tiroidi etkilemiş olabilir. Potansiyel kanserojenler arasında, tıbbi radyasyonlar nedeni ile oluşan artan tetkik sayısı en olası risk faktörüdür. İyot alımının artması ve kronik otoimmün tiroidit prevalansının artması gibi tiroide özgü diğer faktörlerde önem kazanmaktadır. Sonuç olarak, tiroid kanserinin artmasının nedeninin, risk altındaki nüfusta tanı için daha hassas prosedürlerin artan kullanımına bağlı belirgin artış ve hala tanımlanmayan diğer kanserojen ajanlara maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda içlerinde A.B.D. Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu'nun (United States Preventive Services Task Force) da yer aldığı birçok grup tarafından sağlıklı erişkinlerde tiroid kanserine yönelik tarama yapılmaması önerisi günümüzde geçerlilik kazanmaya başlamıştır (6). Ancak bu bilginin sadece asemptomatik erişkinler için geçerli olduğu unutulmamalıdır. Ses kısıklığı, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü gibi semptomları bulunan hastalar, boyunda şişlik ve asimetri bulunan kişiler, tiroid kanseri için risk faktörü olarak kabul edilen küçük yaşta radyasyon maruziyeti, tiroid kanseri ile ilişkili olabilecek familyal adenomatöz polipozis sendromu, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu gibi tanıları bulunan kişiler ve birinci dereceden akrabalarında tiroid kanseri tanısı bulunan kişilerin ultrasonografi ile taramaları önerilmektedir (6). Birinci derece akrabalarında tiroid kanseri bulunan kişilerde tiroid kanseri görülme olasılığının 4-10 kat arttığı bildirilmektedir (7).

Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, tiroid kanserinde gereksiz ve aşırı tanı konulması gerçeği söz konusudur. Bu durum, hasta için negatif psikolojik etki ve sağlık sisteminde de maliyet artışına yol açmaktadır. Ayrıca, tiroid kanserinin tedavisinde ana sağaltım yöntemi olan cerrahi sonrası oluşan kalıcı hipoparatiroidi ve vokal kord paralizisinin hastanın geri kalan hayatını etkileyecek yan etkilere maruz kalma ihtimalini artırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı tiroid kanserinde toplum tabanlı tarama yapılmaması önerisi daha gerçekçi olarak kabul edilmektedir.



KAYNAKÇA

1. Davies L, Welch HG. (2006).Increasing Incidence of Thyroid Cancer in The United States, 1973-2002, JAMA; 295: 2164-7. [CrossRef]
2. Davies L, Welch HG. (2014). CurrentThyroid Cancer Trends in The United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; 140: 317-22. [CrossRef]
3. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. (2014).Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"-Screening and Overdiagnosis. N Engl J Med; 371: 1765-7. [CrossRef]
4. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı,(2022)<https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/48054/0/siy202205042024pdf.pdf>
5. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. (2017).Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA; 317: 1888-903. [CrossRef]
6. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. (2017).Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA; 317: 1882-7. [CrossRef]
7. Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J, et al. (1997).Parental Cancer and Risk of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. Br J Cancer; 75: 451-6.



3. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Tiroid Kanseri en sık görülen endokrin kanser olup insidans ve mortalitesi dünya üzerinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Tüm kanserlerin %1-4'ünü oluştururlar. İnsidans ve mortalitenin yarısından fazlası Asya'da görülmekte iken en az görülen yer Okyanusya'dır. Kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla görülür. Globocan verilerine göre 2020 yılında 586.202 yeni tiroid kanseri vakası saptanmış ve 43.646 ölüm bildirilmiştir.

ABD'de tiroid kanseri teşhisi konan vakaların dörtte üçü kadınlardan oluşmakta ve hastaların yaklaşık üçte ikisi 20-55 yaş aralığındadır. Ülkemizde ise, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü olduğu bildirilmektedir. Son 30 yıldır, her 10 yılda kanser sıklığında yıllık %4'lük artış görülmektedir. Gelişen teknoloji ve hasta kayıt sistemleri, ultrasonun tiroid kliniklerinde rutin kullanıma girmesi ve ince iğne biyopsilerinin ultrason eşliğinde yapılabilmesi gibi etmenler, özellikle küçük ve sessiz tiroid kanserlerinin tanısına muhtemelen önemli katkıda bulunmaktadır. Kanser sıklığındaki bu artışa rağmen, tiroid kanserine bağlı ölüm oranlarında belirgin artış görülmemektedir (1).

Genel 5 yıllık sağ kalım oranı %98.5 olup ölümcül kanserler içinde son sıralardadır. İnsidans son otuz yılda yüzbinde 4.85'den 12'ye çıkarak neredeyse iki kattan fazla artış göstermiştir. Bu artışın sebeplerinden en önemlisi küçük tümörlerin (mikrokarsinomlar) görüntüleme metotlarının yaygın kullanımı nedeniyle artan tespitidir. Bu artış sadece iyi diferansiye tiroid kanserlerinde görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda prognoz iyi seyir gösterir, ancak dünya çapında daha büyük tümörlerin insidansının da arttığı belirtilmektedir (2). İyi diferansiye tiroid kanseri için bilinen iki önemli faktör vardır; radyasyona maruz kalma veya genetik yatkınlık (3).

Tiroid medüller kanseri, anaplastik karsinom ve tiroid lenfoması sayı olarak az olmasına rağmen kötü prognoza sahip olduğu için bilinmesi gereken önemli tümörlerdir ve tedavileri genellikle daha agresif bir yaklaşım gerektirir.

Tiroid kanseri tedavisi son zamanlarda büyük ölçüde değişmiştir. Son yıllarda hastalığın tedavisine yönelik çalışan multidisipliner ekiplerin oluşturulması erken tanı ve güncel tedavi tercihlerinin seçimi açısından önemli bir gelişmedir.



KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.(2021).Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.CA Cancer J Clin.;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Kitahara CM, Schneider AB. (2022). Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.31(7):1284-1297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440.
3. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. (2011.) Medical Exposure to Radiation and Thyroid Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol).23(4):244-50. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.159. Epub 2011 F



4. ANAMNEZ-FİZİK MUAYENE

4.1. Giriş

Klinik değerlendirmenin temeli olan anamnez, tiroid kanserinde de tanı ve izlem sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tiroid kanserinde ilgili belirti ve bulguların başlangıç ve seyrini belirlemeyi sağlar. Özgeçmiş ve soy geçmişindeki ilgili risk faktörlerini veya morbiditeye katkıda bulunacak ek durumları açığa çıkarmaya yarar. Maruz kalınan risk faktörlerini, hastanın mevcut endişe ve beklentilerini açıklığa kavuşturur. Tüm bu nedenlerden dolayı vazgeçilmez öneme sahiptir.

Asemptomatik olgularda başvuru süreci ve hastanın önemsemediği veya doğrudan ilişki kurmadığı verilerin elde edilmesini de sağlar.

4.2. Anamnez Özellikleri

Anamnez özellikleri farklı kategorilerde incelenebilir:

4.2.1. Tanıya Varılan Süreçteki Anamnez Özellikleri

Burada temel olarak süreç ile klinik durum tiroid nodülüdür. Bu nedenle tiroid nodülü yönetimi ile aslında iç içedir: Boyundaki şişliğin büyüme hızı, hastanın yaşı, maruz kalınan risk faktörleri gibi özellikler dikkate alınır.

4.2.2. Tiroid Kanseri Nedeni ile Cerrahi ve Ek Tedavi Alan Hastalarda İzlem Sürecinde Anamnez Özellikleri

Cerrahinin tipi, cerrahi sırasında komplikasyon gelişip gelişmediği, takip süresince boyunda yeniden şişlik gelişip gelişmediği, iskelet isteminde olası metastaza işaret edecek ağrı mevcudiyetinin sorgulanması örnek olarak verilebilir.

4.2.3. Diferansiye Tiroid Kanseri Nedeni ile Cerrahi Tedavi Geçirmeyen ve Aktif Takipteki Hastalara Ait Anamnez Özellikleri

Takipte boyunda lokorejyonel veya uzak metastaza işaret edecek herhangi bir yakınma gelişip gelişmediği, tiroid kanseri ile ilgili kaygılarının durumu açıklığa kavuşturulur.

4.2.4. Tirod Kanseri Tipine Göre Anamnez Özellikleri

Örneğin medüller kanserden kaynaklanan ektojik hormon üretimine bağlı sistemik semptomlar sorgulanır.

Anamnez kayıtlarının uygun bir şekilde tutulması zorunludur. Bu kayıtlarda hastanın adresi ve ulaşılabilecek telefon numarası da olmalıdır.



4.2.5. Kişiyeye Ait Özellikler

Anamnez, demografik veriler, yakınma, öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, alışkanlıklar, sistem sorgusu ana bileşenleri dikkate alınarak aşağıda belirtildiği gibi tiroid kanseri (ayrılmaz bir durum olarak tiroid nodülü) açısından incelenmelidir:

Yaş: Tiroid nodülüne sahip bir hastada yaşı <20 veya büyük >60 olması tiroid kanseri için bir risk faktörüdür.

Cinsiyet: Kadınlardaki tiroid kanseri görülme sıklığı erkeklerin 2-4 katı kadardır.

Doğum Yeri: Çocukluk yaşında çevresel kaynaklı radyasyona maruz kalınan bir bölgede doğmak risk altında olduğunu gösterir.

Yaşadığı Yer: İyot açısından yetersiz veya iyot açısından yeterli/aşırı bölgelerde yaşamış ve yaşıyor olmak diferansiye tiroid kanserinde kanser tipi ile ilişkili olacak tarzda bir risk faktörüdür.

Yakınması: Esas olarak hastalar asemptomatiktir. Ancak boyuna ait yakınmalar ve boyun dışı yakınmaların mevcudiyeti titizlikle sorgulanmalıdır.

Boyuna ait lokal bulgular arasında boyunda şişlik olması, ses kısıklığı, dispne, yutma güçlüğü, boyunda ağrı gözden geçirilmelidir. Hipertiroidi veya hipotiroidi ile uyumlu yakınmalar hastanın başvuru nedeni olabilir.

Uzak bölgelerde metastaz nedeni ile lokal semptomlar mutlaka açıklığa kavuşturulmalıdır. İskelet sistemi metastazına bağlı olarak gelişen kırık ve yer kaplayıcı lezyonlar kemik ağrısı ve patolojik kırıklar ile karşımız çıkabilir. Yine solunum sistemi metastazlarından dolayı öksürük, nefes darlığı hemoptizi görülebilir. Karaciğer metastazlarının derecesine ve safra yolları üzerindeki baskıya bağlı olarak ağrı ve sarılık görülebilir.

Boyuna ait semptomların gelişme hızı haftalar içinde ifade ediliyorsa malign ve özellikle farklılaşmamış tümöre işaret edebilir.

Meduller tiroid kanserlerinde ektojik hormon üretimine bağlı olarak diyare ve/veya flushing ve Cushing sendromuna ait yakınmalar seyrek olarak başvuru nedeni olabilir.

4.3. Özgeçmiş

Boyuna veya tüm vücuda eksternal radyoterapi, fazla miktarda radyolojik tetkik nedeni ile radyasyona maruz kalınması bir risk faktörüdür. Çevresel nedenlerle radyoaktif temas öyküsü, Hashimoto tiroiditi öyküsü olanlar diferansiye tiroid kanseri riski altındadır. Yine familial polipozisi olan olgular ve akromegalik hastalarda da diferansiye tiroid kanseri açısından risk altındadırlar.



4.4. Soygeçmiş

Ailede nonmedullar tiroid kanseri öyküsü, Multipl endokrin neoplazi Tip 2 (MEN 2) öyküsü hatta Multipl Endokrin neoplazi Tip 1 (MEN1) öyküsü de tiroid nodülü olan hastalar mutlaka değerlendirilmelidir.

4.5. Sistem Sorgusu

Standart klinik değerlendirmede yapılan sistem sorgulama çerçevesinde tiroid kanseri ile doğrudan ve dolaylı olanlar ön plana çıkarılarak hatırlatılması faydalı olur.

Dispne, disfaji, boyun baskı hissi, boyunda veya vücudun geri kalan kısmında şişlik olup olmadığı sorgulanır.

Hipotiroidi, hipertiroidi, metabolik sendrom, kolon polipi ve akromegali açısından sistem sorguları akılda tutulmalıdır.

Uzak metastaz ile ilişkili olabilecek ekstremitelerde, vertebral bölgelerde ağrı, santral sinir sistemi metastazlarından veya medullaspinalis basısına bağlı nörolojik bulgular sorgulanmalıdır.

Diyare, flushing ve Cushing sendromuna ait yakınmalar ve belirtiler açısından sistem sorgusu gözönüne alınmalıdır.

Anamnezin son kısmında mümkün olursa hastanın kendi yakınmaları, belirtileri ile ilgili kaygıları ve algıları konusunda düşünceleri alınmalıdır.

Sistemik fizik muayenesi yapılan hastanın tiroid kanseri açısından dikkat edilecek durumları hatırlatmak faydalı olacaktır. Obezite ve metabolik sendrom tiroid kanseri için risk faktörü olabilir. Marfanoid görünüm, mukoza veya cilt nörinomları, kutanöz liken, amiliodoz, familyal meduller tiroid kanserlerinde saptanabilecek belirtilerdir. Boyunda tiroid muayenesi ve lenf nodu muayenesinde elde edilen bulgular tiroid kanseri açısından yönlendirici olacaktır. Tiroid lojunda kızarıklık, renk değişikliği asimetri varlığı açısından ve varsa şişliğin yutma işlemi ile hareketi not edilmelidir. Anaplastik kanserlerde tiroid lenfomasında tiroid lojunda kızarıklık, renk değişikliği olabilir. Palpasyonda tiroid büyüklüğü kıvamı, tiroid içinde nodül varlığına dikkat edilmelidir. Sert, etrafına yapışık nodüller tiroid kanserini düşündürmelidir. Boyun lenf nodlar sistematik olarak muayene edilip; saptanan lenf nodları seviyesi, boyutları, kıvamları, etraf doku ile ilişkisi (yapışık, hareketli) ve ağrı açısından not edilmelidir (1).

Tiroid nodülleri ve bununla ilişkili tiroid kanserleri çoğunlukla asemptomatikdir. Diferansiye tiroid kanserleri prognostik olarak iyi seyirlidir. Meduller kanser morbidite ve mortalite açısından daha kötü seyirlidir. Az diferansiye ve anaplastik tiroid kanserleri prognozu en kötü olan ve mortalitesi yüksek olan tiroid kanseri tipleridir (2).

Hastanın ilk başvurduğu sağlık birimi açısından esas olan konu, hastanın anamnez ve fizik muayene bulgularına göre hangi süre içinde ileri değerlendirme için yönlendirileceğidir.

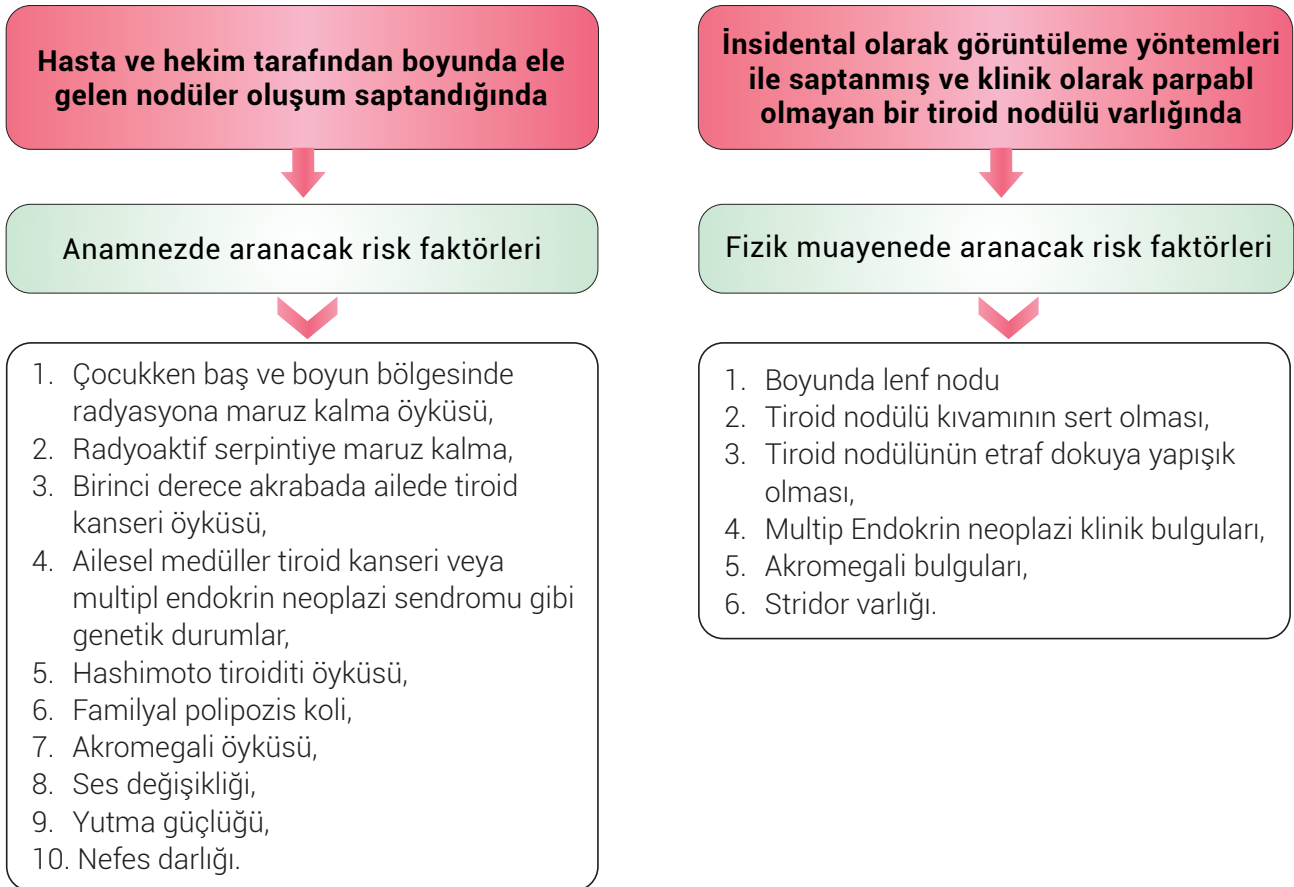


TİROİD KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

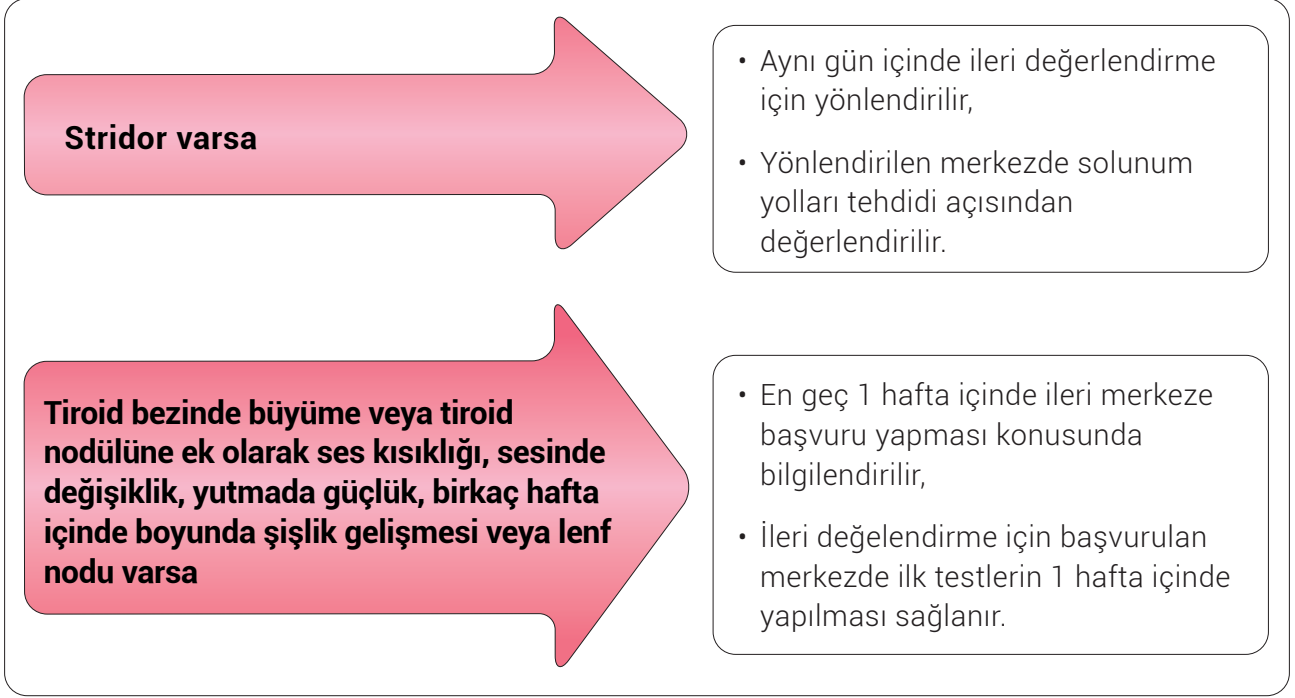
Eğer bir hastada büyümüş bir tiroid nodülü, lenf bezi veya büyümüş bir tiroid bezine ek olarak solunum yollarının basısını düşündüren stridor gibi semptomu varsa bu hasta beklemeden hemen değerlendirme yapılacak merkeze birime yönlendirilmelidir.

Hastanın tiroid bezinde büyüme veya tiroid nodülüne ek olarak ses kısıklığı, sesinde değişiklik, yutmada güçlük, birkaç hafta içinde boyunda şişlik gelişmesi veya lenf nodu varlığı olması en yakın zamanda ileri değerlendirme için yönlendirilmelidir.

Anamnez ve fizik muayene penceresinden bakıldığında tiroid kanseri için temel iki konuya göre yaklaşım tarzı önerilir. Birincisi risk faktörlerine göre tiroid kanseri olasılığını belirlemek, ikincisi tiroid kanseri düşünülen hastanın ileri değerlendirme ve müdahale için yönlendirme takvimidir. Bu iki durum Şekil 1 (3, 4, 5) ve Şekil 2'de (6) özetlenmiştir.



Şekil 1. Eşlik Eden Risk Faktörlerine göre Tiroid Kanserİ Olasılığını Değerlendirme



Şekil 2. İleri Değerlendirme için Yönlendirme Takvimi



KAYNAKÇA

1. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. (2020).Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Throid Carcinoma. *Med Princ Pract.*;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575. Epub 2019 Sep 23.
2. Khodamoradi F, Ghoncheh M, Mehri A, Hassanipour S, Salehiniya H. (2018), Incidence, Mortality and Risk Factors of Thyroid Cancer In The World: A Review. *WCRJ*; 5 (2): e1093
3. Tamhane S, Gharib H. (2016). Thyroid nodule update on diagnosis and Management. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2:17 doi 10.1186/s40842-016-0035-7
4. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P.(2016). Management of thyroidcancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.*;130(S2):S150-S160. doi: 10.1017/S0022215116000578.
5. De Felice M, Di Lauro R.(2016). Anatomy and Development of the Thyroid. In:Jameson J.L, De GrootL.J,eds. *Endocrinology:Adultand Pediatric* . 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;. p.1257-1277
6. Nasıroğlu Nİ, Berker D(2020). Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Klinik, Laboratuar Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. Edit. Çakır B, Ersoy R, Aydın C, Özdemir E. 1.baskı, Ankara, Akademisyen yayınevi,S:41-51



5. TİROİD KANSERİNDE LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

5.1. Giriş

Fizik muayene ile tiroid fonksiyon bozukluğunun belirlenmesi zor olabileceği için nodül saptanması durumunda tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılması gerekmektedir. Laboratuvar tetkiki yapılırken klinik beklentinin esas alınması gerektiğinden ön tanıya yönelik olarak hastalık tanısına ulaşabilmek için gereksiz tetkiklerden kaçınılmalıdır. Gerekli olan tetkikleri öncelikli olarak istemek akılcı olan yaklaşımdır.

5.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

5.2.1. Serum TSH, T3,T4, TRAb

Serum TSH, başlangıçta mutlaka tüm hastalarda bakılmalıdır (1). Eğer TSH değeri normalin altında ise hipertiroidizm değerlendirilmesi için serbest T3 (tiroksin) ve serbest T4 (triiodotironin) bakılması gerekmektedir. Ancak günümüz yoğun poliklinik şartlarında ve hasta ve hekim için zaman kaybı gibi faktörler göz önüne alındığında serbest T3 ve serbest T4 özellikle tirotoksikoz düşünülen hastalarda TSH ile beraber istenmektedir. TSH baskılı olan hastalarda nodülün hiperaktif (tutulum nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izoaktif (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya hipoaktif (tutulum nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için tiroid sintigrafisi yapmak gerekmektedir (2). Soliter tiroid nodülü olanlarda yaklaşık olarak %10 oranında TSH değerinin baskılı olduğu saptanmıştır (3). Ayrıca Graves hastalığından şüphelenilmesi durumunda TSH reseptör antikoru (TRAb) bakılmalıdır. Serum TSH değeri yüksek ise santral hipotiroidiyi ekarte etmek amacıyla serbest T4 istenmelidir. Öte yandan bazı yayınlarda serum TSH konsantrasyonunun, tiroid nodülü için maligniteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (4). Yapılan çalışmalarda tiroid kanseri tespit edilen hastalarda daha yüksek bir TSH değeri ile daha ileri bir kanser evresi arasında ilişki bulunmuştur (5).

5.2.2. Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti-TPO)

Serbest T4 değeri normal ise Hashimoto tiroiditi tanısını doğrulamak için serum antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru bakılması gerekmektedir. Anti-TPO normal aralıkta ise ve ultrasonografik özellikler kronik tiroiditi desteklemiyorsa anti-tiroglobulin (anti-Tg) bakılması gerekmektedir (6).

5.2.3. Tiroglobulin (Tg), Antitiroglobulin (AntiTg)

Nodüllerin değerlendirilmesi yapılırken rutin serum Tg ölçümünün yararı yoktur. Serum Tg düzeyleri, nodülü olan veya olmayan sağlıklı bireylerde ve birçok tiroid hastalıklarında yüksek saptanabilir (7). Tiroid kanseri taraması için duyarlı olmayan ve özgül olmayan bir testtir. Ancak nodül varlığında boyun USG ile tespit edilen şüpheli lenfadenopati varlığında lenf bezinden alınan TliAB yıkama sıvısında Tg washout değerinin yüksek olması diferansiye tiroid kanserlerinin lenf metastazını saptamada yararlıdır (8).



5.2.4. Serum Kalsitonin

Serum kalsitonin ölçümünün tiroid nodülleri olanlarda rutin olarak ölçülmesi hala tartışmalı bir konudur. Maliyet-etkin olmadığını değerlendiren görüşler olmasına rağmen son yıllarda bazı merkezlerde rutin istenmesi ağırlık kazanmıştır. Serum kalsitonin değerinin yüksek saptanması C hücre hiperplazisi olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle medüller tiroid kanseri (MTK) varlığında veya olası gelişebilecek MTK saptanmasına yardımcı olabileceğinden ve buna yönelik tetkik ve tedavi yapılmasına olanak sağlaması açısından faydalıdır. Örneğin tiroid nodülü nedeniyle operasyona gidecek hastalarda operasyon öncesi saptanan kalsitonin yüksekliği mevcutsa metastaz yapmadan yakalanma ihtimali daha yüksektir. Diğer taraftan TİİAB sonucu MTK saptamada yeterince hassas bir yöntem değildir ve bu hastalarda serum kalsitonin ölçümü yüksekliğinin medüller tiroid kanserini erken evrede yakalamada daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (9). Medüller tiroid kanserinin metastaz ihtimalinin yüksek olması göz önünde bulundurulduğunda operasyon patoloji sonucunun MTK olması halinde ikinci operasyon gerektiği durumlarda morbidite ihtimalinin arttığı ve maliyet etkin olmadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle operasyon öncesi kalsitonin ölçümü yapılmayan hastalarda operasyon sonrası patolojinin MTK ile uyumlu olması durumunda operasyon öncesi yapılması yararlı bir tetkik olarak gözükmektedir.

5.3. Tiroid Biyopsisi

Tiroid nodüllerinden sitolojik veya histolojik inceleme için örnekleme; kalın veya ince iğne aspirasyonu, tru-cut biyopsi iğnesi, ince iğne kılcal damar örnekleme gibi birkaç farklı teknikle yapılabilir. En yaygın kullanılan yöntem İİAB olup sitolojik inceleme için doku numunelerinin alındığı basit, ucuz ve güvenilir bir işlemdir. İşlem öncesi bilgilendirilmiş hasta onam formu okutularak imzalı onam alınması gerekmektedir. Hastaya işlem genellikle hasta standart bir muayene masasında yatar pozisyonda iken boyun ekstansiyonunu arttırmak için omuzlarının altına bir yastık yerleştirilir. İşlem sırasında yutkunmaması ve konuşmaması için hasta önceden tembihlenir. Lokal anestezi kullanılarak (lidokainli krem veya jet enjektör) veya kullanılmadan genellikle 25 gauge (23-27 gauge) iğne ile yapılmaktadır. Biyopsi yapılacak nodülün cilt bölgesi alkol ile temizlenir. Ultrason eşliğinde biyopsi yapılacak nodül belirlenip USG probuna paralel veya hafif açılı şekilde iğne ucu cilde batırılıp iğne shaftının görüntüsü ekrandan tespit edildikten sonra nodül içine girilir. İğne ucu USG ekranında parlak bir şekilde görülür ve ilerletilerek takip edilir. Nodülün içinde 4-5 kez geçiş yapılarak hareket ettirilerek gerekirse 10 ml'lik bir şırınga ile aspirasyon işlemi yapılır (10). Aspirasyonun nodülün solid kısmından yapılması aspirat sıvısından daha fazla hücre elde edilmesini sağlamaktadır. Nodül içerisinden aspire edilen aspirat sıvısı hızlı el hareketleri ile yavaşça doğrudan mikroskop lamalarında yayılır. TİİAB yapılacak her nodüle nodül büyüklüğüne göre bir veya birkaç defa bu şekilde giriş yapıp işlemler tekrarlanır. Tiroid Biyopsisi deneyimli hekimler tarafından yapılırsa solid nodüllerden %90-97 oranında yeterli örnekleme elde edilebilmektedir.



KAYNAKÇA

1. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al.(2013). ThyroidNodule Size and Prediction of Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*;98(2):564-70.
2. Intenzo, C., Miller, J., Gulati, A., Colarossi, D., & Parekh, M. (2023). The Role of Nuclear Medicine in Benign Thyroid Disease. *Seminars in Nuclear Medicine*, 53(4), 469–474. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.04.001>
3. Wong, C. K., & Wheeler, M. H. (2000). Thyroid Nodules: Rational Management. *World Journal Of Surgery*, 24(8), 934–941. <https://doi.org/10.1007/s002680010175>
4. Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of laboratory medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
5. Moosa, N. A., Nasser, M. A., & Alshehabi, M. (2021). Thyroid cancer risk assessment indicators: A correlation between preoperative and postoperative criteria. *Neuro endocrinology letters*, 42(6), 417–422.
6. McLeod, D. S., Cooper, D. S., Ladenson, P. W., Ain, K. B., Brierley, J. D., Fein, H. G., Haugen, B. R., Jonklaas, J., Magner, J., Ross, D. S., Skarulis, M. C., Steward, D. L., Maxon, H. R., Sherman, S. I., & The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (2014). Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 24(1), 35–42. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0062>
7. Li, S., Ren, C., Gong, Y., Ye, F., Tang, Y., Xu, J., Guo, C., & Huang, J. (2022). The Role of Thyroglobulin in Preoperative and Postoperative Evaluation of Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *Frontiers in endocrinology*, 13, 872527. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.872527>
8. Torres, M. R., Nóbrega Neto, S. H., Rosas, R. J., Martins, A. L., Ramos, A. L., & da Cruz, T. R. (2014). Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma?. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 24(1), 7–18. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0244>
9. Ogmen, B. E., Ince, N., Aksoy Altınboga, A., Akdogan, L., Polat, S. B., Genc, B., Menekse, E., Aydin, C., Topaloglu, O., Ersoy, R., & Cakir, B. (2023). An old friend, a new insight: Calcitonin measurement in serum and aspiration needle washout fluids significantly increases the early and accurate detection of medullary thyroid cancer. *Cancer cytopathology*, 10.1002/cncy.22779. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cncy.22779>
10. Bibbo M. (2009). Thyroid fine needle aspiration. *Acta cytologica*, 53(5), 489–490. <https://doi.org/10.1159/000325373>



6. TİROİD KANSERLERİNDE RADYOLOJİK YAKLAŞIM

6.1. Giriş

Tiroid nodülleri toplumda sık karşılaşılan endokrin patolojilerdendir. Erişkinlerin %50'sinden fazlasında oluşmakla birlikte palpe edilenlerin ancak %3-7'sini oluştururlar. Teknolojinin gelişmesi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin kullanıma girmesi ile rastlantısal tiroid nodülü saptanma oranı %19-67 arasında değişmektedir. Tiroid kanseri tanısı konma olasılığı ise %7 ile %15 arasındadır(1-3). Araştırmalarda insidansın artmasıyla birlikte mortalitenin artmadığını, hatta sabit kaldığını göstermektedir. Ayrıca cerrahi veya radyoaktif iyot tedavi sonrası oluşan komplikasyonlar hastanın hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir (4). Bu yüzden gereksiz invaziv prosedür veya cerrahiden kaçmak için, malignite riski olan nodülleri iyi tanımlamak gerekmektedir. Burada radyoloji uzmanının tiroid nodüllerinin tanımlamasında ve yönetimindeki rolü önem kazanmaktadır.

6.2. Ultrasonografi

Tiroid nodüllerinin malignite riskini değerlendirmede ve ince iğne aspirasyon biyopsi (TİİAB) gerekliliğini karar vermede ultrasonografi (USG) ilk seçilen ve yaygın kullanılan tanı yöntemidir. USG; invaziv olmayan, güvenilir, hızlı, ve dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Tiroid bezinde nodüler yapının varlığını, büyüklüğünü, karakteristiğini, nodül iç yapısını (solid/kistik ayrımı veya süngerimsi yapı), nodülün posteriora tiroid bezi ile olan ilişkisini ve nodüle eşlik eden servikal bir lenfadenopati olup olmadığını değerlendirebilir (3).

Malign nodülü düşündüren USG bulguları mikrokalsifikasyonlar, belirgin hipoekojenite, transverse planda nodülün genişliğinden uzun olması (anteroposterior çap mediolateral çaptan fazla), tiroid bezinin sınırlarını aşması ve servikal lenf nodu metastazıdır. Daha düşük ihtimalle halonun olmaması, irregüler kontur, solid yapı ve artmış santral vaskülerite de maligniteyi düşündüren diğer USG bulgularıdır (5-7).

Mikrokalsifikasyonlar 1 mm'den küçük ve arkasına akustik gölge vermeyen yuvarlak ekojenik odaklardır. Histolojik olarak Psammoma cisimcikleri olarak da bilinir ve tiroid papiller karsinom için tipiktir. Makrokalsifikasyonlar ise 1 mm'den büyük, arkasına gölge verebilen ekojenik odaklardır. Makrokalsifikasyonlar genellikle benign nodüllerde izlense de medullar ve papiller karsinomlarda da mikrokalsifikasyonla birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır. Rim veya yumurta kabuğu şeklinde kalsifikasyon benign nodüllerde izlenmekle birlikte yumurta kabuğunda parçalanmalar ve kabuğun etrafında yumuşak doku bileşeni varsa malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmeleri gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7-13).

Bölgesel servikal lenf nodu metastazı tiroid kanserlerinin %19'unda görülür. Lenf nodu metastazı papiller ve medullar karsinomda izlenir. Özellikle tiroid papiller karsinomda tanı anında %50'sinde



mevcuttur, hatta ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilir. Folliküler karsinomda lenfojenik metastaz nadirdir, sıklıkla hematojenik metastaz görülür. Anormal lenf nodu özellikleri kistik değişiklik, kalsifikasyon ve normal yapının kaybolmasıdır. Özellikle kistik lenfadenopati tiroid papiller karsinomunu akla getirmelidir çünkü papiller karsinomların metastazlarının %70'i kistik özelliktedir (14-15).

Nodülün ekojenitesi malignite kararını vermede kullanılan özelliklerden birisidir. Bir nodülün ekojenitesi tiroid parankiminden daha az ise hipoekoik, komşu strep kaslarından daha az ise belirgin hipoekoik olarak adlandırılır. Malign nodüller genellikle hipoekoik ya da belirgin hipoekoikdir (9).

Nodülün iç yapısı kistik (%75-%100), miks (%26-%74) veya solid (%0-%25 kistik) olabilir. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunun (%82-90) solid nodüllerden kaynaklandığı bilinmektedir. Miks nodüllerde kanser oranları düşüktür (%4-6). Bu nedenle parsiyel kistik tiroid nodülleri için TİİAB kararı farklı US bulguları da göz önüne alınarak verilmelidir. Bu bulgular; solid komponentin ekzantrik yerleşimi, komponentlerde oluşan ani açılanmalar veya mikrokalsifikasyonların olması olarak sayılabilir (9-10).

Santral hipervaskülarizasyon maligniteyi destekler. Periferik vaskülarizasyon sıklıkla benign inflamatuvar olgularda görülür. Ancak vaskülarizasyon yokluğunun malign nodüllerde izlendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Birden fazla nodül ile karşılaşıldığında şüpheli nodül varlığı araştırılmalıdır. Hastanın risk faktörleri, şüpheli US bulguları ve hasta klinik bulgularına göre bir veya birden fazla nodül biyopsi için seçilebilir. Birden fazla şüpheli nodül varsa TİİAB 4 şüpheli nodüle kadar endikedir. Hiçbiri şüpheli değilse ve arada normal parankim varsa en büyük olandan TİİAB yapılabilir. Birden fazla şüpheli olmayan nodülle birlikte tiroid bezi de büyümüşse multinodülerguatr (MNG) düşündürür ve TİİAB gerekli değildir (13).

6.3. Elastografi

Nodülün sertliği, ultrason elastografinin gittikçe popüler hale gelmesi sebebiyle son yıllarda nodüllerin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmaya başlayan bir kriter haline gelmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında shearwave elastografinin malign nodülleri ayırt etmede duyarlılığının %80, özgüllüğünün %85 seviyesinde olduğu gösterilmiştir. Elastografide elde edilen sonuçlar ve elastografinin malignite tanısında yararlılığı konusunda genel bir söz birliği oluşmamış olduğundan; elastografide normal bulguları olan fakat gri skala bulguları şüpheli bir nodüle biyopsi yapılmasından vazgeçilmemesi gerektiği bilgisi şu an için geçerliliğini korumaktadır (16-17).

Yukarıda belirtilen sonografik bulguların hiçbiri malignite tanısında kendi başına çok yüksek duyarlılık ve özgüllük seviyesine sahip değildir. Ayrıca malignite açısından şüpheli olarak tarif edilen bulguların genellikle papiller tiroid kanseri için geçerli olduğu, papiller karsinomun foliküler varyantı ve foliküler karsinom gibi patolojilerin benign nodülleri taklit edebildikleri bilinmektedir (13). US'de tariflenen



bu özelliklerin kanseri öngörmedeki duyarlılıkları düşük olduğundan sadece US özellikleri ile malignite tahmini yapmak uygun değildir. Bu özelliklerden iki ya da daha fazlasının bir arada bulunması tiroid kanseri riskinin artmış olduğunu düşündürebilir.

Bu yüzden araştırmacılar tarafından tiroid nodülleri olan hastaların yönetimini iyileştirmek, tiroid malignitesi açısından düşük risk içeren hastaların gereğinden fazla tedavisini engellemek ve yüksek riskteki hastalara yetersiz takip ve tedavi uygulanmasının önüne geçmek amacıyla nodül içeriği ve ekosuna göre (patern) veya skor bazlı çeşitli kılavuzlar hazırlanmıştır. Patern bazlı rehberler sonografide maligniteyi (veya benigniteyi) düşündüren tipik US paternlerinin tanımlanmaları mantığı ile hareket ederler. Skor tabanlı sistemler ise nodülde izlenen şüpheli bulgu sayısına göre malignite ihtimalini belirler.

6.4. Kılavuzlar

Tiroid nodüllerinin USG bulgularını tanımlamada ve biyopsi kararının verilmesinde ilgili kriterleri tanımlayan kılavuzlardan en eski olanı Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) tarafından 2005 yılında hazırlanmıştır (18). Bu rehberi takiben farklı radyoloji ve endokrinoloji cemiyetleri, mevcut literatürü göz önünde bulundurarak farklı rehberler yayınlamışlar ve bir kısmı da çeşitli zaman aralıklarıyla güncellemişlerdir. Bu kılavuzlar; "American Thyroid Association" (ATA), "American Association of Clinical Endocrinologists" (AACE), "American College of Endocrinology" (ACE) ve "Associazione Medici Endocrinologi Medical" (AME) kılavuzları ve American College of Radiology (ACR) tarafından yayınlanan TIRADS sınıflaması, "European Thyroid Association" tarafından yayınlanan EU-TIRADS sınıflaması ve Kore Radyoloji Cemiyeti tarafından yayınlanan K-TIRADS sınıflamasıdır.

Hovarth ve arkadaşlarının 2009 yılında ortak bir sınıflandırma sistemi oluşturmak amacıyla memedeki BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) sınıflamasına benzer şekilde TI-RADS sınıflaması tanımlanmasından sonra, diğer sınıflandırma sistemleri (ACR ve EU-TIRADS ile ATA kılavuzu) da yıllar içinde tanımlanmıştır. Ancak standart bir sınıflandırma sistemi henüz oluşturulamamıştır. "Shearwave" elastografi (SWE) yeni, umut vaat edici bir teknik olmakla birlikte halen yaygın olarak kullanılmamaktadır. Renkli Doppler USG ise tiroid nodüllerinin vaskülerite paternlerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir tekniktir. Elastografi ve renkli Doppler US (RDUS) bulguları TIRADS sınıflamasına dahil edilmemişlerdir.

Horvath ve ark. (19) ile Park ve ark. (20) nodüllerdeki kanser risk derecesini belirlemek amacıyla sonografik paterne dayalı 5 ve 6 kategori ortaya koymuşlar ve buna TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) demişlerdir. Bu sınıflamalar patern bazlı olup araştırmacılar arası uyum fazla değildir.

Kwak ve ark. (21) tarafından 2011 yılında TI-RADS modifiye formu sunulmuş olup skor bazlı bir sınıflamadır. Bu sınıflamada sonografik şüpheli bulguların her biri malignite için ayrı risk faktörleri



olarak kabul edilmişlerdir ve bir nodülde bu bulguların sayısı arttıkça malignite riskinin de arttığı kabul edilmiştir. Malignite için şüpheli USG bulguları solid yapı, hipoekojenite, mikrobübüle veya düzensiz, mikrokalsifikasyon veya miks kalsifikasyon ve AP çapın ML çaptandan fazla olmasıdır. Nodülde hiç risk faktörü yoksa TI-RADS 3 kategorisine alınmaktadır. Risk faktörü sayısı arttıkça TI-RADS 4a (1 risk faktörü), 4b (2 risk faktörü), 4c (3 veya 4 risk faktörü) ve 5 (5 risk faktörü) kategorileri söz konusu olmaktadır. TI-RADS 4 ve 5 de her şüpheli bulgu için malignite riski artmaktadır.

TI-RADS'ın diğer versiyonu ACR-TIRADS (22) sınıflaması da skor bazlıdır ve klinik olarak önemli maligniteleri tanımlamak ve benign nodüllere gereksiz biyopsileri azaltmak amacıyla sunulmuştur.

ATA kılavuzu (23) da patern bazlıdır. ATA rehberlerinde "Bilinen veya şüpheli tiroid nodülleri olan tüm hastalarda servikal lenf düğümlerinin de değerlendirildiği tiroid USG yapılmalıdır." ifadesi yer almaktadır.

ACE/AME rehberlerinde (24) klinik değerlendirmenin tanıda önemli yer tuttuğu vurgulanmaktadır. Bu değerlendirmede yaş, kişisel ya da ailede mevcut olan tiroid hastalığı ya da kanseri öyküsü, baş-boyuna radyasyon öyküsü, boyunda büyüyen kitle durumu, boyun ön kısımda ağrı varlığı, ses bozukluğu, yutma güçlüğü, nefes almada zorlanma, hipo-hipertiroidizm semptomlarının varlığı, iyot içeren ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. AACE/ACE/AME kılavuzları; US raporlarında tiroid nodüllerine ait pozisyon, şekil, boyut, sınır, içerik, ekojenite ve vasküler durum bilgilerinin mutlaka yer almasını önermektedir.

Radyologlar ve endokrinologlar tarafından sıklıkla kullanılan ACR-TIRADS ve ATA kılavuzları aşağıda Tablo 1'de belirtilmiştir:

Tablo 1. Ultrasonografi Bulguları, Tahmini Malignite Riski ve İİAB için Tiroid Nodülleri Kılavuzu (ATA)

SINIFLAMA	RİSK GRUBU	NODÜL ÖZELLİĞİ	ÖNERİ
ATA Sınıflaması	Yüksek risk (%70-90)	Hipoekoik solid nodül+ şüpheli özelliklerden biri veya daha fazlası	1 cm üzeri İİAB 1 cm altı, lenfadenopati yok ve uzak metastaz yok ise takip
	Orta (%10-20)	Hipoekoik solid nodül	1 cm üzeri İİAB
	Düşük risk (%5-10)	İzo/hiperekoik nodül Kistik nodulde izo/hiperekoik ekzantrik solid komponent	1,5 cm üzeri İİAB
	Çok düşük risk (%3 altı)	Spongiform nodül/parsiyel kistik yukarıdaki özelliklere sahip olmayan	2 cm üzeri İİAB
	Benign (%1 altı)	Pür kistik	Semptomatik ise aspirasyon



ATA sınıflamasında (Tablo 1) bildirilen şüpheli özellikler nodülde mikrokalsifikasyon varlığı, nodül ön-arka çapının mediolateral çapından büyük olması, nodül konturunda düzensizlik varlığı, nodülü çevreleyen ve yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği parçalı yumurta kabuğu tarzında kaba kalsifikasyon varlığı ve nodülün tiroid dışına uzanım göstermesidir.

Tablo 2. ACR-TIRADS Sınıflandırması

SINIFLAMA	RİSK	RİSK SKORU	ÖNERİ
ACR-TIRADS	TR 5 Yüksek şüpheli (%20 fazla)	7 puan veya üstü	1cm üstü İİAB 0,5-1 cm ise takip
	TR 4 orta şüpheli (%5-20)	4-6 puan	1,5 cm üzeri İİAB
	TR 3 Hafif şüpheli (%5)	3 puan	2,5 cm üzeri İİAB
	TR 2 şüpheli değil (%2)	2 puan	İİAB (-)
	TR 1 benign (%2)	0 puan	İİAB (-)

ACR TIRADS sınıflamasında (Tablo 2) skorlamada nodül iç yapısına (mikst+solid+kistik) iç yapıya sahipse 1 puan, solid ise 2 puan, ekojenitesine (hiper veya izoekoik ise 1 puan, hipoekoik ise 2 puan, belirgin hipoekoik ise 3 puan), şekline (ön-arka çapı mediolateral çapından büyükse 3 puan), sınır özelliklerine (lobüle veya düzensiz konturlara sahipse 2 puan, tiroid dışına uzanımı varsa 3 puan) göre puan almaktadır. Nodülün ekojen odak içeriğine göre makrokalsifikasyonu varsa 1 puan, periferik kalsifikasyonu varsa 2 puan ve mikrokalsifikasyonu varsa 3 puan (birden fazla ekojen odak tipi içeriyorsa hepsi birden) skora eklenmektedir. Spongiform nodül 0 puan almaktadır.

Rehberlerde yer alan biyopsi kriterlerine göz atıldığında, şüpheli özelliklere sahip her nodüle mutlaka biyopsi yapılmadığı, nodül sadece belirli boyutların üstünde ise biyopsi işleminin tercih edildiği dikkati çekmektedir. Bu yaklaşım rehberlerin tümünde ortak olup ana amacı klinik olarak anlamlı malignitelere tanı koyarken gereksiz biyopsi sayısını azaltmaktır. Örneğin hem ATA sınıflamasında hem TI-RADS sınıflamasında yüksek riskli nodüllerde biyopsi için 1 cm sınırının olduğu görülmektedir. 1 cm'nin altındaki yüksek şüpheli nodüllere ne yapılması gerektiği tartışma konusudur. Bu tip nodüllerde, tiroid dışına uzanım veya lenf nodu tutulumu mevcut olmaması durumunda sonografik takip bir seçenek olarak sunulmaktadır ancak hasta tercihine bağlı olarak veya lenf nodu metastazı olasılığının daha yüksek olduğu 40 yaş altı hastalarda biyopsi düşünülebilir. Eğer takip edilmesi planlanıyorsa hem ATA hem ACR-TI-RADS rehberleri 12 aylık takip aralıkları önermekte, daha kısa süreli takibin ek bir fayda getirmediğini belirtmektedir (25). ATA rehberi orta ve düşük riskli nodüller için 12-24 ay aralıkla takip önerirken, ACR-TIRADS orta riskli nodüller için 1, 2, 3 ve 5. yıllarda, düşük



riskli nodüllerde ise 24 ay aralıkla takip önermektedir. Takipte nodül biyopsi endikasyonu olan bir boyuta ulaşırsa biyopsisi planlanabilir. Klasik yayınlarda nodül boyutunda anlamlı artış şeklinde tanımlanan, 2 mm'nin altında olmamak kaydı ile en az 2 boyutta %20'nin veya hacim olarak %50'nin üstünde artış varlığı biyopsi endikasyonu olarak belirtilmekle birlikte boyut artışı ile malignite arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı, yeni gelişen malignite bulgularının varlığının daha önemli olduğu görüşü son yıllarda önem kazanmaktadır (25).

6.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Tiroid kanseri tanısında ultrasonografi birincil görüntüleme yöntemi olmakla birlikte bazı durumlarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)'dan da faydalanılması gerekebilir. Özellikle büyük tiroid bezi ve nodülleri bulunan hastalarda mediastene uzanım miktarının belirlenmesi, büyük malignitelerde ultrasonografi ile değerlendirilemeyecek mediastinal, retrofaringeal, parafarengeal lenf nodu alanları gibi atipik lenf nodu tutulumlarının ortaya konması ve trakea, özofagus, boyun damarları gibi anatomik yapılara invazyon varlığının değerlendirilebilmesi için kontrastlı kesitsel incelemeler önem arz etmektedir.



KAYNAKÇA

1. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR.(1968). The Significance of Nontoxic Thyroid Nodules. Final Report of A 15-Year Study of The Incidence of Thyroid Malignancy. *Ann Intern Med* 1968; 69: 537–40.
2. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al.(2005). Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*; 237: 794 – 800.
3. Arun C Nachiappan 1, Zeyad A Metwalli, Brian S Hailey, Rishi A Patel, Mary L Ostrowski, David M Wynne.(2014). The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*; 34:276-93.
4. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. (2017). Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*; 317: 1888- 903.
5. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, et al. (2001). Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of Malignancy. *Arch Surg*;136(3): 334 –337.
6. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. (2003). Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med*;22(10):1083–1090.
7. Klinck GH, Winship T. (1959). Psammoma Bodies And Thyroid Cancer. *Cancer*;12(4):656 – 662.
8. Salmaslıoğlu A., Erbil Y., Dural C., Işsever H., Kapran Y., Ozarmağan S., et al. (2008) Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg*; 32: 1948-54.
9. Kim EK., Park C.S., Chung W.Y., Oh K.K., Kim D.I., Lee J.T., et al. (2002). New Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of The Thyroid. *AJR Am J Roentgenol*; 178: 687-91.
10. Moon WJ1, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. (2008). Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation--Multicenter Retrospective Study. *Radiology*; 247: 762-70
11. Malhi H., Beland M.D., Cen S.Y., Allgood E., Daley K., Martin S.E., et al. (2014). Echogenic Foci in Thyroid Nodules: Significance of Posterior Acoustic Artifacts. *AJR Am J Roentgenol*; 203: 1310-6.
12. Frates M.C., Benson C.B., Doubilet P.M., Kunreuther E., Contreras M, Cibas E.S., et al. (2006) Prevalence and Distribution Of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *J Clin EndocrinolMetab*; 91: 3411-7.
13. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. (2007). U.S. Features of Thyroid Malignancy: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics*; 27:847– 865
14. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A, et al. (2002). Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. *J ClinEndocrinolMetab*;87(5):1941 – 1946
15. Koike E., Noguchi S., Yamashita H., et al. (2001). Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of Malignancy. *Arch Surg*;136(3): 334 –337.
16. Moon H.J., Sung J.M., Kim E.K., Yoon J.H., Youk J.H., Kwak J.Y. (2012). Diagnostic Performance of Gray-Scale US and Elastography in Solid Thyroid Nodules. *Radiology*; 262: 1002-13.
17. Zhan J., Jin J.M., Diao X.H., Chen Y. (2015). Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) for Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules--A Meta-Analysis. *Eur J Radiol*; 84: 2181-6.
18. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W., Cibas E. S, Clark O.H., Coleman B.G. et al. (2005). Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*; 237: 794-800.



19. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedmann J.P., Castro A, Dominguez M. (2009). An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management *J ClinEndocrinol Metab*; 90:1748–1751.
20. Park J.Y., Lee H.J., Jang H.W., et al. (2009). A Proposal for A Thyroid İmaging Reporting and Data System for Ultrasound Features of Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. ; 19:1257–1264.
21. Kwak. J.Y., Han K.H., Yoon J.H., et al. (2011). Thyroid İmaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*.; 260:892–899.
22. Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E..G, Hoang J.K., Berland L.L., Teefey S.A., et al. (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am CollRadiol*; 14: 587-95.
23. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S..J, Nikiforov Y.E., et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 26: 1-133.
24. Gharib H., Papini E., Garber J.R., Duick D.S., Harrell R.M., Hegedüs L., et al. (2016). 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 UPDATE. *EndocrPract*; 22:622–639.
25. Salmaslıoğlu A, Bulakçı B. (2018). Tiroid Kanserlerinde Tarama, Tanı, İzlem. *Trd Sem*; 6:483-95.



7. TİROİD KANSERİNDE NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

7.1. Diferansiye Tiroid Kanserleri

Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK) tanı ve tedavisinde nükleer tıp önemli bir rol oynamaktadır. Bu amaçla radyoaktif iyot izotopları uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot (RAI) ile sintigrafik görüntüleme yapılarak cerrahi sonrası rezidü tiroid dokusu ve lokal veya uzak metastazların görüntülenmesi sağlanmaktadır. RAI sintigrafisi tanısal ve tedavi amaçlı kullanılabilir. Tanısal RAI sintigrafisinde İyot izotopları görüntülemeye faydalıdır. Ayrıca RAI sintigrafisi evreleme, risk sınıflaması, prognoz, takip ve tedavi yönetiminde önemli bilgiler verdiği için rutin görüntüleme modalitesi olarak önerilmektedir.

7.2. Tanı (Preoperatif Değerlendirme)

7.2.1. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, radyoaktif maddeler aracılığıyla tiroid bezinin görüntülenmesi esasına dayanır. Fonksiyon gören tiroid bezinin varlığı, morfolojik yapısı, fonksiyonel durumu, şekli ve büyüklüğü ile lokalizasyonu hakkında bilgiler verir (1). Güncel yaklaşımlara göre tiroid sintigrafisinin en yaygın kullanılan endikasyonu; hipertiroidi etyolojisini açıklamak ve ultrasonografik olarak tespit edilen nodülün fonksiyonel karakterini tespit etmektir. Yetişkinlerde tiroid nodülü tespit edilme oranı %19-67, tiroid kanseri oranı ise %7-15 arasında değişmektedir (2). Tiroid sintigrafisi, nodülün fonksiyonel durumunu gösteren yegâne tetkiktir. Tiroid tümör tarama sintigrafisinde en yaygın olarak ^{99m}Tc-perteknetat, ¹²³I ve ¹³¹I radyonüklidleri kullanılmaktadır. ^{99m}Tc MIBI/tetrofosmin ve Talyum ²⁰¹ ile de tiroid görüntüleme yapılabilmeyle birlikte günümüzde bu amaçla kullanılmamaktadırlar. ¹⁸F-FDG ile PET/BT görüntüleme esnasında insidental olarak tiroid bezi hastalıkları tespit edilebilmektedir (3, 4).

Tiroid nodülleri sintigrafik incelemede artmış tutulum (hiperfonksiyone, sıcak nodül), azalmış tutulum (hipofonksiyone, soğuk nodül) ve tiroid bezi ile eşdeğer tutulum (izofonksiyone, ılık nodül) olarak sınıflandırılmaktadır (4, 5). Özellikle soğuk nodüller yaklaşık %5-30 oranında tiroid kanseri gelişme olasılığına sahip oldukları için tespit edilmeleri ve ayrıntılı bir şekilde incelenmeleri gereklidir. Malignite gelişme oranı sıcak nodüllerde %1-4, ılık nodüllerde %2-8 olarak bildirilmiştir (6, 7).

7.2.2. ^{99m}Tc-Perteknetat

Tc-^{99m} Perteknetat, radyoaktif ilacın damar yoluyla verilerek tiroid bezinin yerleşim yerinin, boyutlarının ve verilen radyofarmasötiği tutma fonksiyonunun gösterildiği bir nükleer tıp yöntemidir. Tiroid bezinin sintigrafik görüntülenmesinde düşük maliyetli, kısa yarı ömürlü (6 saat), düşük radyasyon dozuna (140 keV) sahip olması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle en sık ^{99m}Tc-perteknetat tercih edilmektedir. İntravenöz olarak, 185-370 Megabecquerel (MBq) dozda



verildikten yaklaşık 20 dakika sonra görüntüleme yapılır. Tiroid hücrelerine aktif transport ile alınır fakat tiroid hormon sentezine katılmaz yani organifiye olmaz (8). Özofagus aktivitesi ve vasküler yapılarda da fizyolojik olarak tutulabileceği ve düşük uptake durumlarında yetersiz görüntü kalitesi ile karşılaşılabılır. Emziren annelerde yarı ömrünün kısa olması nedeniyle tercih edilir (9).

7.2.3. İyot 123 (123I)

Tiroid bezi görüntülemesi için 7.4-14.8 MBq (200-400 µCi) dozda uygulanır. İntravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmasından 1-4 saat sonra, oral alımında ise 2-6 saat (erken) ve 24 saat (geç) sonra görüntü elde edilir. 159 keV gama enerjisi, 13 saat yarı ömrü vardır ve radyasyon maruziyeti oldukça düşüktür (0.2 mSv/MBq). 123I ile görüntüleme en ideal tiroid görüntüleme yöntemidir, fakat pahalı oluşu ve siklotronda üretildiği için kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (10). 123I, tiroid hücreleri tarafından alındıktan sonra tiroid hormon sentezine de girer. Organifikasyon defekti olan otoimmün hastalıklar ve diskordan nodül şüphesi ile retrosternal guatr varlığı ve çocuk hastalarda tercih edilir. 99mTc-perteknetat ile tiroid bezi sintigrafisinde soğuk olarak tespit edilen bir nodül 123I ile yapılan sintigrafik çalışmada %5-10 oranında sıcak nodül olarak görünebilir. Bu nodüller uyumsuz (diskordan) nodül olarak adlandırılır ve %4-5 oranında malignite riski taşıdıkları için ileri incelenmeleri gereklidir (11).

7.2.4. İyot 131 (131I)

131I, oral yoldan 74-148 MBq (2-4 mCi) dozda uygulanmasının ardından 24-48 saat sonra görüntü elde edilir. 364 keV gama enerjisi ve 664 keV beta enerjisine sahip olup yarı ömrü 8.1 gündür. 131I ile tiroid görüntüleme, uzun yarı ömrü ve yüksek gama enerjisi olması nedeniyle daha fazla radyasyon maruziyetine sebep olacağından dolayı tercih edilmemektedir (8).

F-18 FDG, PET/BT görüntüleme esnasında tiroid bezinde diffüz veya fokal aktivite tutulumları görülebilmektedir. Diffüz tutulumlar genellikle tiroidit, Graves hastalığı vb. benign tiroid hastalıkları ile ilişkili olup fokal tutulumlar daha çok malignite şüphesi uyandırmaktadır. PET/BT görüntüleme yapılan hastaların %0,2-8.9'unda insidental fokal F-18 FDG tutulumu gözlenmiş, bunların da %8-64'ünde malignite tespit edilmiştir (12). Bu fokal tutulumların primer tiroid bezi malignitesi haricinde meme, akciğer, böbrek kanserleri ve lenfoma vb. tümörlerin metastazları olabileceği de bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda >15 mm boyutta, FDG PET negatif nodüllerde tiroid kanserinin dışlanabileceği, pozitif olgularda ise %50'sinde benign nodüllerin görülebileceği tespit edilmiş olup cerrahi kararının verilmesinde yeterli kanıt düzeyine ulaşılamamıştır (13).

7.3. Postoperatif-Preablatif Radyonüklid Değerlendirme

Tiroid kanserli hastalarda tiroidektomi operasyonu sonrası-RAI tedavisi öncesi bakiye tiroid dokusu, rezidü tümör ve bölgesel veya uzak metastaz tespiti amacıyla sintigrafik görüntüleme yapılabilmektedir.



99mTc-perteknetat ile yapılan sintigrafi genellikle 123I ve 131I ile görüntülemeye gerek kalmadan bakiye doku hakkında bilgi verebilmektedir. Tiroid lojunda aktivite tutulumu görülmesi bakiye dokuya işaret ederken aktivite tutulumunun görülmemesi küçük hacimli doku kalıntıları olabileceğinden bakiye dokunun olmadığı anlamına gelmemektedir. Normal tiroid bezi görüntülemeye göre daha erken görüntüleme yapılması yanlış negatiflik oranını düşürebilir (14). Ayrıca boyun ve toraks 99m-Tc perteknetat SPECT/BT görüntüleme yapılması anatomik detay da sağlayacağı için hem bakiye doku hem de metastaz tespitinde tetkikin duyarlılığını artırmaktadır (15).

Tiroid lojunu değerlendirmek için 185 MBq (5 mCi) 99m-Tc perteknetat yeterli olmakla birlikte uzak metastaz tespiti amacıyla 370-740 MBq doz ile tüm vücut tarama görüntülemesi (TVT) de yapılabilir (16). Fakat hem tiroid lojunda bakiye doku/rezidü tümör tespitinde hem de uzak metastaz tespitinde 123I/131I radyoaktif iyot (RAI) taramaya göre sensitivitesi ve spesifitesi daha düşüktür (17).

ATA kılavuzu, boyun ultrasonografisi ve cerrahi sonrası raporda bakiye dokunun net olarak değerlendirilemediği ve verilecek RAI tedavisi dozunun belirlenmesine katkısı olacağının düşünüldüğü durumlarda postoperatif-preablatif 123I/131I tanısal RAI TVT görüntüleme yapılmasını önermektedir (18). RAI taramada tutulum gözlenmemişse RAI tedavisi endike değildir, fakat yüksek riskli hastalarda okült metastaz olabileceği de gözardı edilmemelidir. RAI taramada bölgesel ya da uzak metastaz tespit edilmesi durumunda verilecek RAI dozu da buna göre ayarlanmalıdır. Ayrıca beyin, spinal kord vb. metastazı varlığında RAI tedavi komplikasyonlarından kaçınmak için steroid kullanımı gerekliliği de belirlenebilir. Tercihen görüntüleme özellikleri daha iyi olan 123I ile tüm vücut tarama tavsiye edilir. 123I ile stunning (sersemleme) etkisi görülmemektedir (19). 131I ile görüntüleme, düşük dozlarda bile stunning (sersemleme) etkisine, yani tedavi etkinliğinin azalmasına neden olabileceğinden dolayı önerilmemekle birlikte <2 mCi dozda tarama yapıldığında ilk 72 saat içerisinde RAI tedavisi verilmesi durumunda bu etkisinin belirgin olmadığı bildirilmiştir (20). Gerekli durumlarda planar görüntülemeye SPECT/BT görüntüleme de eklenmelidir. Rezidü dokunun büyük olması durumunda küçük uzak metastatik odakların gözden kaçabileceği de unutulmamalıdır.

Az diferansiye tümörlerde, Hurthle hücreli karsinomda, agresif histolojik alt tiplerde ve orta/ yüksek riskli diferansiye tiroid kanserlerinde başlangıç evrelemede bölgesel/uzak metastaz tespiti amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılabilir (21). Preoperatif kullanımı önerilmemektedir. Tiroid kanserlerinde, özellikle az diferansiye anaplastik kanserlerde GLUT-1'in artmış ekspresyonu, metastatik lezyonlarda artmış Hekzokinaz-1 enzim düzeyleri nedeniyle F-18 FDG'nin artmış tutulumu gözlenmektedir (22). İyi diferansiye tümörler artmış RAI tutulumu gösterirken, dediferansiye olan tümörler iyot konsantre etme yetenekleri azaldığı ve glukoz kullanım oranları artmış olduğu için daha fazla F-18 FDG tutulumu gösterirler. Bu durum "flipflop fenomeni" olarak adlandırılmaktadır (23). Ayrıca BRAFV600E ve TERT gen mutasyonu gösteren tiroid kanserli hastalarda 18F-FDG tutulum oranının daha yüksek olduğu ve kötü prognoz ve



kemoterapiye yanıt olasılığının düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). F-18 FDG PET görüntüleme sırasında Tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği (>30 mU/mL) tercih edilmektedir. Tiroid hormonu kesilmesi veya rTSH uygulanarak yapılan PET görüntülemelerde, TSH'nın glukoz transportunu ve GLUT-1 düzeylerini artırması nedeniyle daha fazla lezyon tespit edildiği ve tümör/zemin oranının arttığı gösterilmiştir (21). Rezolüsyonun yüksek olması nedeniyle daha iyi görüntü kalitesi sağlaması ve tek seansta tüm vücudun anatomik görüntülenmesine de olanak sağlaması da bu tetkikin önemli avantajlarıdır.

¹²⁴I ile PET görüntüleme, diferansiye tiroid kanserli hastalarda evreleme, tedavi planlama ve takipte kullanılabilmektedir. Uzun yarı ömrü (4,2 gün) sayesinde dozimetri çalışmalarına da imkân tanıyarak doğru ablasyon dozunun hesaplanmasını mümkün kılar (25).

7.4. Postablatif Dönem ve Takipte Radyonüklid Görüntüleme

7.4.1. RAI TVT

¹³¹I RAI tedavisi sonrası 5-8. günlerde TVT mutlaka yapılmalıdır. DTK'lı hastalarda evreleme tümör, nod, metastaz (TNM) sistemine göre yapılmakla birlikte, RAI tedavisi sonrası yapılan TVT sintigrafisinin rezidüel hastalık saptanması, evreleme ve risk değerlendirmesinde önemli yeri bulunmaktadır. Cerrahi sonrası RAI tedavisinin uygulanmadığı hastalarda sintigrafik evreleme yapılamadığı için nüks riskinin tam olarak belirlenemediği bildirilmiştir (26). DTK'lı hastalarda RAI tedavisi sonrası TVT'de rezidüel ve/veya metastatik odakların görülmesi, buralarda aktivite tutulumunun göstergesi olduğu için tedavi başarısının tahmini açısından önemlidir.

Tedavi sonrası 5-8. günler arası tüm vücut tarama çalışması (TVT) yapılmalıdır. Postablatif TVT, hastalığın kesin evresini belirlemek açısından oldukça kıymetlidir. Bu tarama çalışmasında yanlış pozitif ve yanlış negatif durumlar iyi bilinmeli, fizyolojik tutulum yerleri ve iyot tutulumu gösterebilen benign durumlar (bronşiektazi, timüs, struma ovarii, menstrüasyonda uterus, meme dokusu, barsak divertikülleri vb) haricindeki odakların olası metastaz açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (15). TVT çalışmasına SPECT/BT görüntülemenin eklenmesi tanısal doğruluğu artıracaktır. RAI tedavisinden birkaç gün sonra LT4 yeniden başlanmalıdır.

RAI TVT, tedavi planlaması, tedaviye yanıt değerlendirme ve prognoz tayini için de önemlidir. DTK'lı hastaların takibinde düşük-orta riskli grupta boyun USG negatif, ölçülemez düzeyde Tg ve negatif Anti-Tg değerleri bulunması durumunda tanısal RAI TVT önerilmez. Yüksek riskli ve bazı orta riskli hastalarda ise RAI tedavisinden 6-12 ay sonra ¹²³I/¹³¹I TVT önerilmektedir. Ancak RAI tedavi sonrası taramada tiroid loju dışında RAI tutulumu olmayan hastaların takibinde tanısal TVT'nin duyarlılığı düşük olduğu için boyun USG negatif ve ölçülemez Tg değerleri olan olgularda önerilmez (27).



7.4.2. 18F-FDG PET/BT Görüntüleme

DTK'lı hastalarda 18F-FDG PET/BT'in en sık kullanılan endikasyonu boyun USG negatif, 123I/131I TVT negatif, Tg yüksekliği olan (TENIS sendromu; thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy) olgulardır (28). Bu hastalarda ya tümör/metastatik doku çok küçüktür ya da odakların iyot konsantrasyonunu etme yeteneği kaybolmuştur. Diferansiasyonu azalmış, iyot konsantrasyonunu etme yeteneği düşmüş tümöral lezyonların glukoz metabolizmasının artması nedeniyle bu hastalarda 18F-FDG PET/BT görüntüleme tercih edilmektedir. Ayrıca RAI tedavisine dirençli hastalık, az diferansiye tiroid kanseri, yüksek riskli hastalar, Hurthle hücreli karsinom ve agresif histolojik alt tipi olan hastalarda metastatik lezyon tespiti, tedaviye yanıt ve prognoz tayini için de 18F-FDG PET/BT görüntüleme kullanılmaktadır (12).

Güncel kılavuzlar 18F-FDG PET/BT'nin Tg>10 ng/mL üzerinde yapılmasını önerse de daha düşük Tg değeri olan hastalarda bireysel risk faktörleri gözönünde bulundurularak yapılması tercih edilebilir. Tg değerleri arttıkça ve Tg değerinin ikiye katlanma süresinin <1 yıl olduğu durumlarda da F-18 FDG PET görüntülemenin duyarlılığının ve tanısal doğruluğunun da arttığı bildirilmiştir. Ayrıca Anti-Tg yüksekliği veya giderek artış gösterdiği durumlarda da nüks veya persistan hastalık tespitinde yine 18F-FDG PET/BT tercih edilebilir (29).

18F-FDG PET/BT görüntülemede tutulum gösteren lezyonların olması, iyot konsantrasyonunu etme yeteneklerinin düşüklüğünün ve RAI tedavisine dirençlerinin de bir göstergesi olduğu düşünüldüğünde PET görüntülemenin kötü prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği de görülmektedir.

İyot negatif, F-18 FDG tutulumu da göstermeyen DTK'lı hastalarda 68Ga-DOTATATE/DOTATOC PET görüntülemenin özellikle az diferansiye ve oksifilik tiplerde fayda sağladığı görülmüştür. Buna bağlı olarak da Lu-177 veya Y-90 ile işaretli DOTA-peptidlerle tedavi alternatifi seçeneği gündeme gelmiştir (30).

Ayrıca agresif olmayan, lenf nodu metastaz riski yüksek, Tg değerinin hızlı artış gösterdiği, 18F-FDG PET'in negatif olduğu hastalarda 18F-kolin PET önerilmekte ve neovaskülarizasyon ile ilişkili olarak eksprese edilen 68Ga-PSMA ile PET görüntüleme de iyot refrakter, metastatik, az diferansiye, anaplastik tümörlerde de kullanılabilmektedir (31).

7.4.3. Medüller Tiroid Kanseri

7.4.3.1. Tanı (Radyonüklid Görüntüleme)

Medüller tiroid kanserli (MTK) hastalarda tanıda tek başına yeterli bir görüntüleme yoktur. Bu olgularda tiroid bezinde tespit edilen nodüller 99mTc-pertechnetat, 123I ve 131I tutmazlar yani soğuk nodüllerdir. Tanı aşamasında kalsitonin (KT)>500 pg/mL olan hastalarda diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine ek olarak 99mTc-MDP (metilendifosfonat) kemik sintigrafisi yapılması önerilir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) kılavuzu,



moleküler kesitsel görüntüleme yöntemlerinden Ga-68 DOTATATE-PET/BT kullanılabileceğini söylemekle birlikte Avrupa Nükleer Tıp Derneği Kılavuzu daha yüksek doğruluğu nedeniyle F-18 DOPA-PET/BT önermektedir (36, 37). 18FDG-PET/BT kalsitonin doubling time yüksek olan agresif hastalarda daha başarılı bulunmuştur. F-DOPA-PET/BT ise ilk evrelemede daha başarılıdır. Preoperatif dönemde lenf nodu metastazlarının tespitinde USG'ye oranla sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Özellikle kontrastlı BT eşliğinde USG'ye ek olarak evreleme aşamasında yapılabileceği belirtilmektedir (38). Tümör doubling time kısalığı ve kalsitonin düzeyinin yüksekliği tanısal başarı oranını artırmaktadır. 18FDG-PET/BT ya da 18F-DOPA-PET/BT rutin olarak uzak metastaz araştırması için önerilmese de 18F-DOPA-PET/BT'nin biyokimyasal rekürrens saptanan ve diğer anatomik görüntüleme yöntemleri ile odak saptanamayan olgularda sensitivitesi %70 olarak bildirilmiş olup 18F-DOPA-PET/BT negatif olan olgularda progresyonsuz sağkalım pozitif olanlara göre daha uzun bulunmuş olup prognostik bir belirteç olabileceği de belirtilmiştir (39).

68Ga-DOTA-peptidler nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibinde kullanılmaktadırlar. MTK'lı hastalarda kalsitonin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda daha başarılı bulunmuştur. 18F-DOPA'ya göre daha kolay ulaşılabilir olduğu için daha yaygın kullanılmaktadır. 68Ga-DOTA PET/BT pozitifliği peptid reseptör tedavi adayı hastaların seçilmesine de olanak sağladığı için avantajlı bulunmaktadır (40).



KAYNAKÇA

1. Töre G., Özkılıç H., Kır M., Yüksel D. (2015). TNTD, Tiroit Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu 2.0. Nükleer Tıp Seminerleri / Nuclear Medicine Seminars; 1:41-3.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 26(1):1-133.
3. Tan G.H., Gharib H. (1997). Thyroid Incidentalomas: Management Approaches to Nonpalpable Nodules Discovered Incidentally on Thyroid Imaging. *Ann Intern Med*; 126(3):226-31.
4. Giovanella L., M. Avram A., Ovcaricek P.P., Clerc J. (2022). Thyroid Functional and Molecular Imaging. *Quarterly Medical Review - Medical Functional Imaging*; 51 (2):104-16.
5. Martin W.H., Sandler M.P. (2003). Thyroid Imaging. In: *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4th ed. Sandler M.P., Coleman RE, Patton J.A., Wackers FJTh, Gottschalk A (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 607-51.
6. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., et al. (2006). Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*; 16:109-42.
7. Lau L.W., Ghaznavi S., Frolkis A.D., Stephenson A., Robertson H.L., Doreen M., et al. (2021). Malignancy Risk of Hyperfunctioning Thyroid Nodules Compared with Non-Toxic Nodules: Systematic Review and A Meta-Analysis. *Thyroid Research*; 14:1-16.
8. Giovanella L., Avram A.M., Iakovou I., Kwak J., Lawson S.A., Lulaj E., et al. (2019). EANM Practice Guideline/SNMMI Procedure Standard for RAIU and Thyroid Scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 46 (12): 2514-25.
9. Stabin M.G., Breitz H.B. (2000). Breast Milk Excretion of Radiopharmaceuticals: Mechanisms, Findings, and Radiation Dosimetry. *J Nucl Med*; 41:863-73.
10. Kusic Z., Becker D.V., Saenger E.L., Paras P., Gartside P., Wessler T., et al. (1990). Comparison of Technetium-99m and Iodine-123 Imaging of Thyroid Nodules: Correlation with Pathologic Findings. *J Nucl Med*; 31:393-9.
11. Rager O., Radojewski P., Dumont R.A., Treglia G., Giovanella L., Walter M.A. (2019). Radioisotope Imaging for Discriminating Benign from Malignant Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *Gland Surg*; 8(2): 118-25.
12. Salvatori M., Biondi B., Rufini V. (2015). Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol*; 173(3):115-30.
13. Vriens D., Adang E.M., Netea-Maier R.T., Smit J.W., de Wilt J.H., Oyen W.J., et al. (2014). Cost-Effectiveness of FDG-PET/CT for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Decision Analytic Approach. *Endocrinol Metab*; 99(9):3263-74.
14. Giovanella L., Paone G., Ruberto T., et al. (2019). 99mTc-Perthchnetate Scintigraphy Predicts Successful Postoperative Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients Treated with Low Radioiodine Activities. *Endocrinol Metab (Seoul)*; 34: 63-9.
15. Glazer D.I., Brown R.K., Wong K.K., et al. (2013). SPECT/CT Evaluation of Unusual Physiologic Radioiodine Biodistributions: Pearls and Pitfalls in Image Interpretation. *Radiographics*; 33(2):397-418.
16. Lou K., Gu Y., Siyang Wang Y.H., Shi H. (2018). Technetium-99m-Perthchnetate Whole-Body SPET/CT Scan in Thyroidectomized Differentiated Thyroid Cancer Patients Is A Useful Imaging Modality In Detecting Remnant Thyroid 131I tissue, Nodal And Distant Metastases Before I Therapy. A study of 416 patients. *Hell J Nucl Med*; 21(2):121-4.



17. Cavalieri R.R. (1996). Nuclear İmaging in The Management of Thyroid Carcinoma. *Thyroid*.;6(5):485-92.
18. Gulec S.A., Ahuja S., Avram A.M., Bernet V.J. Bourguet P., Draganescu C., et al. (2021). A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid*.;31(7):1009-19.
19. Silberstein E.B. (2007). Comparison of Outcomes After (123)I Versus (131)I Pre-Ablation İmaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med*.;48(7):1043-6.
20. McDougall I.R. (1997). 74 Mbq Radioiodine 131I Does not Prevent Uptake of Therapeutic Doses of 131I (İ.E. it Does not Cause Stunning) in Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Commun*.;18(6):505-12.
21. Rendl G., Rettenbacher L., Schweighofer-Zwink G, Hehenwarter L, Pirich C. (2020). Pre-Ablation rhTSH-Stimulated F-18 FDG PET/CT Changes Patient Management in Increased-Risk Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*.;52(313):158-67.
22. Grabellus F., Nagarajah J., Bockisch A., Schmid K.W., Sheu S.Y., Grabellus F. (2012). Glucose Transporter 1 Expression, Tumor Proliferation, and İodine/Glucose Uptake in Thyroid Cancer with Emphasis on Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med*.;37(2):121-7.
23. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P., Held J., Wöhrle H., Müller-Schauenburg W. (1996). Fluorine-18-FDG and İodine-131-İodide Uptake in Thyroid Cancer. *J Nucl Med*.;37(9):1468-7
24. Cuccurullo V., Stasio G.D., Cascini G.L. (2020). PET/CT in Thyroid Cancer — The İmportance of BRAF Mutations. *Nucl Med Rev*;23(2):97-102.
25. Ruhlmann M, Jentzen W, Ruhlmann V, Pettinato C, Rossi G, Binse I, et al. (2016). High Level of Agreement Between Pretherapeutic 124I PET and Intratherapeutic 131I İmaging in Detecting İodine-Positive Thyroid Cancer Metastases. *J Nucl Med*.;57(9):1339-42.
26. Dietlein M., Verburg Fa, Luster M., Reiners C., Pitoia F., Schicha H. (2011). One Should Not Just Read What One Believes: The Nearly İrresolvable İssue of Producing Truly Objective, Evidence-Based Guidelines for The Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Eur J Nucl Med Mol İmaging*.;38(5):793-8.
27. Pacini F, Capezzone M., Elisei R., Ceccarelli C., Taddei D., Pinchera A. (2002). Diagnostic 131-İodine Whole-Body Scan May Be Avoided in Thyroid Cancer Patients Who Have Undetectable Stimulated Serum Tg Levels After İnitial Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*.;87(4):1499-501.
28. Silberstein E.B. (2011). The Problem of The Patient with Thyroglobulin Elevation but Negative İodine Scintigraphy: The TENIS Syndrome. *Semin Nucl Med*;41(2):113-20.
29. Giovanella L., Trimboli P, Verburg F.A., Treglia G., Piccardo A., Foppiani L., et al. (2013). Thyroglobulin Levels and Thyroglobulin Doubling Time Independently Predict A Positive 18F-FDG PET/CT Scan in Patients with Biochemical Recurrence of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol İmaging*.;40(6):874-80.
30. Chen M.K., Doddamane İ., Cheng D.W. (2010) Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone as An Alternative for Thyroid Hormone Withdrawal in Thyroid Cancer Management. *Curr Opin Oncol*.;22(1):6-10.
31. Budiawan H., Salavati A., Kulkarni H.R., Baum R.P. (2013). Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *Am J Nucl Med Mol İmaging*.;4(1):39-52.
32. Verma P, Malhotra G., Meshram V, Chandak A., Sonavane S., Lila A.R., et al. (2021). Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Patients With Differentiated Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative İodine Scintigraphy Using 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*.;46(8):406-9.



33. Luster M., Pfestroff A., Hänscheid H., Verburg F.A. (2017) Radioiodine Therapy. *Semin Nucl Med.*;47(2):126-34.
34. Tuttle R.M., Ahuja S., Avram A.M., et al. (2019). Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*;29:461-70.
35. Clementa S.C., Peeters R.P., Ronckers C.M., Links T.P., Heuvel-Eibrink M.M., Dijkum.EN., et al. (2015). Intermediate and Long-Term Adverse Effects of Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma – A Systematic Review. *Cancer Treatment Reviews.*; 41: 925-34.
36. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. (2018). NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.*;16:1429-40.
37. Giovanella L., Treglia G., Iakovou I., Mihailovic .J, Verburg F.A., Luster M. (2020) EANM Practice Guideline for PET/CT Imaging in Medullary Thyroid Carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*;47:61-77.
38. Tuncel M. (2021). Tiroid Kanserlerinde Ultrasonografi ve I-131 Tarama Dışı Görüntüleme Teknikleri. *Nucl Med Semin*;7:80-92).
39. Caobelli F., Chiaravalloti A., Evangelista L., Saladini G., Schillaci O., Vadrucchi M., et al.(2018). Young AIMN Working Group. Predictive and Prognostic Value of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Patients Affected by Recurrent Medullary Carcinoma of The Thyroid. *Ann Nucl Med.*;32(1):7-15.
40. Asa S., Sonmezoglu K., Uslu-Besli L., Sahin O.E., Karayel E., Pehlivanoglu H., et al. (2021). Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the Detection of Recurrent or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: Comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT. *Ann Nucl Med.* 35(8):900-915



8. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

8.1. Giriş

Tiroid tümörlerinin moleküler patogenezindeki son gelişmeler, tümörün kökeni ve evrimi konusundaki anlayışı geliştirmiş ve tanı kriterlerini de etkilemiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) endokrin tümörleri sınıflandırdığı 5. Baskısı 2022 yılında yayınlanmış olup bu sınıflandırma klasik histopatoloji ve moleküler patogeneze temel alınarak geliştirilmiştir. Foliküler kaynaklı tiroid neoplazilerinin isimlendirmesi ve histopatolojik tanısıyla ilgili birçok yenilik getirilmiştir (Tablo 3). Tümör tipleri, prognostik risk kategorilerine göre iyi huylu tümörler, düşük riskli neoplaziler ve kötü huylu neoplaziler olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4). Tümörlerin tanımlamasını düzenlemek amacıyla diferansiye tiroid karsinomları için bir derecelendirme sistemi uygulanmıştır. Bu bölümde yeni sınıflamada yer alan tümörler ile ilgili kısa bilgiler, nelerin değiştiği ve bir tiroid karsinomuna ait örnek patoloji rapor şablonu ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

8.2. Tiroid Tümörleri

8.2.1. Gelişimsel Anormallikler

Bu kategoride tiroglossal kanal kisti ve diğer konjenital tiroid anormallikler (tiroid disgenezisi ve dishormonogenetik guatr) yer almaktadır (1-3).

8.2.2. Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplaziler

8.2.2.1. Benign Tümörler

8.2.2.1.1. Tiroid Foliküler Nodüler Hastalık (FNH)

Multifokal benign nodüller, klinik olarak multinodüler guatr olarak tanımlanır ve genellikle hiperplastik ve klonal olmayan lezyonlar olarak kabul edilirler. Ancak bazı lezyonlar moleküler olarak klonaldır (yani neoplastik) ve morfolojik olarak adenomlara benzerler (bu lezyonların klonalitesi, multinodüler guatr nodüllerinde malign transformasyon odaklarının nasıl geliştiğini de açıklar). FNH'deki nodüller, nodüler hiperplazinin karakteristik histolojik bulgularına sahiptir ve morfolojik olarak foliküler adenoma benzeyen kapsüllü nodüllere sahip olabilir. Histopatolojik kriterler her zaman hiperplastik lezyonları neoplastik lezyonlardan ayıramaz. Bu nedenle bu lezyonlar için FNH terimi sınıflamaya girmiştir (1-5).

**Tablo 3. DSÖ 2022 Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması ve İsimlendirilmesindeki Revizyonlar**

Revizyon Başlığı	2022 DSÖ Sınıflaması	2017 DSÖ Sınıflaması
Terminoloji	Onkositik hücre	Hurthle hücresi
	Alt tip (Subtip)	Varyant ^a
Mitotik sayım	2 mm ² başına mitoz sayısı	10 Büyük Büyütme Alanında mitoz sayısı
Gen füzyonları (gen sembolleri arasındaki ayırıcı)	Çift kolon (::)	Kısa çizgi (-) veya eğik çizgi (/)
Tümör tipi/alt tipi	Tiroid Foliküler Nodüler Hastalığı (FNH): Multinodüler guatr olarak ortaya çıkan multifokal benign foliküler nodülleri tanımlamak için kullanılan yeni terim	*
	Artık ayrı bir tip: Papiller mimariye sahip foliküler adenom: (FA-P)	Foliküler Adenom çeşitleri; Hiperfonksiyonel adenom, Papiller hiperplazili adenom
	NIFTP'nin yeni alt türleri; Subsantimetrik (< 1 cm) NIFTP Onkositik NIFTP	*
	İnvazif Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu (İEFVPTK): PTK alt tiplerinden ayrılmıştır	PTK'nin invaziv kapsüllü foliküler varyantı
	Artık PTK alt tipi değil, Spesifik histolojik alt tiplendirme gerekli	PTK'nin papiller mikrokarsinom varyantı
	Tiroidin onkositik adenomu	Hürthle hücreli adenom
	Tiroidin onkositik karsinomu	Hürthle hücreli karsinomu
	Yüksek dereceli foliküler kaynaklı karsinomlar,	*
	Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu	Yüksek dereceli özelliklere sahip diferansiye tiroid karsinomu (PTK, FTK veya tiroidin onkositik karsinomu (OKA))
	Yeni sınıflamada belirsiz histogenezi olan tiroid tümörleri grubunda	PTK'nin kribriform-morüler varyantı
	Anaplastik tiroid karsinomu, skuamöz hücreli karsinom paterni	Skuamöz hücreli karsinom
	Tiroblastoma	Malign teratom

^a Tarihsel olarak, "varyant" terimi, bir tümör tipinin histolojik alt tipini tanımlamak için kullanılmıştır. Aynı zamanda, "varyant" yaygın olarak kullanılan bir genetik terimdir. Yeni DSÖ sınıflandırması, genetik varyantlarla karışıklığı önlemek ve DSÖ sınıflandırmasının beşinci baskısının tüm ciltlerindeki terminolojiyi standartlaştırmak için "varyant" yerine "alt tip (subtip)" kullanmaktadır. Bu nedenle "histolojik varyant" ibaresinin "histolojik alt tip" olarak değiştirilmesi gerekmektedir. DSÖ sınıflandırma metninde "varyant" terimi tek başına kullanıldığında, okuyucuların genetik varyanta öncelik vermesi gerekmektedir (3-6).



8.2.2.1.2. Foliküler Tiroid Adenomu (FA)

Bir önceki sınıflamada bu kategoride yer alan tek tümör grubunu FA oluşturmakta idi. FA, tiroid follikül yapılarından oluşan, etrafında fibröz kapsül bulunan, invaziv özellik göstermeyen benign bir tümördür.

Tablo 4. 2022 DSÖ Tiroid Bezi Tümörleri Sınıflandırması (1, 2)

A. Gelişimsel Anormallikler
1. Tiroglossal kanal kisti
2. Diğer konjenital tiroid anormallikleri
B. Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplaziler
1. Benign tümörler
a. Tiroid foliküler nodüler hastalık
b. Foliküler tiroid adenomu
c. Papiller mimariye sahip foliküler tiroid adenomu
d. Tiroidin onkositik adenomu
2. Düşük Riskli Neoplaziler
a. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip, invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi
b. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri
i. Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
ii. Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör
c. Hyalinize trabeküler tümör
3. Malign Neoplaziler
a. Foliküler tiroid karsinomu
b. İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu
c. Papiller tiroid karsinomu
d. Tiroidin onkositik karsinomu
e. Yüksek dereceli foliküler kaynaklı karsinomlar
i. Kötü diferansiye tiroid karsinomu
ii. Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu
f. Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu
C. Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinom
Medüller tiroid karsinomu
D. Karışık Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar
a. Karışık medüller ve foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu
i. Karışık medüller-foliküler karsinom
ii. Karışık medüller-papiller karsinom
E. Tiroidin Tükürük Bezi Tipi Karsinomları
a. Tiroidin mukoepidermoid karsinomu
b. Tükürük bezi tipinin salgı karsinomu
G. Belirsiz Histogenezi Olan Tiroid Tümörleri
a. Eozinofili ile birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom
b. Kribriform morular tiroid karsinomu
H. Tiroid İçindeki Timik Tümörler
a. Timoma ailesi
b. Timus benzeri elementler içeren işçi epitelyal tümör
c. Timik karsinom ailesi
i. İntratiroidal timik karsinom
İ. Embriyonel Tiroid Neoplazileri
a. Tiroblastoma



8.2.2.1.3. Papiller Mimariye Sahip Foliküler Tiroid Adenomu (FA-P)

Bazı FA'lar, folikül içinde papiller bir yapıya sahiptir. Papiller tiroid karsinomunun (PTK) nükleer özelliklerinden yoksundurlar ve aşırı işlevlidirler. Önceki sınıflandırma FA'nın alt tipi olarak kendine yer bulan bu tümörler, toksik adenomlar veya aşırı işlevli adenomlar olarak bilinirler. En son sınıflandırmada FA-P, yeni bir antite olarak sınıflamaya dahil edilmiştir. FA-P'lerde, FA'larda görülen RAS mutasyonu yoktur. GNAS ve TSHR genlerinde mutasyonlar vardır. Bu mutasyonlar sınırsız uyarılma ve aşırı işlevden sorumludur.

8.2.2.1.4. Tiroidin Onkositik Adenomu (OA)

Tiroidde onkositik değişimin önemi ne kadar vurgulansa azdır. OA'lar artık sınıflamada özel bir yere sahiptir. Hürthle hücresi; tiroid bezinin C hücrelerini tanımladığı için aslında yanlış bir isimlendirmedir. Eski sınıflamada kullanılan "Hürthle hücresi" terimi artık önerilmemektedir. FA'ların fokal onkositik değişime sahip olabileceği iyi bilinmektedir; Bu sınıflandırmada >%75'lik onkositik hücre varlığında bu tanım kullanılmaktadır (1-5).

8.2.2.2. Düşük Riskli Neoplaziler

8.2.2.2.1. Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)

NIFTP tanısı, cerrahi rezeksiyon spesmenlerinden yapılır ve tanımlanmasında belirlenmiş olan tanı kriterlerinden yararlanır. NIFTP terminolojisi 2016 yılında önerilmiş ve 2017 DSÖ sınıflandırmasına yeni bir antite olarak dahil edilmiştir. NIFTP'nin tanı kriterlerinde (Tablo 5) gerçek papillaların yüzdesi (%0'a karşı <%1) hakkında tartışmalar olsa da 2022 DSÖ sınıflandırmasında, BRAF V600E mutasyonunun yokluğunda, %1'den daha az gerçek papillaya izin veren orijinal kriter değişmeden kalmıştır (Tablo 5 ve 6).

NIFTP'de görülen gerçek papilla ve psödopapiller yapıları ayırt etmek önemlidir (4-6). Gerçek papillalar, PTK'nin iyi biçimlendirilmiş nükleer özelliklerine (Tablo 6) sahip tümör hücreleri tarafından kaplanmış bir fibrovasküler çekirdeğe sahipken, psödopapiller yapılar, fibrovasküler çekirdekleri olmayan abortif (ilkel) papiller oluşumlar veya Sanderson polsterleri adı verilen hiperplastik tip yapılardır (5-6). Bu tümörlerde invaziv büyümeyi ekarte etmek için tüm tümör kapsülünün/çevresinin titiz mikroskopik incelemesi gereklidir.

2017 DSÖ sınıflandırmasında santimetre altı/subsantimetrik (<1 cm) NIFTP ve onkositik NIFTP tanımlanmamıştı. Bu tümörler NIFTP'den ziyade PTK'nin alt tipleri olarak kabul görüyordu. Bu tümörlerin, NIFTP gibi davrandıkları (ihmal edilebilir lenf nodumetastazı ve tümör nüksü riski) gösterildiğinden, 2022 DSÖ sınıflandırmasında NIFTP'nin alt tipleri olarak kabul edilmişlerdir. Onkositik NIFTP'ler en az %75 onkositik hücrelerden oluşur. Subsantimetrik NIFTP" terimi <1 cm olan herhangi bir tümöre uygulanabilse de ≤2 mm tümörlerde uygulanması zordur. Çünkü



TİROİD KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

tümörün non-invaziv olduğundan ve <%1 gerçek papilla oranından emin olmak zor olduğu gibi bu büyüklükteki invaziv tümörlerin bile davranışı kestirmek mümkün değildir.

İnvaziv olmayan bir foliküler tiroid tümörü, NIFTP'nin histolojik kriterlerini karşılıyor ancak mitotik aktivitede artış varsa, mitotik sayıya bağlı olarak tanı farklılık gösterir:

- ▶ <3 mitoz/2 mm²: NIFTP tanısını değişmez,
- ▶ 2 mm² başına 3 ila 4 mitoz: Enkapsüle Foliküler PTK,
- ▶ 2 mm² başına ≥5 mitoz: Yüksek Dereceli PTK enkapsüle foliküler subtip olarak adlandırılır.

Tanısal moleküler testler zorunlu olmasa da BRAF V600E veya telomeraz revers transkriptaz (TERT) promotör mutasyonlarının tespiti halinde NIFTP tanısını dışlamalıdır [İmmunhistokimyasal olarak BRAF antikoru (klon VE1)] (1-5).

Tablo 5. NIFTP Tanı Kriterleri (DSÖ 2022) (4-6)

1. Enkapsülasyon veya düzgün sınır,	
2. Foliküler Büyüme Paterni ve aşağıdaki özelliklerin tümü olmalı: a. <1 papilla, b. Psammom Cismi olmamalı, c. <%20 Solid, Trabeküler veya İnsüler Büyüme Paterni.	
3. Papiller karsinom nükleer özellikleri (nükleer skor 2 veya 3 olmalı),	
4. Lenfatik, Vasküler veya Kapsüler İnvazyon olmamalı,	
5. Tümör Nekrozu olmamalı,	
6. <3 mitoz/2mm ² .	
<i>* İmmunhistokimyasal ya da moleküler testler ile BRAF ve NRAS mutasyonu saptanan durumlarda NIFTP tanısından uzaklaşılır.</i>	

Tablo 6. PTK Nükleer Özellikleri Değerlendirme (Toplam Skor: 3) (5, 6)

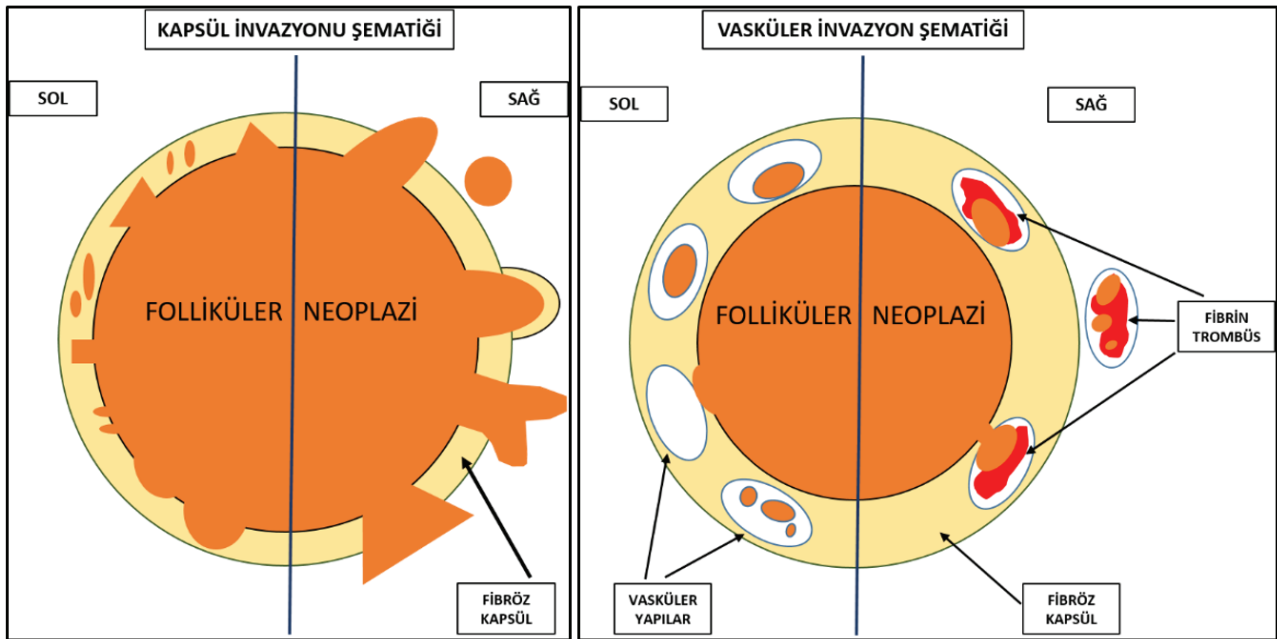
Parametre	Skor
1. Boyut ve Şekil (irileşme, üst üste binme, kalabalıklaşma ve uzama)	1 puan
2. Nükleer Membran Düzensizlikleri (düzensiz sınırlar, oluk (groove), katlantı, psödoinklüzyon)	1 puan
3. Kromatin Özellikleri (buzlu cam, perifere yer değiştirme sonucu berraklaşma)	1 puan

8.2.2.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri (MPB-TT)

MPB-TT, 2022 DSÖ sınıflamasında "kapsamlı örnekleme ve kapsamlı incelemeden sonra invazyonun şüpheli kaldığı (kapsüler ve/veya vasküler), kapsüllenmiş veya kapsüllenmemiş ancak iyi sınırlı, foliküler mimariye sahip iyi diferansiye tiroid tümörler" olarak tanımlanmaktadır. Tanım önceki baskı ile aynıdır. MPB-TT nükleer değişikliklerine göre iki alt tipe ayrılır:

1. PTK benzeri nükleer özelliklere sahip olmayan Malignite Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör (MPB-FT) (nükleer skor 0-1),
2. PTK'nin az ya da çok belirgin nükleer özelliklerine sahip olan Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör (MPB-İDT) (nükleer skorlar 2-3).

"Atipik adenom" terimi önerilmemektedir. Bu tümörlerin bazıları onkositik özelliklere sahip olabilir ve berrak hücreler veya glomerüloid özellikler ve müsinöz stromal değişiklikler gösterebilir. MPB-TT'ler, FA ve NIFTP'den şüpheli kapsüler ve/veya vasküler invazyon varlığı ile ayırt edilir (Şekil 3).

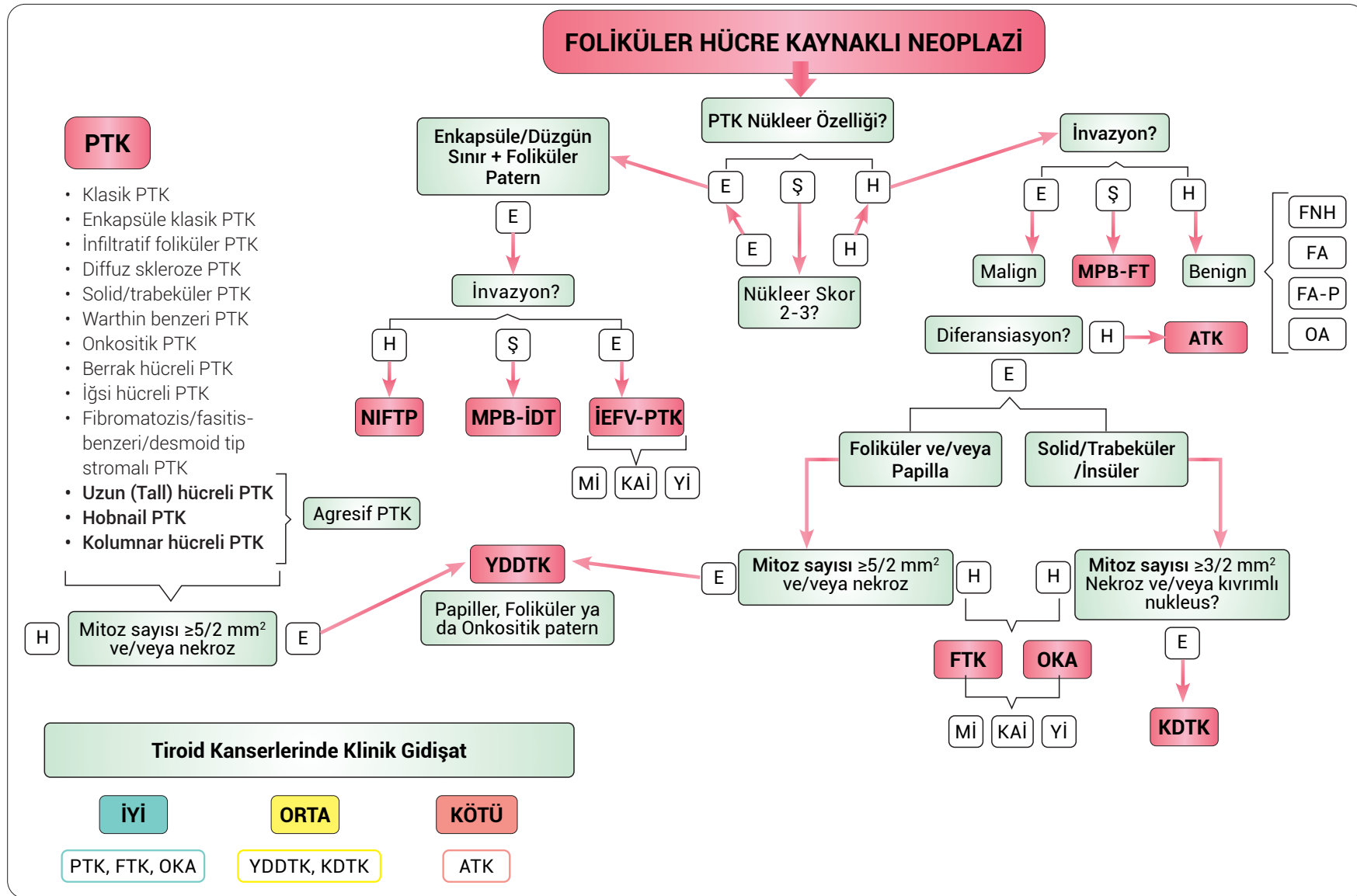


Şekil 3. Kapsüllü Foliküler Neoplazilerde "Kapsüler" ve "Vasküler İnvazyon" Şematiği

Her iki şekilde de şekillerin sağ tarafındaki invazyon görselleri invaziv patern olarak değerlendirilirken, sol taraftaki görseller ise invazyon kriterlerini tam olarak sağlamamaktadır. Bu durumlarda invazyon olasılığını netleştirmek için seri kesitler yapılmalıdır. İnvazyon kriterlerini tam olarak sağlamayan durumlar "şüpheli" olarak değerlendirilir.

Kapsüler İnvazyon Şüphesi: Hücrelerin kapsüle girmeleri ancak tamamıyla kapsülü aşmamaları veya özellikle kalın kapsülde fibroz stroma içinde adacıklar halinde izlenmesidir (Şekil 3).

Vasküler İnvazyon Şüphesi: Tümör hücre adacıklarının endotelle çevrili olmadan veya trombüs ile birliktelik göstermeden kapsülde bulunan damar lümeninde yer alması veya kapsüldeki tümör adacığının kan damarına bitişik olarak gözlenmesidir (2, 4, 5).



Algoritma 1. Tiroid Foliküler Hücre Kökenli Tümörlerinde Tanısal Yaklaşım Algoritması

Kısaltmalar: E: Evet, H: Hayır, Ş: Şüpheli, PTK: Papiller Tiroid Karsinomu, FNH: Foliküler Nodüler Hastalık, FA: Foliküler Adenom, FA-P: Papiller Mimariye Sahip Foliküler Adenom, OA: Onkositik Adenom, OKA: Onkositik Karsinom, FTK: Foliküler Tiroid Karsinomu, MPB-FT: Malignite Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör, MPB-İDT: Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör, ATK: Anaplastik Tiroid Karsinomu, İEFV-PTK: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Karsinomu, NIFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmi, KDTK: Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu, YDDTK: Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu, Mİ: Minimal İnvaziv, KAİ: Kapsüllü Anjioinvaziv, Yİ: Yaygın İnvaziv (2)



8.2.2.2.3. Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT)

HTT, belirgin intratrabeküler hyalin materyali ile karakterize nadir bir tümördür. Aktif bir bazal membran proteini içerikli intratrabeküler hyalin materyali üretir. Hyalin materyal amiloidi andırır, ancak Kongo Red ile negatiftir, Periyodik Asit-Schiff pozitifdir.

Bu tümörün tanısı, papiller ve medüller tiroid kanserleriyle örtüşen özellikler nedeniyle her zaman zordur. Bununla birlikte, önemli miktarda stromal hyalin materyali, intratrabeküler hyalinizasyon PTK ve NIFTP'de nispeten nadirdir. İmmunhistokimyasal (İHK) membranöz ve sitoplazmik MIB1 (Ki67) pozitifliği ve yaygın HBME-1 ve galektin3 boyamasının olmaması HTT'yi destekler (5).

8.2.2.3. Malign Neoplaziler

8.2.2.3.1. Kapsüllü Foliküler Kaynaklı Tiroid Kanserleri

Bu kategoride yer alan; (a) Foliküler tiroid karsinomu (FTK), (b) İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (İEVPTK) ve (c) Tiroidin onkositik karsinomu (OKA) kapsüllü foliküler kaynaklı tiroid kanserleri olarak değerlendirilir.

FTK, İEVPTK ve OKA 3 alt tipe ayrılmıştır: Minimal invaziv, kapsüllü anjiyoinvaziv ve yaygın invaziv. Kapsüllü anjiyoinvaziv tümörler ayrıca sınırlı (<4 odak) veya yaygın (4 veya daha fazla odak) vasküler invazyonlu olarak iki gruba ayrılır (Tablo 7) (3, 5).

Yaygın invaziv FTK'de yaygın vasküler invazyon sıklıkla görülür, ancak yaygın invaziv FTK'yi teşhis etmek için yaygın vasküler invazyon tek başına yeterli değildir. Burada dikkat edilmesi gereken iki husus mevcuttur:

1. Yaygın invaziv FTK'ler nadirdir ve kötü diferansiye tiroid kanseri ve yüksek dereceli tiroid kanseri dışlandıktan sonra bu tanı verilmelidir,
2. Kapsül ve/veya vasküler invazyon şüphesinin bulunduğu durumlarda şüpheli örnek seri kesitlerle incelenmeli ya da yeni örneklemeler yapılarak invazyon durumu hakkında bir karara varılmalıdır (şüphe devam ediyor ya da invazyon var şeklinde).

2022 DSÖ kriterlerine göre OKA tanısı için şu kriterler gereklidir:

- (a) İnvaziv malign hücrelerin en az %75'i onkositik hücrelerden oluşmalı,
- (b) PTK'nin nükleer özelliklerini ve yüksek dereceli karsinom özelliklerini göstermemeli (5).



Tablo 7. Kapsül ve Vasküler İnvazyon Değerlendirme Kriterleri (3, 5)

Kategori	Özellikler
Minimal İnvaziv	Sadece tümör kapsülü invazyonu vardır.
Kapsüllü Anjiyoinvaziv	Tümör kapsülünde ve/veya tümör kapsülü dışındaki venöz damara invazyon bulunan alt tiptir. İnvaze olunan damar sayısına göre 2 kategoriye ayrılır; Sınırlı Vasküler İnvazyon: * Dörtten az damar invazyonu gösteren Yaygın Vasküler İnvazyon: * Dört ve üzeri damar invazyonu gösteren
Yaygın İnvaziv	Damar invazyonundan bağımsız olup yaygın tiroid içi ve tiroid dışı yayılım gösteren alt tipidir.

8.2.2.3.2. Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

Tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflandırmasına kadar PTK, büyüme paterni ve invaziv özelliklerden bağımsız olarak yalnızca karakteristik nükleer sitolojiye dayalı olarak teşhis edilirdi. 2022 DSÖ baskısında PTK tanımına papiller büyüme ve invazyon eklenmiştir.

2022 DSÖ sınıflandırmasında PTK'ler ile ilgili şu değişikliklere göze çarpmaktadır:

- ▶ PTK tiplerinde "varyant" terimi resmi olarak "alt tip" ile değiştirilmiştir. 2022 DSÖ sınıflandırmasındaki PTK alt tipleri değişmeden kalmış ve aşağıdaki istisnalar dışında tanı kriterleri büyük ölçüde korunmuştur (Tablo 8) (5). Baskın yapıya veya diğer morfolojik özelliklere bağlı olarak 13 histolojik alt tip mevcuttur.
- ▶ Geleneksel olarak ≤ 1.0 cm PTK'lar papiller mikrokarsinom, papiller mikrotümör, okült ve rastlantısal ve gizli sklerozan PTK olarak adlandırılmakta idi. 2017 DSÖ sınıflandırmasında tiroid papiller mikrokarsinomu, PTK'nin ayrı bir alt tipi idi. Bununla birlikte, 2022 DSÖ sınıflandırmasında artık bir alt tip olarak kabul edilmemektedir, çünkü mikrokarsinom tabiri herhangi bir histolojik alt tipi ifade etmemektedir. Agresif alt tipler mikrokarsinom olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu PTK'lerde de alt tipler verilerek raporlanmalıdır.
- ▶ Papiller tiroid karsinomunun invaziv enkapsüle foliküler varyantı (İEFVPTK) artık ayrı bir antitedir ve PTK'nin bir alt tipi değildir. İEFVPTK, FA ve FTK benzer *RAS benzeri mutasyonel ve transkriptomik profile sahiptir*. Klasik PTK ve PTK'nin infiltratif foliküler alt tipi ise BRAF benzeri tümörlerdir.
- ▶ Kribriform morular PTK artık bir PTK alt tipi değildir; "histogenezi belirsiz tiroid tümörleri" arasında yer almaktadır.



- Uzun (Tall) hücre alt tipi, uzun hücre özelliklerine sahip tümör hücrelerinin ≥ 30 'unun varlığıyla tanımlanır. 2022 DSÖ kriterlerine göre uzun hücreler genişlikten en az üç kat daha uzun olmalıdır. 2017 DSÖ sınıflamasında bu oran "iki ila üç kat daha uzun" şeklindeydi.
- Solid/trabeküler PTK alt tipinin tanısı artık tümörün > 50 'sinin solid/trabeküler veya yuvalanmış patern içermesi yeterli görülmektedir. DSÖ 2017 sınıflamasında bu oran %100 idi.
- DSÖ 2017'de Hobnail varyant PTK tanımlaması için oran en az %30 iken 2022 DSÖ'de bu oran açıkça belirtilmemiştir. Patologların Hobnail PTK'nin özelliklerini taklit eden histolojik bulguları tanınması önemlidir. Histolojik taklitçi "kabara benzeri morfoloji" klasik PTK'lerin %30'undan fazlasında bulunabilir.
- "Kapsüllü Varyant" terimini PTK'nin "kapsüllü klasik alt tipi" olarak yeniden adlandırıldı.
- Uzun hücreli, kolumnar hücreli ve Hobnail alt tip PTK'lar, geleneksel PTK'ye kıyasla agresif klinikopatolojik özelliklere sahiptir. Daha az agresif PTK alt tipleri arasında solid/trabeküler, onkositik klasik, Warthin benzeri ve berrak hücre alt tiptir. Diffüz sklerozan alt tip artık agresif olarak kabul edilmiyor.
- PTK'nin daha az sıklıkta görülen iki alt tipi; içsi hücreli PTK ve fibromatoz/desmoid tip/fasitis benzeri stromalı PTK, yeni sınıflamada yer almaktadır.
- 2022 DSÖ sınıflamasında makrofoliküler ve multinodüler foliküler alt tiplerden bahsedilmemektedir (5).

**Tablo 8. Papiller Tiroid Karsinomunun Alt Tiplerinin Temel Histopatolojik Kriterleri (5)**

İnfiltratif foliküler	≥ %90 tümöral folliküller	• İnfiltratif büyüme • Skleroz • Multisentrik tümör odağı
Uzun (Tall) hücreli	≥ %30 uzun hücre	• Sıkı paketlenmiş foliküller ve papillalar (tramvay yolu görünüm) • Tümör hücresinin boyu genişliğinin en az 3 katı olmalı • Eozinofilik sitoplazma ve belirgin sitoplazma sınırları • Kolayca farkedilebilen PTK nükleer özellikleri
Kolumnar hücreli	*	• Foliküllerle karışmış papiller büyüme • Soluk ya da eozinofilik sitoplazmalı kolumnar hücreler ve belirgin pseudostratifikasyon • Subnükleer vakulizasyon
Hobnail	≥ %30 Hobnail hücre	• Kompleks papiller veya mikropapiller büyüme paterni, nadir • Foliküler mimarinin varlığı • Apikal yüzeyden çıkıntı yapan, genişlemiş çekirdeklere sahip tümör hücreleri
Solid/Trabeküler	%50 Solid/Trabeküler	• İnce ve narin fibrovasküler bantlarla (nadiren dens sklerozlar içerebilir) ayrılmış solid, trabeküler ve yuvalanan paterni • Tümör nekrozunun olmaması (tek hücre nekrozu dahil) ve yüksek mitotik oran
Diffuz skleroze	%100 belirgin tümör kitlesi olmadan diffuz unilateral ya da bilateral ilerleyiş,	• Yoğun skleroz, geniş lenfatik permeasyon, çok sayıda psammoma cisimciği ve ilişkili kronik lenfositik tiroidit • Solid yuvalar ve skuamöz metaplazi papiller oluşumlar
Warthin benzeri	*	• Düzgün sınırlı veya infiltratif tümör • Zeminde kronik lenfositik tiroidit • Onkositik hücrelerle kaplı papillalar ve papiller korlarda lenfoplazmasitik infiltrasyon
Onkositik	*	• Onkositik hücrelerle kaplı papillalar

8.2.2.3.3. Yüksek Dereceli Foliküler Kaynaklı Karsinomlar

2022 DSÖ sınıflandırmasında yeni bir malign tümör grubu olan yüksek dereceli foliküler kaynaklı tiroid karsinomu tanımlanmıştır. Bu sınıf, iyi diferansiye tümörler ile anaplastik karsinomun ortasında prognoza sahip olup yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomunu (YDDTK) ve kötü diferansiye tiroid karsinomunu (KDTK) içerir. KDTK için tanı kriterleri değiştirilmemiştir, ancak YDDTK yeni tanımlanmıştır (Tablo 9 ve 10).

Patolojik olarak, bu tümörler büyük ölçüde yaygın invazivdir, ancak nadiren kısmen kapsüllenmiş görünebilir. Kanama ve tümör nekrozu odakları makroskopik olarak görülebilir.



8.2.2.3.3.1. Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu

Bunlar, solid, trabeküler ve insüler büyüme paternleri (veya bunların kombinasyonları) nedeniyle histolojik olarak kötü farklılaşmış invaziv, yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı karsinomlardır. Bazı durumlarda, tümör hücreleri, papiller karsinom çekirdeklerini andıran kıvrımlı "kuru üzüm benzeri" bir görünüme sahiptir. Nadiren, büyük pleomorfik çekirdekler görülebilir. KDTK'nin ayırt edici özelliği, tümör nekrozunun varlığıdır. Tümör nekrozu yoksa, karsinomun kötü farklılaşmış olarak nitelendirilmesi için mitoz sayısı 2 mm² başına en az 3 mitoz olmalıdır. Mitotik olarak aktif onkositik karsinomlarda sıklıkla nekroz vardır. Tipik olarak solid veya trabeküler büyümeye sahip olduklarından, genellikle KDTK kriterlerini karşılarlar. KDTK nadiren berrak hücrelerden oluşur.

8.2.2.3.3.2. Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu

Bunlar, papiller karsinomun nükleer özellikleri ve/veya mimarisi ve foliküler karsinomun foliküler büyüme paterni gibi iyi diferansiye olmuş foliküler hücre türevi karsinom histotiplerinin ayırt edici mimari ve/veya sitolojik özelliklerini korudukları için diferansiye, invaziv ve yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı karsinomlardır. Bu tümörler iyi diferansiye tümörlere benzer bir büyüme paterni gösterir ve vakaların büyük çoğunluğunda papillerdir. Papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri her yerde mevcut olabilir, ancak tümörün bazı bölgelerinde nükleer genişleme ve pleomorfizm görülebilir. Tanı için karakteristik histolojik özellik, nekroz ve/veya aşırı mitotik aktivitedir (≥ 5 mitoz/ 2 mm²). Vasküler, lenfatik, perinöral ve ekstrasitroidal invazyonlar yaygındır.

Özellikle Uzun hücreli ve Hobnail PTK'ler, yaygın invaziv FTK'ler ve yaygın invaziv OKA'lar gibi agresif alt tiplerin YDDTK tanı kriterlerini karşılaması beklenmektedir. Nadir durumlarda, NIFTP tanı kriterlerini karşılayan tamamen kapsüllenmiş tümörler, 2 mm² başına ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu gösterebilir ve bu durumda bu tümörlere yüksek dereceli diferansiye foliküler alt tip PTK tanısı konmalıdır.

Bir tümör; yüksek dereceli özellikler ve diferansiye ve az diferansiye alanların bir karışımını gösterdiğinde baskın olmasa bile en az farklılaşmış tümör bileşeni kaydedilmelidir. Patoloji raporunda tüm tümör bileşenleri ve bunların patolojik özellikleri belirtilmelidir.

Hem KDTK hem de YDDTK, İHK'sal olarak Tiroid Transkripsiyon Faktörü (TTF1), PAX8, sitokeratinler (genellikle Sitokeratin 7) ve tiroglobulin (TG) pozitifdir. TG tipik olarak noktasal zayıf, lokalize reaktiviteye sahiptir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir, tipik olarak %10 ila %30 arasındadır fakat Ki-67 derecelendirme için bir kriter olarak kullanılmamaktadır (5).



Tablo 9. Yüksek Dereceli Foliküler Hücre Kökenli Tiroid Karsinomlarının Tanısal Kriterleri (5)

	Kötü Diferansiye Tiroid Kanseri	Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Kanseri
Büyüme paterni	Solid/Trabeküler/İnsüler	Papiller/Foliküler/Solid
Nükleer sitoloji	PTK nükleer özelliği yok	Herhangi bir özellik
Diğer Özellikler	Aşağıdaki 3 özellikten en az 1 tanesi olmalı	Aşağıdaki 2 özellikten en az 1 tanesi olmalı
1.Tümör nekrozu	Mevcut	Mevcut
2. Mitoz	2 mm ² de ≥ 3 mitoz	2 mm ² de ≥ 5 mitoz
3. Kıvrımlı nükleus	Mevcut	*
Anaplastik özellik	Yok	Yok

Mitotik aktiviteyi değerlendirmenin geleneksel yolu 10 Büyük Büyütme Alanındaki (BBA) mitoz sayısıdır. Fakat bu alanların özellikleri, uygulanan mikroskop ve oküler tipine bağlı olarak değişmektedir. 2022 DSÖ, bu ölçümün daha iyi standardizasyonunu sağlamak için, mitozların yaklaşık 10 BBA'ya eşdeğer olan 2 mm²'lik bir alan sayılması tavsiye edilmektedir.



Tablo 10. Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomları ve İsimlendirmeleri (3-5)

A. Yüksek Dereceli Foliküler Tiroid Karsinomları
Yüksek Dereceli Minimal İnvaziv Foliküler Karsinom Yüksek Dereceli Kapsüllü Anjioinvaziv Foliküler Karsinom Yüksek Dereceli Yaygın İnvaziv Foliküler Karsinom
B. Yüksek Dereceli İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Karsinomları
Yüksek Dereceli Minimal İnvaziv Foliküler Varyant Papiller Karsinom Yüksek Dereceli Minimal İnvaziv Onkositik Foliküler Varyant Papiller Karsinom Yüksek Dereceli Kapsüllü Anjioinvaziv Foliküler Varyant Papiller Karsinom Yüksek Dereceli Kapsüllü Anjioinvaziv Onkositik Foliküler Varyant Papiller Karsinom Yüksek Dereceli Yaygın İnvaziv Foliküler Varyant Papiller Karsinom Yüksek Dereceli Yaygın İnvaziv Onkositik Foliküler Varyant Papiller Karsinom
C. Yüksek Dereceli Papiller Tiroid Karsinomları
Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Klasik Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Enkapsüle Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Onkositik Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, İnfiltratif Foliküler Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Uzun (Tall) Hücreli Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Hobnail Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Kolumnar Hücreli Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Berrak Hücreli Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, İğsi Hücreli Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Solid/Trabeküler Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Diffuz Skleroze Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Fibromatoz/Desmoid Tip/Fasitis Benzeri Stromalı Subtip Yüksek Dereceli Papiller Karsinom, Wharthin Benzeri Subtip
D. Yüksek Dereceli Onkositik Karsinomlar
Yüksek Dereceli Minimal İnvaziv Onkositik Karsinom Yüksek Dereceli Kapsüllü Anjioinvaziv Onkositik Karsinom Yüksek Dereceli Yaygın İnvaziv Onkositik Karsinom

8.2.2.3.4. Anaplastik Foliküler Hücre Kaynaklı Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), epiteloid, iğsi, dev hücreli, pleomorfik hücreli, küçük hücreli, skuamöz hücreli, rabdoid, anjiyomatoid dahil olmak üzere çeşitli histolojik görünümelerde olabilir. Fakat DSÖ sınıflandırması, baskın modele dayalı olarak ATK'nin alt tiplerini tanımlamamıştır.

Tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflandırmasında, skuamöz hücreli karsinom ATK'den ayrı bir antite olarak kabul edilmişti. Güncel bulgular ışığında (*olguların büyük bir kısmında BRAF^{V600E} mutasyonları varlığı, foliküler hücre kökenini destekleyen İHK'sal PAX-8 ve TTF-1 pozitifliği ve prognozu genel olarak ATK ile aynı olması*) 2022 DSÖ sınıflandırmasında artık ATK'nin morfolojik bir paterni olarak yerini almıştır (5).



8.2.3. Tiroid C Hücre Kaynaklı Karsinom

8.2.3.1. Medüller Tiroid Karsinomu

2022 DSÖ tiroid tümörü sınıflandırmasında bir derecelendirme sisteminin eklenmesi, tiroidin medüller tiroid karsinomu için önemli bir güncellemedir (Tablo 11). Biyopsi materyallerinde derecelendirilmesi tavsiye edilmez çünkü tümör nekrozu lokalize olabilir biyopsi örneğine isabet etmemiş olabilir (4, 5).

Tablo 11. 2022 DSÖ Sınıflandırmasında Medüller Tiroid Kanseri (MTK) için Histopatolojik Derecelendirme Şeması

MTK	Mitotik Sayım	Tümör Nekrozu	Ki67 Endeksi
Yüksek dereceli	2 mm ² de ≥5 mitoz	Mevcut	≥ %5
Düşük dereceli	2 mm ² de 5 mitoz	Yok	%5

8.3. Tiroid Tümörlerinde Moleküler Özellikler

- ▶ Baskın bir foliküler büyüme paternine sahip kapsüllü/sınırlı tiroid tümörlerinin çoğu RAS benzeri bir moleküler profil sergiler. BRAF^{V600E} benzeri moleküler profile sahip çoğu tiroid tümöründe papiller ve/veya infiltratif büyüme ve florid nükleer atipi vardır.
- ▶ Hem BRAF^{V600E} benzeri hem de RAS benzeri tiroid kanserleri ek genetik değişiklikler kazanabilir.
- ▶ FA-P'lerde, FA'larda görülen RAS mutasyonu yoktur. GNAS ve TSHR genlerinde mutasyonlar vardır. Bu mutasyonlar sınırsız uyarılma ve aşırı işlevden sorumludur.
- ▶ İyi huylu ve kötü huylu onkositik tiroid tümörlerinin her ikisinin de elektron taşıma zincirinin kompleks I alt birim genlerinde homoplazmik veya yüksek oranda heteroplazmik (>%70) mitokondriyal DNA mutasyonlarını barındırdığı gösterilmiştir.
- ▶ HTT'de GLIS gen konfigürasyonları rapor edilmiştir.
- ▶ İEFVPTK, FA ve FTK benzer RAS benzeri mutasyonel ve transkriptomik profile sahiptir.
- ▶ Diferansiye tiroid karsinomlarının morfolojik özelliklerinin, bu tümörlerde bulunan iki ana mutasyon sınıfı ile ilişkili olduğunu öğretmiştir. RAS benzeri mutasyonlar, geniş bir büyüme paternine ve ince/daha az florid nükleer atipiyeye sahip tümörlere neden olurken BRAF benzeri mutasyonlar, florid nükleer atipi olan infiltratif tümörlere yol açar.
- ▶ Medüller tiroid karsinomunda ağırlıklı olarak RET ve RAS değişiklikleri vardır (1-5).



8.4. Tiroid Karsinomlarında Patoloji Raporunun Özellikleri

Tiroid karsinomlarının patolojik raporlamasında belli standartların ve ortak dilin yakalanması hastanın tedavisinin ve takibinin düzenlenmesinde önem arz etmektedir. Bu nedenle patoloji raporu düzenlerken aşağıdaki patolojik ve prognostik önemi bulunan hususların raporda bulunmasına dikkat edilmelidir (Tablo 12) (7).

Tablo 12. Tiroid Karsinomlarında Patoloji Raporunun Özellikleri

TANI
Spesmen Türü:
Tümör Odak Sayısı:
☐ Tek odak ☐ Çok odaklı ☐ Belirlenemiyor (Aynı histolojik natüre sahip çoklu tümör odaklarında, her prognostik parametreyi ayrı ayrı belirtin)
Tümör Yerleşim Yeri:
☐ Sağ lob ☐ Sol lob ☐ İsthmus ☐ Piramidal lob ☐ Belirlenemiyor ☐ Diğer (ise açıklama yazınız)
Tümör Boyutu:
☐ En büyük boyutun verilmesi gereklidir ☐ Mümkün ise 3 boyut verilebilir ☐ Belirlenemiyor (ise açıklama yazınız)
Tümör Histolojik Tipi (ve Alt Tipleri):
- Güncel DSÖ sınıflaması dikkate alınarak tiplendirme yapılması önerilir (Tablo 3).
Mitoz (2 mm²):
Ki-67 İndeksi (%):
- Sadece gerekli olduğu durumlarda uygulayın (Ölçüm metodunu belirtin-manuel veya otomatik dijital)



Tablo 12. devamı-1

Tümör Nekrozu:
☐ Mevcut değil ☐ Mevcut ☐ Belirlenemiyor
Anjiointvazyon (Vasküler İnvazyon)
☐ Mevcut değil ☐ Fokal (4 damardan az) ☐ Yaygın (4 ve üzeri damar) ☐ Belirlenemiyor
Lenfatik İnvazyon
☐ Mevcut değil ☐ Mevcut ☐ Belirlenemiyor
Perinöral İnvazyon
☐ Mevcut değil ☐ Mevcut ☐ Belirlenemiyor
Perinöral İnvazyon
☐ Mevcut değil
☐ Mevcut; Klinik ve makroskopik olarak invazyon saptanamayıp yalnızca mikroskopik olarak kas invazyonu saptanan
☐ Mevcut; Klinik, makroskopik ve histolojik olarak invazyonu saptanan ☐ Sadece kas liflerine invazyon mevcut ☐ Subkutanöz yağlı doku, larenks, trakea, özefagus ya da rekkürren larengeal sinire invazyon mevcut ☐ Prevertebralfasiya ya da karotis arteri ya da mediastinal damarları çevreleyen invazyon mevcut
☐ Belirlenemiyor
Cerrahi Sınırlar
☐ İnvaziv tümör mevcut değil (ise en yakın olduğu cerrahi sınıra uzaklığını belirtiniz)
☐ İnvaziv tümör mevcut (ise pozitif cerrahi sınır ya da sınırların lokalizasyonunu belirtiniz)
☐ Değerlendirilemiyor (ise açıklama yazınız)
Lenf Nodları (materyalde lenf nodu mevcut ise)
☐ Metastaz saptanmadı ☐ Metastaz saptandı ☐ Belirlenemiyor (ise açıklama yazınız)
(Eğer lenf nodu seviyeleri belirlenebiliyor ise hangi seviyeye ait lenf nodu ya da lenf nodlarında metastaz(lar) mevcut olduğunu belirtiniz. Örn. Sağ lateral Level 2).



Tablo 12. devamı-2

En Büyük Metastatik Depozit
☐ Boyutu (mm ya da cm) ☐ Belirlenemiyor (ise açıklama yazınız)
Ekstranodal Yayılım
☐ Mevcut değil ☐ Mevcut (ise hangi seviye lenf nodu ya da lenf nodları olduğunu belirtiniz) ☐ Belirlenemiyor
Patolojik Evre (Tablo 13)
İlave Patolojik Bulgular
- Tümör dışı alanlarda patolojik değişiklikler mevcut ise (örn. adenom, tiroidit, diffuz hiperplazi, paratiroid bezi varlığı vs. gibi)
Uygulanan Tetkikler
- Olguya uygulanan tetkiklerin (immunhistokimyasal, histokimyasal ve diğer) ekspresyon özelliklerini de belirterek yazınız
Yorum
- (Patoloğun lüzum görmesine bağlı olarak)



Tablo 13. Tiroid Karsinomlarında Patolojik Evreleme (7)

TNM TANIMLARI (Tümör aşağıdaki özelliklerden hangisini içeriyorsa evrelemenin en başına ilgili harf getirilir. Örn. mpT)					
m	Multipl primer tümör	r	Rekürren tümör	y	Tedavi sonrası
PATOLOJİK EVRELEME					
Primer Tümör (pT) – Papiller, Folliküler, Onkositik (Hurthle Hücreli), Kötü Diferansiye ve Anaplastik Karsinomlar için					
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor				
pT0	Primer tümör kanıtı yok				
pT1	En büyük boyutu ≤20 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT1a	En büyük boyutu ≤10 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT1b	En büyük boyutu 10 mm fakat ≤20 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT2	En büyük boyutu >20 mm fakat ≤40 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT3	En büyük boyutu >40 mm ve tiroide sınırlı olan tümör ya da sadece kas liflerini invaze etmiş belirgin ekstratiroidal yayılım varlığı				
pT3a	En büyük boyutu >40 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT3b	Herhangi bir çapa sahip tümörde kas liflerini invaze etmiş belirgin ekstratiroidal yayılım varlığı				
pT4	Kas liflerininide aşan (geçen) belirgin ekstratiroidal yayılım varlığı				
pT4a	Subkutanöz yağlı doku, larenks, trakea, özefagus ya da rekkürren larengeal sinire invazyon mevcut				
pT4b	Prevertebral fasiya ya da karotis arteri ya da mediastinal damarları kuşatan invazyon mevcut				
Primer Tümör (pT) – Medüller Karsinomlar için					
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor				
pT0	Primer tümör kanıtı yok				
pT1	En büyük boyutu ≤20 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT1a	En büyük boyutu ≤10 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT1b	En büyük boyutu 10 mm fakat ≤20 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT2	En büyük boyutu >20 mm fakat ≤40 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT3	En büyük boyutu >40 mm ya da ekstratiroidal yayılım varlığı				
pT3a	En büyük boyutu >40 mm ve tiroide sınırlı olan tümör				
pT3b	Herhangi bir çapa sahip tümörde kas liflerini invaze etmiş belirgin ekstratiroidal yayılım varlığı				
pT4	İlerlemiş Hastalık				



Tablo 13. devamı

pT4a	Orta Derecede İlerlemiş Hastalık; herhangi bir boyuttaki tümör. Subkutanöz yağlı doku, larenks, trakea, özefagus ya da rekkürrenlarengeal sinire invazyon mevcut
pT4b	İleri Derecede İlerlemiş Hastalık; herhangi bir boyuttaki tümör. Omurga ya da büyük damarları ve çevresindeki dokuları kuşatan belirgin ekstra tiroidal yayılım.
Bölgesel Lenf Nodu (pN) – Tüm Tümör için	
pNX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadı.
pN0a	Sitolojik ya da histolojik olarak konfirme edilmiş bir ya da daha fazla benign lenf nodu
pN1	Bölgesel lenf nodlarında metastaz varlığı
pN1a	Level VI ya da VII lenf nodlarına metastaz (Unilateral ya da bilateral olabilir).
pN1b	Level I, II, III, IV ya da V lenf nodlarına metastaz (Unilateral ya da bilateral ya da kontrilateral olabilir) ya da retrofarengeal lenf nodu metastazı.
Uzak Metastaz (pM) (sadece patolojik olarak konfirme edilebilen durumlarda uygulanır. Tüm Tümör için)	
pM1	Uzak metastaz mevcut (ise bölgeyi de belirtiniz)

* Düşük Riskli Neoplazilere patolojik evreleme yapmaya gerek yoktur.



KAYNAKÇA

1. Goswami P, Patel T, Dave R, Singh G, Singh A, Kalonia T. (2024). WHO 2022 Updates on Follicular Cell and C-Cell Derived Thyroid Neoplasm. *J Med Life*. Jan;17(1):15-23. doi: 10.25122/jml-2023-0270. PMID: 38737660; PMCID: PMC11080517.
2. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Oct;37(5):703-718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553. Epub Oct 4. PMID: 36193717; PMCID: PMC9633223.
3. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. (2023). The 5th Edition of WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs: Changes in The Diagnosis of Follicular-Derived Thyroid Carcinoma. *Endocrine*. 80(3):470-476. doi: 10.1007/s12020-023-03336-4. Epub Mar 25. PMID: 36964880; PMCID: PMC10199828.
4. Bychkov A, Jung CK. (2024). What's New in Thyroid Pathology 2024: Updates from The New WHO Classification and Bethesda System. *J Pathol Transl Med*. Mar;58(2):98-101. doi: 10.4132/jptm.2024.03.06. Epub Mar 13. PMID: 38499006; PMCID: PMC10948252.
5. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, LiVolsi VA, Papotti MG, Sobrinho-Simões M, Tallini G, Mete O. (2022). Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3. Epub Mar 14. PMID: 35288841.
6. Edited by Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G, Rosai J., (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Vol 10. 4th ed. Lyon, France: DSÖ/IARC Press.
7. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. College of American Pathologists. 2023. https://documents.cap.org/documents/Thyroid_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf.



9. PREOPERATİF RİSK DEĞERLENDİRMESİ

9.1. Giriş

Diferansiye tiroid kanser (DTK) tanılı hastalarda başlangıç tedavinin temel amacı, tüm nedenli ve hastalığa özgü mortaliteyi azaltmak, persistan/rekürren hastalık ve ilişkili morbiditeyi azaltmak, doğru hastalık evrelemesi ve risk sınıflamasını sağlamak, tüm bunları yaparken tedavi ile ilişkili morbidite ve gereksiz tedaviyi en aza indirmektir. Aşırı tedavi morbidite artışına neden olabilmektedir. Özellikle cerrahinin yüksek riskli olduğu ve eşlik eden hastalıkların olduğu hastalarda gereksiz tedavi ve morbidite konuları daha da önem kazanır. Ayrıca aşırı tedavinin yol açtığı finansal yük de son yıllarda giderek daha fazla üzerinde konuşulur hale gelmiştir. Tüm bu nedenlerle DTK hastalarında preoperatif olarak risk değerlendirilmesinin yapılması önemlidir (1).

Yeni DTK olgularının büyük kısmı mikropapiller tiroid kanserleridir. Mikropapiller kanser dışı diğer kanserlerin insidansı ve mortalitesi stabil seyretmektedir (2). Bu bulgular; ultrasonografi (USG) ile insidental olarak saptanan papiller mikrokanserlerin çoğunun büyümediğini veya yavaş büyüdüğünü ve yaşam boyunca hastaya zarar vermediğini göstermektedir. Bu durum her papiller mikrokanserli hastanın acilen cerrahi tedaviye yönlendirilmesi gerekliliği ile ilgili soru işaretleri oluşturmaktadır. Bundan hareketle cerrahi yapılmaksızın hastanın aktif takip edilmesi yaklaşımı ortaya çıkmıştır.

9.2. Risk Faktörleri

9.2.1. Yaş

DTK için yaş önemli bir prognostik faktördür. İleri yaş kısa tiroglobulin doubling zamanı (postoperatif dönemde tiroglobulinin iki katına çıktığı zaman aralığı) ile ilişkilidir. Tiroglobulin doubling zamanı; sürvi, uzak metastaz ve lokorejyonal rekürrensi gösteren en kuvvetli prognostik faktördür (3). 20 yaş altı ve 59 yaş üstünde rekürrens oranları artmaktadır. Persistans ise 40 yaş altı ve 60 yaş ve üstü hastalarda artış göstermektedir (4). PTK hastalarında yaşla birlikte sağkalım oranları azalmakta ve metastaz oranları da artmaktadır. Bununla birlikte papiller mikro kanserlerde gençlerde rekürrens oranı yaşlılardan fazladır ve yaşlılar aktif takip için iyi birer adaydır. Genç yaş (<40) papiller mikrokanser için bağımsız risk faktörüdür. Fakat PTK hastalarında sürvi mükemmel olduğu için genç mikro karsinomlu hastalarda aktif takip için aday olarak değerlendirilmektedir. Çünkü hastalık progresyon gösterse dahi tedavi için geç olmamaktadır.

9.2.2. Genetik

Nonmedüller tiroid kanserlerinde familial predispozisyonun %1,5-9,4 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Otozomal dominant veya poligenik kalıtım sorumlu tutulmaktadır. Familial nonmeduller tiroid kanserlerinde multifokalite, bilateralite, tümör çapı büyüklüğü, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, rekürren/persistan hastalık ve mortalite oranlarının yüksek



olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi; bu agresiflik özelliklerinin sporadik olanlara kıyasla benzer olduğunu tespit eden çalışmalar da mevcuttur (6). Familial nonmeduller tiroid kanserleri nadiren ailevi tiroid kanser sendromlarının bir parçası olabilir (Familial adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Cowden hastalığı, Werner sendromu ve Carney kompleksi).

9.2.3. Radyasyon

Tiroid, radyasyona çok duyarlı bir organdır. Tiroid bezinin çocukluk çağına radyasyona maruz kalması, tiroidin benign ve malign tümörleri için en net şekilde tanımlanmış çevresel faktördür (7). Radyasyona maruz kalma sonrası tiroid kanseri riski, radyasyon dozu ve yaş (erken yaşta daha yüksek risk) ile ilişkilidir. Bu risk, yaşam boyunca devam eder. En sık maruz kalınan radyasyon türleri; tanısal amaçlı testlerde kullanılan iyonize radyasyon, kanser tedavisi amaçlı baş-boyuna eksternal radyoterapi, 1940-1950 yıllarında benign hastalıklar (büyümüş tonsil, büyümiş timus, baş-boyunda hemanjiom, tinea kapitis) nedeniyle yapılan ve artık terk edilmiş olan radyasyon tedavisi ve nükleer kazalardır. Tanısal amaçlı testlerle maruz kalınan radyasyonun potansiyel tiroid kanseri riski, şimdiye kadar lineer tahmini doz-yanıt modeliyle hesaplanmıştır.

9.2.4. Diyet

Gelişmiş ülkelerde folliküler karsinom ve anaplastik karsinom diyetinde düşük iyot alımı ile ilişkilidir (8).

9.2.5. Fizik Muayene

Fizik muayenede palpabl lenf nodu, ses kısıklığı-stridor, çevreye yapışıklık; lokal-rejyonel metastaz açısından uyarıcı semptom ve bulgulardır. Önceki dekadlarda palpabl lenf nodu ile klinik prezentasyon %10-27 gibi göreceli yüksek oranlardayken, günümüzde bu şekilde görülmesi nadirdir (9). Laringotrakeal invazyon, vakaların %7'sinde görülmektedir (10). Benign veya malign tiroid hastalığı nedeniyle tiroidektomiye giden hastalarla yapılan bir çalışmada hastada preoperatif vokal kord paralizisi varlığının, invaziv tiroid kanserinin en güvenilir klinik belirtisi olduğu bulunmuştur (sensitivite %76, spesifite %100) (11). Tiroid kanserlerinin deri metastazı çok nadirdir. DTK içinde en sık folliküler tiroid kanseri cilde metastaz yapmaktadır (12). Cilt metastazları en sık baş ve boyunda bulunur. Genellikle ciltte renk değişikliğine neden olmayan, gergin, bazen kaşıntılı ve ülser nodüller şeklinde tespit edilirler. Tiroid kanserlerinde uzak metastaz nadir görülmektedir. Çok nadiren hastalar metastaz bulgularıyla karşımıza gelmektedir. En sık uzak metastaz bölgeleri kemikler, akciğer ve beyindir (13). Açıklanamayan kemik ağrıları, patolojik kırık, öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, plevral effüzyon, paralizi, parestezi, vertigo, bilinç değişikliği gibi semptom ve bulguların varlığında metastaz akla gelmeli ve ilgili sisteme yönelik görüntüleme tetkikleri istenmelidir.



9.2.6. Ultrasonografi

Tiroid kanserinde preoperatif ultrasonografinin amacı, primer tümörü değerlendirmek ve santral ve lateral boyun kompartmanlarındaki patolojik lenf nodlarını saptamaktır. Sitolojik incelemede malignite veya malignite şüphesi saptanan tüm hastalara servikal lenf nodu değerlendirmesi için boyun USG yapılması önerilmektedir. Malign nodülün boyutu, tiroid cerrahisinin genişliğini belirlemektedir. ATA malign nodül boyutu 1 cm'nin altındaysa ve ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazı bulgusu yoksa lobektomi (kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt), 1-4 cm arasında ve ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazı bulgusu yoksa lobektomi veya total/totale yakın tiroidektomi (kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt), 4 cm'nin üstündeyse total/totale yakın tiroidektomiye ek olarak santral lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (tiroidektomi için kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt; lenf nodu diseksiyonu için zayıf öneri derecesi, düşük kalitede kanıt) (14). Malign nodülün tiroid bezinin posteromedialinde rekürren larengeal sinirin yakınında lokalize olması; hastaya verilecek danışmanlık, preoperatif değerlendirme ve cerrahi stratejiyi etkileyebilir. Strap kaslara minör invazyon yaygın bir bulgudur ve cerrahi stratejiyi önemli derecede etkilemez. Fakat boyunda visseral ya da vasküler yapılara invazyon (sonografik olarak bulanık veya belirsiz bir derin kenar boşluğu olarak görünebilir), ileri görüntülemeyi gerektirir ve cerrahi yaklaşımı değiştirir. Tiroidde ek tümör odağı varlığı açısından da USG değerlendirmesi önemlidir. Kontralateral odak varlığı, kontralateral metastatik lenf nodu klinik şüphesini arttırabilir. DTK hastalarında metastatik lenf nodu preoperatif veya postoperatif olarak saptanabilir ve USG her iki durum için de ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir (15). Tiroid kanserlerinde lenf nodu metastazı boyunda santral ve lateral kompartmanlarda olur. Preoperatif USG'de hastadaki intakt tiroid dokusu santral lenf nodlarının değerlendirilmesini engeller ve hastalarda genellikle lateral lenf nodları değerlendirilebilir. Lenf nodu metastazının sıralı bir yaklaşım izlediği yönünde bulgular vardır. Sırasıyla level 6, 3, 4 ve 2 etkilenir. Malign odağın superior polde olduğu vakalarda santral lenf nodu tutulmadan lateral lenf nodu tutulumu olabilir. Metastatik lenf nodunu predikte eden birçok USG özelliği belirlenmiştir. Bu özelliklerden biri olan lenf nodunun kistik alanlar içermesi, artmış tümör agresifliği ile ilişkili olabilir ve çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık gibi görünmektedir. En küçük boyutu $\geq 8-10$ mm olan sonografik şüpheli lenf nodlarına eğer hastaya yaklaşımı değiştirecekse maligniteyi doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır. Şüpheli servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde biyopsiye tiroglobulin yıkamanın eklenmesi uygundur. Fakat intakt tiroid bezi olan hastalarda sonucu yorumlamak zor olabilir (16).

9.2.7. Evreleme

DTK olan hastaların tedavisi için son yayımlanan ATA önerilerinde tedavinin belirlenmesinde preoperatif evrelemeye önceki versiyonlara kıyasla daha fazla önem ve yer verilmiştir. USG ile tümör karakteristiklerinin değerlendirilmesi ve lenf nodu haritalanması, preoperatif olarak evreleme ve tedavinin belirlenmesinin merkezinde bulunmaya devam etmektedir. Preoperatif



USG değerlendirmesiyle cTNM belirlenmekte ve bu evreleme vakaların %80,2'sinde patolojik TNM (pTNM) ile uyum göstermektedir (%15,2 yalancı düşük skor, %4,6 yalancı yüksek skor) (17). Başka bir çalışmada cT için doğruluk %92,5, cN için doğruluk %59 bulunmuştur (18). cT2, cN0 ve multifokal vakalarda yalancı düşük skor riski daha fazladır.

BT, MRI İncelemesi: BT ve MR, nodal metastazın değerlendirilmesinde ve özellikle lokal invazyondan şüphelenildiğinde endikedir. BT ve MR ile santral kompartman da dahil boyundaki diğer lenf nodu kompartmanları değerlendirilebilmektedir (19). Santral kompartmanın en üstte yer alan lenf nodu olan Delphian (prelarengeal) lenf nodunun tutulumu, ileri nodal hastalık açısından prediktiftir. Bu hastalarda lateral nod tutulum ihtimali 9 kat artmıştır. 2017'de revize edilen TNM sınıflamasına göre level 6 ve 7 lenf nodlarının tutulumu N1a; level 1, 2, 3, 4 veya 5'teki lenf nodlarının tutulumu ise N1b hastalık olarak değerlendirilmektedir. Malign lenf nodunda kapsül dışına tümör yayılımı (ekstranodal yayılım), hastalardaki kötü sonlanım için bağımsız bir prediktördür. Lokal invaziv karsinom, daha geniş cerrahi kararına (örneğin laringeal invazyon için larinjektomi), diğer cerrahi branşların operasyona dahil edilmesine (mediastinal uzanım için torasik cerrah ya da cilde invazyon için plastik cerrah) veya operasyonun yapılmaması kararının verilmesine neden olabilir. Lokal invazyon ayrıca TNM evrelemesinin T komponenti için önemli bir komponenttir. BT ve MR özafagus, trakea/larenks ve rekürren sinire lokal invazyonu göstermede benzer doğruluk oranına sahiptirler. Vasküler ve prevertebral boşluk invazyonu, T4b hastalığı gösterir ve bu bulgu genellikle hastaların küratif cerrahisini engeller. BT ve MR'ın sekonder rolü, anormal anatomiye (nonrekürren inferior larengeal sinir, aberran sağ subklavyen arter) tespit ederek cerrahinin daha komplike hale gelmesini ve yapıların hasarının önlenmesini sağlamaktır. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/ BT, iyot negatif fakat yüksek serum tiroglobulin düzeyine sahip hastalarda rekürrensi değerlendirmek için önerilen fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Çoğu tiroid kanseri yavaş büyüdüğü için kılavuzlar başlangıç cerrahi öncesi PET/ BT kullanımını önermemektedir. PET'in preoperatif kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur (20). Malignite oranının yüksek olması nedeniyle 18FDG-PET tutulumu olan 1 cm ve üzeri insidental nodüllerde biyopsi önerilmektedir. Aktivite tutulumu fazla olan nodüllerde agresif histolojik varyant ve ekstratiroidal yayılım oranı da daha yüksektir. DTK hastalarında preoperatif PET/BT'de primer lezyonun 18F-FDG tutulumunun hastalıksız sürvi ve total sürvi üzerine belirgin şekilde olumsuz etkili olduğu bulunmuştur.

DTK'ların optimal şekilde nasıl tedavi edileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Çünkü sadece klinik bulgular ile hastalığın prognozunu belirlemek genellikle tam olarak mümkün değildir. Bu nedenle son dönemlerde prognoz belirlemede, risk sınıflamasında ve tedavi kararında genetik belirteçlerin kullanılması gündeme gelmiştir. Moleküler testlerin tiroid patolojilerinde şu alanlarda kullanılması önerilmektedir:

1. İndetermine tiroid nodüllerinin (Bethesda Sınıflaması) tanısında özellikle hangi nodüllerin izlenebileceğini belirlemede,



- DTK'ların risk sınıflamasında: 20 yıldan fazla zamandır takip verilerinin olduğu düşük riskli papiller mikrokarsinom hastalarına ait aktif takip verileri mevcuttur. Fayda-zarar oranlarının belirlenerek artmış morbidite ve aşırı tedaviden kaçınmak için son dönemlerde aktif takip de önerilmektedir. Bu grup hastalarda moleküler belirteçlerin kullanılması öne çıkmaktadır. Aktif takip yapılacak hastalarda rutin moleküler analiz önerilmemektedir (21). Ancak bakıldığı takdirde yüksek moleküler risk profili olan hastaların aktif takip için uygun olmayacağı özellikle belirtilmektedir.
- Cerrahi yapılacak hastalarda da iki açıdan önemlidir: total tiroidektomi ya da hemitiroidektomi kararında yani operasyonun genişliğine karar vermede ve profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu gerektiren durumlarda.



KAYNAKÇA

1. Lubitz, C. C., & Sosa, J. A. (2016). The Changing Landscape of Papillary Thyroid Cancer: Epidemiology, Management, and The Implications for Patients. *Cancer*, 122(24), 3754–3759. <https://doi.org/10.1002/cncr.30201>
2. Tarasova, V. D., & Tuttle, R. M. (2017). Current Management of Low Risk Differentiated Thyroid Cancer and Papillary Microcarcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 29(5), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.12.009>
3. Giovanella, L., Garo, M. L., Albano, D., Görges, R., & Ceriani, L. (2022). The Role Of Thyroglobulin Doubling Time in Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Endocrine connections*, 11(4), e210648. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0648>
4. Lam A. K. (2022). Concepts of Pathological Staging and Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2534, 109–119. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_8
5. Ammar, S. A., Alobuia, W. M., & Kebebew, E. (2020). An Update On Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Endocrine*, 68(3), 502–507. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02250-3>
6. Kamani, T., Charkhchi, P., Zahedi, A., & Akbari, M. R. (2022). Genetic Susceptibility to Hereditary Non-Medullary Thyroid Cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13053-022-00215-3>
7. Saenko, V., & Mitsutake, N. (2024). Radiation-Related Thyroid Cancer. *Endocrine reviews*, 45(1), 1–29. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad022>
8. Fagin, J. A., Krishnamoorthy, G. P., & Landa, I. (2023). Pathogenesis of Cancers Derived from Thyroid Follicular Cells. *Nature Reviews. Cancer*, 23(9), 631–650. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00598-y>
9. Lu, G., & Chen, L. (2022). Cervical Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer: Preoperative Staging with Ultrasound and/or Computed Tomography. *Medicine*, 101(9), e28909. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028909>
10. Su, H. K., Wenig, B. M., Haser, G. C., Rowe, M. E., Asa, S. L., Baloch, Z., Du, E., Faquin, W. C., Fellegara, G., Giordano, T., Ghossein, R., LiVolsi, V. A., Lloyd, R., Mete, O., Ozbek, U., Rosai, J., Suster, S., Thompson, L. D., Turk, A. T., & Urken, M. L. (2016). Inter-Observer Variation in the Pathologic Identification of Minimal Extrathyroidal Extension in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(4), 512–517. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0508>
11. Chen, J., Zhong, Q., Hou, L., Ma, H., Shi, Q., Feng, L., He, S., Lin, Y., Lian, M., Shen, X., Wang, R., & Fang, J. (2022). Preoperative Voice Analysis and Survival Outcomes in Papillary Thyroid Cancer with Recurrent Laryngeal Nerve Invasion. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1041538. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041538>
12. de Giorgi V, Alfaioli B, Massi D, Wnekowicz E, Sestini S, Papi F, Grazzini M, Lotti T. (2009). Solitary Cutaneous Metastasis as The First Sign of Relapse of Thyroid Carcinoma: A Clinical, Dermoscopic-Pathologic Case Study. *Dermatol Surg*. Mar;35(3):523-6. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01088.x. PMID: 19250298.
13. Osorio, M., Moubayed, S. P., Su, H., & Urken, M. L. (2017). Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. *Head & neck*, 39(4), 812–818. <https://doi.org/10.1002/hed.24655>
14. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>



15. Grasso, M., Puzziello, A., & De Palma, M. (2019). Preoperative ultrasound evaluation of laterocervical lymph nodes: timing and experience modify the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. *Updates in surgery*, 71(4), 711–715. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-00618-9>
16. Wang, J., Jiang, X., Xiao, G., Zhou, W., & Hu, Y. (2020). Excellent Diagnostic Performance of FNA-Tg in Detecting Lymph Nodes Metastases from Papillary Thyroid Cancer. *Future Oncology (London, England)*, 16(33), 2735–2746. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0213>
17. Chung, S. R., Baek, J. H., Choi, Y. J., Sung, T. Y., Song, D. E., Kim, T. Y., & Lee, J. H. (2022). Risk Factors for Metastasis in Indeterminate Lymph Nodes in Preoperative Patients with Thyroid Cancer. *European Radiology*, 32(6), 3863–3868. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08478-5>
18. Hirsch, M., Matus, J., Orellana, C., & Krauss, K. (2023). Preoperative Ultrasound Study of Differentiated Thyroid Cancer: Relevant Aspects for Its Optimal Performance. *Pictorial Essay. Medical ultrasonography*, 25(1), 93–97. <https://doi.org/10.11152/mu-3858>
19. van den Brekel M. W. (2000). Lymph node metastases: CT and MRI. *European journal of radiology*, 33(3), 230–238. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(99\)00145-x](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(99)00145-x)
20. Kim, K., Shim, S. R., Lee, S. W., & Kim, S. J. (2021). Diagnostic Values of F-18 FDG PET or PET/CT, CT, and US for Preoperative Lymph Node Staging in Thyroid Cancer: A Network Meta-Analysis. *The British Journal of Radiology*, 94(1120), 20201076. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201076>
21. Abdullah, M. I., Junit, S. M., Ng, K. L., Jayapalan, J. J., Karikalan, B., & Hashim, O. H. (2019). Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *International Journal of Medical Sciences*, 16(3), 450–460. <https://doi.org/10.7150/ijms.29935>



10. TEDAVİ

10.1. Tiroid Kanserinde Cerrahi Tedavi

10.1.1. Giriş

Tiroid kanserine yönelik cerrahi girişimler bazen ciddi morbidite ve mortalite ile seyredebilen girişimlerdir. Hastaların ameliyat öncesinde uygun tanı metotları ile etkin değerlendirilmesinin yapılması önem taşımaktadır. Bu nedenle her hasta bireysel olarak tetkik edilmeli ve tedavi seçeneklerine göre karar verilmelidir. Başlangıçta anestezi değerlendirme postoperatif dönem için önemlidir. Cerrahi girişim yapacak hekimin ve anesteziistin cerrahi girişim seçenekleri ve oluşabilecek komplikasyonlar konusunda hastayı bilgilendirmesi gereklidir. Ayrıca mutlaka hastadan ameliyat için imzalı aydınlatılmış onam formu alınmalıdır. Kord vokallerin gereken hastalarda ameliyat öncesinde değerlendirilmesinin, sonrasında oluşabilecek komplikasyonların yönetiminde önem taşıdığı unutulmamalıdır.

10.1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar palpasyon ile tespit edilen tiroid nodüllerinin erkeklerde %1, kadınlarda ise %5 civarında olduğunu belirtmektedir. Ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda tespit edilen nodül oranı %19-68 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık tiroid kanseri insidansı 1975'te 100.000'de 4,9'dan 2009'da 100.000'de 14,3'e neredeyse üç katına çıkmıştır. Tiroid kanserindeki bu artış, 1 cm'den küçük papiller tiroid kanseri (PTK) insidansındaki artışa bağlanmıştır. Ancak, son kanıtlar daha büyük ve daha agresif PTK insidansının arttığını, bunun sonucu olarak mortalitede yıllık %1'lik bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'de tiroid kanseri insidansı 2002-2016 yılları arasında erkeklerde 100.000'de 0,5'ten 6,2'ye, kadınlarda ise 3,5'ten 22,9'a yükselmiştir. İnsidanstaki bu artış, radyasyon ve açıklanamayan çevresel faktörlere maruz kalmanın yanı sıra görüntüleme yöntemlerinin kullanımındaki artış, ince iğne aspirasyon biyopsisinin daha sık yapılıyor olması ve cerrahi rezeksiyon materyalinin daha detaylı incelenmesi gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır (1, 2, 3).

10.1.3. Tiroid Kanserlerinin Ana Histolojik Tipleri

Foliküler hücrelerden türeyen kanserler, iyi diferansiye tiroid karsinomlarıdır. İyi diferansiye tiroid kanserleri Papiller (PTK), Foliküler (FTK) ve Hürthle hücreli (HHTK) tiroid kanserleridir. Kötü diferansiye tiroid kanserleri Medüller (MTK) ve Anaplastik (ATK) tiroid kanserleridir. İyi diferansiye tiroid kanserleri tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur. Tiroid kanserlerinin %1,6'sı Medüller karsinom, %0,8'i Anaplastik karsinomdur. Diferansiye tiroid kanserlerinin %88'ini PTK, %4,5'i FTK ve %1,8'ini HHTK oluşturur. PTK'nin %75-80'ini klasik varyant oluşturur. Agresif PTK varyantları Uzun hücreli (tall cell), Kolumnar hücreli, Hobnail ve Diffüz sklerozan türleri içerirken, klinik olarak daha az agresif varyantların çoğu foliküler varyant (FVPTK) ve Warthinlike tümörleri içerir (4).



10.1.4. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

Tiroid folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserlerinin öncelikli tedavisi cerrahidir. Ameliyat öncesi ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) malign sitolojik bulgusu olan tüm hastaların santral ve lateral boyun lenf bezlerinin preoperatif USG ile değerlendirmesi gereklidir. USG'de lenf nodu boyutu, lokalizasyonu, tümör sınırları ve ekstratiroidal uzanım veya yakın yapılara invazyon olup olmadığı bildirilmelidir. Preoperatif USG ile değerlendirmede hastaların yüzde 29 ila 45'inde lenf nodları pozitif olarak tanımlanmıştır. Metastatik lenf nodları USG'de yağlı hilus kaybı olan, kistik, punktat mikrokalsifikasyon ve/veya periferik hipervaskülerite içeren şekillerde görülür. USG ile metastatik lenf bezlerinin tamamının, tiroid bezinin süper pozisyonu nedeniyle, saptanamayabileceği unutulmamalıdır. Gerek görüldüğünde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.

İlk operasyonda ne kadar tiroid dokusunun çıkarılması gerektiği yeterli randomize klinik çalışma olmaması nedeniyle tartışmalıdır. Genel olarak, aynı evredeki, PTK ve FK'nın prognozları benzerdir. Subtotal tiroidektomi geçmişte yaygın bir ameliyat uygulamasıydı. Ancak, nüks oranının yüksek olması nedeniyle, şüpheli lezyonun olduğu tiroid lobuna total lobektomi (TL) veya iki taraflı total tiroidektomi (BTT) yapılması birçok araştırmacı tarafından önerildi. Totale yakın (TYT) ve total tiroidektomi (TT) yapılan hastalarda nüks oranı subtotal tiroidektomi (STT) yapılan hastalardan daha düşüktür. Bunun aksine subtotal tiroidektomi yapılan hastalarda geçici hipoparatiroidizm daha düşüktür. Kalıcı hipoparatiroidizm ve rekkürren laringeal sinir (RLS) paralizisi açısından ameliyat yöntemleri arasında fark yoktur.

Anatomik olarak bir lobla sınırlı olan ötiroid nodüler guatr hastalarında lobektomi makul bir yaklaşımdır. Bu hastalarda cerrahi sonrası T4 replasmanı gerektirmeyen ötiroid durumun korunması olasılığı %73-78 oranındadır. Lobektomi yapılan hastalarda karşı lobda cerrahi müdahale gerektiren hastalık gelişme riski %2 civarındadır. Cerrahi endikasyonu bulunan bilateral nodüler guatr hastalarında bilateral total tiroidektomi önerilir. Tek taraflı nodüler guatr (T1a-T1b-T2, N0) hastalarında (karşı taraf tiroid bezi normal ise) lobektomi ve istmusektomi önerilmektedir. Günümüzde, cerrahların tedavi yaklaşımı bireyseldir. Total tiroidektomi de RLS hasarının %2,5 ve kalıcı hipoparatiroidizm riskinin %8,1 olduğu unutulmamalıdır.

Ayrıca, düşük riskli tümörler için lobektomi yapılmasının genel sağkalım süresini azaltmadığı bilinmelidir. Buna karşın, yapılan çalışmalarda BTT uygulanan papiller mikrokarsinomlu hastalarda postoperatif Radyoaktif İyot(RAI) uygulamasının gereksiz olduğu ortaya konulmuştur.

American Thyroid Association (ATA) kılavuzları diferansiye tiroid kanserleri için 3 aşamalı bir sınıflandırma sistemi önermektedir (Tablo 15):

Düşük Risk Grubu: Ekstratiroidal uzanım (ETU), vasküler invazyon ya da metastaz kanıtları olmayan intratiroidal tümörler.



Orta Risk Grubu: Mikroskopik ETU, servikal lenf nodu metastazı, RAI'ye rağmen boyunda ekstratiroidal hastalık, vasküler invazyon ve agresif tümör histolojisi faktörlerinden bir veya daha fazlasının olması.

Yüksek risk grubu: Yaygın ETU, inkomplet tümör rezeksiyonu, uzak metastatik hastalık, 3 cm ve üzeri boyutta patolojik lenf nodu metastaz varlığı.

ATA kılavuzlarında, 1 cm veya daha küçük tümör çapı olan, klinik metastaz veya lokal invazyon kanıtı olmayan ve sitolojik ya da moleküler olarak agresif histolojisi olmayan tümörler "**çok düşük rekürrens riskli**" olarak tanımlanmıştır.

10.1.4.1. Düşük Riskli (<1 cm) Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

Bu grupta yapılmış olan çalışmalarda tedavi seçenekleri lobektomiden, total tiroidektomi ve ilave postoperatif RAI'ye kadar geniş bir yelpazededir (5, 6).

Sonuç olarak 1 cm'in altında tümör, tek taraflı yerleşim, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu tutulumu olmayan DTK'li hastalarda seçilecek cerrahi yöntem lobektomi olarak önerilmektedir.

Bu gruba ilave olarak karşı lobda da kanser odağı, baş-boyun radyasyon öyküsü mevcut ve/veya ailesinde tiroid kanseri olan ve takibi zor olacak hastalarda total tiroidektomi halen uygun bir seçenektir (6, 7).

10.1.4.2. Düşük Riskli (1-4 cm) Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi

Amerika NCCN kılavuzları, intratiroidal düşük riskli diferansiye tiroid kanserli (1-4 cm) hastalarda, tiroide lobektomi yapılmasını önermektedir. ATA kılavuzları önceden 1 cm üzeri tüm diferansiye tiroid kanserli hastalara total tiroidektomiye önermekteydi. 2015 ATA kılavuzunda hasta tercihi, ileri yaş (≥ 55), karşı lobda ultrasonografik anormallikler olması, aile hikayesi olması, baş ve boyun radyoterapi hikayesi olması, tedavi ekibinin radyoaktif iyot tedavisinin tedavi ve takipte yararlı olacağı kanaatinde olması gibi durumların dışında düşük riskli hastalarda geleneksel kabul gören total tiroidektominin yanı sıra lobektomi ile beraber istmektominin başlangıç tedavisi olabileceğini belirtmektedir (7).

Kapsül invazyonu olmayan foliküler PTK varyantları artık papiller benzeri nükleer özelliklere sahip (non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi) NIFTP'ler olarak anılmaktadır. Bu PTK varyantının tanımından 'karsinom' teriminin çıkarılması, mükemmel prognozu nedeniyle. NIFTP'ler doğru tanımlanmalı, radikal cerrahi girişimlerinin gereksiz kullanımı ve tamamlayıcı tiroidektomi sonrası gereksiz radyoaktif iyot (RAI) uygulaması azaltılmalıdır.

Hürthle hücreli karsinomlar artık genellikle çok daha az agresif olan ve lenf nodu metastazları ile ortaya çıkma olasılığı daha düşük olan 'foliküler tümörler' olarak sınıflandırılmamaktadır. Yaygın vasküler ve/veya kapsüler invazyonla ilişkili Hurthle hücreli karsinomlar, diğer yüksek riskli karsinomlar gibi yönetilmelidir.



10.1.4.3. Diferansiye Tiroid Kanseri: 4 cm'den Büyük Cerrahi Tedavi

ATA kılavuzları 4 cm üzeri diferansiye tiroid kanserlerine BTT'yi önermeye devam etmektedir. Bunun altında yatan nedenlerin başında postoperatif RAI ablasyon tedavisi uygulayabilme seçeneğidir. RAI uygulanan hastalarda (T1-T3, N0-N1, MO) ölüm riskinde %29 azalma saptanmakla birlikte sonuç olarak RAI alan ve almayan her iki hasta grubunda sağkalım oranları çok yüksektir (6, 7).

En son NCCN kılavuzu ve ATA kılavuzu Papiller ve Foliküler tiroid kanserli hastalarda; uzak organ metastaz varlığı, ekstratiroidal yayılım, tümör çapının 4 cm'den daha büyük olması, servikal lenf nodu metastaz varlığı, kötü diferansiye histolojiye sahip olma özelliklerin herhangi birinin olduğunda total tiroidektomi önermiştir. Ayrıca her iki tiroid lobunda nodül varlığı veya radyoterapi hikayesi olan hastalarada total tiroidektomi önerilmektedir.

10.1.4.4. Yüksek Riskli Diferansiye Tiroid Karsinomunda Cerrahi Tedavi

ATA ve NCCN en son kılavuzlarında tümör çapının 4 cm'den büyük, servikal lenf nodu varlığı, uzak metastaz ve bilinen ekstratiroidal yayılım varlığı, kötü diferansiye histolojik alt tiplerin olduğu Papiller ve Foliküler tiroid kanserlerinde total tiroidektomi önerilmektedir (7, 8).

10.1.4.5. Tamamlayıcı Tiroidektomi

Düşük riskli diferansiye tiroid karsinomlu hastalardan lobektomi ve istmusektomi ameliyatı yapılanlardan cerrahi sonrası 4 cm'den büyük tümör, pozitif rezeksiyon sınırı, ekstratiroidal yayılım varlığı, makroskopik multifokal hastalık (8-9 mm üzeri 5'ten fazla), vasküler invazyon, kötü diferansiye tümör, lenf nodu tutulumu özelliklerinden herhangi birinin varlığında total tiroidektomiye tamamlama önerilmektedir (7, 8).

İlk ameliyattan önce doğru tanı konulamayan hastalara tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir. Lenf nodları klinik olarak tutulmuşsa, terapötik santral boyun lenf nodu diseksiyonu da bu ameliyata dahil edilmelidir. Tamamlayıcı tiroidektomi yerine RAI ablasyon tedavisi rutin olarak önerilmez; ancak seçilmiş vakalarda rezidü tiroid dokusu ablasyonu için kullanılabilir (8).

Foliküler neoplazm, FLUS (önemi belirsiz foliküler lezyon) veya Hurthle Hücreli neoplazm nedeniyle lobektomi+istmektomi yapılmış ve patolojisi minimal invazif kanser sonucu çıkmış olgularda da tamamlayıcı tiroidektomi uygulanabilir. Aynı cerrahi girişim yapılmış ve sonuç patolojisi NIFTP (Enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid kanseri) olan hastalarda aktif takibin yeterli olabileceği tavsiye edilmektedir (8).

Sonuç patolojisinde multifokalite olan olgularda (8-9 mm ve üzeri büyüklükte tümör alanı olması veya 5'ten fazla odakta multifokalite varsa tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir. Avrupa Endokrin Cerrahları Birliği (ESES) kılavuzu multifokalite olan tüm olgularda lokal nüks riski açısından tamamlayıcı tiroidektomiye tavsiye etmektedir (6, 9).



10.1.4.6. Profilaktik Santral Boyun Diseksiyonu

PTK'lı hastalarda bölgesel lenf nodu metastazları %50'ye varan oranda görülebilmektedir. Bu durum artan nüks oranları ve uzun dönem sürvi ile ilişkilidir. Bu nedenle terapötik ve profilaktik lenfadenektomi tartışmaları günümüzde de devam etmektedir (10).

Düşük riskli tümörler (T1b–T2, N0) için profilaktik santral boyun diseksiyonu kullanımı merkezden merkeze değişmektedir. Düşük riskli tümörler için profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılmasını destekleyen çalışmalar, santral lenf nodu tümör rekürrensinde (%5–%10) orta derecede azalma olduğunu, ancak genel sağkalım oranında iyileşme olmadığını göstermiştir. Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND), ameliyat öncesi USG'de görülmeyen mikrometastazların tanımlanmasını sağlar. Daha eksiksiz bir evreleme yapılmasına izin verir. Bununla birlikte, geçici hipoparatiroidizm riskinde artışa neden olur. Profilaktik SLND'nin potansiyel faydalarını gösterecek çalışmalar devam etmektedir. Minimal İnvaziv Foliküler Tiroid Kanseri (MIFTK) ve HHTK hastalarında intraoperatif santral lenf nodlarından frozen gönderilmeli ve metastaz varlığında bu hastalara BTT+SLND yapılmalıdır.

Profilaktik santral boyun diseksiyonu olmadan tiroidektomi, küçük (T1 veya T2), noninvaziv, klinik olarak lenf nodu negatif PTC (cN0) ve çoğu foliküler kanser için uygundur. Klinik olarak etkilenmemiş santral boyun lenf nodları (cN0) olan papiller tiroid karsinomlu, ilerlemiş primer tümörleri (T3 veya T4) veya klinik olarak tutulmuş santral boyun nodları (cN1b) olan hastalarda profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu (ipsilateral veya bilateral) düşünülmelidir. Biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopatisi olan hastalarda terapötik lateral boyun kompartman lenf nodları diseksiyonu yapılmalıdır. Lateral boyun lenf nodlarından seviye I ve VII'de nadiren metastaz saptanmaktadır. Bu bölgelerdeki lenf nodu metastazlarının ameliyat öncesi USG ile değerlendirilmesi, şüpheli lenf nodlarından TİİAB yapılması veya Tg yıkama ölçümü yapılması (Tg washout) ameliyatta bu bölge lenf nodlarının rezeksiyonuna izin verir. Lokal rekürrens riskini ve muhtemelen mortaliteyi azaltabilir (11).

10.1.4.7. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Nüks

Diferansiye tiroid kanserlerinde tedaviden sonra %30 oranında rekürrens gelişebilir. Rekürrenslerin üçte ikisi ilk on yılda gelişir. En sık santral lenf nodlarında (%74), takiben geride kalan tiroide %20, trakea ve kaslarda %6 oranında gözlenmiştir. Uzak organ metastazı hastaların %21'inde görülür ve en sık olarak da akciğerlere metastaz yapar. Rekürrensten şüphelenilen hastalarda TİİAB yapılmalı, nüks varlığını göstermesi açısından serum tiroglobulin ölçümü yapılmalıdır. Rezektabl tümörü olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Daha önce lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarda uygun lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lenfatik diseksiyon yapılan hastalarda lenf nodu metastazı varlığında ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri eşliğinde işaretleme yapılması önerilir. Bazı hastalarda modifiye radikal boyun diseksiyonu gerekebileceği unutulmamalıdır. Rezeksiyon mümkün olmayan hastalarda RAI tedavisi veya External Beam



Radition Therapy (EBRT), İntensity-Modulated Radition Therapy (IMRT) tedavileri önerilmektedir. Bazı hastalarda USG eşliğinde Aethoxysklerol (yüksek molekül ağırlıklı etanol) enjeksiyonu veya Radyo Frekans Ablasyon (RFA) uygulaması yapılabilir (12).

10.1.4.8. Histolojik Kötü Alt Tipler

PTK'nın *tall cell*, *columnar cell* ve *hobnail* varyantları daha agresif seyirlidir. Klasik PTK'ya göre daha ileri yaşta ve daha ileri evrede ortaya çıkar. Bu varyantlarda lenf nodu metastaz oranı ve nüks oranı daha yüksektir. Hastalığa özgü sağ kalım oranı daha düşüktür. Ayrıca, hobnail varyant sık uzak metastaz (tipik olarak akciğere) yapar. Solid ve diffüz sklerozan varyantlar da klasik PTK'ya göre daha çok metastaz yapar ve hastalıksız sağ kalım oranı daha düşüktür. Papiller karsinomun enkapsüle foliküler varyantı, kapsüler veya vasküler invazyon yokluğunda düşük nüks riski ile ilişkilidir. Foliküler varyant PTK'nin yaklaşık üçte ikisi bu alt tipe aittir. Bu hastalarda ipsilateral lobektomi yapılması yeterlidir.

Primer tümörün kendisi veya lokal ve bölgesel metastazları strap kaslarını, trakeayı, rekürren laringeal siniri, larinksi, özefagusu, duktus torasikusu veya karotis kılıfını invaze edebilir. Bu hastalarda ameliyat öncesi laringoskopi yapılmalıdır. Trakea ve larinks invazyonu olduğunda tümörün makroskopik rezeksiyonu asıl cerrahi amaç olmalıdır (13).

10.1.5. Medüller Tiroid Karsinomu

10.1.5.1. Giriş

Medüller tiroid karsinomu C hücrelerinden köken alır ve bir nöroendokrin tümördür. Tüm tiroid malignitelerinin %10'unu oluşturur. Herediter ve sporadik olmak üzere 2 formu vardır. Herediter formu multipl endokrin neoplazinin bir parçasıdır. Ailesel MTK çoklu endokrin neoplazi sendromları MEN2A ve MEN2B ile ilişkili olabilir. MTK'ni tanımlamak için kullanılan en önemli immünohistokimyasal belirteçler kalsitonin ve CEA'dir. Kromogranin A ve Sinaptofizin gibi daha genel nöroendokrin belirteçler de tanı için yardımcı olabilir. RET ve RAS proto-onkogen mutasyonları, MTK'lerinin yaklaşık %90'ında tespit edilir. Feokromositoma ve hiperparatiroidizm için preoperatif tarama, MTK'li tüm hastalar için şiddetle tavsiye edilir. Bölgesel metastazları belirlemek için ameliyat öncesi tüm hastalara boyun USG yapılmalıdır (4).

10.1.5.2. Cerrahi Tedavi

Preoperatif kalsitonin seviyesi <20pg/ml ise hastalara BTT yapılmalıdır. Kalsitonin seviyesi 20-50 pg/ml ise BTT'ye ilaveten bilateral santral boyun lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılmalıdır. Kalsitonin seviyesi 50-200pg/ml ise BTT'ye ilaveten bilateral SLND ve ipsilateral lateral boyun lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmalıdır. Kalsitonin seviyesi 200-500pg/ml ise BTT'ye ilaveten bilateral SLND ve bilateral LND yapılmalıdır. USG'de lenf nodu negatif hastalara kalsitonin



seviyelerine göre elektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır. USG'de lenf nodu pozitif hastalardan serum kalsitonin seviyesi >200 pg/ml ise BTT'ye ilaveten bilateral SLND ayrıca ipsilateral terapötik boyun diseksiyonu ve kontralateral LND yapılmalıdır. MTK lobektomiden sonra keşfedilirse, postoperatif serum kalsitonin saptanamıyorsa, boyun US normal değilse ve germline RET mutasyonu bulunmadıysa tamamlayıcı tiroidektomi düşünülmelidir. Uzak metastazlı hastalarda, boyun dışındaki tümör yükü boyundaki tümör yükü ile karşılaştırılarak ameliyat kararı verilir (14).

10.1.6. Anaplastik Karsinom

10.1.6.1 Giriş

Anaplastik tiroid karsinomları tüm tiroid tümörlerinin %1'ini oluşturur. Tiroid kanserlerinin en saldırgan tipi olup endemik guatr bölgelerinde daha sıklıkla görülmektedir. Genç yaşlarda görülen vakalar olmakla birlikte 50 yaş üstünde ve kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir. ATK'lerin çoğu diferansiye tiroid kanserlerinin transformasyonu sonucu gelişir (15).

ATK'u kapsülsüz bir patolojik yapıya sahiptir. Tiroid kapsülünü aşarak çevre yapılara invazyon gösteren sert, fikse ve hızlı büyüyen bir tümördür. İnvazyon nedeniyle ses kısıklığı, dispne, disfaji ve servikal hassasiyet sıklıkla görülür. Anamnezde son aylarda hızla büyüme öyküsü vardır ve tanı anında servikal lenf nodlarının çoğunluğu tutulmuştur. Aynı anda uzak metastazda saptanabilir.

Hastalığın etyolojisinde radyasyonun etkisi tartışmalıdır. Diferansiye tiroid kanserlerinin uzun süreli varlığında, özellikle foliküler karsinomların diferansiyasyonu sonucu gelişebilmektedir. Moleküler özelliğin p53 geni mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

10.1.6.2. Tanı

Tanı, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konabilir. Çok nükleuslu dev hücreler tanıda değerlidir. Bazen papiller veya foliküler kanser odakları bulunabilir. Damar invazyonu büyük oranda mevcuttur. Ayırıcı tanıda lenfomanın ekarte edilmesi gereklidir.

Bu aşamada invazyonun genişliği, uzak metastazlar ve cerrahi girişim endikasyonu için USG, MRI, CT ve PET-CT yararlı olabilmektedir. Ameliyat öncesi vokal kordlar değerlendirilmelidir.

10.1.6.3. Evreleme

Anaplastik kanserler tanı anında Evre 4 olarak sınıflandırılır.

- Evre 4A (T4a: Tiroid bezinde sınırlı tümör ve M0)
- Evre 4B (T4b: Uzak metastazın olmadığı tiroid dışı yayılım ve M0)
- Evre 4C (Herhangi bir T ve M1 uzak metastazın varlığı)



10.1.6.4. Tedavi

Klinik pratikte birçok hastada ATK tanısı ameliyattan sonra konulduğu için ameliyat endikasyonu kişisel tecrübeye göre konulmaktadır. Cerrahi tedavi genellikle yüz güldürücü değildir.

Trakea, özofagus ve damar yapılarına invazyon göstermeyen intra ve extratiroidal ATK'de cerrahi girişimin düşünülebileceği önerilmektedir. Evre IVA ve IVB hastalığında ve gros tümör rezeksiyonu (en az R1) sağlanabildiğinde ATK hastalarında cerrahi önerilir.

R0 cerrahi veya radikal eksizyon imkânı sınırlıdır.

Evre 4A'da total tiroidektomi ve terapötik bilateral boyun lenf nodu diseksiyonu en iyi tedavi seçeneğidir.

Evre 4B'de çoğunlukla radikal cerrahi girişim mümkün olmayıp, palyatif genel hayat kalitesini artıracak işlemler uygulanabilmektedir.

Evre 4C'de mümkün olduğu ölçüde en blok rezeksiyon ile tüm kanser odakları çıkarılmalıdır. Rezeksiyonun yapılamadığı olgularda debulking işlemi hayat kalitesi açısından yarar sağlayabilir. Trakea invazyonu, dıştan bası varlığı ve kord vokal paralizi durumunda trakeostomi düşünülmelidir. Bazı olgularda taburcu edilmeden önce debulking işleminin tekrarı gerekmekte ve çoğunlukla hastaların kaybedildiği belirtilmektedir.

Lokale olmayan seçilmiş ATK vakalarından total larenjektomi, özofajektomi ve/veya büyük damarların rezeksiyonu ile kapsamlı rezeksiyon yapılabilir. Ancak, postoperatif mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Hastalara yapılan palyatif (R2) rezeksiyon 'debulking' prognozu etkilemez.

Cerrahi rezeksiyona rağmen hastaların %75'i 1 yıl içinde kaybedilir. Cerrahi tedavi yapılabilen hastalarda adjuvan KT+RT kısmen sağkalım süresini uzatabilir.

RAI, tedavide etkili değildir.

10.1.7. Tiroid Lenfoması

10.1.7.1. Giriş

Tiroid bezi lenfomalarının %98'i non-Hodgkin lenfoma (NHL)'dır. Primer tiroid lenfomalarının (PTL) tamamına yakını B hücre kökenlidir. Diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) %60-80, ektranodal marjinal zon lenfoma yaklaşık %30 sıklıktadır. Foliküler NHL, lenfoblastik lenfoma, Hodgkin lenfomalar ve T hücreli NHL'lar da tiroid bezinde gelişebilmektedir. Daha iyi seyir gösteren Malt tipi lenfomalar nadir görülmektedir (16).

Ekstra nodal lenfomaların %2,5-7'si tiroid bezinden kaynaklanır. Tüm tiroid bezi kanserleri içinde lenfoma sıklığı da %1-5 arasındadır. Klinikte hızlı büyüyen ağrısız tiroid kitlesi olarak



saptanmaktadır. Tipik olarak altıncı ve yedinci dekadlarda ve kadınlarda (kadın/erkek=2-8/1) daha sıktır. Bilinen tek risk faktörü, kronik otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroiditi olan hastalarda PTL riski, olmayanlara göre 60-80 kat artmıştır ancak tüm Hashimoto tiroiditlerinin sadece %0.5'inde PTL gelişmektedir. Radyasyona maruz kalma ile lenfoma gelişimi arasında direkt ilişki kurulamamıştır. Yüksek oranda kür olabilen bir tümör olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir (16).

10.1.7.2. Tanı

USG'de iyi sınırlı hipoekoik kitle olarak görülmektedir. Patolojik tanıda TİİAB yararlıdır. Düşük gradeli lenfomaların tanısı daha güçtür. Bu durumda kor biyopsi gerekebilir. Tiroid fonksiyon testleri bu tip hastalarda hipotiroidizm sık görüldüğü için bakılmalıdır. Hastalığın yaygınlığını belirlemek için kemik iliği biyopsisi başta olmak üzere boyun, göğüs, karın ve pelvik bölgenin incelenmesi gereklidir (16, 17).

10.1.7.3. Evre

Ann Arbor sınıflaması, prognoz tayininde Uluslararası Prognostik İndeksi (IPI indeksi) olarak kullanılmaktadır (Tablo 14). Prognoz hastalığın sınırlı olması veya yaygın tutuluma bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Beş yıllık sürvi %50'dir (16, 18).

Tablo 14. Ann Arbor Sınıflaması

Evre 1E	Tiroid beziyle sınırlı
Evre 2E	Tiroid bezine ek olarak lokal bölgesel lenf nodu tutulumu
Evre 3E	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
Evre 4E	Yaygın Hastalık A: Semptom yokluğu B: Son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10 kaybı, infeksiyon olmaksızın 38 derecenin üzerinde ateş,tekrarlayan gece terlemeleri

10.1.7.4.Tedavi

Tümör tipine ve hastalığın yaygınlığına göre seçilmelidir. Genellikle ilk seçenek kemoterapi ve lokorejyonel radyoterapi kombinasyonudur. Ciddi hava yolu darlığı kemoterapiye çok hızlı yanıt verir. Steroid tedavisine histopatolojik yanıtında erken olması nedeniyle biyopsi mutlaka kemoterapi öncesinde alınmalıdır. Cerrahi majör debulking gereken olgularda uygulanabilir. İlk tedavi seçeneği olmamasına rağmen geniş serilerde cerrahi sıklığının %50'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum PTL tanısının postoperatif konulması, geleneksel cerrahi tedavi eğilimi, ileri evrelerde uygulanan debulking cerrahiler ve uygunsuz tedavi seçimi gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir. İleri evre, 80 yaş üzeri ve DBBHL kötü prognostik belirteçlerdir (16).



10.1.8. Metastatik Tiroid Kanserleri

10.1.8.1. Giriş

Tüm tiroid bezi maligniteleri içinde sekonder tümörler %2-3 oranında görülmektedir. Tiroid bezine metastazlar, klinikte yaygın metastatik tümörlerin %0.3-0.5'inde bildirilse de, otopsi serilerinde sıklığı %24'e kadar yükselmektedir. Sekonder tiroid tümörleri en sık altıncı ve yedinci dekalarda görülür. Cinsiyete göre görülme sıklığı konusunda veriler çelişkilidir. Akciğer, böbrek, meme, baş-boyun kanserleri, gastrointestinal sistem tümörleri, malign melanom başta olmak üzere birçok organın malign tümörü tiroid bezine metastaz yapabilir. Sırasıyla en sık renal hücreli, akciğer ve kolorektal karsinom metastazları görülmektedir. Bazı serilerde akciğer kanseri metastazları, renal hücreli karsinomdan daha sık bildirilmiştir. Tiroid bezine metastazların %60-80'inde bilinen primer malignite tanısı vardır. Olguların %20-40'ında ise primer odak tiroid metastazından sonra saptanır. Tiroid bezine metastazlar hematojen yolla veya komşu organlardan direkt/lenfatik yayılımla gelişebilir. Zengin arteriyel kanlanan bir organ olmasına rağmen metastazların rölatif olarak nadir görülmesi; hızlı arteriyel akımın malign hücre adezyonunu engellemesi ve yüksek doku oksijenizasyonunun ve iyot içeriğinin malign hücrelerin büyümesini inhibe etmesi ile açıklanmıştır. Tiroid bezine metastazların çoğu metakrondur. Malignite tanısından uzun yıllar sonra bile tiroide metastaz riski devam etmektedir. Tiroid bezine metastaza kadar geçen süre, primer tümörün biyolojik davranışı ile ilişkilidir ve en kısa interval akciğer tümörlerinde görülür. Literatürde bildirilmiş en uzun tiroide metastaz intervali 21 yıldır ve nöroendokrin tümör kökenlidir (19, 20).

Çok nadir olarak başka organların tümörleri, primer tiroid tümörüne metastaz yapabilir ve bu durum "tümörden tümöre metastaz" olarak adlandırılır. Akciğer, meme, renal hücreli ve kolorektal karsinomlar ile tiroid karsinomları arasında "tümörden tümöre" metastazlar bildirilmiştir (21).

10.1.8.2. Tedavi

Tiroid bezine metastazın standard tedavi yöntemi yoktur. Primer tümörün evresine göre tedavi planlanması daha uygundur. Prognoz primer tümörün evresine ve yaygınlığına bağlıdır. Prognozu kötü ve sağkalım süresi kısa tümörlerin metastazlarında, agresif cerrahi yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Sağkalım süresi uzun tümörlerde ve izole metastazlarda cerrahi en uygun seçenektir (20).



Tablo 15. ATA 2009 Risk Sınıflandırma Sistemi

Risk Seviyesi	Histoloji	Tanım	Risk Yüzdesi
Düşük Risk ≤%5	NIFTP	İnvaziv olmayan kapsüllü foliküler varyant PTC	<%1
	PTC	Patoloji raporunda: • Rezeksiyondan sonra makroskopik olarak tümör dokusu kalıntısı olmaması, • Lokorejyonel invazyon veya lokal metastaz olmaması, • Klinik olarak N0 veya patolojik N1 hastalık (her biri <0,2 cm olan <5 mikrometastaz) varlığı, • Uzak metastazın olmaması, • Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında RAI tutulumu gösteren metastatik odakların olmaması, • Vasküler invazyonun olmaması, • Histolojik olarak agresif tipte olmaması, • BRAF V600E mutasyonu gösteren tümör çapı <1 cm olan PTC'ler	%1-6
	FTC	Vasküler invazyon olmayan intratiroidal, iyi diferansiye FTC veya kapsül invazyonu olan ve minimal (<4 odak)	
Orta (%6-20)	PTC	Peritiroidal yumuşak dokuların mikroskopik invazyonu	%3-8
		BRAF V600E mutasyonu gösteren <4 cm ölçülerinde intratiroidal tümör	%10
		Histolojik olarak agresif tipte olması	≈%15
		Damar invazyonu varlığı	%15-30
		ETU ve bilinen BRAF V600E mutasyonu olan multifokal papiller mikrokarsinom	%20
		Klinik olarak N1 veya patolojik N1 hastalık (her biri <3 cm olan >5 tutulmuş lenf nodu)	%20
		Tümöre bağlı semptomların olması	%9
		Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında boyunda RAI tutan metastatik odaklar	-
	FTC	Klinik olarak N1 veya patolojik N1 hastalık (her biri <3 cm olan >5 tutulmuş lenf nodu)	%20
		Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında boyunda RAI tutan metastatik odaklar	-



TİROİD KANSERİ KLİNİK PROTOKOLÜ

Tablo 15. devamı

Yüksek (>%20)	PTC	Bariz ETU (Peritiroidal yumuşak dokularda makroskopik invazyonu varlığı)	%30-40
		Patolojik N1 hastalık: 3 cm'den büyük ölçülen bir veya daha fazla lenf nodu metastazı varlığı	%30
		Ekstranodal genişleme durumu	%40
		Eşlik eden BRAF V600E ve TERT mutasyonları varlığı	>%40
		Uzak metastazları düşündüren postoperatif serum Tg değerleri	≈%100
		Uzak metastaz varlığı	%100
	FTC	Yaygın invaziv veya kapsamlı vasküler invazyon (>4 odak)	%30-55
		Uzak metastazları düşündüren postoperatif serum Tg değerleri	≈%100
		Eksik tümör rezeksiyonu	%100
		Uzak metastaz varlığı	%100



KAYNAKÇA

1. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults, *Annals of Surgery*: March - Volume 271 - Issue 3 - p e21-e93.
2. Kovatch KJ, Hoban CW, Shuman AG. (2018). Thyroid Cancer Surgery Guidelines in An Era Of De-Escalation. *Eur J Surg Oncol*.;44(3):297-306.
3. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, (2019). <https://www.saglik.gov.tr/TR,84966/saglik-istatistikleri-yilligi-2019-yayinlanmistir.html>.
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A.(2019). ESMO Guidelines Committee. Electronic Address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. *Ann Oncol*. Dec 1;30(12):1856-1883. Doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.
5. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of Preoperative Ultrasonography in the Surgical Management of Initial and Reoperative Papillary Thyroid Cancer. *Arch Surg*2006; 141:489.
6. Hirshoren N, Kaganov K, Weinberger JM, Glaser B, Uziely B, Mizrahi I, et al. (2018). Thyroidectomy Practice After Implementation of the 2015 American Thyroid Association Guidelines on Surgical Options for Patients With Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*.;144(5):427-432.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. (2016). 2015 American Thyroid Association Anagement Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*.;26(1):1–133.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (Accessed on February 20, 2019).
9. Iacobone M., Jansson S., Barczynski M., et al. (2014). Multifocal Papillary Thyroid Carcinoma– A Consensus Report of The European Society of Endocrine Surgeons(ESES). *Langenbecks Arch Surg*;399(2):141–54
10. Lang, B. H. et al. (2013). A Systematic Review and Metaanalysis of Prophylactic Central Neck Dissection on Short-Term Locoregional Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma After Total Thyroidectomy. *Thyroid*; 23,1087–1098.
11. (National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma Version 2. May 2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (2017).
12. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. (2015).Differentiated Thyroid Cancer: Surgical Treatment-Uptodate 2019
13. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; (2015).American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. Jun;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335. PMID: 25810047; PMCID: PMC4490627.
14. Stein SA, Wartofsky L. (2013). Primary Thyroid Lymphoma: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug;98(8):3131-8. doi: 10.1210/jc.2013-1428. Epub, May 28. PMID: 23714679.
15. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, Yu HW, Lee JH, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE. (2015). Clinicopathological Characteristics and Treatment Outcomes of 38 cases of Primary Thyroid Lymphoma: A Multicenter Study. *Ann Surg Treat Res*. 2015 Dec;89(6):295-9. doi: 10.4174/astr..89.6.295. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26665123; PMCID: PMC4672092.



16. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. (2011). Clinicopathological Features of 171 cases of Primary Thyroid Lymphoma: A Long-Term Study Involving 24553 Patients with Hashimoto's Disease. *British Journal Of Haematology*;153:236-243.
17. Mattavelli F, Collini P, Pizzi N, et al. Thyroid as a target of metastases. (2008). A Case Of Fore Gut Neuroendocrine Carcinoma with Multiple Abdominal Metastases and A Thyroid Localization After 21 Years. *Tumori*;94:110-113.
18. Zhang L, Liu Y, Li X, Gao W, Zheng C. (2017). Metastases to the thyroid gland: A report of 32 cases in PUMCH. *Medicine (Baltimore)*. Sep;96(36):e7927. doi: 10.1097/MD.0000000000007927. PMID: 28885347; PMCID: PMC6392736.
19. Bohn OL, De las Casas LE, Leon ME. Tumor-to-tumor metastasis: Renal cell carcinoma metastatic to papillary carcinoma of thyroid-report of a case and review of the literature. *Head and neck pathology*. 2009;3:327-330.



10.2. Postoperatif Risk Değerlendirmesi

10.2.1. Giriş

Tiroid kanserinde postoperatif risk değerlendirmesi, histopatolojik raporlar, klinik, konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan görüntülemeler, molekül belirteçler ve biyokimyasal belirteçler temel alınarak yapılır. Diferansiyetiroidkanseri (DTK) ve medüllertiroid kanserinde (MTK) nüks ve mortaliteyi öngörmek için yol gösterir. Az diferansiye ve anaplastik kanserde mortalitenin değerlendirilmesi için kullanılır.

Ek tedavi şekli, tedavi kombinasyonları, sıralaması, takip sıklığı ve görüntüleme sıklığı postoperatif riske göre şekillendirilir. Bu da hastaya özgü bir planın ortaya çıkmasını sağlar.

Bu bölümde diferansiye tiroidkanseri, medüller tiroid kanseri, az diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri için ayrı ayrı risk değerlendirmesi ile ilgili temel özellikler tartışılacaktır.

10.2.2. Diferansiye Tiroid Kanseri

Son 10-15 yıl içinde DTK takibinde önemli değişiklikler olmuştur. Hastaların bireysel özelliklerine göre takip ve tedavi şekillendirilir.

Bu hastaların %85'nde tedavi ile kür gerçekleşir. Geri kalan %15'lik kesimde nüks ve metastaz gelişir. Bu grup içindeki hastaların bir kısmında ise radyoaktif iyot (RAI) tedavisine rağmen dirençli hastalık durumu ile karşılaşılır.

DTK genellikle yavaş ve iyi seyirlidir. Yine de takip sırasında karşılaşılabilecek riskler:

- ▶ Tiroid kanserine bağlı ölüm,
- ▶ Nüks,
- ▶ Cerrahi işleme bağlı komplikasyon,
- ▶ RAI tedavisinin yan etkileri,
- ▶ Başlangıç tedavisinin başarısız olması,
- ▶ Uzak metastazlar,
- ▶ Ek tedavi ihtiyacı,
- ▶ RAI tutmayan lezyonlar,
- ▶ Tiroglobulin (Tg) üretimi iyi olmayan lezyonlar,
- ▶ Florudeoksiglukoz tutulumu sorunlu lezyonlar,
- ▶ Diferansiyasyon

olarak sıralanabilir.

DTK takibi için iki ana yaklaşım söz konusudur. İlki temel olarak mortalite ve nüks riskini öngörmeye yarayan statik yaklaşımdır. İkincisi tedaviye cevabı değerlendirip sınıflayan dinamik yaklaşımdır.

DTK'ya bağlı ölüm riskini öngörmek için farklı birçok evreleme sistemi kullanılmaktadır.



10.2.3. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme Sistemleri

Bu evreleme sistemleri başlangıç tedavisi sırasında saptanmış olan ve göreceli olarak küçük bir klinikopatolojik faktör grubunu dikkate alır.

Bu evreleme sistemlerinin neredeyse hepsinin kullandığı özellikler: Tanı yaşı, tümör boyutu, geniş derecede tiroid dışı yayılım varlığı/yokluğu, uzak metastaz durumudur.

Lenf nodu metastazı yaygınlığı bazı evreleme sistemleri tarafından kullanılmaktadır.

Evreleme sistemlerinin birbirine üstünlüğünü gösteren açık deliller yoktur.

Ancak en yaygın kullanılanlar: American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Unionfor International Cancer Control (UICC), TNM ve MACIS (Metastases, Age, Completeness of Resection, Invasion, Size) sistemleridir.

Bu sistemler farklı serilerdeki birçok hastaya uygulandığında tutarlı bir şekilde en yüksek açıklanmış varyans oranını gösterir.

AJCC/UICC sistemleri hastalığa bağlı mortalite açısından yararlı bir sınıflama sağlamasına rağmen, kalıcı/tekrarlayan hastalık riski, AJCC evreleri göstermez.

Kalıcı/tekrarlayan hastalık riskini tahmin etmek için ATA (American Thyroid Association), ETA (European Thyroid Asssociation) ve LATS (Latin American Thyroid Society) kılavuzları ek sınıflama sistemleri geliştirmiştir.

Bu kılavuzlarda önerilen sistemlerde klinikopatolojik özellikler göz önüne alınmaktadır.

Önerilen bu sistemler arasında risk gruplarını belirleyen özellikler açısından bazı farklılıklar vardır.

Başlangıç risk değerlendirmesinde dikkate alınması gereken veriler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif incelemeler ile elde edilir.

Preoperatif dönem ayrı başlık altında tartışılmıştır.

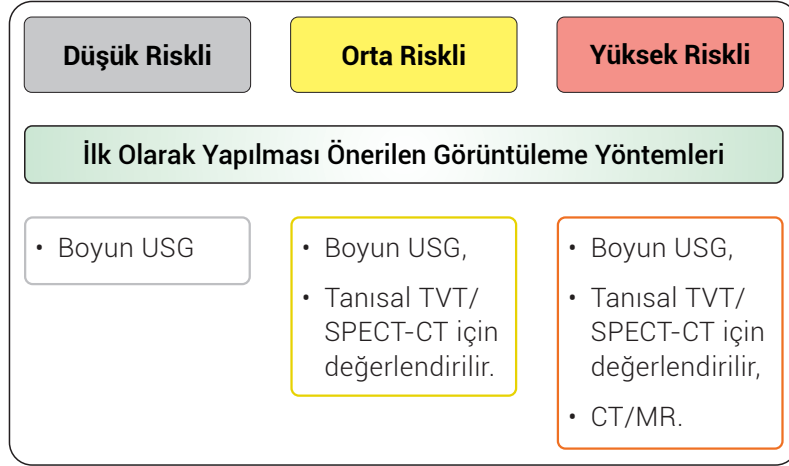
İntraoperatif olarak tirod dışına aşikâr yayılım riski artıran bir özellik olacaktır.

Postoperatif dönem için örneklendirecek olursak serum tiroglobulin düzeyi risk derecesini değiştirecektir.

Tiroid cerrahisinden 4-6 hafta sonra TSH, sT4, sT3 non stimüle Tg, Anti Tg tetkikleri ve boyun ultrasonografisi yapılır. Anti Tg negatif olmak kaydı ile nonstimüle serum Tg değeri mevcut hastalık durumu için yol gösterici olur. Serum Tg düzeyi açısından bir optimal eşik değer konusunda farklı yaklaşımlar olmasına rağmen stimüle veya nonstimüle Tg değerinin total tiroidektomiden 4-6 hafta sonra <5 ng/ml, lobektomi sonrası ise <30 ng/ml olması beklenir. Bu değerleri aşan durumlarda tamamlayıcı cerrahi veya persistan/metastatik hastalık açısından erken değerlendirme gerekir. Bu



değerlendirme için boyun ultrasonografisine ek olarak kesitsel görüntülemeler, pozitron emisyon tomografisi, tanısal iyot tarama ve tüm vücut kemik sintigrafisi seçeneklerinden uygun olanlar yapılır (Şekil 4).



Şekil 4. DTK'da Riske Göre İlk Sıra Görüntüleme

Postoperatif dönemde tanısal tüm vücut iyot taraması artık pek önerilmemektedir. Olası rezidüel hastalığın derecesi postoperatif görüntüleme ile belirlenemediğinde ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca rezidüel hastalığın varlığı radyoaktif iyot tedavi kararını veya dozunu değiştirecek ise İyot 123 ile tanısal tarama yapılabilir.

Yaygın olarak kullanılan iki risk sınıflaması olan TNM evreleme ve ATA risk sınıflamasındaki revizyonları gözden geçirmek faydalı olacaktır.

TNM evrelemesinin 2017 yılında 8. baskısı yayınlanmıştır (Tablo 16). Bu baskının 7. baskıdan bazı farkları vardır.

- TNM evreleme sisteminin 7. baskısında T3 kategorisi $T_m > 4$ cm tiroide sınırlı veya tümör boyutu ne olursa olsun minimal tiroid dışı yayılım (örneğin peritiroidal yumuşak doku veya sternotiroid kas) olarak tanımlanmıştı. Sekizinci baskıda ise T3 kategorisi T3a ve T3b olarak iki alt gruba ayrılmıştır. T3a, $T_m > 4$ cm tiroide sınırlı olarak tanımlanmış, T3b ise Strep kaslarına (sternotiroid, sternohiyoid, tirohiyoid, omohiyoid) sıçramış belirgin tiroid dışı yayılım gösteren herhangi bir boyutta tümör olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak daha ciddi riskten daha düşük risk doğru kayma olmuş, başka bir deyişle risk gevşetilmiştir. Diğer bir değişiklik ise N0 ve N1 tanımlamasında yapılmıştır. Seviye VII lenf nodu tutulumu 7. baskıda N1b kategorisinde iken 8. TNM baskısında N1a kategorisine alınmıştır.

Yaş kategorisinde de önemli bir değişiklik yapılmıştır. Yedinci baskıda yaş için sınır değer 45 iken 8. baskıda ise yaş sınırı 55'e yükseltilmiştir.



Nüks riskini öngörmek için kullanılan ATA risk sınıflaması 2015 yılında revize edilmiştir. Öne çıkan değişiklikleri özetlersek; daha önce servikal lenf nodu metastazı, özelliklerinden bağımsız olarak orta risk kategorisi olarak sınıflandırılmıştı. Son kılavuzda ise servikal lenf nodu metastazı sayıca ≤ 5 ve lenf nodu metastazı odağının en uzun boyutu < 0.2 cm ise düşük risk kategorisinde değerlendirilmiştir. Bunun anlamı riskin gevşetilmiş olduğudur (Tablo 17).

Başlangıç risk modelleri nihai klinik sonlanım sonuçlarını zayıf şekilde öngörür. Bu durumun çeşitli nedenleri vardır. Bu nedenler başlangıç risk sınıflamasındaki hatalar, biyolojik davranışın her zaman tahmin edilememesi, tedavinin etkisindeki farklılıklar olarak sınıflandırılabilir.

Klinik sonlanımı daha kuvvetli bir şekilde tahmin edebilmek için ölüm riski ve nüks riskine tedaviye cevap seyrini ekleyerek dinamik yaklaşım geliştirilmiştir.

Dinamik risk sınıflaması bu protokolün Takip bölümünde ele alınacaktır.

**Tablo 16. Diferansiye Tiroid Kanserinde AJCC/UICC TNM Evrelemesi 8. Baskı**

Primer Tümör (T)			
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0		Primer tümör kanıtı yok	
T1	T1a	Tümör ≤1 cm, tiroide sınırlı	
	T1b	Tümör >1 cm, ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T2		Tümör >2 cm, ≤4 cm, tiroide sınırlı	
T3	T3a	Tümör >4 cm, tiroide sınırlı	
	T3b	Herhangi bir boyutta, strep kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid, omohyoid) gross ekstratiroidal yayılımı olan tümör	
T4	T4a	Herhangi bir boyutta, subkutan yumuşak dokulara, larinkse, trakeaya, özefagusa veya rekürren laryngeal sinire gross ekstratiroidal yayılımı olan tümör	
	T4b	Herhangi bir boyutta, prevertebral fascia, mediastinal damarlara veya karotidartere yayılımı olan tümör	
Rejyonel Lenf Nodu (N)			
NX		Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor	
N0		Rejyonel lenf nodu metastazı yok	
N0	N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanan benign lenf nodu	
	N0b	Radyolojik veya klinik olarak lokorejyonel lenf nodu metastazı bulgusu yok	
N1		Lenf nodu metastazı var	
N1	N1a	Santral boyun metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delphian lenf nodu)	Seviye 6
		Üst mediastinal metastaz	Seviye 7
	N1b	Aynı taraf boyun	Seviye I, II, III, IV, V
		Karşı taraf boyun	
		Bilateral boyun	
		Retrofaringeal	
Metastaz (M)			
MX		Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz	
TNM Evrelemesi (S)			
		<55 yaş	≥55 yaş
Evre I		Herhangi bir T, N, M0	T1, N0/NX, M0 T2, N0/NX, M0
Evre II		Herhangi bir T, N, M1	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3a/b, herhangi bir N, M0
Evre III			T4a, herhangi bir N, M0
Evre IV	Evre IVA		T4b, herhangi bir N, M0
	Evre IVB		Herhangi bir T, N, M1



Tablo 17. Önerilen Modifikasyonlarla Birlikte ATA 2009 Risk Sınıflandırma Sistemi

Düşük Riskli (tümozellikleri taşıyan PTK vakaları)	Lokal veya uzak metastaz yok
	Tüm makroskobik tümör rezeke edilmiş
	Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
	Agresif histopatolojik alt tipte olmaması (tallcell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb. gibi)
	Eğer I-131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I-131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olmaması
	Vasküler invazyon olmaması
	Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikro metastaz (en büyükçapı<0,2 cm)*
	Intratiroidale FVPTK*
	Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK*
	İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikro karsinom, eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonlu olanlar dahil*
Orta Riskli (özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)	Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması
	RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
	Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tallcell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb. gibi)
	Vasküler invazyonu olan PTK
	Klinik N1 veya >5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı<3 cm*
	Çok odaklı papiller mikro karsinom ancak ekstratiroidal uzanım var ve eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonu varlığı*
Yüksek Riskli (özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu (gross ETE)
	İnkomplet tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz (M1)
	Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg yüksekliği
	En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)*
	Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri*

*2009 başlangıç risk sınıflandırma sisteminde mevcut değil, önerilen modifikasyonlar

PTK; papillertiroid kanseri, RAI; radyoaktif iyot, eFVPTK; enkapsüle folliküler variant papiller tiroid kanseri, FTK; folliküler tiroid kanseri, ETE; ekstratiroidal yayılım.



10.2.4. Az Diferansiye Tiroid Kanseri

Az diferansiye tiroid kanseri, nüks, uzak metastaz ve ölüm riski yüksek olan nadir bir tiroid kanseridir.

Kötü sonlanımı tahminde DTK ile benzer klinikopatolojik özelliklerin etkili olduğu bulunmuştur. İleri yaş (>55 yaş) ve ekstratiroidal yayılım varlığı genel sağ kalımda anlamlı azalmaya neden olur.

Postoperatif serum Tg ölçümü tümörün az farklılaşmış olmasından dolayı yol gösterici değildir.

Rezidü ve/veya metastatik hastalık açısından boyun ultrasonografisine ek olarak kesitsel görüntülemeler ve/veya FDG PET görüntülemenin yapılması uygun olacaktır.

Mikroskopik nekroz ve mitoz varlığı 3/10(HPF=Büyük Büyütme Alanı) da PDTC olan yaşlı hastalarda (45 yaş) kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir.

Az diferansiye tiroid kanserinde mortaliteyi tahmin etmek için TNM evrelemesi kullanılır.

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sisteminin güncellenmiş 8. baskısı ile, tiroid kanserli hastalarda sağkalımı belirlemede önemli olan yaş değişkeni için kesim noktası 45'ten 55'e yükseltilmiştir. Az diferansiye tiroid kanserinde prognozu öngörmede bu yaş sınırını ilişkisini belirgin olarak gösteren çalışma bulunmamaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. Tiroid Kanseri Evreleme

Evre	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0 T3N0M0
III	T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVA	T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4a, herhangi bir N, M0
IVB	T4b, herhangi bir N, M0
IVC	Herhangi T, herhangi bir N, M1



10.2.5. Medüller Tiroid Kanseri

Medüller kanser için uygulanan tiroid cerrahisi sonrası histopatolojik değerlendirmedeki tümör özelliklerine, uzak metastaz bulgusuna göre TNM evrelemesi yapılır (Tablo 18).

Bu evrelemeye ek olarak tiroid cerrahisini takiben 30-60 gün sonra serum kalsitonin, karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi, boyun USG ile değerlendirilir. Evreleme kategorisi, serum kalsitonin ve CEA düzeyine göre gerekli görüntülemeler yapılarak 3 kategoride sınıflanır:

Mükemmel Yanıt: Kalsitonin ve CEA antijen değerlerinin saptanamayacak düzeyde veya normal aralıkta olmasına ek olarak (ilgili merkezin laboratuvar referans aralıklarına göre) yapısal hastalık bulgusu olmaması.

Biyokimyasal İnkomplet: Yapısal hastalık bulgu olmamasına rağmen serum kalsitonin ve CEA değerlerinin saptanabilir düzeyde olması.

Yapısal Hastalık Cevabı: Serum kalsitonin ve CEA düzeyleri ne olursa olsun yapısal hastalık bulgusu varlığı (Şekil 5).

Cerrahi Tedaviden 30–60 Gün Sonra

- Serum Kalsitonin ve CEA bakılır.
- Boyun USG yapılır.
- Serum kalsitonin ve CEA düzeyi dikkate alınarak eğer properatif dönemde yapılmamış ise kesitsel görüntülemeler yapılır.
- Tüm hastalar RET mutasyonu açısından genetik birime konsülte edilir.

Şekil 5. Medüller Tiroid Kanseri Postoperatif Değerlendirme



Tablo 19. TNM Sınıflaması (American Joint Committee Cancer Staging Manual, 8. Baskı, 2017)

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör bulgusu yok
T1 Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm, tiroide sınırlı
T1a Tümör en büyük çapı ≤ 1 cm, tiroide sınırlı
T1b Tümör en büyük çapı >1 cm ≤ 2 cm, tiroide sınırlı
T2 Tümör en büyük çapı >2 cm ≤ 4 cm, tiroide sınırlı
T3 Tümör >4 cm, tiroide sınırlı veya tiroid dışı yayılım var
T3a Tümör büyük çapı >4 cm, tiroide sınırlı
T3b Herhangi bir çapta tümör makroskopik ekstrasitroidal yayılım mevcut ancak sadece strep kaslara (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid kaslar)
T4 İleri hastalık
T4a Orta derece ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör, tiroid kapsülü, belli komşu dokulara makroskopik yayılım (cilt altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya laringeal rekürren sinir)
T4b Çok ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör ve omurga veya komşu büyük damarlara uzanım, prevertebral fasyaya invazyon gösteren veya karotis arter veya mediastinal damarları saran makroskopik ekstrasitroidal yayılım
Bölgesel Lenf Nodları (N)
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış bir veya daha çok lenf nodu
N0b Lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı
N1a Seviye VI veya VII'ye metastaz (pretrakeal, paratrakeal, ve prelaryngeal/Delphian veya üst mediastinal). Tek taraflı veya iki taraflı hastalık olabilir.
N1b Tek taraflı, iki taraflı veya kontralateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)
M0 Uzak metastaz yok
cM1 Uzak metastaz var
pM1 Mikroskopik olarak ispatlanmış uzak metastaz



10.2.6. Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri (ATK) öntanısı acil bir yaklaşım gerektir. Daha baştan yüksek riskli bir tiroid kanseridir. Bu nedenle tüm anaplastik kanserler zaten Evre 4 olarak değerlendirilir. Alt evreleme multimodal tedavi sıralaması için gereklidir. Bu nedenle tanı ve evreleme tedaviye yönelik herhangi bir girişimden önce hızlı bir tarzda sitolojik/histopatolojik, lokal ve uzak metastaz, invazyon için görüntüleme ve komşu hayati organlara invazyon açısından ek yöntemler (özefagus invazyonu açısından endoskopik, üst ve alt solunum yolları ve vasküler invazyon açısından uygun yöntemler ile) ile açıklığa kavuşturulup Evre 4A, Evre VB, Evre 4C kategorisinden hangisine denk geldiği belirlenmelidir (Tablo 20).

Anaplastik kanserde esas evreleme preoperatif dönemdedir. Sınırlı preoperatif görüntülemeye sahip DTK'dan farklı olarak, tümörün rezektabl olup olmadığını veya uzak metastazların (akciğer, mediasten, karaciğer, kemik, böbrekler, kalp, adrenal bezler ve beyin) olup olmadığını saptamak için ATK'li hastalar için kapsamlı görüntüleme gereklidir. Preoperatif görüntülemenin sıklıkla boyun US'u ile sınırlı olduğu DTK'den farklı olarak, ATK'li hastalar 18Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (18FDG-PET)/CT ile taranmalıdır.

Histopatolojik ve/veya sitolojik örneklerde moleküler belirteçler tedavi seçenekleri için yol gösterici olabilir. Bu moleküler belirteçler arasında ön planda dikkate alınacak olanlar BRAF V600E, ALK, NTRK, RET füzyon ve RAS analizleridir.

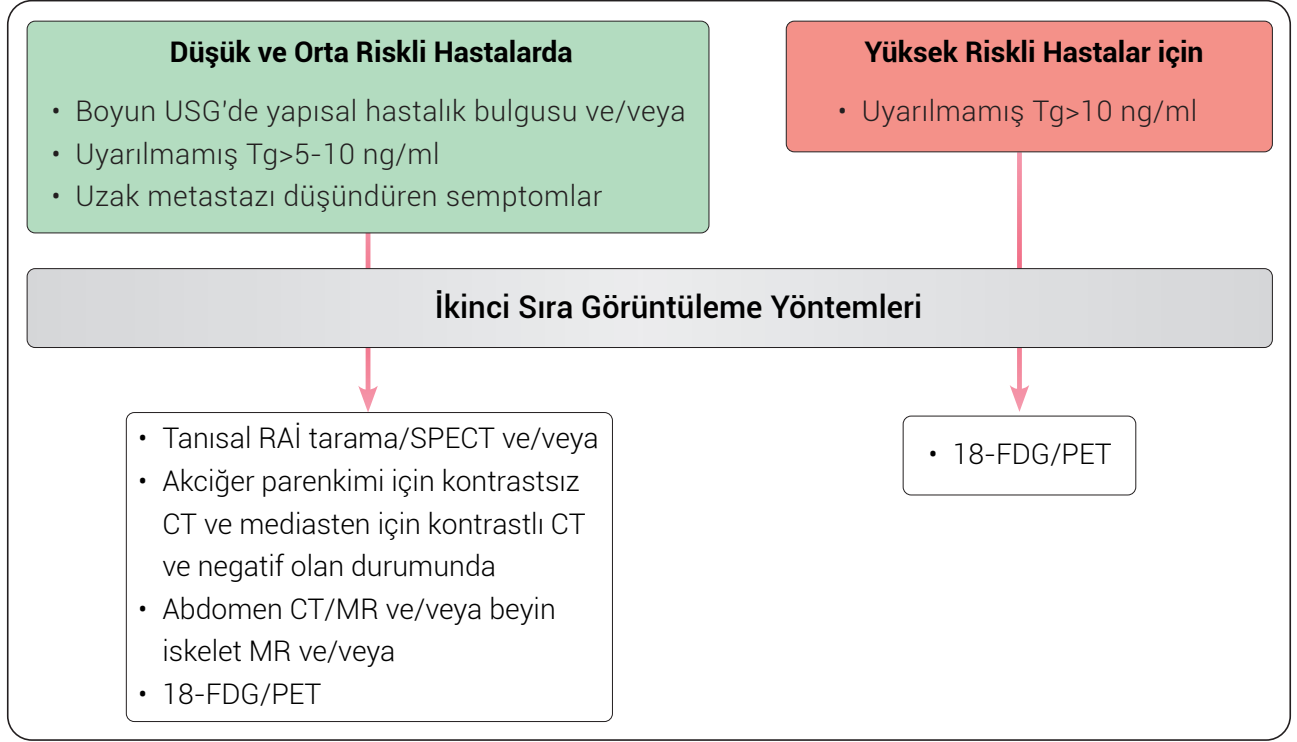
Tablo 20. Anaplastik Tiroid Kanseri Evreleme

Evre	TNM
IVA	T1, T2, T3a, N0, M0
IVB	T1, T2, T3a, N1a, M0
IVB	T3b, T4a, T4b, N0, N1, M0
IVC	Herhangi T, Herhangi N, M1

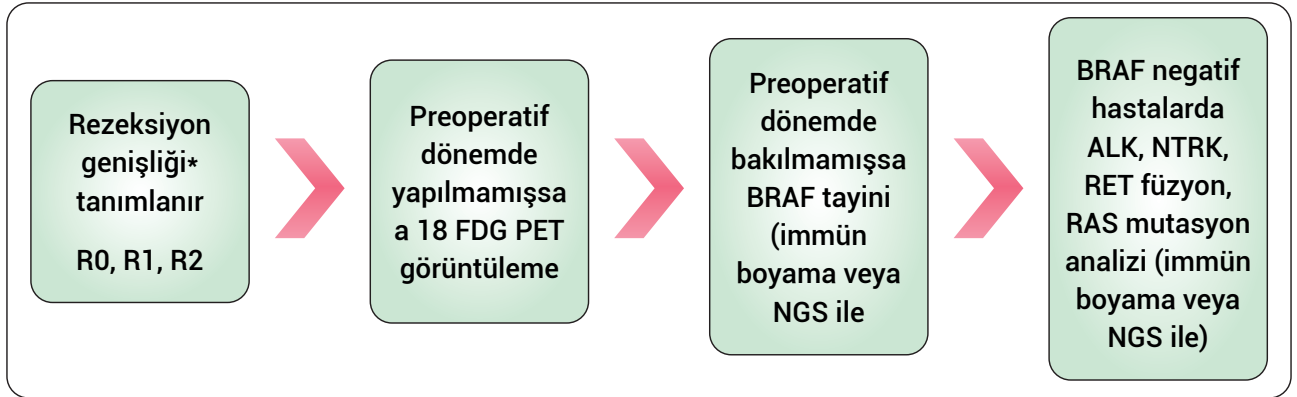
Özetle tüm tiroid kanseri tiplerinde postoperatif risk evrelemesinde kullanılan özelliklerin bir kısmı ortak olmakla birlikte kanser tipine özgü özellikler de mevcuttur. Evreleme hem tanıda hem de tedavide yetersiz veya aşırı yaklaşımların önüne geçecektir.

Tablo 21. DTK'de Postoperatif Risk Evrelemesi Veri Kaynakları

Patoloji raporu
Moleküler profil
Serum Tiroglobulin
Serum Anti-Tg
Serum TSH
Postoperatif Ultrasonografi



Şekil 6. DTK da Evreye Göre İkinci Sıra Görüntüleme



Şekil 7. ATK Postoperatif Değerlendirme

*Rezeksiyon genişliği

R0: Tamrezeksiyon.Cerrahi sınır intakt.Yani mikroskopik invazyon yok.

R1:Tüm görünür tümörlerin tam rezeksiyonunu. Ancak ilgili cerrahi rezeksiyon sınırları intakt değildir.Yani mikroskopik olarak etkilenen rezeksiyon sınırları söz konusudur

R2: Kanser büyük kısmının yerinde bırakıldığı rezeksiyonu belirtir. (makroskopik olarak tutulan rezeksiyon sınırları)



KAYNAKÇA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
2. Momesso D.P., Vaisman F., Yang S.P., Bulzico D.A., Corbo R., Vaisman M., Tuttle R.M. (2016). Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*; 101:2692-700.
3. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. (2010). Estimating Risk of Recurrence in Differentiated Thyroid Cancer After Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Remnant Ablation: Using Response to Therapy Variables to Modify The Initial Risk Estimates Predicted By The New American Thyroid Association Staging System. *Thyroid*; 20:1341-1349
4. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. (1998). A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*. Dec 15;83(12):2638-48. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638:aid-cnrcr31>3.0.co;2-1. PMID: 9874472.
5. Krajewska J, Chmielik E, Jarzab B. (2017). Dynamic Risk Stratification in The Follow-Up Of Thyroid Cancer: What is Still to Be Discovered in 2017? *Endocr Relat Cancer*. Nov;24(11):R387-R402. doi: 10.1530/ERC-17-0270. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28821573.
6. Denise P. Momesso, R. Michael Tuttle (2014). Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging Review Article *Endocrinol Metab Clin North Am*;43-401-421
7. Lubitz C.C., Sosa J.A. (2016) The Changing Landscape of Papillary Thyroid Cancer: Epidemiology, Management and The Implications for Patients. *Cancer*. Dec 15;122(24):3754-3759. doi: 10.1002/cncr.30201. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27517675.
8. Glikson E., Alon E., Bedrin L., Talmi Y.P. (2017). Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *Isr Med Assoc J*. Feb;19(2):114-118. PMID: 28457063.
9. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A. (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. Dec;20(12):1341-9. doi: 10.1089/thy.2010.0178. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034228; PMCID: PMC4845674.
10. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, Walsh JP, McLeod DSA, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. (2018). Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Apr;88(4):529-537. doi: 10.1111/cen.13508. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29095527.
11. Tuttle R.M. (2008) Risk-Adapted Management of Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. Sep;14(6):764-74. doi: 10.4158/EP.14.6.764. PMID: 18996800.
12. Tuttle R.M., Ball D.W., Byrd D., Dilawari R.A., Doherty G.M., Duh Q.Y., Ehya H., Farrar W.B., Haddad R.I., Kandeel F., Kloos R.T., Kopp P., Lamonica D.M., Loree T.R., Lydiatt W.M., McCaffrey J.C., Olson J.A. Jr, Parks L., Ridge J.A., Shah J.P., Sherman S.I., Sturgeon C., Waguespack S.G., Wang T.N., Wirth L.J.; (2010). National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. Nov;8(11):1228-74. doi: 10.6004/jnccn.2010.0093. PMID: 21081783.



13. Aydın C, Çuhacı N. DiferansiyeTiroid Kanseri Postoperatif Risk Sınıflaması: Risk Sınıflamasına Göre Tedavi Yaklaşımı.Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. Edit. Çakır B, Ersoy R.,AydınC., Özdemir E. 1.baskı,Ankara,Akademisyen Yayınevi, s:183-201
14. Çuhacı, N, Öğmen B. Az Diferansiye ve AnaplastikTiroidKanseri.Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. Edit. Çakır B, Ersoy R., AydınC.Özdemir E. 1.baskı, Ankara, Akademisyen Yayınevi, s:453-492.
15. Erdoğan MF, Çakır M. MedüllerTiroidKanseri.Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. Edit. Çakır B, Ersoy R., AydınC., Özdemir E. 1.baskı, Ankara, Akademisyen yayınevi, s:493-520.
16. Tiroid Kanseri ve Diğer Tümörleri.Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu,(2020) Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği.
17. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998.



10.3. I-131 Radyoaktif İyot Tedavisi

10.3.1. Giriş

Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, tiroid kanserli hastalarda, tiroid bezinin çıkarılması sonrasında kalan dokunun ve varsa diğer organlara yayılımlarının tamamen ortadan kaldırılması amacıyla uygulanmaktadır. Bu tedavi radyasyon etkisi ile hücre harabiyeti prensibine dayanmaktadır. Tiroid kanseri tedavisinde kullanılan ¹³¹I bilinen ilk ve halen en etkili teranostik yani hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilen radyonüklid ajandır. Yarı ömrü 8.1 gündür ve yapısında bulunan 364 keV'lik gama partikülleri ile görüntülemeye, 610 keV'lik beta partikülleri sayesinde de hücre harabiyetine yani tedaviye imkân tanır. ¹³¹I'nin beta partikülleri dokuda 1-2 cm mesafe ilerleyebilir ve bıraktıkları yüksek enerjili iyonizan radyasyon sayesinde hücre harabiyetine neden olurlar. İyonizan radyasyon direkt (DNA üzerinde tek ve çift sarmal kırıkları yaparak) ve indirekt (serbest radikaller aracılığıyla) etkileyerek hücre hasarı meydana getirir (1).

10.3.2. Endikasyon

Tiroid kanserli hastaların tedavisinde cerrahi sonrası I-131 radyoaktif iyot tedavisi;

- 1) Rezidüel benign/malign dokuyu yok etmek,
- 2) Nüks hastalığı olanlarda tedavi etmek,
- 3) Yüksek riskli hastalarda nüks/mortaliteyi azaltmak için yapılabilir.

Verilecek RAI dozunu belirlemek amacıyla hastalar öncelikle risk sınıflaması için değerlendirilir. Bunun için patoloji raporu ayrıntılı bir şekilde hazırlanmış olmalı, rezidü doku ve olası bölgesel/uzak metastaz tespiti için tiroglobulin ve antitiroglobulin düzeyleri bakılmalı, ultrasonografi, sintigrafi, tomografi gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Cerrahi sonrası Tg düzeyinin prognostik önemi gözönünde bulundurulduğunda; postoperatif birinci ayda Tg düzeyinin ve/veya anti-Tg düzeyinin yüksek bulunması durumunda bakiye dokunun büyüklüğünü ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmek amacıyla mutlaka yeniden ayrıntılı bir boyun USG ve ^{99m}Tc/¹²³I tiroid sintigrafisi yapılmalı, gerekli durumlarda Boyun/Toraks BT, F-18 FDG PET/BT ve MRG eklenmelidir. Olası rezidüel hastalığın bu tetkikler ile belirlenememesi durumunda, RAI dozunu etkileyebileceği düşünülüyorsa ¹²³I tanısal tüm vücut tarama sintigrafisi yapılabilir. Bu aşamada iyot içeren kontrastlı tetkikler ve ¹³¹I tarama sintigrafisi stunning etkisi oluşturabileceği için önerilmemektedir. Rezidüel dokusu fazla olan, daha önceden tespit edilmemiş bölgesel/uzak lenf nodu ve/veya organ metastazı saptanan hastalarda, RAI tedavisinden önce gerekli cerrahi girişimler yapılmalıdır. Bu incelemeler sonucunda histopatolojik alt tipe, TNM evreleme ve ATA risk sınıflaması vb. güncel kılavuzlara göre hastalara verilecek RAI dozları belirlenir (2).

RAI tedavisinin, cerrahi sonrası 4-6. haftalardan itibaren verilmesi önerilir. Bu süre hem tiroid lojunda rezidüel dokunun USG ile değerlendirilmesi açısından hem de postoperatif Tg düzeyinin 3-4 hafta gibi bir sürede azalma göstermeye devam edebileceğinin göz önünde bulundurulması



açısından gereklidir. RAI tedavisinin optimal uygulanma zamanı için net bir görüş bulunmamakla birlikte özellikle yüksek riskli hastalarda geciktirilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

Hastaya bağlı nedenlerden dolayı (gebelik, emzirme, eğitim, tatil planı vb.) RAI tedavisi, olası risk faktörleri de hesaba katılarak ertelenebilir. Emzirme RAI tedavisi için kesin kontrendikasyon teşkil etmekte olup emzirme kesildikten sonra RAI uygulaması öncesi ¹²³I sintigrafisi yapılarak meme dokusunda iyot tutulumunun olmadığını göstermek ideal yaklaşımdır. RAI tedavisi sonrası emzirmenin kalıcı olarak kesilmesi gerekir. Gebelik sırasında tanı alan, özellikle yüksek riskli hastalarda, RAI tedavisinin uygulanması kesin gerekli görülüyorsa, emzirmeye hiç başlanmaması önerilmektedir.

Tiroid kanseri ile birlikte senkron veya metakron başka bir malignite bulunması durumunda RAI kararı verilirken, diğer malignitenin evresi ve tiroid kanserinin risk grubuna göre davranılmalıdır. Yine aynı şekilde diğer bazı ciddi hastalıkların eşlik etmesi durumunda da klinik öneme göre karar verilmelidir.

Tedavi esnasında hastaların TSH düzeyi >30 mU/mL olmalıdır. Yaklaşık üç hafta kadar iyottan fakir diyet (<50 µg/gün) uygulanmalıdır. TSH stimülasyonu, tiroid hücreleri tarafından radyoaktif iyot tutulumunun artışı ve Tg salınımını indükler. Bu amaçla, postoperatif dönemde kullanılmaya başlanılan levotiroksin (LT4) üç veya dört hafta kesilerek veya LT4 kesilmesi sonrası iki hafta 2x25 µg ya da 3x25 µg/gün T3 kullanılması ve takiben iki hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturularak veya ekzojen olarak rTSH verilerek TSH stimülasyonu sağlanabilir. Bunun için ardışık iki gün 0,9 mg rTSH uygulanması, son enjeksiyondan 24 saat sonra, yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra RAI tedavisi verilmesi önerilmektedir. rTSH'nın daha çok düşük-orta riskli hastalarda kullanılması önerilmektedir. Ancak, bakiye dokusu fazla olup tiroid hormonu kesilmesinin yeterli TSH cevabı oluşturmadığı durumlarda veya hipotiroidinin ciddi komorbiditeye yol açabileceği durumlarda (konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı vb.) risk grubu gözetmeksizin rTSH kullanılabilir. rTSH kullanımı sırasında LT4 kesilmesine ve iyottan fakir diyet gerekliliği olmasa da iyot içeren kontrast maddeler ve yüksek iyot içerikli ilaçlardan uzak durulmalıdır (3).

Rezidüel doku mevcudiyeti durumunda hastanın takibe alınması, reoperasyon veya RAI ile ablasyon tercihinde birçok faktör etkili olacaktır. Düşük riskli hastalara RAI tedavisi verilmesi gerekmez. Bakiye doku ablasyonu için 30 mCi RAI tedavisi önerilmektedir. Orta riskli hastalarda, tespit edilen ek kötü prognostik faktörlere göre daha yüksek dozlarda RAI tedavisi önerilebilir. Yüksek riskli hastalarda ise >100 mCi RAI tedavisi verilmelidir. Lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, uzak organ metastazı varlığında 150-200 mCi dozda RAI tedavisi tercih edilmelidir (4).

Metastatik ve tekrarlayan hastalığı bulunan olgularda RAI TVT'de tutulum görüldüğü müddetçe RAI tedavisi verilmesi gereklidir. Toplam üst doz sınırı yoktur fakat >600 mCi RAI tedavisi sonrasında lösemi ve sekonder malignensi gelişme olasılığı artmaktadır. Tekrarlayan tedavilerde seçilecek dozlar hastalığın durumuna göre belirlenir. Yeni dozların ilk 2 yıl için 6 aydan önce



verilmemesi önerilmektedir. Ardından daha seyrek (bir yıl) aralıklarla verilebilir. Akciğer metastazı olan olgularda sık tekrarlayan RAI tedavileri radyasyon pnömonisi ve fibroze neden olabilir.

Stimüle ya da TSH baskılı iken, ölçülen Tg düzeylerinde artış aktif hastalık varlığına işaret eder ve ileri görüntüleme yöntemleri ile de odak bulunmazsa ampirik olarak yüksek dozda (100 mCi) RAI tedavisi verilebilir. Postablatif TVT'de patolojik RAI tutulumu olup olmadığı değerlendirilir. RAI tutulumu olmayan hastaların, bundan sonra RAI tedavisinden yararlanamayacağı öngörülür.

Takipte iyot tutulumunda azalma/yokluk/artış/değişiklik ve Tg değerlerinde azalma/artış ve tümör büyüklüğünde artış gözlenmesi gibi bazı durumlar iyot refrakter hastalık göstergesi olarak kabul edilir. Bu hastalarda diğer tedavi seçeneklerine yönelmek gerekmektedir. Radyonüklid tedavilerden Lu-177 DOTA-TATE tedavisi, 68Ga-DOTA-peptid görüntüleme pozitif vakalarda uygulanabilir (1, 5).

10.3.3. Yan Etkiler

¹³¹I RAI tiroid kanseri tedavisinde çok yaygın ve güvenle kullanılabilen bir metottur. Her ne kadar iyonizan radyasyon bazı riskleri beraberinde getirirse de bu etkiler nadiren yaşamı tehdit edici niteliktedir. Çoğu iyi tolere edilebilen geçici yan etkilerdir ve kronik yan etkileri de oldukça az görülmektedir. Tedavi planlaması en etkin dozda, en az komplikasyon riski oluşacak şekilde ve uygun zaman aralıklarında yapılmalıdır (6).

RAI tedavisi sırasında erken (bulantı, kusma, gastrit, radyasyon tiroiditi ve pnömonisi, sialadenit, tat duyusunda değişiklik, sistit, beyin ödemi, menstrüel siklus değişikliği, hipospermi vb.) ve geç (pulmoner fibrozis, ikincil malignensi, kalıcı kemik iliği baskılanması, erken menapoz, kronik kserostomi, tat ve koku bozukluğu, kronik göz kuruluğu, nazolakrimal kanal tıkanıklığı vb.) komplikasyonlar gelişebilir (7). Gerekli medikal tedavi uygulanarak hastaların tedavi süreci iyileştirilmelidir.

Tedavi sürecinde en kritik organ kemik iliğidir. Standart aktivitelerde ¹³¹I tedavilerinden 6-10 hafta sonra lökosit ve trombosit sayıları düşebilir ve genellikle 12 haftaya kadar normal aralığa geri döner. Tedavi öncesinde kan sayımı ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bu yan etki nadirdir ve nadiren semptom verir.

¹³¹I'nın iyonizan radyasyona bağlı biyolojik etkileri sitokastik ve deterministik etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Tiroid kanseri tedavisinde rezidüel doku ve kanser hücrelerinin ölümü deterministik etkilerdir. Stokastik etkiler ise radyasyona bağlı gelişme olasılığı olan etkilerdir ve olasılık dozla artar. Bu tedaviye bağlı bazı malignitelerin gelişmesi stokastik bir etkidir ve absorbe edilen radyasyon dozu arttıkça kanser gelişimi olasılığı artar. Lösemi RAI tedavisinin nadir bir komplikasyonudur ve tekrarlayan tedavilerde oranı yaklaşık %2.5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca yüksek kümülatif dozlarda kolorektal ve tükrük bezi kanseri riskinin de arttığı gösterilmiştir (8).



KAYNAKÇA

1. Ryu Y.J., Lim S.Y., Na Y.M., Park M.H., Kwon S.Y., Lee J. S. (2022). Prostate-Specific Membrane Antigen Expression Predicts Recurrence Of Papillary Thyroid Carcinoma After Total Thyroidectomy. *BMC Cancer*. Dec 7;22(1):1278. doi: 10.1186/s12885-022-10375-z. PMID: 36476583; PMCID: PMC9727877.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini. F, Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
3. Chen M.K., Doddamane I., Cheng D.W. (2010). Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone as An Alternative for Thyroid Hormone Withdrawal in Thyroid Cancer Management. *Curr Opin Oncol*. Jan;22(1):6-10. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283339d5d. PMID: 19844179.
4. Chen M.K., Doddamane I., Cheng D.W. (2010). Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone as An Alternative for Thyroid Hormone Withdrawal in Thyroid Cancer Management. *Curr Opin Oncol*. Jan;22(1):6-10. Doi: 10.1097/CCO.0b013e3283339d5d. PMID: 19844179.
5. Budiawan H., Salavati A., Kulkarni H.R., Baum R.P. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Treatment-Refractory Metastatic Thyroid Cancer Using (90) Yttrium and (177) Lutetium Labeled Somatostatin Analogs: Toxicity, Response and Survival Analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec 15;4(1):39-52. PMID: 24380044; PMCID: PMC3867728.
6. Luster M, Pfestroff A, Hänscheid H, Verburg FA. (2017). Radioiodine Therapy. *Semin Nucl Med*. Mar;47(2):126-134. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.10.002. Epub 2016 Nov 1. PMID: 28237001.
7. Tuttle R.M., Ahuja S., Avram A.M., Bernet V.J., Bourguet P., Daniels G.H., Dillehay G., Draganescu. C, Flux G., Führer D., Giovanella L., Greenspan B., Luster M., Muylle K., Smit J. WA., Van Nostrand D., Verburg F.A., Hegedüs L. (2019). Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. Apr;29(4):461-470. doi: 10.1089/thy.2018.0597. PMID: 30900516.
8. Clement S.C., Peeters R.P., Ronckers C.M., Links T.P., van den Heuvel-Eibrink M.M., Nieveen van Dijkum E.J., van Rijn R.R., van der Pal H.J., Neggers S.J., Kremer. LC., van Eck-Smit B.L., van Santen H.M. (2015). Intermediate and Long-Term Adverse Effects of Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma--A Systematic Review. *Cancer Treat Rev*. Dec;41(10):925-34. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.09.001. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26421813.



10.4. Tiroid Kanserinde Onkolojik Tedavi Yaklaşımları

10.4.1. Giriş

2018 yılı verilerine göre; yeni tanı alan kanser hastalarının %3,1'ini tiroid kanseri tanısı alan hastalar oluşturmaktadır (1). Ülkemizde de halk sağlığı verilerine göre tiroid kanseri; tüm kanser türleri arasında görülme sıklığı açısından erkeklerde 9., kadınlarda ise 2. sıradadır (2).

Tiroid kanserlerine özellikle nodül tespiti ve örneklemenin daha sık uygulandığı gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde oldukça sık rastlanmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin prognozu ve mortalitesi diğer malignitelere göre oldukça iyidir. Öyle ki diferansiye tiroid kanserlerinde beklenen 10 yıllık sağkalım oranı %90-95'i bulmaktadır (3). Hastalığın biyolojisinin yavaş seyirli karakteristiği, cerrahi ve takiben hormon supresyonu ile kür edilebilmesi, opere yüksek riskli veya sistemik hastalığın radyoaktif iyot (RAİ) yöntemiyle tedavi edilebilmesi, dirençli lokal relapsların veya ameliyata uygun olmayan uzak tutulum bölgelerinin radyoterapiyle kontrol altına alınabilmesi bu sağkalım oranlarının yakalanabilmesindeki en önemli faktörleri oluşturmaktadır.

Onkolojik açıdan tiroid kanserlerinde sistematik tedavi cerrahi olarak rezektabl olmayan, I131 tedavisine yanıt vermeyen, radyoterapi veya diğer lokal tedavileri uygun olmayan ve son 6-12 ayda progresyon gösteren hastalık varlığında değerlendirilir (4). İleri evre tiroid kanserleri multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve tedavi algoritması cerrahi, nükleer tıp, endokrinoloji ve onkoloji bölümlerince belirlenmelidir.

Literatürde metastaz geliştiren hastaların oranı %7-23 olarak bildirilmiştir ve bu hastaların 2/3'ü RAİ tedavisine direnç geliştirmektedir (5, 6). Metastatik hasta grubunda ise beklenen 10 yıllık sağkalım %10'un altına inmektedir (7). Tiroid kanseri hastaları tıbbi onkoloji bölümüne başvurdıklarında genellikle metastatik evrede olup lokal tedavi seçeneklerine veya I131 tedavisine uygun değildirler.

Bu bölümde kemoterapi ve hedeflenmiş ajanlar başta olmak üzere diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılmış ve/veya kullanılan sistemik tedaviler anlatılacaktır.

10.4.2. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Onkolojik Yaklaşım Kemoterapötik Ajanlar

Metastatik diferansiye tiroid kanserinde kemoterapi seçeneği hedefe yönelik terapötik ajanların kullanılmaya başlanmasından itibaren rutin pratikte pek tercih edilmemektedir. Ancak mevcut tedavi seçeneklerinin tüketildiği vakalarda hasta özelliklerine göre kullanımı gündeme gelebilir. Tiroid kanserlerinin tedavisinde monoterapi veya kombinasyon olarak pek çok kemoterapi ajanı denenmiştir. Ancak kemoterapi ile elde edilen başarı oranları düşüktür.



10.4.2.1. Bleomisin

Bleomisin, tiroid kanserinde tedavi sonuçları rapor edilen ilk ajan olma özelliğini taşır. Harada ve arkadaşları tarafından 1971'de yayınlanan çalışmada ileri evre 17 papiller tiroid kanserli hastaya toplam 300 mg dozu aşmayacak şekilde tedavi verilmiştir (8). Bu çalışmadaki hastalarda bir miktar da olsa etkinlik sağlanmış gibi görünse de bu sonuçları daha sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir. Pulmoner toksisite gibi uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurularak tedavide yer verilmemiştir.

10.4.2.2. Doksorubisin

Pek çok klinik çalışmada etkinliği araştırıldığında farklı sonuçlar elde edilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada yanıt oranının %5'in altında olduğu gösterilmiştir (9). Hedefe yönelik tedaviye direnç geliştirmiş veya yanıt alınamayan diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılabilir. Bu hasta grubunda parsiyel/stabil yanıt oranını artırabileceği gösterilmiştir.

10.4.2.3. Platin Türevleri (Sisplatin-Karboplatin)

Bazı çalışmalarda monoterapi ile minör yanıtlar bildirilmiştir (10).

10.4.2.4. Pemetrexed

Paklitaksel ile kombine edildiğinde yanıt oranını artırabileceğini gösteren Faz 1 çalışması mevcuttur (11).

Günümüzde hedefe yönelik ajanların kullanımı ile birlikte kemoterapotik ajanların kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir.

10.4.3. Hedefe Yönelik Tedavi Ajanları

Bu kısımda RAI dirençli ileri evre diferansiye tiroid kanserlerinde yaygın şekilde kullanılan ve bazıları kılavuz bilgisi haline gelmiş, ortak noktaları VEGFR inhibisyonu olan, Faz 3 verisi olan ve kılavuzlar tarafından önerilen sorafenib ve lenvatinibin yanında Faz 2 verileri olan diğer ajanlar yer alacaktır.

10.4.3.1. Sorafenib

Sorafenib; VEGFR ve VEGFR2, BRAF blokajı sağlayan oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür (12). Kasım 2013'te FDA tarafından RAI tedavisine dirençli diferansiye tiroid kanseri tedavisinde kullanımına onay verilmiştir (4).



Sorafenib'in lokal ileri veya metastatik RAI dirençli diferensiye tiroid kanseri tanısı alan toplam 417 hastanın katıldığı Faz 3 çift kör prospektif çalışmasında (DESICION çalışması) ortalama 16 aylık takip süresinde sorafenib kolunda progresyonsuz sağ kalım 10,8 ay, plasebo kolunda ise 5,8 ay idi (13). Bu çalışmanın alt grup analizinde BRAF mutant hastalarda sorafenib tedavisinin etkinliği ortalama 20.5 aya 9.4 ay olacak şekilde daha belirgindi (13).

Sorafenib; lenvatinib sonrasında birinci basamakta çok tercih edilmese de ülkemiz de dahil pek çok ülkede lokal tedavilerin mümkün olmadığı RAI dirençli rekürrens veya metastatik diferansiye tiroid karsinomu tedavisi için tıbbi onkoloji klinikleri tarafından aktif olarak kullanılmaktadır.

Sorafenib'in yan etki profilinde en sık görülen yan etki halsizlik, yorgunluk ve el ayak sendromudur (Tablo 22).

Tablo 22. Diferensiye Tiroid Kanserinde Kullanılan Tirozin Kinaz Etkinlik ve Çalışmaları

Tedavi Ajanı	Çalışma Fazı	Objektif Yanıt Oranı (%)	İzlem Süresi (Ay, Ortanca)	Progresyonsuz Sağkalım (Ay, Ortanca)	Genel Sağkalım
Sorafenib	3	12,2	16,2	10,8	HR: 0,80
Lenvatinib	3	64,8	17,1	18,7 (1. basamak)	HR: 0,73
Sunitinib	2	20	19	11,9	26,4
Axitinib	2	30	34	15	35
Cabozantinib (2. basamak)	2	40	22,8	12,7	34,7
Vemurafenib	2	38,5	18,8	18,2	-
Dabrafenib	1	29	-	11,3	-
Larotrectinib	2	100 (n=5)	8,3	-	-

10.4.3.2. Lenvatinib

Lenvatinib; VEGFR, FGF, PDGFRA, RET ve KIT reseptörlerini hedefleyen oral multikinaz inhibitörüdür (14).

Lenvatinib; Şubat 2015'te RAI dirençli diferensiye ileri evre tiroid kanseri tedavisi için onay almıştır. Güncel onkoloji kılavuzlarında refrakter ileri evre diferensiye tiroid kanserlerinde birinci basamak tedavisinde öncelikli olarak kullanımı önerilmektedir (4). Ancak ülkemizde rutin kullanıma henüz girmemiştir.

Lenvatinibin FAZ 3 SELECT çalışması verileri yayınlanmadan önce yapılan FAZ 2 çalışması



ile %50 hastada parsiyel yanıt ve %80'e yakın hastada 6 aya varan hastalıksız sağkalım elde edilmiştir (15).

Lenvatinibin FAZ 3 SELECT çalışmasında RAI dirençli ileri evre diferensiye tiroid kanserli 392 hastanın ele alındığı plaseboya karşı etkinliği araştırılmıştır (32). Ortanca 17 ay takip süresinde lenvatinib kolonda PFS 18,3 ay olarak, karşı kolda ise PFS 3 ay olarak saptanmıştır ki belirgin olarak istatistiksel bir anlamlılık mevcuttur (HR: 0,21 P< 0,001) (16). Bu çalışmada lenvatinib etkinliği tüm gruplarda (BRAF VE RAS mutasyonlarının varlığından bağımsız) benzerdir (16).

Lenvatinib yan etki profili incelendiğinde grade3 ve üzeri toksite %75 oranında saptanmıştır ve en önemli yan etki hipertansiyon, proteinüri, arteriyel tromboemboli ve gıç fistülleridir (15, 16).

Sunitinib, axitinib, pazopanib, kabozantinib gibi diğer anti VEGF tirozin kinaz inhibitörlerinin metastatik tiroid kanserlerinde Faz 2 çalışmaları mevcut olduğu için henüz Amerika ve Avrupa kılavuzlarında öncelikli tedavi olarak önerilmemektedir (17, 18).

10.4.3.3. BRAF-kinaz İnhibisyonu

MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) sinyal kaskadının en önemli üyelerinden biri olan Raf izoformu olan BRAF mutasyonunda MAPK yolağının aşırı aktivasyonu söz konusudur (19).

BRAF mutasyonu diferensiye tiroid kanserlerinde %30-50 oranında saptanmaktadır. Bu mutasyonun varlığı lenf nodu metastazında artış, uzak metastaz varlığında artış ve mortalitede artış ile ilişkilidir (20).

10.4.3.4. Vemurafenib

2013 yılında yayınlanan Faz 1 çalışmasında metastatik papiller tiroid kanserli 3 hastanın birinde parsiyel, diğer ikisinde stabil yanıt elde edilmiş; 11 ayı aşan PFS bildirilmiş ve BRAF mutasyonu olan tiroid kanserli hastalar için yeni bir tedavi hedefi ortaya konulmuştu (21). 2016 yılında yayınlanan Faz 2 çalışmasında BRAF V600E mutasyonu olan, RAI refrakter, rekürren/metastatik papiller tiroid kanseri olan 51 hasta alınmıştı ve vemurafenib kolunda hem yanıt oranında hem de PFS'de artış saptanmıştı (22). Ancak vemurafenibin metastatik tedavi refrakter diferensiye tiroid kanserinde etkinliğini gösteren Faz 3 çalışması mevcut değildir.

10.4.3.5. TRK İnhibisyonu

Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz genleri olan NTRK1, NTRK2, NTRK3; TRKA, TRKB ve TRKC proteinlerini kodlayarak özellikle santral sinir sistemine etki ederler ve ağrı, iştah ve hafızanın düzenlenmesinde rol alırlar (23). NTRK'nın özellikle karboksi-terminali ile füzyon proteini oluşturan translokasyonlar sonrasında kodladığı kimerik proteinin aşırı ekspresyonu gerçekleşir ve aktifleşen uyarısıyla köken aldığı dokudan bağımsız ve "onkojen bağımlılığı" olarak isimlendirilen



bir duruma yol açar. Füzyon sonrasında aşırı ekspresyonu gözlenen bu proteinlerin onkojenik etkisi alt tipinden bağımsız bir şekilde tüm tümörlerin yaklaşık %1'inde görülebilmektedir. Tiroid kanserleri TRK füzyonunun gösterildiği ilk kanser tiplerinden birisi olmuştur (24).

10.4.3.6. Larotrectinib

TRK proteinlerinin her 3 alt tipini de (TRKA, TRKB, TRKC) selektif olarak inhibe eden, oral yoldan kullanılan potent bir ajandır (25).

Larotrectinib, FDA tarafından NTRK füzyonu olan kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere Kasım 2018'de onaylanmıştır (4).

Tüm tümör tiplerinde yapılan Faz 1-2 çalışmasının ilk sonuçları 2018'de yayınlanmış ve çalışmadaki beş ileri evre tiroid kanserli hastaların hepsinde objektif yanıt elde edilmiştir. Üstelik hastaların bir tanesinde radyolojik olarak tam yanıt (CR) elde edilmiştir. Yanıt veren diğer dört hastanın tümörlerinde RECIST kriterlerine göre kabaca %40-80 arası küçülme gerçekleşmiştir (25).

10.4.4. Medüller Tiroid Kanseri Onkolojik Yaklaşımlar

Medüller tiroid kanseri parafoliküler C hücrelerinden köken alan tiroid bezinin nadir görülen bir malignitesidir (26).

Medüller tiroid kanseri vakaları çoğunlukla sporadik olmakla birlikte herediter olarak saptanabilmektedir. Herediter olarak saptanan vakaların %90'ında germline RET mutasyonu saptanmaktadır (27).

Medüller tiroid kanserinde sağkalımı belirleyen başlıca faktör hastalığın evresidir. Metastatik medüller tiroid kanserlerinde 10 yıllık sağkalım ortalama %20 olarak saptanmıştır (28).

Metastatik medüller tiroid kanserinin tedavisinde geçmişte kemoterapi, somatostatin reseptör analogları, interferon gibi pek çok tedavi yöntemi kullanılmıştır. Ancak belirgin bir sağkalım avantajı saptanamamıştır (29). Monoterapi veya kombinasyon kemoterapilerinde yaklaşık %20-30 gibi bir objektif yanıt oranı saptanmış ancak anlamlı bir sağkalım avantajı gösterilememiştir (29).

Son yıllarda hücre içi sinyal yollarının daha iyi anlaşılması sonucunda, başta RET yolağı olmak üzere metastatik medüller tiroid kanserinde pek çok hedefe yönelik tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Özellikle vandetanib ve kabozantinib ile yapılan Faz 3 çalışmalarda bu ilaçların etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle başta FDA olmak üzere birçok sağlık otoritesi tarafından ileri evre/metastatik MTK tedavisinde kullanımları onaylanmıştır. Bunların dışında sunitinib, sorafenib, pazopanib ve lenvatinib gibi TK inhibitörlerinin de etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tablo22'de yapılan çalışmalar ile ilgili özet sunulmuştur.



10.4.4.1. Vandetanib

Vandetanib RET, VEGFR ve EGFR yolağını hedefleyen çoklu oral tirozin kinaz inhibitörüdür (30).

2012 yılında metastatik veya rezeke edilemeyen, serum kalsitonin düzeyi 500 pg/ml den büyük olan 330 hastada vandetanibin günde 1 defa 300 mg kullanılmasının plaseboya karşı üstünlüğünün araştırıldığı Faz 3 çalışma sonuçları yayınlanmıştır ki bu çalışmada plasebo kolunda ortalama progresyonsuz sağkalım 19 ay iken vandetanib kolunda progresyonsuz sağkalım 30.5 ay olarak saptanmıştır (30).

Vandetanib kolunda en sık görülen yan etkiler diyare, cilt toksitesi, bulantı ve ciddi kardiyak aritmilerdir (özellikle QT uzaması). Bu çalışma neticesinde vandetanib, metastatik veya rezeke edilemeyen sporadik veya herediter medüller tiroid kanseri tedavisinde onay almış ancak kardiyak açısından ciddi toksite geliştirmesi nedeni ile izleme programlarına dahil edilmiştir.

10.4.4.2. Kabozantinib

Kabozantinib; MET, RET ve VEGFR yolağında etkili olan diğer bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür (31).

2013 yılında metastatik veya rezeke edilemeyen medüller tiroid kanserli hastalarda kabozantinibin etkinliğinin araştırıldığı Faz 3 çalışma sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada progresyonsuz sağkalım kabozantinib kolunda 11.2 ay iken plasebo kolunda 4 ay olarak bulunmuştur. 2017 yılında güncellenen verilerde kabozantinib kolunda yaklaşık 5.5 aylık bir genel sağ kalım avantajı gösterilmiştir (31).

En sık görülen yan etki diyare, el ayak sendromu, hipertansiyon ve iştah azalmasıdır. Bu yan etkilerin yanı sıra hastalarda hayatı tehdit edici pulmoner emboli, pnömoni gibi yan etkiler de rapor edilmiştir.

Progresyonsuz sağkalım avantajı sağlaması nedeni ile kabozantinib, metastatik veya rezeke edilemeyen medüller tiroid kanserli hastalarda kullanım onayı almıştır.

10.4.4.3. Sorafenib

Sorafenib; VEGFR ve VEGFR2, BRAF blokajı sağlayan oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür (12).

Sorafenibin metastatik veya rezeke edilemeyen metastatik medüller tiroid kanserlerinde kullanımına ilişkin yapılan pilot çalışmada sorafenibin herhangi bir sağ kalım avantajı sağlamadığı ancak serum kalsitonin seviyesinde belirgin düşüş sağladığı, bu nedenle kalsitoninle ilişkili semptomları geriletmediği görülmüştür. Sorafenibin metastatik medüller tiroid kanserinde kullanım onayı olmamakla beraber kalsitoninle ilişkili semptomları olan seçili hasta grubunda kullanılmaktadır (32).



Medüller tiroid kanseri hakkındaki biyolojik ve immünolojik olası hedefler ile ilgili bilgiler artmaktadır ve umut veren çok sayıda devam eden klinik araştırmalar vardır. Bu çalışmalar tamamlandıktan sonra şu anda mevcut olan kısıtlı sayıda tedavi seçeneklerine ek olarak yeni tedavi alternatifleri de ortaya çıkabilecektir (Tablo 23).

Tablo 23. Medüller Tiroid Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçlarla Yapılan Çalışmalar

Tedavi Ajanı	Çalışma Fazı	Objektif Yanıt Oranı	Progresyonsuz Sağkalım (Ay, Ortanca)
Vandetanib	3	%45	30.5 ay
Kabozantinib	3	%28	11.2 ay
Lenvatinib	2	%36	9 ay



KAYNAKÇA

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. doi: 10.3322/caac.21609. PMID: 30207593.
2. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build A Bridge from A Population-Based to A More "Personalized" Approach to Cancer Staging. *CA Cancer J Clin.* Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
3. National Comprehensive Cancer Network, (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2019,
4. Shoup M., Stojadinovic A., Nissan A., Ghossein R.A., Freedman S., Brennan MF, Shah J.P., Shaha A.R. (2003) Prognostic Indicators of Outcomes in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg.* Aug;197(2):191-7. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00332-6. PMID: 12892796.
5. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J.P., Caillou B., Ricard M., Lombroso J.D., De Vathaire F., Schlumberger M. (2006). Long-term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2892-9. doi: 10.1210/jc.2005-2838. Epub May 9. PMID: 16684830.
6. Schlumberger M., Brose M., Elisei R., Leboulleux S., Luster M., Pitoia F., Pacini F. (2014) Definition and Management of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* May;2(5):356-8. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70215-8. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24795243.
7. Harada T., Nishikawa Y., Suzuki T., Ito K., Baba S. (1971). Bleomycin Treatment for Cancer of the Thyroid. *Am J Surg.* Jul;122(1):53-7. doi: 10.1016/0002-9610(71)90347-3. PMID: 5091855.
8. Sherman SI. (2010). Cytotoxic Chemotherapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* Aug;22(6):464-8. doi: 10.1016/j.clon.2010.03.014. Epub 2010 May 8. PMID: 20452757.
9. Droz J.P., Schlumberger M., Rougier P., Ghosn M., Gardet P., (1990). Parmentier C. Chemotherapy in Metastatic Nonanaplastic Thyroid Cancer: Experience at The Institut Gustave-Roussy. *Tumori.* Oct 31;76(5):480-3. doi: 10.1177/030089169007600513. PMID: 2256195.
10. Hanauske A.R., Dumez H., Piccart M., Yilmaz E., Graefe T., Gil T., Simms L., Musib L., Awada A. (2008). Pemetrexed Combined with Paclitaxel: A Dose-Finding Study Evaluating Three Schedules in Solid Tumors. *Invest New Drugs.* Aug;27(4):356-65. doi: 10.1007/s10637-008-9193-5. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18956139.
11. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L., Wilkie D., McNabola A., Rong H., Chen C., Zhang X., Vincent P., McHugh M., Cao Y., Shujath J., Gawlak S., Eveleigh D., Rowley B., Liu L., Adnane L., Lynch M., Auclair D., Taylor I., Gedrich R., Voznesensky A., Riedl B., Post L.E., Bollag G., Trail PA. (2004). BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Res.* Oct 1;64(19):7099-109. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1443. PMID: 15466206.
12. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., de la Fouchardiere C., Pacini F., Paschke R., Shong Y.K., Sherman S.I., Smit J.W., Chung J., Kappeler C., Peña C., Molnár I., Schlumberger M.J.; Decision Investigators. (2014). Sorafenib in Radioactive Iodine-Refractory, Locally Advanced Or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2014 Jul 26;384(9940):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9. Epub Apr 24. PMID: 24768112; PMCID: PMC4366116.
13. Boss D.S., Glen H., Beijnen JH., Keesen M., Morrison R., Tait B, et al. (2012). A phase I Study of E7080, A Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumours. *Br J Cancer.*;106(10):1598-604.



14. Cabanillas M.E., Schlumberger M., Jarzab B., Martins R.G., Pacini .F, Robinson B., et al. (2015). A Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Advanced, Progressive, Radioiodine-Ref- Ractory, Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Outcomes and Biomarker Assessment. *Cancer*.;121(16):2749-56.
15. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., et al. (2015). Lenvatinib Versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*.;372(7):621-30.
16. Ravaud A., de la Fouchardiere C., Caron P., Doussau A., Do Cao C., Asselineau J., et al. (2017). A Multicenter Phase II Study of Sunitinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Differentiated, Anaplastic or Medullary Thyroid Carcinomas: Mature Data from The THYSU Study. *Eur J Cancer*.;76:110-7.
17. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E., Kies M.S., Forastiere A.A., Worden F.P., et al. Axitinib is An Active Treatment for All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer: Results from A Phase II study. *J Clin On- col*. 2008;26(29):4708-13.
18. Xing M. (2005). BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*.;12(2):245-62.
19. 19.Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A., Viola D., Elisei R., Bendlova B., et al. (2013). Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *JAMA*.;309(14):1493- 501.
20. Kim K.B., Cabanillas M.E., Lazar A.J., Williams M.D., Sanders D.L., Ilagan J.L., et al. Clinical Responses to Vemurafenib in Patients with Metastatic Papillary Thyroid Cancer Har- Boring BRAF(V600E) Mutation. *Thyroid*. 2013;23(10):1277-83.
21. Brose M.S., Cabanillas M.E., Cohen E.E., Wirth L..J, Riehl T., Yue H., et al. (2016). Vemurafenib in Patients with BRAF(V600E)-Positive Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid Cancer Refractory to Radioactive Iodine: A Non-Randomised, Multicentre, open-label, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*.;17(9):1272- 82.
22. Chao M.V. (2003). Neurotrophins and Their Receptors: A Convergence Point for Many Signalling Pathways. *Nat Rev Neurosci*. Apr;4(4):299-309. doi: 10.1038/nrn1078. PMID: 12671646.
23. Russell J.P., Powell D.J., Cunnane M., Greco A., Portella G., Santoro M., et al. (2000). The TRK-T1 Fusion Protein Induces Neoplastic Transformation of Thyroid Epithelium. *Oncogene*.;19(50):5729-35.
24. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., et al. (2018). Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*.;378(8):731-9.
25. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Perrier N.D., Cote G.J., Gagel R.F., Hoff A.O., Sherman S..I, Lee J.E., Evans D.B. (2005). RET Proto-Oncogene: A Review and Update of Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Medullary Thyroid Cancer and Associated Endocrine Tumors. *Thyroid*. Jun;15(6):531-44. doi: 10.1089/thy.2005.15.531. PMID: 16029119.
26. Dvorakova .S, Vaclavikova E., Sykorova V., Vcelak .J, Novak Z., Duskova J., Ryska A., Laco J., Cap J., Kodetova D., Kodet R., Krskova L., Vlcek P., Astl J., Vesely D., Bendlova B. (2008). Somatic Mutations in The RET Proto-Oncogene in Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas. *Mol Cell Endocrinol*. Mar 12;284(1-2):21-7. doi: 10.1016/j.mce.2007.12.016. Epub 2008 Jan 8. PMID: 18282654.
27. Elisei R., Romei C., Cosci B., et al. (2007). RET Genetic Screening in Patients with Medullary Thyroid Cancer and Their Relatives: Experience with 807 Individuals at One Cen- Ter. *J Clin Endocrinol Metab*; 92:4725-4729
28. Wells S.A., Jr., Asa S.L., Dralle H., et al. (2015). Revised American Thyroid Association Guidelines For The Management Of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*; 25:567-61
29. Wells S.A., Jr., Robinson B.G., Gagel R.F., et al. (2012). Vandetanib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol*; 30:134-141
30. Schlumberger M., Elisei R., Muller S., et al. (2017). Overall Survival Analysis of EXAM, A Phase III Trial of Cabo- Zantinib in Patients with Radiog- Raphically Progressive Medullary Thyroid Carcinoma. *Ann Oncol*; 28:2813-2819
31. Kober F., Hermann M., Handler A., et al. (2007). Effect of Sorafenib in Symptomatic Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 25:14065-14065



11. TİROİD KANSERLERİ VE GENETİK YAKLAŞIM

11.1. Giriş

Son yıllarda tiroid kanserlerinde görülme sıklığının artması ile tiroid kanser biogeneğinde çalışmalar artmıştır. Tiroid kanserlerine genetik yaklaşımda 2 faktörden bahsedilebilir:

1. Kalıtsal olarak tiroid kanserine yatkınlık yapan durumlar
2. Somatik olarak tiroid kanserine neden olan durumlar

11.2. Tanı

MEN2 ön tanısı, mevcut klinik tanı kriterlerini karşılayan bir etkilenmiş bireyde klinik olarak düşünülür. Moleküler testler ise primer C-hücresi hiperplazisi veya MTC tanısı veya MEN2 klinik tanısı olan tüm bireylerde kesin tanı için planlanmalıdır. Periferik kan örneğinden yapılan DNA izolasyonu sonucunda RET geninde heterozigot bir patojenik varyant saptanması kesin tanıyı sağlar. Moleküler yöntem olarak 'Sanger' dizileme ya da yeni nesil dizileme yöntemlerinden yararlanılabilir. RET geninin en sık kullanılan transkripti NM_020975.6 olarak adlandırılan ve 20 ekzonu ile 1114 aminoasit kodlayan transkripttir. Genin özellikle 10, 11, 13, 14, 15 ve 16. ekzonlarında mutasyonlar daha sık gözlenmektedir (1). Ancak genin hepsinin dizilenmesi önerilir.

Klinik tanısı olan hastaların %98'i dizi analizi ile moleküler tanı almaktadır. RET geninde büyük delesyonlar gözlenmediği için delesyon/duplikasyonu saptayabilen qPCR veya MLPA gibi yöntemlere başvurulmasına gerek yoktur. Genetik danışmanlık sırasında hastaların çoğunda MTK saptandığı için koruyucu tedaviler hakkında bilgi verilmelidir.

11.3. Kalıtsal Olarak Tiroid Kanserine Yatkınlık Yapan Durumlar

Kalıtsal tiroid kanserlerinin başında Medüllertiroid kanserleri ile ilişkilendirilmiş 'Multiple Endokrin Neoplaziler (MEN) gelmektedir. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK), tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. MEN2 sendromlarının %75'i sporadik olarak gözlenmekte ve %25'i dominant olarak kalıtımsaldır. Bir protoonkogen olan RET geni mutasyonlarında tiroid kanserleri için yatkınlık oluşturmaktadır (1).

Multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN2); MEN2A, MEN2B ve Ailesel Medüller Tiroid Kanseri (FMTK) olarak ayrılmaktadır. MEN2A ve MEN2B'de MTK'ya özellikle feokromositoma eşlik edebilir. RET geni mutasyonları ile olan MEN2'de genotip-fenotip korelasyonu bildirilmiştir, örneğin bazı varyantların daha agresif seyredeceği bilinmektedir. Ancak benzer varyanta sahip farklı bireylerde farklı MEN2 tipleri de görülebilmektedir. Bu olguların ortak özelliği olarak MTK, çoğunlukla bu grupta görülmektedir (1).



11.3.1. MEN2A

Otozomal dominant olarak kalıtılan MEN2A'da genellikle medüller tiroid kanserleri ya da hiperplazisi vardır; feokromositoma hastaların %50'sinde, hiperparatiroidizm ise yaklaşık %20-30'da görülür. MEN2A'lı bazı hastalarda Hirschsprung hastalığı da gelişmektedir. MEN2A'da genellikle erken yetişkinlikte bulgu verir. Bulunan RET geni mutasyonları hastaların %95'inde ebeveynlerinden aktarılırken %5'inde "de novo" olarak gözlenir. RET genin 11. ekzonunda bulunan 634. aminoasit değişikliği en sık MEN2A ile ilişkilendirilen mutasyonlardır. MEN2A'da gözlenebilen klinik durumlar Tablo 24'te özetlenmiştir (1).

Tablo 24. MEN2A'da Gözlenebilen Klinik Durumlar

Gastrointestinal	- Hirschsprung hastalığı
Deri	- Kutanöz liken amiloidozu
Endokrin	- Cushing sendromu
	- Hipertansiyon
	- C hücresi hiperplazisi
	- Hiperparatiroidizm
Neoplazi	- Feokromositoma
	- Medüllertiroidkarsinomu
	- Paratiroid adenomu

11.3.2. MEN2B

MEN2B, RET geni mutasyonlarında özellikle erken çocukluk çağında bulgu veren tipidir. Medüllertiroid kanseri hastaların çoğunda saptanır. Ayrıca gelişme geriliği, hipotoni gibi nörolojik bulgular, kaba yüz görünümü gibi dismorfik bulgular eklenebilir. Marfanoid habitus ve kifoz/skolyoz gibi iskelet bulguları gözlenebilmektedir. MEN2B'de saptanan RET geni mutasyonlarının yaklaşık yarısı "de novo" olarak gözlenir. Bu nedenle aile öyküsü olmayabilir. Ancak ebeveynlerde saptanmasa da, gonadal mozaikizm nedeniyle etkilenmiş bireyin kardeşlerinde nadiren bu durum gözlenebilir. Bu nedenle genetik danışma almalıdır. MEN2B'da gözlenebilen klinik durumlar Tablo 25'te özetlenmiştir (1).



Tablo 25. MEN2B'de Gözlenebilen Klinik Durumlar

Yüz Bulguları	- Kaba yüz
	- Dudak ve dil nöromaları
	- Göz kapağı ve kornea nöromaları
	- Kalınlaşmış, antevort göz kapağı
	- Büyük, belirgin kaş
Gastrointestinal	- Megakolon
	- Kabızlık/ishal
	- Ganglionörom
İskelet Sistemi	- Skolyoz
	- Kifoz
	- Lordoz
	- Pes kavus
Endokrin	- Paratiroid Hiperplazisi
Neoplazi	- Ganglionörom
	- Feokromositoma
	- Medüller Tiroid Karsinomu
Diğer Bulgular	- Miyopati
	- Gelişme geriliği
	- Marfonoid görünüm

11.3.3. Ailesel Medüller Tiroid Kanseri (FMTK)

Otozomal dominant olarak kalıtılan RET geni mutasyonlarında sadece medüller tiroid kanseri görüldüğü MEN2 tipi olarak adlandırılmıştır. FMTC'de genellikle orta yaşlarda saptanır. Bazı ailelerde erken erişkin yaşlarda da görüldüğü bildirilmiştir. Ek bir klinik belirti eşlik etmemesi ile diğer MEN2 tiplerinden farklı bir fenotip olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Bulunan değişiklikler genellikle ebeveynlerden kalıtılmıştır. Ancak ebeveynlerinde MEN2A'da eşlik edebilen diğer klinik durumlar saptanabilmektedir. Bu durum değişken ekspresivite nedeniyle farklı kuşaklarda farklı MEN2 tiplerinin görülebileceğini göstermektedir (1).



11.4. Somatik Olarak Tiroid Kanserine Neden Olan Durumlar

Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar, Papiller Tiroid Kanserinin (PTK) oluşmasında moleküler nedenlerin anlaşılmasını sağlamıştır (2, 3). PTK, genellikle bir protein kinaz olan MAPK kaskadının aktivasyonunu tetikleyebilen nedenlerle olur. Bunlarında başında RET geni yeniden düzenlenmeleri, RAS veya BRAF proto-onkogenlerinin nokta mutasyonları etkilidir (3). BRAF, RAS veya RET genlerinin mutasyonları, PTK vakalarının yaklaşık %70'inde bulunur (5). Bu varyantlar, kanser dokusundan yapılan moleküler testlerle saptanabilir. Bunların dışında TERT ve TP53 geni mutasyonlarının da yakın zamanda tümör biyogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (5).

Tiroid kanserinde en sık BRAF geni değişiklikleri saptanmaktadır. BRAF genindeki değişiklikler PTK'nın gelişiminde bağımsız bir onkojenik role sahiptir. BRAFV600E, PTK saptanan hastalarda en sık bildirilen mutasyondur, daha nadir BRAFK601E ise PTK'nın foliküler varyantında saptanmıştır. BRAFV600E olarak da bilinen NM_004333.6(BRAF):c.1799T>A (p.Val600Glu) varyantı hastalığın prognoz belirteçlerinden biri olarak önerilmektedir (2). BRAFV600E analizi için öncelikle bir tümörden küçük bir doku parçası alınması gerekmektedir. Alınan biyopsiden gerçek zamanlı PCR olmak üzere farklı PCR metotları ile tanı konulabilir. Yeni nesil dizileme ile daha yüksek derinlikli okuma sayesinde sadece BRAFV600E değil diğer varyantların araştırılmasında kullanılabilir.

Özellikle 'driver' olarak adlandırılan varyantların tespiti, yakın gelecekte prognozu, rekürrensi ve hedefe yönelik tedavilere yol gösterebilecek bir marker olabilir (4). Ancak güncel bulguların yeni kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği için klinik tanıda bu belirteçlerin kullanılması kılavuzlarda henüz yer almamaktadır. Yeni gelişmeler ümit verici olsa da bu belirteçlerin kullanımının teknik açıdan iyileştirilmesi gerekmektedir ve gerçek prognostik değeri henüz doğrulanmamıştır.



KAYNAKÇA

1. Eng C, Plitt G. (1993) Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. 1999 Sep 27 [updated 2023 Aug 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;—2024. PMID: 20301434.
2. Singh A., Ham J., Po J.W., Niles N., Roberts T., Lee C.S. (2021). The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumorigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells*. May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082. PMID: 34062862; PMCID: PMC8147376.
3. Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L., Jayapalan J.J., Karikalan B., Hashim O.H. (2019) Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci*. Feb 28;16(3):450-460. doi: 10.7150/ijms.29935. PMID: 30911279; PMCID: PMC6428975.
4. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1600-8. doi: 10.1210/jc.2007-2696. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270258; PMCID: PMC2386678.
5. Tran T.V., Dang K.X., Pham Q.H., Nguyen U. D, Trinh N.T.T., Hoang L.V., Ho S.A., Nguyen B.V., Nguyen D.T., Trinh D.T., Tran D.N., Orpana A., Stenman U.H., Stenman J., Ho T.H. (2020). Evaluation of The Expression Levels of BRAFV600E mRNA in Primary Tumors of Thyroid Cancer Using An Ultrasensitive Mutation Assay. *BMC Cancer*. May 1;20(1):368. doi: 10.1186/s12885-020-06862-w. PMID: 32357861; PMCID: PMC7195771.



12. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TAKİP

12.1. Giriş

Tiroid kanserinin tanısı ve optimal tedavisi kadar, hastaların ömür boyu takibi de önem arz etmektedir. Cerrahi ve diğer tedavilerin uzun dönem etkilerinin takibi hayat kalitesinin idamesi ihmal edilmemesi gereken önemli bir faktördür. Tiroid fonksiyon testleri ile takip belli aralıklarla yapılmalıdır. Bu anlamda radyoloğun bazı klinik kavramlara hâkim olması, postoperatif takipte klinisyenlerle iletişimi kolaylaştırmasının yanında radyoloğun kendi tanısına olan güvenini de arttıracaktır.

12.2. Klinik Rehberler

Tiroid kanserli hastaların nasıl takip edilmesi gerektiği ile ilgili yayınlanmış birçok farklı klinik rehber bulunmaktadır. "American Thyroid Association (ATA)" ilk olarak 2006 yılında tiroid kanseri otörlerinin bir araya geldiği bir uluslararası çalışma grubu oluşturmuş ve 2006, 2009 ve en son 2015'te bu rehberler yayınlanmış ve yenilenmiştir. En son yayınlanan 2015 ATA rehberinde, farklı risk gruplarına spesifik takip önerilmektedir. Rehberde tüm DTK'lı hastalara American Joint Cancer Committee (AJCC)/TNM sistemine göre evrelendirme yapılması ve hastaların belirli tümör özelliklerine göre (örneğin; lokal invazyon, lokal/uzak metastaz, agresif histoloji, inkomplet rezeksiyon gibi) düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılması önerilmiştir. RAI tedavi kararı verilirken bu sınıflama göz önünde tutulur, yüksek riskli hastalara RAI tedavisi önerilir, orta riskli grupta hasta özellikleri dikkate alınır, düşük riskli grupta ise RAI tedavisi önerilmez.

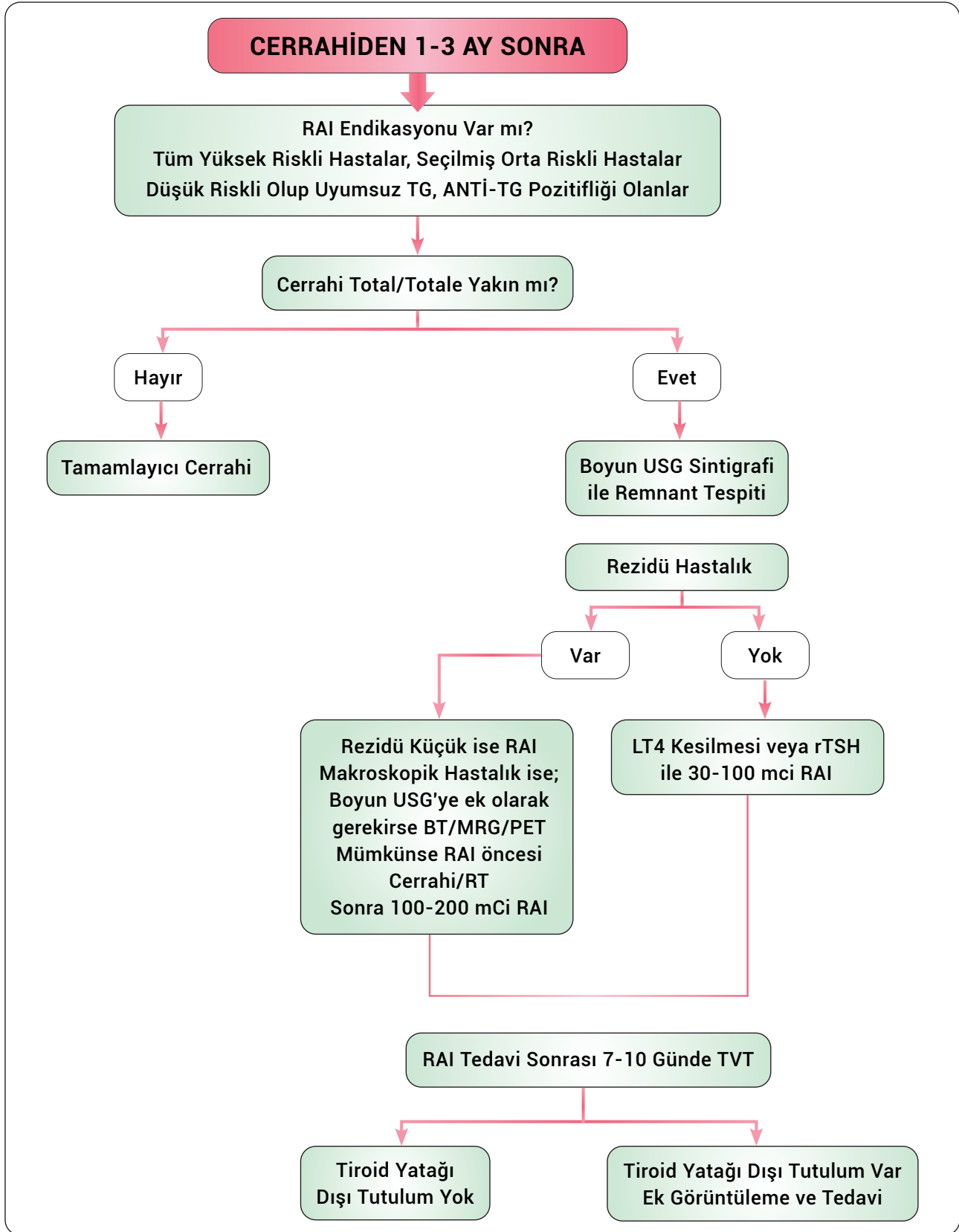
Bu sınıflama sisteminde hastaların başlangıç tedavisine verdiği cevap yoktur. Başlangıç tedavisine tam yanıt olmayan hastaların rekürens riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Başlangıç tedavisi sonrasında tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere dinamik risk sınıflamasının yapılması gerekir. Bu sınıflamada görüntüleme sonuçları ve Tg düzeylerine göre yapılır. Görüntülemelerde yapısal lezyonu olmayan, baskılı Tg (LT4 tedavisi altındayken bakılmış) <0.2 ng/mL ve bakılmış uyarılmış Tg'si <1 ng/mL altında olan hastalar 'mükemmel yanıt' olarak kabul edilir. Bu hastalarda hastalık rekürens ihtimali %1-4 arasında değişir ve hastalık spesifik mortalite $<\%1$ 'dir. Bunlar göz önünde tutularak mükemmel yanıt yakalayan hastalarda hem takip sıklığı daha az olmalı hem de tirotropin (TSH) supresyon derecesi düşük olmalıdır. Görüntülemesi negatif ve yapısal lezyonu olmayan bir hastada baskılı Tg >1 ng/mL veya uyarılmış Tg >10 ng/mL ise veya Anti-Tg pozitif bir hastada antikör düzeyi yükselme eğiliminde ise bu biyokimyasal inkomplet yanıt olarak adlandırılır. Bu hastaların %30'unda Tg kendiliğinden geriler, %20'sinde ek tedavi sonrası Tg değeri düşer ve %20'sinde takipte yapısal hastalık saptanır. Görüntülemelerde spesifik olmayan bulgular olan veya TVT'de tiroid yatağında soluk bir tutulumu olan, baskılı Tg $0.2-1$ ng/mL ve uyarılmış Tg $1-10$ ng/mL arasında olan hastalar indetermine (belirsiz) yanıt olarak adlandırılır. Anti-Tg pozitifliği devam eden ancak titresi stabil veya düşen hastalar da yine indetermine grupta



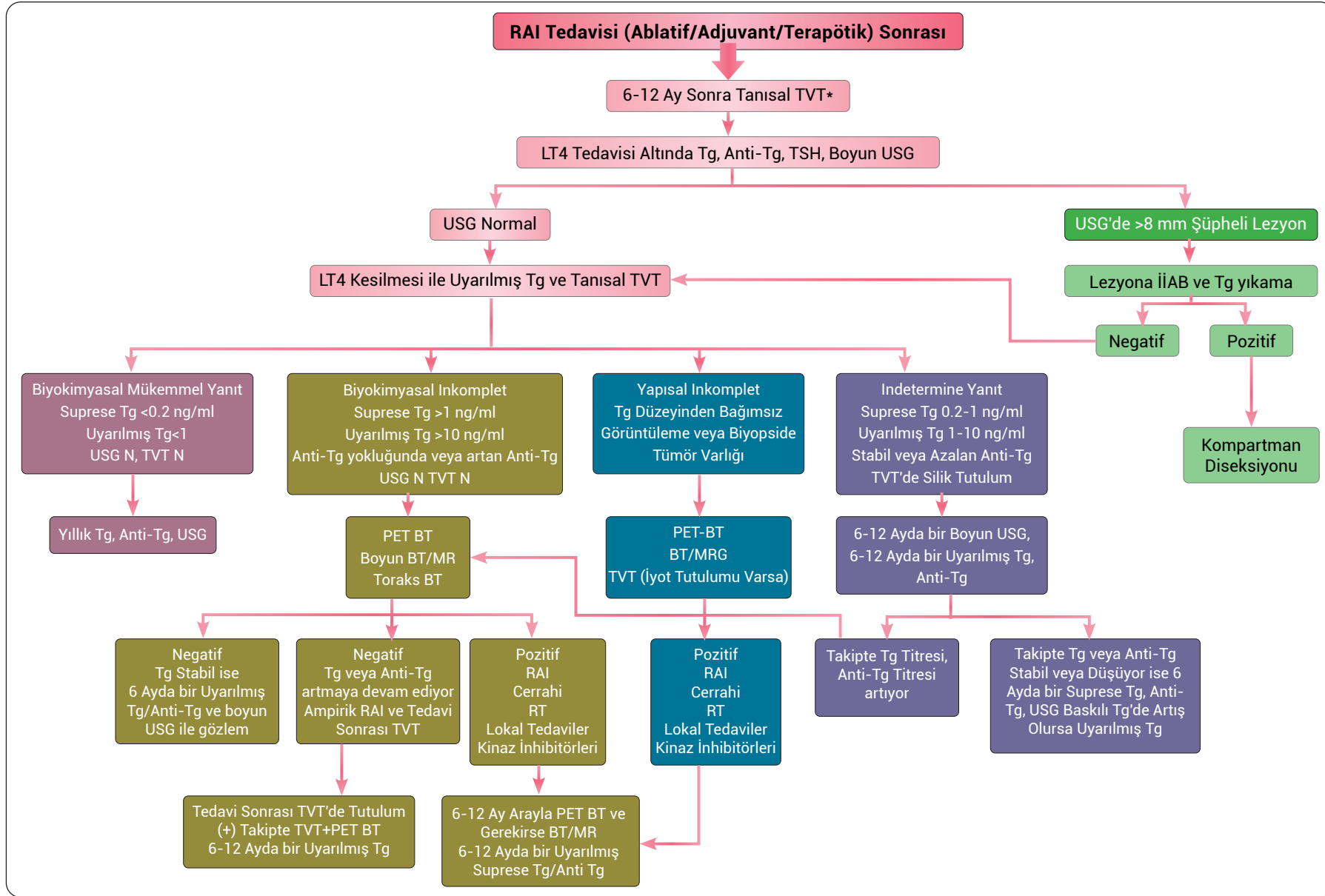
yer alır. Bu gruptaki hastaların %20'sinde yapısal hastalık gelişirken geri kalan hastalar stabil seyreder veya zamanla rezolve olur. Bu grupta hastalık ilişkili mortalite <%1'dir.

Görüntülemelerde veya biyopsi ile kanıtlanmış bir anatomik bölgede metastazı olan hastalar yapısal inkomplet olarak değerlendirilir. Bu grubun yarısından fazlasında ek tedavilere rağmen hastalık persistan kalır veya progresyon gösterir ve hastalık ilişkili mortalitenin en yüksek (%11) olduğu gruptur. Tedaviden sonraki 1 yıl içerisinde baskılı Tg'si ölçülemeyecek düzeyde düşük olan ve boyun USG'si negatif olan düşük riskli hastalara, ablasyondan sonra 12. ayda levotiroksin (LT4) kesilerek veya rekombinant TSH (rTSH) ile uyarılmış Tg bakılmalı ve negatifse yıllık boyun USG'si ve baskılı Tg düzeyi ile takip edilmelidir. Bu hastaların Anti-Tg'si de negatifse takipte TVT yapılması önerilmemektedir. Orta-yüksek riskli hastaların takibinde remnant ablasyondan sonra 6-12 ay içerisinde uyarılmış Tg'ye ek olarak TVT yapılması önerilmektedir. 6-12 ay aralarla yapılan boyun USG'sinin lokal nüksleri saptamada duyarlılığı oldukça iyidir. 8 mm'den daha büyük, şüpheli görünümlü lenf nodlarına biyopsi ve duyarlılığını arttırmak için de eş zamanlı Tg yıkama yapılmalıdır. USG takip sıklığı hastanın rekürens risk derecesine göre belirlenmelidir. F-18-FDGPET özellikle Tg>10 ng/mL'nin üzerinde olan TVT negatif hastalarda metastaz veya rekürensini yerini saptamada değerlidir. F-18-FDG-PET aynı zamanda az diferansiye kanser gibi yüksek riskli hastaların başlangıç evrelemesi ve takibinde, iyot aviditesi metastatik hastalığın tanı ve takibinde ve yine metastatik hastalıkta radyoterapi, cerrahi rezeksiyon, lokal tedaviler (radyofreakans, embolizasyon kriyoablasyon gibi) veya hedefe yönelik sistemik tedavilere olan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'de DTK takibi için online bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde de DTK takibi için spesifik, organize ve kanıta dayalı öneriler yer almaktadır. NCCN rehberi A.B.D'de yüksek hasta sayılı tersiyer merkezlerde çalışan otörler tarafından çıkarılmış olup içerisinde PTK, foliküler, hurthle hücreli ve medüller tiroid kanseri için ayrı bölümler bulunmaktadır. NCCN rehberine göre PTK nedeni ile total veya totale yakın tiroidektomi geçirmiş ve RAI ablasyonu almış hastalarda 6-12 ayda bir boyun muayenesi, boyun USG, baskılı Tg ve Anti-Tg ölçümü yapılmalıdır. Ancak düşük riskli hastalara her muayene sonrasında USG yapmak gerekli değildir, rekürens şüphesi olması durumunda yapılabilir. TVT ise T3-4 tümörü olan veya başlangıçta metastazı olan (M1) hastalarda başlangıç evrelemesi ve takipte, Tg pozitifliği olan hastaların takibinde veya anormal USG bulguları olan hastaların takibinde önerilmiştir. Ek görüntüleme (F18-FDG-PET) ise Tg ölçülebilir düzeyde olan TVT negatif hastalarda önerilmiştir. Diferansiye tirod kanserli hastaların operasyon sonrası takibi Algoritma 2 ve 3'de özetlenmiştir.



Algoritma 2. Cerrahiden 1-3 Ay Sonra DTK'lı Hastaların Takip Algoritması



Algoritma 3. DTK'lı Hastaların Uzun Dönem Takip Algoritması

RAI: Radyoaktif iyot, LT4: Levotiroksin, TG: Tiroglobulin, Anti-TG: Antitiroglobulin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, USG: Ultrasonografi, TVT: Tüm Vücut Tarama, PET: Pozitron Emisyon Tomografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, RT: Radyoterapi, İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

*Başlangıçta RAI tedavisinden 7-10 gün sonra çekilen TVT'de boyun dışı hasraların tanısal TVT tercih edilmez. En erken 6 ay sonra PET-BT ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılarak ek doz RAI tedavisi için değerlendirilir.



13. TİROİD CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI

13.1. Giriş

Tiroidektomi halen dünyada en sık uygulanan endokrin cerrahi girişimidir. Deneyimli ellerde %1'ler düzeyinde komplikasyon görülmektedir. İyi bir anatomik görüş alanının sağlanması, minimal kanama ile cerrahi girişimin uygulanması, anatomik yapıların net bir şekilde ortaya konması ve riskli alanlarda koter kullanımından kaçınılması vb. istenmeyen komplikasyonları önleyecektir (1).

13.2. Genel Komplikasyonlar

Kanama, ödem ve seroma, hava embolisi, brakial pleksus yaralanması, enfeksiyon ve yara iyileşmesi sorunları bu gruba dahildir. En ciddi komplikasyon hayatı tehdit edebilen postoperatif kanamadır. Boyunda şişlik, hipoksi, stridor ve solunum sıkıntısı durumunda akla gelmeli ve gerekirse postoperatif hasta başında müdahale edilmelidir (2, 3).

13.3. Anatomik Komplikasyonlar

13.3.1. Sinir Hasarı

Geçici RLS hasarı BTT sonrasında %3, subtotal tiroidektomiden sonra %1,9 oranında görülebilir. Ameliyattan sonra 3 ay içerisinde geçici sinir paralizi olan hastalar düzelir. Literatürde 6 ay hatta 1 yıl sonra düzelen gecikmiş geçici RLS hasarı olguları bildirilmiştir. Kalıcı RLS hasarı deneyimli merkezlerde %1'den azdır. Tiroid cerrahisi sonrası hastaların %14 ile %83'ünde laringeal sinir hasarına yönelik bir kanıt olmasa da bir şekilde ses değişikliği, ses kalınlaşması, titremesi ve konuşurken zorlanma yaşandığı çalışmalarla gösterilmiştir. Anestezi esnasında endotrakeal tüp yerleştirilirken travmatik aritenoid dislokasyonu gelişebileceği de unutulmamalıdır. 3 aydan daha uzun süre geçici RLS hasarı olan veya ses problemleri yaşayan hastalar ses terapistlerince tedavi edilmelidir. Gerekli görülen hastalarda aritenoidektomi veya lateralizasyon tiroplasti ameliyatları yapılabilir

13.3.2. Rekürren Sinir Yaralanması (Nervus Laryngeus Inferior)

Tiroidektomi sonrasında en korkulan komplikasyondur. Anatomik varyasyonlarının ve trasesinin bilinmesi yaralanmaları azaltacaktır. Bilinen 30 varyasyonun olması bu alandaki diseksiyonda azami dikkat edilmesini gerektirir. Bu nedenle güvenli cerrahi girişim yapılan bir alan tanımlanmamaktadır. Ayrıca nüks olgularda postoperatif bulguların kıyaslanması açısından preoperatif laringoskopik muayene yapılması önerilir.

Rekürren sinir hasarında yaralanma şekline ve tek veya çift taraflı oluşuna göre farklı semptomlar görülür. Tek taraflı yaralanmalarda o tarafta vokal kord paramedian pozisyonundadır. Ses kısıklığı, seste boğukluk, zayıflık, hırıltılı öksürük, tiz sesleri çıkaramama vb. semptomlar görülebilir.



Bazen hastalarda hiç semptom görülmeyebilir. Endotrakeal tüp çıkarıldıktan hemen sonra vokal kordların kontrolü yapılabilir. Hava yolu obstrüksiyonu gözlenirse boynun tekrar eksplorasyonu düşünülebilir.

Endotrakeal tüp çıkarıldıktan hemen sonra kordların kontrolü yapılabilir. Belirgin tek taraflı kord paralizi veya bilateral sinir yaralanmasına bağlı hava yolu tıkanması gözlenirse ameliyat sahasına tekrar bakılmasını önerenler vardır.

Postoperatif ilk günlerde görülen ses kısıklığı genellikle operasyon alanında ortaya çıkan ödeme bağlı olabilir. Altı-sekiz hafta içinde düzelmesi beklenir. Beş-altı aya kadar uzayan ses disfonksiyonunda rekürren sinir hasarından şüphelenilmelidir.

Çift taraflı yaralanmalarda her iki vokal kord orta hatta birleşir. Bu durumda ciddi hava yolu tıkanmasına ait bulgular ortaya çıkar. Trakeostomi gerekir. Bazen tek taraflı kord vokal yaralanmalarında da trakeostomi ihtiyacı olabilir.

Perop sinir yaralanmalarında sinirin kesilmesi farkedildiğinde 10/0 prolenele direkt primer tamir denemelidir. Eğer kesilen sinir uçları bulunamadıysa ya da ucuca gelmediyse ansa servikalis kullanılabilir. Bu şekilde düzelme olduğu bildirilen olgular mevcuttur. Postoperatif dönemde sinir hasarından şüphelenilirse semptomlara göre inflamasyon nedenli semptomların geçmesi ve tanı için 2 gün beklenebilir. Sinir hasarı tanısı konulduğunda tedavi planlanmasının en kısa zamanda yapılması başarı şansını artırmaktadır (4).

Bir yıldan fazla devam eden vokal kord paralizi kalıcı olarak kabul edilmelidir. Sinirin primer tamiri dışında vokal korda teflon, kollajen ve gliserin enjeksiyonları yapılabilmektedir. Ayrıca solunum problemlerinin geliştiği olgularda aritenoidopeksi ve kordların larinks yan duvarlarına fiksasyonu uygulanabilir (4, 5).

Gelişen ses bozuklukları için erken dönemde uygulanan vokal kord egzersizleri sonuçlarının etkili olduğu bildirilmektedir.

13.3.3. Süperior Laryngeal Sinir Yaralanması (NLS)

Süperior laryngeal sinir 2 dala ayrılmaktadır. İnternal (duyu) ve external (motor) dalı. NLS, rekürren sinir kadar ses fonksiyon bozukluğuna neden olmaz. Fakat motor dalının yaralanmaları sesini meslek olarak kullananlarda önemli sorunlara yol açabilir (6, 7).

İnternal dalın yaralanmasında yutma sırasında içecek ve yiyeceklerin aspirasyonu olabilmektedir.

Her iki sinirin ameliyat sırasında yerini tespit etmek ve yaralanmasını önlemek için son yıllarda sinir monitorizasyonu daha yoğun olarak kullanılmakta ve komplikasyonları anlamlı derecede azalttığı bilinmektedir.



13.3.4. Lenfatik Kanal Yaralanmaları (Şilöz Sızıntı)

Torasik duktus yaralanmaları servikal lenf diseksiyonu gerektiren olgularda görülebilir. Ameliyat sırasında diseksiyon alanında süt benzeri şilöz akıntı ile farkedilebilir. Düşük debili <500 ml/gün ise genellikle hastanın oral beslenmesi kesilmesi tedavi için yeterli olmaktadır. Yüksek debili akıntılarda yaralanma alanı bulunabilirse kanalın bağlanması yeterlidir. Aksi takdirde sızıntının farkedildiği bölgede fasya tabakalarının üzerine dikilmesi denenebilir (8).

Postoperatif sızıntı farkedilirse baskılı pansuman ve total parenteral beslenme uygulanabilir. Buna rağmen devam eden olgularda en tek seçenek yaralanma yerinin tekrar açılıp kanalın bağlanmasıdır.

13.3.5. Horner Sendromu

Tiroid cerrahisi sırasında lateral boyun diseksiyonu sonrasında sempatik sinir üst gangliyonunun ekartör tarafından gerilmesi vb. nedenlerle hasar görmesi sonucu gelişir. Bu bölgede yapılan diseksiyonlarda azami dikkat gerekir. Myozis, ptozis ve enoftalmi gözlenir.

13.3.6. Özofagus ve Trakea Yaralanması

Tiroid dokusunun ileri dercede etraf dokulara yapışık olduğu kanser veya tiroidit olgularında diseksiyon sırasında bu tür yaralanmalar oluşabilir. Özofagus yaralanmalarında mukoza ve mükülaris mukoza ayrı ayrı sütüre edilmesi ve drenajın sağlanması yeterlidir. Trakea yaralanmalarında emilmeyen sütürlerle tek tek onarım yapılmalıdır. Bazen trakea parsiyel eksizyonlarında trakeostomi gerekmektedir.

13.3.7. Hava Yolu ile İlişkili Komplikasyonlar

Laringeal ödemin olduğu olgularda (trakeomalazi, ciddi hipotiroidizm, zor entübasyon, larinkse cerrahi müdahale vb.) entübasyon sırasında bu durum farkedilir. Tedavide oksijen inhalasyonu, kortizon verilmesi, nemli oksijen inhalasyonu ve bazen trakeostomi ile takip gerekebilir.

13.3.8. Pnömotoraks

Plonjon guatr ve benzeri olgularda Substernal alanda yapılan diseksiyon sonrası gelişebilir. Şüphelendiğinde hastaya pozitif hiperventilasyon yaptırılıp yaralanan plevra alanı sütüre edilmelidir. Postop dönemde mutlaka kontrol grafilerle tüp torakostomi endikasyonu araştırılmalıdır.



13.4. Metabolik Komplikasyonlar

13.4.1. Hipoparatiroidizm-Hipokalsemi

Tiroid cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biri hipoparatiroididir. Bu komplikasyonu azaltmak için literatürde; 4 bezin bulunup korunması, ameliyat sonrası piyeste paratiroid bezi olup olmadığının araştırılması, insidental paratiroidektomi yapılan bezin oto transplantasyonu, paratiroid bezlerinin beslenmesinin bozulmaması için gayret göstermek vb. öneriler bulunmaktadır. Ameliyat sonrası quick parathormon (PTH) bakılması ile erken teşhis konulur. Kalsiyum ve kalsitriol (Aktif D vitamini) erken dönemde başlanılarak hastanın erken taburcu edilmesi sağlanabilir. Ameliyat esnasında damarsal beslenmesi bozulan paratiroid bezlerinin kan akımı düzeldiğinde tekrar normal PTH salgılayacağı unutulmamalı, hiperkalsemi olmaması için hastalar düzenli tetkik için kontrole çağırılmalıdır (1).

13.4.2. Hipotiroidizm

Tiroid dokusunun tamamen çıkarılmasına total tiroidektomi (TT) veya kalan dokunun 1 gr'dan az kalmasına totale yakın (TYT) tiroidektomi denilmektedir. Tiroid Kanseri nedeniyle yapılan ameliyatlarda hipotiroidizm genellikle beklenen bir durumdur. RAI tedavisi gereken olgularda TT uygulaması sık yapıldığından takip süresinde uygun dozda replasman tedavisi planlanmalıdır.



KAYNAKÇA

1. Çakır B, Ed. Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım, 2020, 137-152
2. Taye A., Inabnet W.B., 3rd, Pan S, et al. (2020). Post Thyroidectomy Emergency Room Visits and Readmissions; Assesment from The Colloborative Endocrine Suergery Quality Improvement Program(CESQIP) Am J Surg; 220:813
3. İşgör A. (2000). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. Ed..583-594 Yetkin E. Avrupa Tıp Kitapçılık.
4. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C. et al. The American Associatiron Of Endocrine Surgeons Guidelines for The Definitive Surgical Management of Throid diseases in Adults. Ann Surg 2020, 271 ; e21
5. Remacle M., Lawson G.(2007). Results with collagen injection into the vocal folds for medialization. Curr Opin Otolaryngol Neck Surg; 15: 148
6. Norris B.K., Schwinfurth J.M. (2011). Arytenoid Dislocation: An Analysis of The Contemporary Literature. Laryngoscope; 121:142.
7. Dralle H., Sekulla C., Lorenz K, et al. (2008). Intraoperative Monitoring of The Recurrent Laryngeal Nerve in Throid Surgery. World J Surg; 32: 1358
8. Park I., Her N., Choe J.H., et al. (2017). Management of Chyle Leakage After Throidectomy, Cervical Lymph Node Dissection, in Patients with Throid Cancer. Head Neck. 2018 Jan;40(1):7-15. doi: 10.1002/hed.24852. Epub Nov 9.