



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİKROPAPİLLER TİROİD KARSİNOMU OLAN**  
**HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN VE**  
**REKÜRRENS RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aydan FARZALİYEVA**

**Ankara, 2022**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİKROPAPİLLER TİROİD KARSİNOMU OLAN**  
**HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN VE**  
**REKÜRRENS RİSKİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Aydan FARZALİYEVA**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR**

**Ankara, 2022**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış olduğu katkılarından dolayı başta değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL**'e saygılarımla teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren tüm kıymetli hocalarıma, asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez danışmanım **Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR'e,**

Asistanlık sürecimizde bize rehberlik eden, her daim bilgisini, tecrübesini ve zamanını bizimle paylaşan değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ' a,**

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım

**Doç. Dr. Yusuf BOZKUŞ, Uzm. Dr. Işlay TAŞKALDIRAN ve Uzm. Dr. Feride Pınar ALTAY'a**

Tezin istatistik sürecini yöneten **Araş. Gör. Dr. Eylem Gül 'e,**

Endokrinoloji poliklinik ekibinden **Zeynep Tuğba ÖZCAN, Fidan GÜRBÜZ, Zeynep SESAL, Behiye YALÇIN ve Hakan ÖZDEMİR'e,**

Kliniğimiz yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Türkiyedeki ailem olan ve zor asistanlık sürecini beraber paylaştığımız ev arkadaşlarıma **Uzm. Dr. Türkan AĞAKİŞİYEVA'ya ve Dr. Günel SADIKHOVA'ya** teşekkür ederim.

Hayat boyu sevgi, inançlarını ve yardımlarını hiç eksik etmeyen sevgili annem **Prof. Dr. Farida SAİDOVA'ya** ve her zaman arkamda olan babam **Firdovsi FARZALİYEV'e,** meslektaşım, biricik kardeşim **Dr. Fidan KARİMOVA'ya** sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Aydan FARZALİYEVA**

Ankara, 2022

## ÖZET

### **Mikropapiller Tiroid Karsinomu Olan Hastalarda Prognozu Etkileyen Faktörlerin ve Rekürrens Riskinin Belirlenmesi**

Papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) insidansı tüm dünyada ve Türkiyede son on yılda dramatik şekilde artmıştır. Bu tümörlerin çoğu indolent olduğu ve az sıklıkta progresyon gösterdiği bilinmektedir. Ancak bazı klinik ve histopatolojik özelliklere sahip PTMK'lar tedaviye rağmen daha yüksek rekürrens riskine ve kötü prognoza sahiptir.

Yapılan bu retrospektif, vaka-kontrol çalışmasında PTMK'da prognozunu ve rekürrens riskini etkileyen risk faktörlerinin ve uygulanan tedavi stratejilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ocak 2011 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bölümüne başvurmuş papiller tiroid mikrokarsinom tanısı alan ve izlenen 302 hasta alınmıştır. Nüks tanımı olarak en az 6 ay remisyonda izlenen hastaların ultrasonografisinde ve tüm vücut tarama sintigrafisinde lenf nodu metastazı (LNM), rekürren kitle veya uzak metastaz varlığı kabul edilmiştir. Hastalar hem TNM 2018 sınıflamasına göre evrelenip, hem de America Thyroid Association (ATA) 2015 risk kategorilerine göre sınıflandırılmıştır.

Nüks eden ve etmeyen hasta grupları demografik, patolojik, klinik, laboratuvar özellikler, cerrahi tedavi tipi, radyoaktif iyot tedavisi verilip verilmediği, dozu ve kür sayısı açısından karşılaştırılmıştır. PTMK olan hastaların ayrıca radyoaktif iyot alma durumları değerlendirilmiş ve her iki grup klinik ve patolojik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır.

Ortalama 51 ay izlem süresinin sonunda hastaların 4'ünde (%1,3) nüks saptandı. Nüks saptananların hepsi ATA risk sınıflamasına göre orta riskli olarak kabul edilmiştir.

Tanı anında lenf nodu metastazı ( $p=0,001$ ), cerrahi tipi ( $p=0,012$ ), cerrahi sınır pozitifliği ( $p=0,008$ ), ATA risk sınıflamasına göre orta risk grupta olmak ( $p=0,001$ ) PTMK'da prognoz ve nüks riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tümör çapının, bilateralitenin, multifokalitenin, vasküler, kapsüler ve ekstratiroidal invazyonun nüks ile ilişkisi saptanmamıştır.

Merkezimizin postoperatif dönemde radyoaktif iyot ablasyonunun uygulanmasında olan tecrübesini değerlendirdiğimizde RAİ verilen PTMK hastaların verilmeyenlere göre daha genç ( $p=0,003$ ), tümör çapının daha büyük olduğu ( $p<0,001$ ),

multifokalitenin( $p<0,001$ ), bilateralitenin ( $p<0,001$ ), kapsül ( $p<0,001$ ), vasküler( $p=0,003$ ), ve ekstratiroidal invazyonun( $p=0,012$ ), cerrahi sınır pozitifliğinin( $p=0,01$ ), tanı anında LNM varlığının ( $p=0,05$ ) daha yüksek oranlarda görüldüğü, ATA risk sınıflamasına göre daha yüksek riskli ( $p<0,001$ ) ve TNM sınıflandırılmasına göre daha ileri evrede oldukları ( $p=0,012$ ) gözlemlenmiştir.

PTMK düşük rekürrens oranlarına sahip olup, iyi prognoza sahiptir. Tanı anında lenf nodu metastazların varlığı, cerrahi sınır pozitifliğinin ve ATA risk sınıflamasının rekürrens riskini belirlemede başarılı olduğu görülmüştür. Bu risk faktörlerin varlığı daha agresif yaklaşım ve yakın izlem yapılması gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca kliniğimizde izlenen hastaların radyoaktif iyot tedavisi alma durumlarını özellikle patolojik özelliklerin etkilediği belki de bu nedenle nüks eden hasta sayımızın az olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda saptanan risk faktörleri göz önüne alarak, bu risk faktörlerin ve PTMK hastaları için tedavi stratejilerin ve RAI endikasyonlarının belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Papiller tiroid mikrokarsinom, Prognoz, Rekürrens, Radyoaktif iyot ablasyonu

## **ABSTRACT**

### **Determination of Factors Affecting Prognosis and Recurrence Risk in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma**

The incidence of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) has increased dramatically in the last decade in Turkey and all over the world. Most of these tumors are indolent, showing progression less frequently. However, PTMCs with certain clinical and histopathological features have a higher risk of recurrence and poor prognosis despite treatment.

This retrospective, case-control study aims to examine the risk factors and treatment strategies that affect the prognosis and recurrence risk in PTMC.

A total of 302 patients diagnosed and followed up with PTMC by the Endocrinology and Metabolism Department of Baskent University Faculty of Medicine between January 2011 and December 2021 were enrolled in this study. Recurrence was defined as the presence of lymph node metastasis (LNM), recurrent mass or distant metastasis on USG and whole body scintigraphy scan of patients who were followed up in remission for at least 6 months.

Patients were classified according to TNM 2018 staging system and categorized according to American Thyroid Association (ATA) 2015 risk stratification.

Relapsed and non-relapsed patient groups were compared in terms of demographic characteristics, histopathological and clinical features, laboratory findings, surgery data, whether radioactive iodine treatment was given, dose and number of courses administered. Radioactive iodine administration was also evaluated and both groups were compared in terms of clinical and pathologic features.

At the end of a mean follow-up period of 51 months, recurrence was detected in 4 (1.3%) of the patients. All of the patients with recurrence were accepted as intermediate risk according to the ATA 2015 risk stratification.

Data showed that lymph node metastasis at the time of diagnosis ( $p=0.001$ ), type of surgery ( $p=0.012$ ), surgical margin positivity ( $p=0.008$ ), being in the intermediate risk group according to ATA risk stratification ( $p=0.001$ ), were found to be significantly associated with prognosis and risk of recurrence in PTMC. Tumor size, bilaterality,

multifocality, presence of vascular, capsular and extrathyroidal invasion were not associated with recurrence.

When we evaluated the experience of our center in the application of radioactive iodine (RAI) ablation in the postoperative period, PTMC patients who received RAI treatment were found to be younger ( $p=0.003$ ) with larger tumor size ( $p<0.001$ ), demonstrating higher rates of multifocality ( $p<0.001$ ), bilaterality ( $p<0.001$ ), capsule ( $p<0.001$ ), vascular ( $p=0.003$ ), and extrathyroidal invasion ( $p=0.012$ ), surgical margin positivity ( $p=0.01$ ), LNM at the time of diagnosis ( $p=0.05$ ) when compared with patients who didn't receive RAI treatment. They were also observed to be at higher risk according to ATA risk stratification ( $p<0.001$ ) and at a more advanced stage ( $p=0.012$ ) according to TNM classification in comparison.

PTMC has low recurrence rates and has a good prognosis. Presence of lymph node metastases at the time of diagnosis, surgical margin positivity and ATA risk classification were found to be effective in determining the risk of recurrence. The presence of these risk factors indicates the need for a more aggressive treatment approach and a closer follow-up regime.

In addition, it was thought that the radioactive iodine treatment indications were determined by pathologic features of the tumor. Therefore, the number of recurrent tumors may have been found to be low.

Considering the risk factors identified in our study, more comprehensive studies are still needed to determine these risk factors, treatment strategies and RAI indications for PTMC patients.

**Key words:** Papillary thyroid microcarcinoma, Prognosis, Recurrence, Radioactive iodine ablation

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Epidemiyoloji .....	2
2.2. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Etyopatogenez .....	2
2.2.1. Genetik faktörler .....	2
2.2.2. Radyasyon .....	4
2.2.3. Otoimmün tiroid hastalıkları .....	5
2.2.4. TSH'nun etkisi.....	5
2.3. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Tanı .....	5
2.3.1. Anamnez ve fizik muayene .....	5
2.3.2. Laboratuvar bulgular .....	6
2.3.3. Ultrasonografi.....	6
2.3.4. Sintigrafi.....	7
2.3.5. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB).....	7
2.4. Papiller Tiroid Mikrokarsinomun Patolojik Özellikleri .....	8
2.4.1. Klasik tip .....	8
2.4.2. Foliküler varyant .....	8
2.4.3. Tall hücreli varyant.....	9
2.4.4. Onkositik (oksifilik, Hurthle) varyant.....	9
2.4.5. Prizmatik hücreli (kolumnar cell) varyant .....	9
2.4.6. Diffüz sklerozan varyant.....	9
2.4.7. Warthin benzeri varyant .....	9
2.4.8. Solid varyant .....	9
2.4.9. Hobnail varyant.....	9
2.4.10. İnsular hücreli varyant .....	9
2.4.11. Trabeküler hücreli varyant .....	10

2.4.12. Şeffaf hücreli varyant.....	10
2.4.13. Kribriform hücreli varyant .....	10
<b>2.5. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Prognoz .....</b>	<b>10</b>
2.5.1. Papiller tiroid mikrokarsinomunda prognostik faktörler .....	10
2.5.1.1. Yaş ve cinsiyet.....	10
2.5.1.2. Tümör boyutu.....	11
2.5.1.3. Multifokalite ve bilateralite.....	11
2.5.1.4. Patolojik özellikler .....	11
2.5.1.5. Otoimmün hastalık varlığı .....	12
2.5.1.6. Vasküler invazyon.....	12
2.5.1.7. Kapsül invazyonu.....	12
2.5.1.8. Ekstratiroidal invazyon .....	12
2.5.1.9. Lenf nodu metastazı.....	13
2.5.1.10. Uzak metastaz.....	13
2.5.1.11. Genetik mutasyon varlığı .....	14
2.5.1.12. Primer cerrahi .....	14
2.5.1.13. Radyoaktif iyot tedavisi .....	14
<b>2.6. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Evreleme .....</b>	<b>14</b>
<b>2.7. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Rekürrens Riski Belirlemede ATA Sınıflaması .....</b>	<b>16</b>
<b>2.8. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Aktif İzlem .....</b>	<b>17</b>
<b>2.9. Cerrahi Tedavi .....</b>	<b>19</b>
<b>2.10. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Radyoaktif İyot Tedavisi .....</b>	<b>20</b>
2.10.1. Radyoaktif iyot tedavi öncesi TSH stimülasyon yöntemleri.....	22
<b>2.11. Levotiroksin Supresyon Tedavisi .....</b>	<b>23</b>
<b>2.12. Papiller tiroid mikrokarsinomunda klinik takip .....</b>	<b>23</b>
2.12.1. Klinik takipte tiroglobülinin rolü .....	25
2.12.2. Klinik izlemde antitiroglobülin antikörlerin rolü .....	26
2.12.3. Klinik izlemde tüm vücut tarama sintigrafisinin rolü .....	27
<b>2.13. Lokal Ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi.....</b>	<b>27</b>
<b>2.14. Uzak Metastazlarda Tedavi .....</b>	<b>29</b>
2.14.1. Radyoaktif iyot tedavisine direnç .....	29
2.14.2. Pulmoner metastazlarda tedavi .....	30
2.14.3. Kemik metastazlarda tedavi.....	30

2.14.4. Beyin metastazlarda tedavi.....	31
2.14.5. Kinaz inhibitörlerin metastatik hastalıkta yeri .....	31
2.15. Tedavi Yanıtın Değerlendirmesi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	62
7. KAYNAKLAR .....	64

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.1. PTMK 'da odak sayı dağılımı .....	37
Şekil 4.2. PTMK hastalarında TNM evre dağılımı .....	39
Şekil 4.3. PTMK hastalarında RAİ tedavisi .....	41
Şekil 4.4. Nüks edenlerde ATA risk grup dağılımı .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
Tablo 2.1. TNM sınıflandırılmasına göre evreleme .....	15
Tablo 2.2. TNM sınıflandırılmasının tanımları .....	16
Tablo 2.3. ATA risk sınıflandırılması (2015).....	17
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri .....	35
Tablo 4.2. PTMK içeren nodüllerin ultrasonografik özellikleri.....	36
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi tedavi özellikleri.....	37
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların PTMK patolojik özellikleri .....	38
Tablo 4.5. Hastaların TNM sınıflandırılmasına göre evre dağılımı .....	39
Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların supresyon altında ölçülen laboratuvar bulguları.....	40
Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların RAİ tedavi özellikleri.....	41
Tablo 4.8. RAİ alan ve almayanların demografik özellikleri .....	42
Tablo 4.9. RAİ alan ve almayanların histopatolojik özellikleri .....	44
Tablo 4.10. RAİ alan ve almayanların cerrahi tedavi özellikleri.....	44
Tablo 4.11. RAİ alan ve almayanların evre dağılımı .....	45
Tablo 4.12. RAİ alan ve almayanların laboratuvar değerleri .....	46

Tablo 4.13. Nüks edenlerin demografik özellikleri.....	47
Tablo 4.14. Nüks edenlerin histopatolojik özellikleri .....	47
Tablo 4.15. Nüks edenlerin TNM sınıflamasına göre evre dağılımı.....	48
Tablo 4.16. Nüks edenlere uygulanan RAI tedavinin özellikleri .....	49
Tablo 4.17. Nüks edenlerin laboratuvar özellikleri .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
ALK	Anaplastik lenfokinaz
Anti-Tg	Antitiroglobulin
Anti-TPO	Antitiroid Peroksidaz otoantikörleri
Ark.	Arkadaşları
ATA	American Thyroid Association
AUS/FLUS	Atypia or Follicular Lesion of Undetermined Significance
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cGy	Santigrey
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTK	Differansiye Tiroid Kanser
ETA	European Thyroid Association
ETİ	Ekstratiroidal invazyon
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
GİS	Gastrointestinal sistem
I-131	İyot-131
I-123	İyot-123
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
LNM	Lenf Nodu Metastazi
MAPK	Mitojenle Aktive edilen Protein Kinaz
mCi	Milüküri
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
mU/L	Miliünite/Litre
NIS	sodyum-iyod symporter
NTRK	Nötrofilik Tirozin Reseptör Kinaz
PTMK	Papiller Tiroid Mikrokanser
PTK	Papiller Tiroid Kanser
RAİ	Radyoaktif iyot
RET	Rearranged during transfection
RhTSH	Rekombinan human Tiroid Stimulan Hormon
RLS	Rekürren Laringeal Sinir
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results veri tabanı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
Tg	Tiroglobulin
TERT	Telomeraz Revers Transkriptaz
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TRab	TSH Receptor antibodies (TSH reseptör otoantikörleri)
TVTS	Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) terimi ilk olarak 1989 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından en büyük çapı 1 cm altında olan tiroid tümörleri için kullanılmıştır. Genellikle insidental olarak saptanırlar . Otopsi çalışmalarında mikropapiller tiroid kanserin görülme sıklığı %6-36 oranda değişmektedir (2, 3). PTKM insidansı son on yılda dramatik şekilde artmıştır. Bu artış son yıllarda yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması ile ilişkilendirilmektedir. Bu tümörlerin çoğu küçük ve klinik olarak "sessiz" kalır, az sıklıkta progresyon gösterirler. Ancak bazı özelliklere sahip PTKM'ler kötü prognoza sahip olabilirler (4). Kötü prognostik kriterler arasında tanı anında lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, agresif histopatoloji, trakea ve rekürren laringeal sinir gibi önemli yapılara geniş ekstratiroidal invazyon, multifokalite varlığı, genç yaşta tanı alma yer almaktadır. Bu vakalarda acil ve yeterli cerrahi müdahale yapılmasına rağmen nüks ve persistan hastalık riski bulunmaktadır. Buna karşılık, herhangi bir yüksek risk özelliği taşımayan PTKM'ler yıllarca progresyon göstermeden aktif izlem ile takip edilebilmektedir. Bu nedenle prognozu etkileyen yüksek riskli özelliklerin belirlenmesi PTKM vakalarının yönetimi için önemlidir. Çalışmamızın amacı merkezimizde izlenen PTKM vakalarının klinik, ultrasonografik ve patolojik özelliklerini incelemek, düşük ve yüksek riskli hasta gruplarının özelliklerini belirlemektir.

Çalışmamıza 2011-2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş papiller tiroid mikrokanser tanısı alan ve izlenen 302 hasta alınmıştır. Araştırmamızda PTKM tanılı bireylerin demografik, ultrasonografik, histopatolojik özellikleri, tüm vücut tarama sintigrafî raporları, cerrahi müdahale tipi, radyoaktif iyot tedavisi verilip verilmediği, dozu ve kür sayısı, laboratuvar özelliklerin (TSH, tiroglobulin, antitiroglobulin antikor varlığı) rekürrens ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Epidemiyoloji

Tiroid kanseri dünyada en sık görülen endokrin malignitelerinden ve tüm kanserlerin %1 oluşturmaktadır. Son 3 dekad içerisinde tiroid kanser insidansı dünyada %300 artmıştır. Papiller tiroid kanser (PTK) tiroid kanserinin en sık görülen ve en iyi prognoza sahip histolojik subtipidir ve yeni vakalarının %90 teşkil etmektedir. 1975-2018 yıllar arasındaki süreyi kapsayan Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanına dayanan bir raporda, papiller kanser insidansı 100.000'de 4,8'den 100.000'de yaklaşık 13,5'e yükseldiği görüldü (5). En çok bu artış PTMK vakaların insidans artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. PTMK yeni vakaların %50 teşkil etmektedir (6). PTMK en sık 45-55 yaş arasında kadınlarda görülmektedir. Kadın erkek oranı 3:1dir. Ülkemizde son 20 yılda PTMK insidans artışı total tiroidektomi sıklığının artmasına ve zorunlu iyodinizasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Sağlık sisteminin ve tanısal yöntemlerin gelişmesinin de rolü vardır(7).

### 2.2. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Etyopatogenez

#### 2.2.1. Genetik faktörler

Papiller tiroid kanserler genelde sporadik olup, sadece %5 de ailesel yatkınlık mevcut. En sık BRAF, RAS, RET, NTRK, telomeraz reverse transkriptaz (TERT), anaplastic lymphoma kinase (ALK) genlerin nokta mutasyonları görülmektedir (8).

PTK vakaların %83 ünün patogenezinde mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı rol oynamaktadır. Bu yolak hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi kontrol etmektedir. Aşırı aktivasyonu kanser gelişimine yol açmaktadır. BRAF, RAS, RET, ALK genlerindeki mutasyonlar bu yolağı aktive etmektedir.

Genellikle bir PTK vakasında sadece bir gen mutasyonu görülmektedir. Vakaların sadece %9 da BRAF ve RAS mutasyonuna ek olarak TERT genin promotor bölgesinin mutasyonu görülür. Bu vakalar tek mutasyonlu papiller tiroid kanserlere göre lokal ve uzak metastaz, ekstratiroidal invazyona ve kötü histopatolojik özelliklere ve daha agresif seyire sahiptir (9).

PTK nin üç transmembran tirozin kinaz gen mutasyonları ile ilişkisi bulunmuştur: RET, NTRK1 ve NTRK3. Sporadik papiller tiroid kanser vakaların % 40 da bu genlerin mutasyonları görülür. Bu olguların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir.

PTK vakalarında ilk saptanan onkogen RET dir. RET gen mutasyonu MAPK ve PI3K sinyal yollarını uyarmaktadır. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalanlarda görülebilir, bu Çernobil kazası sonrası RET gen mutasyonunun insidansında artış ile kanıtlanmıştır (10). Papiller tiroid kanserlerde en sık görülen mutasyon BRAF gen mutasyonudur. Bir çalışmada 500 papiller tiroid kanser hastasından 219 da BRAF gen mutasyonu tespit edilmiştir (%44) (11). BRAF proteinleri serin-treonin kinazlar olup RAF/MEK/MAPK yolağını aktive etmektedir. BRAF gen mutasyonu daha agresif seyir, ekstratiroidal invazyon, multifokalite, ileri tümör evresi, radyoaktif iyot tedavisine direnç, lenf nodu metastazı ve yüksek rekürrens riski ile ilişkilendirilmektedir. Bazı mutasyonlar belirli histolojik subtiplerle ilişkilendirilmiştir. BRAFV600E mutasyonu klasik ve tall hücreli, folliküler varyantlarda daha sık görülür (12). Bu hastalarda tedavide seçenek olarak BRAF inhibitörleri kullanılabilir.

BRAF mutasyonlarından sonra ikinci sıklıkta RAS gen mutasyonları görülmektedir.

RAS gen mutasyonu diğer mutasyonlara göre daha zayıf, benign tiroid hastalıklarda, özellikle foliküler adenomlarda ve papiller tiroid karsinomun foliküler varyantında görülür (13).

RAS dışında genetik mutasyonlar bulunan tiroid nodulu neredeyse her zaman maligndir. RAS mutasyonunun üç subtipi mevcut: H-RAS, K-RAS ve N-RAS' tır. Bu mutasyonlar hücre büyümesi, farklılaşması, yaşamında rol oynayan proteinleri kodlar. Papiller tiroid kanserlerde en sık görülen N-RAS mutasyonudur (14). Telomeraz Reverse Transkriptaz (TERT) geni her hücre bölünmesinde telomerlerin kısalmada rol oynayan reverse transkriptaz enzim aktivitesini regule etmektedir. Telomerler hücre proliferasyonunu sağlar. Her bölünme sırasında telomerler kısalmır ve zamanla hücre ölümü gerçekleşir. TERT gen mutasyonları kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açar. Papiller tiroid kanserinde TERT gen mutasyonunun ileri yaş, tümör boyutu, ileri evre, uzak metastaz, tedaviye kötü yanıt gibi kötü prognostik özellikler ile ilişkilendirmiştir. Aynı zamanda TERT gen mutasyonları radyoaktif rezistan metastatik papiller tiroid kanser vakalarında görüldüğü saptanmıştır. ALK gen mutasyonları papiller tiroid kanserde diğer genetik değişikliklere göre daha az rastlanmaktadır. Bir tirozin kinaz olan anaplastik lenfokinazı kodlar.

### 2.2.2. Radyasyon

Radyoaktif izotopların tiroid bezinde direkt kanserojen etkiye yol açtığı bilinmektedir. Radyasyon somatik mutasyonlara neden olarak, kanserlere neden olmaktadır. 1986'da Çernobıl'deki nükleer santral kazasının çocuklarda papiller tiroid kanser gelişiminde etkilerini araştıran çalışmalar bu varsayımı desteklemektedir. Bu çocuklarda RET ve BRAF gen mutasyonları sık görüldü (15).

Özellikle çocukluk ve adolesan döneminde iyonize radyasyona maruz kalanlarda PTK riskini arttırdığı bilinmektedir. Maruz kalma yaşı arttıkça tiroid kanseri riski azalmaktadır, 20 yaş üzerinde maruz kalanlarda risk çok azalır (16).

Normal tiroid hücrelerinin proliferatif aktivitesi artan yaşla birlikte azalır. Bu, kısmen çocuklarda radyasyona bağlı tiroid kanseri riskinin daha yüksek olduğunu açıklayabilir.

Tiroid kanser riski kısmen radyasyon dozu ile ilişkilidir. Çok düşük doz maruziyeti genellikle radyolojik tetkikler sırasında görülür ve erişkinlerde PTK açısından bir risk oluşturmamaktadır. Ancak sık, özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları çocuklarda tiroid kanser riskini arttırmaktadır.

Düşük doz radyasyon (yaklaşık 40 mGy) maruziyeti nükleer felaketler sırasında görülür ve erişkinlerde tiroid nodüllerin ve kanserlerin gelişmesi için risk faktördür.

Çernobıl nükleer kazası sadece Rusyada ve Belarusda değil, Türkiyede de önemli sonuçlara yol açtı. Türkiyede yapılan ve 4251 hasta dahil edilen çalışmada Çernobıl kazası sonrası tiroid kanser riski %1,71 den %8,59 yükseldiği saptandı. PTK □nın ortalama görülme yaşı 41-51 dir (17).

Çok düşük dozlarda radyasyon maruziyetinden farklı olarak, erişkin dönemde düşük doz ile radyasyon da tiroid kanser riskini arttırmaktadır.

Yüksek dozda radyasyon genellikle kanser tedavisinde verilen radyoterapi sırasında verilmektedir. Hodgkin lenfoma veya diğer baş ve boyun malignitelerin tedavisinde, hematopoetik kök hücre transplantasyonu öncesinde sıklıkla kullanılmaktadır. 30 yaşından sonra maruziyet meydana geldiğinde çok daha az risk olduğu görülmektedir. Aynı zamanda yüksek doz radyasyon hipotiroidizme yol açar. Maruziyet ve tanı arasındaki latent süre genellikle 5 yıldır ve tiroid kanser riski yaklaşık 20 yıl yüksek kalır, sonra azalır.

### **2.2.3. Otoimmün tiroid hastalıkları**

Son yıllarda, in vitro ve in vivo yürütülen birçok çalışmada, kesin mekanizmalar hala net olmasa bile, tiroid otoimmün hastalıkların tiroid kanserle (TK) (esas olarak PTK) birlikte sık görüldüğü gösterilmiştir. Otoimmun hastalıkların insidansı tüm dünyada artarken, özellikle papiller tiroid kanserlerin insidansının artması bu iki olayın birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları, immün sisteminin tiroid dokusuna karşı patolojik bir aktivasyonu ile karakterize edilir ve en sık patogenezerinde T hücreli yanıt rol oynamaktadır (18, 19). En sık görülen otoimmün tiroid hastalıkları Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditidir. Klinik olarak farklı belirtileri olmasına rağmen patolojik özellikleri benzerdir. Kronik immün süreçlerin tümör oluşumu ile bağlantılı düşünülmektedir, mesela Hashimoto tiroiditinde tiroid bezi lenfositlerin ve diğer immün yetkin hücreler ile infiltrasyon olup, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörleri ile zengindir. Bu maddeler bilindiği üzere hücresel transformasyon ve tümör progresyonunda temel bileşenlerdir. Lenfositik tiroiditli hastaların daha genç yaşta tanı aldığı, preoperatif dönemde TSH düzeyinin daha yüksek olduğu, multifokalitenin, kapsül, lenfovasküler ve perinöral invazyonun daha sık görüldüğü saptandı. Tümör çapında, lenf nodu metastazı görülme insidansında, evre ve tedaviye yanıtta önemli farklılık saptanmamıştır (20). Bu ve benzer verilere dayanarak tiroid otoimmün hastalık varlığı papiller tiroid kanser için bağımsız risk faktörü olarak tanımlandı.

### **2.2.4. TSH'nun etkisi**

Nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda, serum TSH seviyesi arttıkça tiroid malignite riski artmaktadır. TSH normal sınırlarda olsa bile, daha yüksek TSH değerleri, tiroid kanserinin daha ileri evresi ile ilişkilidir. Bu bir daha tiroid kanser izleminde levotiroksin supresyon tedavisinin önemini vurgulamaktadır. TSH yüksekliği veya düşüklüğü papiller tiroid kansere eşlik eden kronik lenfositik tiroidit veya Graves hastalığına işaret edebilir.

## **2.3. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Tanı**

### **2.3.1. Anamnez ve fizik muayene**

Papiller tiroid kanser hastaları çoğunlukla boyunda kitle şikayeti ile doktora başvururlardır . Mikropapiller varyantlı hastalar genellikle asemptomatiktir. Vakaların çoğu genellikle insidental USG □de veya başka nedenlerden dolayı yapılan tiroidektomi

materyalinde saptanarak tanı alır. Ultrasonografi ile saptanan nodüllerin sadece %5'i palpe edilebilir(21). Nonpalpabl nodüller, palpe edilebilen nodüller ile yaklaşık olarak aynı malignite riskine sahiptir. PTMK hastaların fizik muayene bulguları ve anamnez özellikleri tanıda informatif olmayabilir. Bazen ilk başvuru şikayeti servikal lenfoadenopati olabilir. Bu yüzden muayenede sadece tiroid bezin inspeksiyonu ve palpasyonu değil, aynı zamanda lateral boyun incelemesi de yapılmalıdır. Anamnezde özellikle sorgulanması gereken özellikler: ailede tiroid kanser ve/veya otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, baş-boyun bölgesine radyoterapi alması, iyonize radyasyona (nükleer kazalar) maruziyet (özellikle genç yaşta), Hodgkin ve non-hodjkin lenfoma öyküsü, kemik iliği transplantasyonu için total vücut irradyasyonu yapılması.

### **2.3.2. Laboratuvar bulgular**

Fizik muayenede veya USG□ de saptanan tiroid nodülün laboratuvar değerlendirilmesinde en önemli test TSH dır. TSH düşük veya yüksek bulunması bize nodülün hiperaktif veya hipoaktif olduğu hakkında bilgi vermektedir. Papiller tiroid kanserlerin çoğu ötiroiddir. TSH düşük ise radyonüklid tiroid sintigrafisi çekilmelidir. Tiroglobülin rutin olarak nodül değerlendirilmesinde tümör belirteci olarak kullanılmamalıdır. Tiroid otoantikör testlerin (TRAB, anti-TPO, Anti-Tg) pozitif saptanması altta yatan otoimmün tiroid patolojiyi düşündürmelidir.

### **2.3.3. Ultrasonografi**

Boyun USG si tiroid patoloji (nodül, otoimmün hastalık) şüphesinde mutlaka yapılmalıdır. Tiroid nodülleri başka görüntülemeler yapılırken insidental olarak saptanabilir (karotid USG, BT, MR, PET). Tiroid nodül şüphesi olmayanlarda nonpalpabl tiroid kanserlerin taramasında USG □nin rutin kullanılması önerilmemektedir (22). Günümüzde yüksek rezolüsyonlu USG ile 1 mm'ye kadar olan nodüller tespit edilebilmektedir. Ultrasonografi özellikle mikropapiller tiroid kanser vakalarında fizik muayene ve sintigrafiden daha informatiftir. Marqusee ve ark. tarafından yapılan çalışmada tiroid nodülü olan 173 hastanın %63□de fizik muayene bulguları ultrasonografik bulguları ile farklılık göstermektedir (23). USG sırasında tiroid nodülün lokalizasyonu, boyutu, ekojenitesi, kalsifikasyonlar, kenar düzeni, halo varlığı, kan akımı, ekstratiroidal yayılım varlığı değerlendirilir ve malignite açısından şüpheli nodüller belirlenir. Hipoekojenite, mikrokalsifikasyon veya kesintili kenar kalsifikasyonu, düzensiz sınırlar, halo yokluğu veya inkomplet halo varlığı, intranodüler kanlanma artışı, nodülün

yüksekliğin genişliğinden daha büyük olması malignite açısından şüpheli bulgulardır. Yapılan bir retrospektif çalışmada bir malign sonografik özelliğin varlığı %83 sensitiviteye ve %74 spesifiteye sahiptir (24). USG eşliğinde İİAB yapılması teşhis doğruluğu açısından daha avantajlıdır. USG aynı zamanda metastatik lenfoadenopati saptamasında, preoperatif değerlendirmede, takipte ve rekürrens açısından değerlendirmede önemlidir. Servikal lenf nodları PTK'nın en sık rekürrens görülen lokalizasyondur. Metastatik lenf nodları yuvarlak, hilusunun olmaması, kısa aksının artması, mikrokalsifikasyonlar, kısmi kistik görünüm, periferik ya da yaygın kanlanma artışı, tiroid doku benzeri görünen ekoik yapı ile karakterizedir.

#### **2.3.4. Sintigrafi**

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezini ve vücudun herhangi bir yerinde fonksiyon gösteren tiroid dokusunu gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid dokusunun RAİ konsantrasyon yeteneğine dayanmaktadır. Tiroid sintigrafi sırasında çok düşük dozda radyoaktif izotoplar verilir. En sık I-131, I-123 ya da 99mTc kullanılmaktadır. Radyoaktif maddeyi konsantre eden nodüller hiperfonksiyone (sıcak), tutmayanlar ise hipofonksiyone (soğuk) olarak tanımlanmaktadır. Genelde papiller tiroid kanserler iyodu konsantre edemiyor ve soğuk nodüller şeklinde görülür. Sintigrafi rutin olarak tiroid nodül değerlendirmesinde kullanılmıyor. Genellikle TSH < 1-1,5 mIU/L ve belirsiz patolojiye sahip, ancak USG'de malign özellik taşımayan nodüllerin varlığında yapılması önerilmektedir (25).

#### **2.3.5. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)**

İlk kez Martin ve Ellis tarafından 1930 yılında Amerika'da yapılmış. 'SAFE' yöntem (Simple-Basit, Accurate- Doğru; Fast-Hızlı; Economic-Ucuz) olarak bilinen TİİAB artık tüm dünyada tiroid nodülün benign-malign ayırımında kullanılan altın standart yöntem haline gelmiştir. Sadece tiroid kanser tanısında değil, aynı zamanda cerrahi tedavinin endikasyonunu doğru koymakta yardımcı olmaktadır. Nodül şüpheli sonografik özellikler taşıyorsa İİAB yapılması önerilir. Boyut kriteri göreceli endikasyondur. ATA kılavuzunda <10 mm altında olan nodüller kötü özellikler taşıyorsa mikropapiller kanser açısından riskli olduğu için TİİAB önerilmektedir. İşlem öncesi genellikle lokal anestezi gerekmez ama ağrı eşiği düşük olan hastalarda lidokain veya ksilokain kullanılmaktadır. Ultrasonografi eşliğinde 27-25 gauge iğneler ile nodüle birkaç yerden girilerek yapılmaktadır. Yapılan biyopside yetersiz materyal gibi sorunla karşılaşmamak için işlem

deneyimli birisi tarafından yapılması önerilir. Alınan örneğin yeterlilik göstergesi en az 10 hücrenin olduğu 5-6 tiroisit grubu olmasıdır. Malign sonucun pozitif prediktif değeri %97-99 dur (26). Biyopsi sonuçların yorumlanması için Bethesda sistemi geliştirilmiştir. Altı sitolojik kategori içermektedir: nondiagnostik, benign, önemi belirlenemeyen sitolojik atipi/ folliküler lezyon (AUS/FLUS), folliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi, malign. Her biri farklı tedavi yaklaşımı talep etmektedir.

## **2.4. Papiller Tiroid Mikrokarsinomun Patolojik Özellikleri**

Papiller tiroid karsinom hücreleri histolojik varyanttan bağımsız olarak tanımlayıcı karakteristik nükleer özelliklere sahiptirler (buzlu cam görüntüsü, psödoinklüzyonlar, oluklar). Mikroskop altında çok sayıda fibrovasküler çekirdekler içeren tek ve ya çift kattan oluşan papillalar şeklinde görülür. Aynı zamanda kum taneleri şeklinde kalsifikasyonlar görülmektedir, bunlara psammoma cisimcikleri denir. PTK'lerin çoğunluğunun iyi farklılaşmasına rağmen, farklı klinik, patolojik ve moleküler özelliklere sahip agresif seyirli histolojik varyantlar mevcut. En son American Thyroid Association (ATA) kılavuzuna göre bu patolojik alt tipler orta nüks riskine sahipler.

PTK'nin en agresif varyantları arasında diffüz sklerozan varyant, tall hücreli varyantı, kolumnar hücre varyantı, solid varyant ve hobnail varyantı yer almaktadır.

### **2.4.1. Klasik tip**

Mikroskopik olarak fibrovasküler çekirdeği çevreleyen bir veya iki tümör hücresi katmanından oluşan papillalar ile karakterizedir. Foliküller ve kolloid yapılar yoktur. Psammoma cisimcikleri görülmektedir. Genelde multifokaldir. Klasik varyant genellikle 10 yıllık sağ kalımı %95'in üzerinde olan indolent bir hastalıktır (27).

### **2.4.2. Foliküler varyant**

Foliküler büyüme paterni gösteren, hücre çekirdekleri klasik papiller tiroid kanserin tipik özelliklerini taşıyan, çoğunlukla psammom cisimcikleri içeren varyanttır. Bu varyantta lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve uzak metastaz sık izlenmektedir. Son yıllarda klasik form daha az, ancak foliküler varyant daha sık görülmeye başlamıştır.

#### **2.4.3. Tall hücreli varyant**

Agresif PTK varyantı olup, kötü prognoza sahiptir. Hücre yüksekliği transvers çapından 2 kat daha büyük eozinofilik sitoplazmalı ve çekirdekleri klasik papiller kanser özellikleri taşıyan hücrelerden oluşmaktadır. Daha çok ileri yaş kadın popülasyonunda görülür ve tanı anında lokal ve uzak metastazlar görülmektedir (28, 29).

#### **2.4.4. Onkositik (oksifilik, Hurthle) varyant**

Onkositik hücre değişiklikleri ile karakterizedir. Mitokondri birikimi nedeniyle bol eozinofilik görünümlü granüler sitoplazmalı hücreler görülür. Bu hücreler düzensiz kümeler veya papiller kümeler halinde düzenlenmiştir.

#### **2.4.5. Prizmatik hücreli (kolumnar cell) varyant**

Köşeli hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tüm PTK'lerin %0,15-0,2' sini oluşturan nadir bir alt tiptir (30). Hızlı büyüme, lokal invazyon, erken lenf nodu metastazı gelişimi ve yüksek rekürrens riskine sahip olduğu bilinmektedir (31).

Daha çok ileri yaşta görülür. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar varlığı tanı anında siktir. Bu agresif varyant RAİ ye dirençli olabilir.

#### **2.4.6. Diffüz sklerozan varyant**

Tiroid bezin diffüz tutulumu, stromal fibrozis ve lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Agresif PTK varyantı olup, rekürrens riski diğer tiplere göre daha yüksek ve ekstratiroidal invazyon ile karakterizedir. Gençlerde ve radyasyon öyküsü olanlarda daha sık görülmektedir (32).

#### **2.4.7. Warthin benzeri varyant**

Nadir görülen ve onkositik varyanta benzer hücre özelliklerine sahip, ancak prognozu iyi olan bir PTK varyantıdır. Stromanın lenfoplasmositik infiltrasyonu ile karakterizedir (33).

#### **2.4.8. Solid varyant**

#### **2.4.9. Hobnail varyant**

#### **2.4.10. İnsular hücreli varyant**

#### **2.4.11. Trabeküler hücreli varyant**

#### **2.4.12. Şeffaf hücreli varyant**

#### **2.4.13. Kribriiform hücreli varyant**

### **2.5. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Prognoz**

PTMK'lerin iyi prognoza sahip olduğu iyi bilinmektedir. Otopsi serilerinde yüksek insidanda bulunması, hastalığın indolent seyire sahip olduğu, hastanın yaşamı boyunca çoğu zaman klinik olarak önemli hastalığa neden olmayacak kadar yavaş ilerleyeceğini desteklemektedir (34). Bu nedenle PTMK olgularında son yıllarda aktif izlem önerilmektedir. Aktif izlem uygulanan bir çalışmada 10 yıl boyunca PTMK progresyonunu değerlendirilken, hastaların sadece %3'de hızlı büyüme saptandı (35). Nonmetastatik PTMK'li 1077 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, mortalite oranı 16 yıllık bir süre içinde %6 olduğu görüldü. Bir diğer çalışmada 50 yıllık izlemde hastaların sadece %0,3'nün tiroid kanser nedeniyle vefat ettiği saptandı (36). Ancak bazı PTMK'lerin invazyon ve lenf nodu metastazı yapmakta olup, agresif histopatolojik özelliklere sahip olabileceği unutulmamalıdır.

#### **2.5.1. Papiller tiroid mikrokarsinomunda prognostik faktörler**

PTK'de nüks riski, klinikopatolojik özelliklere dayalı olarak tahmin edilebilir. Kötü prognostik özellikler arasında genç yaş, tümör boyutu > 5 cm agresif sitoloji, erkek cinsiyet, BRAf mutasyon varlığı, lenfovasküler ve kapsül invazyonu, ekstratiroidal yayılım, rejyonel LNM yer almaktadır.

##### **2.5.1.1. Yaş ve cinsiyet**

Erkek cinsiyet, papiller tiroid karsinomunda kötü prognostik bir faktördür. Ancak bu konuda PTMK için net bir fikir birliği yoktur. Erkek cinsiyetinin PTMK hastalarında daha yüksek nüks oranı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bildirmiştir (37, 38). Aynı zamanda erkek hastalarda yaştan bağımsız kadın hastalara göre ekstratiroidal yayılım, bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha yüksektir(39). PTMK de rekürrens oranları genç hastalarda daha yüksektir (38, 40, 41). Bir grup çalışmaya göre sınır 55 yaş, diğer çalışmalara göre 45 yaş olarak belirlenmiştir (42, 43).

### **2.5.1.2. Tümör boyutu**

PTMK 'de tümör boyutu önemli prognostik faktördür. Tümör çapı hakkında literatürde çeşitli veriler mevcut. Bazı çalışmalara göre tümör boyutunun >5 mm, diğer çalışmalara göre >7mm ve >8,5 mm olması daha agresif seyir ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Bir çalışmada 8 mm, 7 mm, 6 mm, 5 mm ve 4 mm'den büyük tümörleri değerlendirilip, > 6 mm'lik bir tümör boyutunun PTMK'de santral lenf nodu metastazları ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bildirmiştir (44).

### **2.5.1.3. Multifokalite ve bilateralite**

Tiroid bezi iki lob ve istmustan oluşmaktadır, bazen piramidal lob bulunur. Tümör lokalizasyonu hangi lenf nodlarının tutulmasını da belirlemektedir. Alt kısımdaki yerleşen tümör hücreleri, alt tiroid damarı boyunca lenfatik akış yoluyla pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümlerine, üst kısımdaki lezyonlar, üst tiroid arteri boyunca lenfatik akış yoluyla lateral boyun lenf düğümlerine kolayca taşınır. Tümörün yerleşimi ile lenfatik metastazlar arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması, lenf nodu diseksiyonunun gerekliliği ve ölçüsü belirlenmesinde önemlidir. Bilateral veya unilateral tiroid bezi loblarında birden fazla odak bulunursa, tümör multifokal olarak kabul edilmektedir. Multifokalite PTMK hastalarının %20-40'da görülür. Multifokalite çoğunlukla primer odağın intraglandüler yayılımı ile ilişkilendirilmektedir. PTMK hastalarında multifokalite lenf nodu metastazı ve tümör nüksü için bağımsız risk faktörüdür. Zheng ve ark. 3543 PTMK 'li hasta içeren çalışmada  $\geq 3$  odak bulunması santral lenf nodu metastazı için risk faktörü olduğu kanıtlamıştır(45). Multifokal vakalarının %80'den fazlası bilateral olmaktadır. Bilateralite PTMK'de lenf nodu metastazı gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür (46, 47)

### **2.5.1.4. Patolojik özellikler**

Doğru histolojik teşhise ulaşmak, hastaların prognozu için önemlidir.

PTK'nin bazı agresif patolojik varyantları daha kötü prognoza ve daha yüksek nüks ve metastaz oranlarına yol açtıkları bilinmektedir. Bu agresif varyantlar, yetersiz tanıdan kaçınmak için klinisyenler tarafından bilinmelidir. Histolojik tanı koyulduktan sonra klasik varyantlara göre daha agresif bir tedavi uygulanması önemlidir. PTK'nin en agresif varyantları arasında diffüz sklerozan varyant, tall hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant, solid varyant ve hobnail varyantı yer almaktadır.

### **2.5.1.5. Otoimmün hastalık varlığı**

Tiroid bezin otoimmün hastalık varlığı papiller tiroid kanser için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (20). Hashimoto tiroiditli PTK hastaları, tiroiditsiz PTK'lere kıyasla olumlu klinikopatolojik özelliklere sahipler (48).

Aynı zamanda Hashimoto tiroiditli hastalar önemli ölçüde üstün 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım (%99,9% vs 96,6;  $P < 0,001$ ) ve nüksüz sağkalım (%92,0% vs 87,6;  $P = 0,001$ ) oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (49).

### **2.5.1.6. Vasküler invazyon**

Vasküler invazyon PTK vakaların %2-14'de görülmektedir (50). Vasküler invazyon histolojik olarak tümöral damarların lümeni veya duvarlarında tümör hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Varlığı hematojenik ve lenfatik yayılma artan bir eğilime işaret eder. Bu da metastaz riskini arttırarak prognozu kötü etkilemektedir. PTK'de vasküler invazyonun daha yüksek rekürrens oranları ile ilişkili olduğu, ancak mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda vasküler invazyon lenfatik, kapsüler invazyon, ekstratiroidal yayılım ve lenf nod metastaz varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Bu ve benzer verilere dayanarak vasküler invazyon ATA risk sınıflandırılmasına dahil edilmiştir.

### **2.5.1.7. Kapsül invazyonu**

Kapsül invazyonu servikal lenf nodu metastazı gelişmesi açısından prediktif faktördür (51, 52). Bazı otörler tümörün kapsülle %25'ten fazla temas edip etmemesinin belirlemesini PTMK'da servikal LNM'ı öngördüğünü düşümemektedir. Kapsül invazyonu ATA risk sınıflandırılmasına dahil edilmiştir.

### **2.5.1.8. Ekstratiroidal invazyon**

Ekstratiroidal yayılım tümör hücrelerinin tiroid bezin sınırları dışına çıkması anlamına gelir. PTMK'daki ekstratiroidal yayılım, peritiroid dokular, boyun kasları, rekürren laringeal sinirler, trakea, özefagus, larinks, prevertebral fasya ve mediastinal damarlar gibi çeşitli invazyon derecelerini içerir.

Birkaç çalışma, ekstratiroidal yayılımın PTMK'da santral lenf nodu metastazları için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (53, 54).

Tiroid bezinin iyi tanımlanmış gerçek bir kapsülü olmadığı ve kapsülünün ince fibröz dokulardan oluştuğu için ekstratiroidal invazyonun teşhisi zordur.

Sadece histolojik incelemede tespit edilebilen minimal yayılımın, gross ekstratiroidal yayılımla karşılaştırıldığında metastazlar ve prognoz üzerinde farklı bir etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır.

AJCC'nin son yayınladığı TNM sınıflandırılmasının 8.baskısında sadece gross ekstratiroidal invazyonun olumsuz bir prognostik faktör olduğu vurgulandı ve minimal ekstratiroidal invazyonun önemi küçümsendi. Bunun nedeni, minimal ETİ sağkalımı veya nüksü etkilememesi ve hastaların gereksiz agresif tedaviye maruz bırakılmamasıdır.

#### **2.5.1.9. Lenf nodu metastazı**

Lenf nodu metastazı nüks, uzak metastaz ve azalmış sağkalım için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (55, 56). Non-insidental saptanan PTMK'ler genellikle tanı anında lenf nodu metastazı ile ortaya çıkar.

American Thyroid Association 2015 Kılavuzuna göre ekstratiroidal yayılım veya servikal lenf nodu metastazı gibi agresif özellikler görülen PTMK hastaları orta veya yüksek risk grubuna ait olup ve aktif izlem bu hastalar için uygun değil. PTMK hastalarında santral lenf nodu metastazı lateral lenf nodu metastazlarına göre daha sık görülüp, insidansı %28,6-%64,1 dir (57, 58). Yüksek sayıda pozitif lenf nodu hastalarda artan nüks oranı ve düşük uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir (59, 60). Mikrokalsifikasyon varlığı, erkek cinsiyet, genç yaş (<45-55), kapsüler ve vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, tümör çapı  $\geq 6$  mm, tall hücreli varyant lenf nod metastazı için bağımsız risk faktörleridir. Aksine, otoimmün tiroidit varlığı koruyucu faktör olarak düşünülmektedir (61-63).

#### **2.5.1.10. Uzak metastaz**

Tanı anında papiller tiroid kanserde olduğu gibi mikropapiller tiroid karsinomda da uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktördür. PTMK genellikle mükemmel bir prognozla sahip ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %95'ken, uzak metastazlı PTMK hastalarda 10 yıllık sağkalım %68' düşmektedir (38).En yaygın metastatik hastalık bölgeleri akciğer ve kemiklerdir, vakaların ~%90'ını oluşturmaktadır. Farklı araştırmalara göre PTMK 'de uzak metastaz insidans oranı %0 ile %2,8 arasında değişmektedir, nadir görülmesine rağmen prognozu önemli derecede etkilediği için bu hastalarının uzun dönem sonuçlarını ve prognostik faktörlerini değerlendirmek önemlidir. Uzak metastaz tanısı sırasında ileri yaş, akciğer dışındaki bölgeleri içermesi, birden fazla bölgede varlığı, çapı 2

cm'den büyük olması, 3 cm'den büyük lenf nodu metastaz varlığı ve kötü özelliklere sahip bir primer neoplazmin varlığı, daha az sağkalım için kötü prediktif faktörler olarak bildirilmiştir (64-66).

#### **2.5.1.11. Genetik mutasyon varlığı**

BRAF ve TERT promotör gen mutasyonlarının PTK'de kötü prognostik değere sahip oldukları bilinmektedir. Bu gen mutasyonların beraber görülmesi en agresif seyirli PTK'ların gelişmesine yol açmaktadır (67).

#### **2.5.1.12. Primer cerrahi**

PTMK için optimal cerrahi yaklaşım tartışmalıdır ve her bir yaklaşım lehinde ve aleyhinde birçok bilgi var. Total tiroidektomi, remisyona ulaşma ve sağkalımı iyileştirme olasılığı en yüksek olduğundan, hastalar için en iyi tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır (68). Ancak bir çok çalışmada lobektomiden daha agresif yaklaşımlarla yönetilen PMTK'nun sağkalım veya nüks oranlarında hiçbir fark olmadığı saptanmıştır (69-72). Aynı zamanda total tiroidektomide lobektomilere göre komplikasyonlar daha yüksek oranda görülmektedir. Lobektomi uygulanan PMTK hastalarda rekürrens riski daha yüksek olmasına rağmen, mortalite oranı aynı olduğusaptanmıştır (73). cN0 PMTK hastalarda, profilaktik santral lenf nod diseksiyonun lokal rekürrens ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı ve okult lenf nodu metastazı varlığında bile prognoz genellikle etkilenmediği bildirilmiştir (74).

#### **2.5.1.13. Radyoaktif iyot tedavisi**

RAİ ile ablasyonun PMTK tedavisinde yeri tartışılmalıdır. Bazı çalışmalara göre RAİ ile remnant ablasyonun uygulanması uzak metastaz, lokal rekürrens ve mortalite oranlarını azaltmaktadır. Aynı zamanda RAİ verilen hastalar ileri dönemde daha fazla sağlık sorunu yaşadığı bilinmektedir (75).

### **2.6. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Evreleme**

TNM sistemi ilk olarak 1959 yılında Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer; AJCC) tarafından kanser evreleme sistemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. TNM sistemi 3 parametre içermektedir: tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) varlığı.

Günümüzde ETA (European Thyroid Association) ve ATA (American Thyroid Association) mortalite riskini belirlemek için TNM sistemini önermektedirler.

TNM evreleme sistemi belirli aralıklarla güncellenmektedir. En son differansiye tiroid kanser için sekizinci baskı 2018'de yayımlanmıştır ve tablo 2.1 ve 2.2'de özetlenmiştir. Sekizinci baskı PTK'de olduğu gibi PTMK'de rekürrensi belirlemede diğer sürümlere göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir. En önemli değişiklik prognostik faktör olarak 55 yaş sınır olarak belirlenmesidir. Minimal ekstratiroidal invazyon ve peritiroidal yumuşak doku invazyonu tanımları kaldırılmıştır. Yedinci sürümle karşılaştırıldığında tüm evrelerde bir evre düşmesi olduğu görülmektedir. Bu baskıdaki çarpıcı bir değişiklik, prognostik bir faktör olarak minimal ekstratiroidal invazyon kavramının kaldırılmasıdır. Bir önceki baskıda minimal ekstratiroidal invazyon (peritiroid yumuşak dokuya, sternotiroid kaslara) gösteren tümörler T3 olarak değerlendirilken bu hasta grubu 8.baskıda T 1 de değerlendirilmektedir. Çalışmalar gösterdi ki minimal ekstratiroidal invazyon rekürrens ve sağkalım oranlarını etkilememektedir (36, 76, 77).

**Tablo 2.1.** TNM sınıflandırılmasına göre evreleme

<b>Tanı esnasında &lt;55 yaş</b>	
<b>Evre I</b>	Herhangi T Herhangi N M0
<b>Evre II</b>	Herhangi T Herhangi N M1
<b>Tanı esnasında ≥55 yaş</b>	
<b>Evre I</b>	T1–2, N0, M0
<b>Evre II</b>	T3, N0, M0; T1–3, N1, M0
<b>Evre III</b>	T4a, Herhangi N, M0
<b>Evre IV 4a</b>	T4b, Herhangi N, M0
<b>Evre IV4b</b>	Herhangi T, Herhangi N, M1

**Tablo 2.2.** TNM sınıflandırılmasının tanımları

<b>Tx</b>	Primer tümör belirlenemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait bulgu yok
<b>T1</b>	Primer tümörün en büyük çapı $\leq 2$ cm ve tiroid içine sınırlı
<b>T2</b>	Tümörün en büyük çapı $>2$ cm, fakat $\leq 4$ cm ve tiroid içine sınırlı
<b>T3</b>	Tümör $>4$ cm, tiroid içine sınırlı veya sadece strap kasları invaze eden gros ekstratiroidal invazyonu mevcut
<b>T4</b> <b>T4a</b> <b>T4b</b>	Majör boyun yarılarına gros ekstratiroidal invazyon mevcut Cilt altı yumuşak dokulara, trakeaya, larinkse, özefagus ve/veya rekurren larıngeal sinire invazyon Paravertebral fasiaya, karotid veya mediastinal damarlara invazyon
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu belirlenemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf nodlarına metastaz
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz mevcut

### **2.7. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Rekürrens Riski Belirlemede ATA Sınıflaması**

Papiller tiroid kanseri mükemmel bir prognoza sahip olmasına rağmen, hastaların %30'unda ilk tedaviden sonra nüks bildirilmişti (78).TNM sınıflandırması mortalite riskini belirlerken, persistan ve rekürren hastalığın belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Rekürrens riskini değerlendirilen birçok sınıflama mevcut. American Thyroid Association 2009 yılında klinikopatolojik özelliklere dayanan, rekürrens riskini belirlemek için bir sınıflama önerdi (tablo 1). Son yıllarda en sık kullanılan rekürrens riski belirleyen sınıflandırma ATA risk sınıflandırma sistemidir ve Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** ATA risk sınıflandırılması (2015)

<b>ATA düşük risk</b>	Uzak metastaz yokluğu, N0 veya $\leq 5$ patolojik N1 mikrometastaz ( $\leq 0,2$ cm) varlığı ekstratiroidal ve vasküler invazyon yokluğu, veya sadece kapsüler invazyon varlığı, minimal vasküler ivazyon varlığı ( $\leq 4$ odak), intratiroidal unifokal veya multifokal PTMK (BRAfV600E + olanlar dahil), agresif histoloji yokluğu (tall hücreli, kolumnar hücreli, difüz sklerozan varyant vs), cerrahi sırasında tüm tümörün rezeke edilmesi, RAİ verilmişse sonrasında tiroid yatağı dışında tutulumun olmaması, İntratiroidal enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom, İntratiroidal iyi diferansiye folliküler tiroid karsinom varlığı
<b>ATA orta risk</b>	Agresif histoloji varlığı (hobnail, kolumnar, difüz sklerozan, tall hücreli varyant), vasküler invazyon varlığı, N1 hastalık varlığı (tüm metastatik lenf nodları $< 3$ cm), peritirodial yumuşak dokulara mikroskopik invazyon varlığı, RAİ sonrasında çekilen TVTS'de boyunda metastatik odak saptanması, minimal ekstratiroidal yayılım ve BRAfV600E + mutifokal PTMK
<b>ATA yüksek risk</b>	Uzak metastaz varlığı veya postoperatif dönemde uzak metastaz düşündürülen serum Tg yüksekliği, $> 3$ cm LNM varlığı, peritirodial yumuşak dokulara gross invazyon, makroskopik inkomplet tümör rezeksiyonu, gross vasküler invazyon ( $\geq 4$ odak) varlığı

### **2.8. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Aktif İzlem**

PTMK için optimal terapötik strateji hala tartışılmaktadır. İki japon kurumu, Kuma Hospital ve Cancer Institute Hospital (CIH), 1990'lardan beri düşük riskli papiller tiroid mikrokarsinomlu hastalarda aktif izlemi değerlendirmek için prospektif klinik çalışmalar yürütmektedir (79, 80).

Aktif izlem uygulanan çalışmalarda tümör büyüme ve yeni lenf nodu metastazlarının gelişme oranları düşük, tümör büyümesi veya yeni LNM nedeniyle

ameliyat edilen hiçbir hastada yaşamı tehdit eden nüks ve tiroid kanserinden ölüm görülmediği ve hiçbir hastada uzak metastaz gelişmediği görülmüştür (81-83).

Bu bulgulara dayanarak, Japonya Endokrin Cerrahlar Derneği ve Japon Tiroid Cerrahisi Derneği 2010 kılavuzlarında düşük riskli PTMK hastalarda aktif izlem yönetim stratejilerinden biri olarak benimsenmiştir.

Amerikan Tiroid Birliğinin 2015’de yayımlanan kılavuzu artık 1 cm veya daha küçük tiroid nodülleri için İİAB'yi yapılmaması ve ayrıca bu nodüllerin yönetiminde artık aktif izlem bir alternatif olarak önerilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu önemli sayıda PTMK'li hastaların gereksiz agresif tedavi gördüğü saptanmıştır. Tedavi seçeneği hastaların hayat kalitesini etkilemektedir. Aktif izlem tüm dünyada artık düşük riskli PTMK için kabul edilmektedir. Japonya Endokrin Cerrahi Derneği tarafından 2018'de yapılan bir ankete göre, düşük riskli PTMK'si olan yetişkin hastaların %53,8 □de aktif izlem uygulanmıştır (84). Her PTMK vakası aktif izlem için uygun değildir ve birçok klinisyen, günlük hayatta uygulamakta hâlâ tereddüt etmektedir. Aktif izlem kararı her vaka ayrıca değerlendirilerek bir multidisipliner ekip tarafından verilmelidir. Japonya Endokrin Cerrahi Derneği PTMK □li hastalarda aktif izlem uygulanmasını kolaylaştırmak için endikasyonlar ve stratejiler ile ilgili beyanlar oluşturdu. Yüksek riskli özelliklere sahip PTMK'li hastalar (lenf nodu ve ya uzak metastaz varlığı, RLS veya trakeaya klinik olarak belirgin invazyon, RLS boyunca yer alan tümörler veya trakeaya bitişik, muhtemel invazyon riski taşıyan tümörler, papiller tiroid karsinomunun agresif alt tipinin sitolojide teşhisi, yaş <20 olması ) derhal ameliyat edilmeli ve endikasyon varsa postoperatif dönemde radyoaktif iyot tedavisi verilmesi önerilmektedir. Aktif izlem uygulanan hastalar psikolojik ve fiziksel olarak daha sağlıklı oldukları saptandı (85). Aktif izlem PTMK hastalarda olumlu sonuçlar sunan ve yaşam kalitesini düşük maliyetle koruyan güvenli bir yönetim stratejisidir (86).

PTMK hastalarda aktif izlemi ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran sistematik derlemede her iki grupta benzer kansere özgü mortalite, uzak metastaz ve lokal rekürrens riski izlenmiştir. Aynı zamanda aktif izlem ile yönetilen grupta hiçbir ölüm vakası bildirilmemiştir (87).

Maliyeti de göz önünde bulundurmak gereklidir. Cerrahi tedavinin bu hastalarda aktif izlem ile karşılaştırdığında 4,1 kat daha pahalı olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda yaşam boyu tiroid hormon replasmanı da yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunabilir (88).

## 2.9. Cerrahi Tedavi

Günümüzde geleneksel PTMK tedavisinde hala cerrahi hakimdir. PTMK □de cerrahi tedavinin yapılıp yapılmaması ve ne ölçüde yapılması tartışmalı bir konudur. PTMK vakalarında lobektomi, total/subtotal tiroidektomi, lenf nodu metastazı varlığında boyun LNDuygulanabilir. Total tiroidektomide her iki lob ve istmus çıkarılmaktadır. Subtotal tiroidektomide ise her iki lob ve istmus çıkarılarak karşı lobun posterolateral kısmında %10'luk bir kısım bırakılır. TİİAB sonucuna, LNM varlığına ve tümörün ultrasonografik özelliklerine dayanarak cerrahi tipi belirlenir. Unifokal PTMK vakalarada sadece lobektomi uygulanabilmektedir. PTMK olgularında LNM 'nın preoperatif dönemde saptanması cerrahi rezeksiyonun boyutlarının belirlenmesi için önemlidir.

Çalışmalar gösterdi ki, PTMK'de preoperatif dönemde servikal lenf nodu tutulumuna dair klinik bulgu olmamasına rağmen, postoperatif patolojide LND insidansı oldukça yüksek. Bir çalışmada saptanan oran %49,2'dir (89). Ultrasonografi ameliyat öncesi LNM saptanmasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin santral lenf nodu metastazlarını belirlemedeki duyarlılığının oldukça düşük olduğunu bildirmiştir. Yu ve ark. , PTMK'li hastalarda frozen kesit ile teyit edilen santral lenf nodu metastazlarının sadece <%30 □nun preoperatif ultrasonografi ile teşhis edilebileceğini bildirmiştir (90). Diğer taraftan preoperatif ultrasonografinin özgüllüğü oldukça yüksektir.

Huang ve arkadaşları, ultrasonografinin lenf nodlarının değerlendirilmesinde sırasıyla %12,5 ve %95,2 duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir (91).

Lenf nodu metastazı varlığında selektif veya modifiye radikal boyun lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Tekniğe göre lenf nodu diseksiyonu 4 gruba ayrılmaktadır: radikal, modifiye ve selektif (supraomohyoid, santral, lateral, posterolateral )boyun diseksiyonu.

Multifokal veya lenf metastazı olan okült PTK'lerde total tiroidektomi uygulanır. Uzak metastaz( akciğer, kemik, beyin) varlığında tedavide yine cerrahi uygulanabilir. Bu tedavinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Total tiroidektomi veya subtotal tiroidektominin uygulanması I-131 ile ablasyonu ve Tg ile takibi kolaylaştırmaktadır.

Önemli bir tartışma noktası, PTMK 'de profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun gerekliliğidir. Rutin profilaktik santral boyun diseksiyonu, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda rekürren laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizme neden olabilir. Diğer taraftan, basit tiroidektomi, yüksek ve orta riskli hastalarda metastatik lenf nodları

bırakabilir. Bu nedenle PTMK'li hastalarda lenf nodu metastazları için prediktif faktörlerin belirlenmesi ve yüksek riskli hastalarda seçici olarak profilaktik lenf nodu diseksiyonlarının yapılması gerekmektedir.

Cerrahi tedavi sonrası gelişebilen komplikasyonlar unutulmamalıdır: hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi veya sinir hasarına bağlı felç, Horner sendromu, fistül, trakeal veya özofageal yaralanmalar ve disfaji. Bu komplikasyonları göz önünde bulundurarak cerrahi tedaviden mümkün kadar kaçınılmalıdır. Bir çalışmada 732 PTMK hastadan 162'sine aktif izlem uygulandı, bu hastaların %70'inde tümör boyutu değişmemişti veya azalmıştır. Hastaların %10,2'inde tümör boyutu artıp, 10 mm geçmişti, %1,2'inde lenf nodu metastazı saptanmıştı. Cerrahi tedavi uygulanan 626 hastadan 594'üne LND yapılmıştı ve %50,5'inde LNM saptandı. Multifokalite vakaların %42,8'inde görüldü. Cerrahi sonrası 8 yıl sonraki takipte rekürrens oranı %5 idi. Bu ve benzer çalışmaların verilerine dayanarak unifokal ve lenf nodu metastazı bulunmayan PTMK olguları cerrahi tedavi uygulanmadan izlenebildiği kanıtlanmıştır (92).

Cerrahi tedavi uygulanacaksa ilk tercih lobektomi olmalıdır. Lobektomi yapılan hastalarda rekürrens riski daha yüksek olmasına rağmen, mortalite riski total tiroidektomi yapılanlarla aynı(73). Lobektomi yapılması total tiroidektomiye göre PTMK hastalarında uzun vadeli yaşam kalitesini daha az etkilemektedir. Bu bulgular lobektominin total tiroidektomiye alternatif bir strateji olduğunu destekliyor.

## **2.10. Papiller Tiroid Mikrokarsinomunda Radyoaktif İyot Tedavisi**

Radyoaktif iyot tedavisi tiroid kanser tedavisinde ilk olarak 1940'larda kullanılmaya başlamıştır. En sık kullanılan radyoizotop I-131 dir. Radyoaktif iyot izotopları parçalanıp, beta partiküller yayarak kanser hücrelerinde destrüksiyon yapar. Tiroid follikül hücreleri NİS ekspresyonu aracılığıyla kandan iyotu almaktadır. Tiroid kanser hücreleri normal tiroid dokusuna göre daha az miktarda RAİ almaktadır. Tiroid follikül hücresi üzerinde NİS ekspresyonu TSH ile uyarılmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesinde belirli TSH seviyesine (TSH>30 µu/ml )ulaşılması önemlidir. Yeterli TSH stimülasyonu varlığında 30 mci ve 100 mci dozlarında RAİ tedavisinin etkinlikleri arasında önemli bir fark saptanmayan çalışmalar mevcut (93, 94).

En sık kullanılan verilme yolu oraldir. Kapsül formları daha güvenlidir, ama yutma güçlüğü olanlarda sıvı formlar, gastrointestinal rahatsızlıkları olanlarda intravenöz formlar verilebilir. Radyoaktif iyot tedavisi gebe ve emziren kadınlarda kontraendikedir.

Radyoaktif iyot verilmesi planlanıyorsa, cerrahiden 4-6 hafta sonra düşük iyot diyet yapılması ve intravenöz iyot içeriği yüksek kontrast madde ve amiodaron gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır.

American Thyroid Association kılavuzunda RAİ tedavisinin orta ve yüksek riskli tiroid kanser hastalara verilmesi önerilmektedir. Postoperatif dönemde RAİ birkaç amaçla verilebilir:

1)İleri dönemde nüksü saptamada tiroglobülin ölçümlerinin ve tüm vücut tarama sintigrafisinin kullanılmasını kolaylaştırmak

2)Cerrahi sonrası adjuvan amaçla( rekürrens riskini ve metastaz riskini azaltmaktadır)

3)Persistan hastalık tedavisi

Papiller tiroid mikrokanser tedavisinde RAİ ile rezidüel doku ablasyonun yeri ve endikasyonları hala tartışmalıdır.

Unifokal ve multifokal mikropapiller tiroid kanserli hastalarda lobektomi veya total tiroidektomi sonrası, başka olumsuz özelliklerin (tiroid kapsül invazyonu, lenf nodu ve uzak metastazı varlığı, inkomplet tümör rezeksiyonu vs.) yokluğunda rutin RAİ ile remnant ablasyon önerilmemektedir.

Yüksek riskli hastalarda (tiroid kapsül invazyonu, lenf nodu ve uzak metastazı varlığı, inkomplet tümör rezeksiyonu olanlar) veya rekürren hastalığı olanlarda I-131 tedavisi rekürrensi azalttığı ve surveyi uzattığı için önerilmektedir.

Son yıllarda PTMK□de postoperatif dönemde RAİ verilmesi agresif olduğu düşünülür ve verilmekten kaçınılmaktadır. Ancak bazı PTMK'lerin daha kötü seyire sahip olduğunu göz önünde bulundurursak, bu hastalarda RAİ verilmesinin rekürrens riskini azaltmakta rolü önemlidir (95).

Çinde yapılan bir metanalizde toplam 8724 PTMK tanılı hastanın tedavi stratejileri değerlendirilmiştir. RAİ uygulananlara ve uygulanmayanlarda lokal rekürrens riski sırasıyla % 1,92 ve %,7,36, uzak metastaz % 1,39 ve % 2,46 ve mortalite oranları % 0,98 ve % 1,76 olarak saptandı. Postoperatif dönemde RAİ verilmesi PTMK hastalarında mortalite ve rekürrens oranlarını azaltmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisi verilenlerin çoğunda tümör çapı  $\geq 5$  mm, ekstratiroidal invazyon, multifokalite, agresif histopatoloji ve lenf nodu metastazı mevcut. Bu faktörler yüksek rekürrens riskinin göstergeleri olarak kabul edilmektedir (96).

Başka bir metanalizde 19 çalışmanın sonuçları değerlendirilerek PTMK' de postoperatif dönemde RAİ'nin verilmesi 10 yıllık lokal rekürrens, uzak metastaz ve mortalite oranına önemli etkisi bulunmamıştır (97).

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan PTMK tanılı hastalar RAİ uygulanmayanlara göre daha fazla sağlık sorun yaşamaktadır. Bu bulgular, düşük riskli hastalarda RAİ ablasyonunun dikkatle düşünülmesi gerekliliğini desteklemektedir (75).

İstenen TSH seviyesine ulaşıktan sonra hastaya 30-100 mci RAİ ile ablasyon tedavisi uygulanır. Eğer RAİ adjuvan amaçla veriliyorsa 75-150 mci dozunda verilmelidir.

Farklı dozlarda (100, 150 ve 200 mci ) verilen adjuvan RAİ etkinliği karşılaştırıldı ve 100 mci üzerinde dozlarda RAİ verilmesinin tedaviye yanıtı arttırmadığı gösterilmiştir (98). Metastatik hastalık varlığında önerilen RAİ dozu 150-200 mci dir.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası radyasyon tiroiditi, tiroid lojunda ağrı, şişlik, yorgunluk, halsizlik, sialadenit, kserostomi, sekonder maligniteler, aplastik anemi, pulmoner fibrozis, azalmış fertilitate ve diğer komplikasyonlar görülebilmektedir.

Hangi hastaya ve hangi dozda RAİ verilmesi dikkatle gözden geçirilmelidir.

Ekstratiroidal invazyon ve servikal lap metastazı olmayan PTMK'ler RAİ verilmeden izlenebilir veya düşük doz 30 mci verilmesi öneriliyor. Mikroskopik ekstratiroidal invazyon olanlarda 30 mci, servikal LNM olanlara 80 mci RAİ verilmektedir (75).

Tedavi öncesinde mutlaka serum TSH, tiroglobülin ve antitiroglobülin antikor düzeyi ölçülmelidir. Tüm vücut tarama sintigrafi RAİ tedavisinden 7-10 gün sonra çekilip, takipte süpresyon tedavisine başlanmaktadır.

### **2.10.1. Radyoaktif iyot tedavi öncesi TSH stimülasyon yöntemleri**

TSH stimülasyonu iki yolla yapılmaktadır: rekombinant TSH uygulaması ve tiroid hormon çekilmesi. Genellikle 4-6 haftalık tiroid hormon çekilmesi soğuk intoleransı, kognitif fonksiyonların zayıflması, halsizlik, yorgunluk ve diğer hipotiroidi semptomlarına yol açmaktadır. Bu da hastaların hayat kalitesini düşürmektedir. Tiroid hormon çekilmesine alternatif olarak rekombinant TSH geliştirilmiştir. Rekombinant TSH ile stimülasyonun ve tiroid hormon çekilmesinin RAİ ile ablasyonun sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir ve RAİ dozundan bağımsız olarak her iki yöntem kullanılan hastalarda benzer bulunmuştur. Rekombinant TSH kullanımı hastaların hayat kalitesini arttırdığı saptandı. Ancak RhTSH tedavisinin pahalı olması ve hastaneye daha fazla başvuru gerektirdiği göz önünde bulundurulmalıdır. TSH stimülasyon yöntemi hastanın klinik ve

sosyoekonomik durumuna dayanarak seçilmelidir. European Thyroid Association kılavuzu yaşlı, depresif, konjestif kalp yetmezliği, uyku apnesi olan hastalarda rhTSH tercih edilmesini önermektedir.

### **2.11. Levotiroksin Supresyon Tedavisi**

Tiroid stimuleğici hormon (TSH), tiroid bezin büyüme faktörüdür ve hormon sentezini düzenler. Tirositlerde olduğu gibi malign transformasyona uğramış folliküler epitelyal hücrelerde de proliferasyon üzerinde etkisi vardır (99, 100).

Artan serum TSH konsantrasyonlarının tiroid nodüllerinde kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Preoperatif dönemde daha yüksek TSH düzeyi PTK□de artmış santral lenf nodu metastazı riski ve ekstratiroidal yayılım ile ilişkilidir (101). Total tiroidektomi ve lobektomi yapılan hastalara normal serum TSH'ı korumak için tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. TSH supresyon tedavisi teorik olarak, normalin altında serum TSH, varolan malign hücrelerin daha yavaş büyümesine ve yayılmasına neden olabilir. Agresif TSH supresyonu uzak metastaz olan hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı bildirilmiştir (102, 103). TSH supresyon tedavisinin rekürrens açısından düşük riskli hastalarda hiçbir değeri olmadığı saptandı (104). Agresif TSH supresyonu kardiyovasküler ve osteoporoz gibi riskler taşıdığı için ATA tam yanıtı sahip düşük ve orta riskli hastalarda serum TSH düzeylerinin 0,5-2 mU/L, yüksek riskli tam yanıt (negatif görüntüleme ve negatif Tg) olanlarda ılımlı TSH supresyonu (0,1–0,5 mU/L) uygulanmasını önerir. Agresif TSH supresyonu ( TSH <0,1 mU/L) rezidüel hastalık olan biyokimyasal tam yanıt alınamayan hastalarda önerilmektedir. Bu hastalar sürekli hem klinik hastalık durumları, hem de zamanla gelişebilecek komplikasyonlar (osteoporoz, kardiyovasküler komplikasyonlar, subklinik hipertireodizm) açısından dikkatli takip edilmelidir.

### **2.12. Papiller tiroid mikrokarsinomunda klinik takip**

Aktif izlem altında az sayıda PTMK progresyon (primer tümörün büyümesi veya yeni LNM saptanması ) gösterir. Klinik takipte ana hedef lokal nüks ve gelişebilecek uzak metastazları saptamaktır. Rekürrens açısından yüksek riskli hastalar daha yakından izlenmelidir. Erken dönemde nükslerin saptanması daha iyi sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle ameliyat ihtiyacını gözden kaçırmamak önemlidir ve takip muayeneleri PTMK de zorunludur. Fizik muayene önemlidir, her 6-12 ayda bir tiroid loju ve boyun lenf nodu zincirleri palpasyonla kontrol edilmelidir.

Muayeneler ne kadar aralıkla yapılması gerektiğine dair hala fikir birliği yoktur.

Japonyada Kuma Hospital ve Cancer Institute Hospital (CIH) tarafından yapılan çalışma protokolleri aktif izlemin başlangıcında yılda iki kez, ardından yılda en az bir kez PTMK hastaları kontrole çağırılmalıdır (79, 86). Diğer çalışmaların protokollerine göre ilk 2 yıl içerisinde her 6 ayda bir ve bir progresyon saptanmadıysa, yılda bir veya 2 yılda bir yapılmalıdır (105-107).

Görüntüleme yöntemi olarak tiroid yatağını ve lenf nodlarının değerlendirmek için klinik izlemede düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle en sık USG kullanılmaktadır. USG muayenesi için optimal aralık ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar olmamasına rağmen, çoğu prospektif çalışma, takip için altı ayda bir veya yılda bir muayene önermektedir. Şüpheli lezyon varlığında İİAB ve Tg ölçümü yapılmalıdır. İİAB ve serum Tg ölçümleri ile birlikte, boyun USG bulguları yaklaşık %100 doğruluk sağlayabilir (108).

Uzak metastazları değerlendirmek amaçlı kemik ve akciğer grafileri kullanılabilir.

Aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmek için tüm vücut I-131 sintigrafi kullanılır.

Radyoaktif iyot ile remnant ablasyonu ve adjuvan tedavi sonrası negatif Tg ve Anti-Tg antikor düzeyleri, ve negatif USG bulguları olan düşük ve orta riskli hastalarda rutin TVTS çekilmesi önerilmemektedir (22).

Rekürren ve persistan hastalık açısından yüksek ve orta riskli hastalarda RAİ tedaviden 6-12 ay sonra TVT çekilmesi önerilmektedir (22).

Yükselmiş Tg düzeyleri (>10 ng/ml) bulunan, ancak TVT negatif olan yüksek riskli PTK hastalarda RAİ'ye direnç gelişme şüphesi varlığında 18-FDG PET çekilmesi önerilir. Ayrıca metastatik ve lokal ileri evre hastalıkta tedaviye yanıtı değerlendirmek için de PET kullanılabilir (109).

BT ve MR, USG'nin yetersiz kaldığı, yaygın rekürren nodal hastalık varlığında, aerodigestif invazyon şüphesinde, TVT'si negatif olan, ancak açıklanamayan yüksek Tg düzeyleri varlığında, pulmoner, beyin ve kemik metastaz şüphesinde ve revizyon cerrahi öncesi kesin lokalizasyon için kullanılabilir.

Aerodigestif invazyonu göstermede MR, pulmoner metastazların göstermede ise BT tercih edilir.

### 2.12.1. Klinik takipte tiroglobülinin rolü

Tiroglobulin tiroid bezinde sentezlenen bir glikoproteindir. Bir birine disülfid bağlarla bağlı 2 polipeptid zincirinden oluşur.

Tiroglobülin, periferik tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sentezinde çok önemli bir rol oynar. Tirozin kalıntılarını içererek monoiyodotirozin ve diiyodotirozin formların (MIT ve DIT) sentezi için matriks oluşturmaktadır. Tirositlerin endoplazmik retikulumunda sentezlenir, Golgi cisimciğinde modifiye edilip, koloidde depolanır ve tiroid hormonları ile birlikte seruma salınır. Tg üretimi TSH artışı, intratiroidal iyot eksikliği veya fazlalığı ile uyarılır. Vücutta sadece tiroid follikül hücrelerinde sentezlenmektedir, bu yüzden tiroid kanserlerinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır.

Tg ölçümü sadece total tiroidektomi ve RAİ ile ablasyon yapılan tiroid kanser hastalarında anlamlıdır. Boyun USG ve TVT ile beraber hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ve uzun dönem takiplerinde kullanılmaktadır.

ATA kılavuzu hasta yönetimini etkilediğine dair kesin bir kanıt bulunmadığından, serum Tg ve Anti Tg antikörlerin rutin preoperatif ölçümünü önermemektedir. Ayrıca taramada ve erken tanıda serum Tg ölçülmesinin kullanımını desteklememektedir.

Serum Tg düzeyi yorumlanırken serum TSH düzeyi ve antitiroglobülin antikör varlığı dikkate alınmalıdır. Tg suprese veya stimule TSH altında ölçülebilir.

Laboratuvardan laboratuvara ölçüm yöntemi değişebileceğinden hastanın serum Tg ve anti-Tg antikörleri ölçümleri mümkünse aynı laboratuvarında aynı yöntem kullanılarak değerlendirilmelidir.

Günümüzde çoğu laboratuvar serum Tg'ni ölçmek için immünoimetrik yöntemler ve sıvı kromatografisi/kütle spektrofotometrisi yöntemlerini kullanmaktadır. Bu yöntemlerin sensitivite, spesifite ve anti-Tg antikörleri ile etkileşim oranları birbirinden farklıdır.

Genellikle immünoimetrik yöntemler anti-Tg otoantikörlerin varlığında yanlış düşük serum Tg ölçüm eğilimindedirler. Bu yöntemlerin sensitivitesi  $\leq 0.1 \mu\text{g/mL}$  dir (110). ATA kılavuzu serum Tg, CRM457 standardına göre kalibre edilmiş bir yöntem ile ölçülmesini önerir. TSH stimülasyonu ile serum Tg nin 5-10 kat artması beklenir ( $> 1-2 \text{ ng/mL}$ ). TSH stimülasyonu altında Tg ölçülmesi küçük rezidü doku saptaması açısından faydalı olabilir. Ancak, otoantikör varlığında TSH ile uyarılan Tg ölçümü büyük rezidü tümörü olan hastaları belirlemede başarısız olabilir. Çoğu laboratuvarında tiroglobülinin normal referans değeri 1-30 ng/mL arasında değişmektedir.

Tiroglobulinin yarı ömrü 1-3 gün arasında değişmektedir, cerrahi sonrası 3-4 hafta içerisinde serum Tg ölçülemez hale gelir.

Radyoaktif iyot ile tedavi sonrasında tiroglobülinin sirkulasyondan tamamen temizlenmesi birkaç ay sürebilir (111).

Takipte önce negatifleşen serum Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüksü ve metastazı düşündürmelidir.

Başlangıçta LT4 supresyon tedavisi altında tiroglobülin her 6-12 ay arasında ölçülmelidir, ancak yüksek riskli hastalarda daha sık aralıklarla ölçülebilir. Düşük ve orta riskli tedaviye mükemmel yanıt alınanlarda sonraki Tg ölçümlerin faydası olmadığı gösterilmiştir.

Tam biyokimyasal, yapısal alınamayan veya belirsiz yanıt alınan yüksek riskli hastalar için birkaç yıl boyunca en az 6-12 ayda bir suprese ve stimüle TSH altında Tg ölçümüne devam edilmelidir.

### **2.12.2. Klinik izlemde antitiroglobülin antikörlerin rolü**

Anti -Tg antikörler polikonal IG G sınıfına ait otoantikörlerdir.

Antitiroglobülin antikörleri tiroid kanser tanılı hastaları %25'de ve genel popülasyonun %10'da görülmektedir(112).

Bu antikörler Tg'nin yanlış negatif ölçülmesine neden olarak, serum Tg klinik değerini sınırlayan en ciddi problemdir. Bu yüzden ATA kılavuzu antitiroglobülin antikörlerin serum Tg'nin her ölçümü ile kantitatif olarak değerlendirilmesini önermektedir.

Anti -Tg antikörler varlığında takiplerde boyun USG ve TVT kullanılmaktadır.

Anti-Tg otoantikörlerin varlığından cerrahi sonrası patoloji örneğinde hashimoto tiroiditin varlığında şüphelenmelidir (113).

Aynı zamanda Anti-Tg antikoru, ameliyatın kendisine bir immün yanıt olarak postoperatif ve postablasyon dönemde geçici yükselebilir (114).

Total tiroidektomi ve RAI ile ablasyon sonrası persistan hastalık yokluğunda anti-Tg antikörleri 3 yıl içerisinde kaybolmaktadır.

Stabil anti-Tg değerleri yaklaşık %20 rekürrens riski ile ilişkilidir. Zamanla azalan tiroglobulin antikör seviyeleri, iyi bir prognostik işaret olarak kabul edilirken, yükselen seviyeler veya yeni pozitifleşme persistan hastalığa veya nükse işaret eder (115).

### **2.12.3. Klinik izlemde tüm vücut tarama sintigrafisinin rolü**

Tüm vücut tarama sintigrafisi diğer DTK vakalarında olduğu gibi PTMK' de cerrahi ve RAİ tedavisi sonrası yanıtı değerlendirmede ve takipte kullanılmaktadır. Sintigrafi öncesi rhTSH veya tiroid ilaç çekilmesi ile TSH stimülasyonu yapılmalıdır. Düşük dozda (2-3 mCi ) İ-131 ve İ-123 radyoizotoplar verilir. İlk TVT cerrahi ve RAİ sonrası 5-7 gün sonra çekilmektedir. RAİ ablasyonundan 4-6 ay sonra tedavi başarısını değerlendirmek için ikinci TVT çekilir. Uygun TSH stimülasyonu altında oral I-131 verilir, 48-72 saat takiben TVT çekilir. Tüm vücut tarama sintigrafisinde saptanan metastaz veya nüksü lokalize etmek için başka görüntüleme yöntemleri kullanılır. Persistan hastalık olanlarda 6-12 ay ara ile çekilmesi önerilmektedir. Bu yöntemin nüks ve metastazı saptamada spesifitesi yüksek (%91-100), ancak sensitivitesi düşüktür (%27-55) (116). Kullanılan radyoizotoplar üriner sistemi, gastrointestinal sistem, ve tükrük bezlerini fizyolojik olarak tutarak, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Tiroglobulin ve antitiroglobulin antikor düzeylerinde artış saptandığında nüks ve metastaz ekartasyonu amacıyla TVTS çekilmesi önerilir. Yetersiz TSH stimülasyonu, yakın zamanda iyot kontaminasyonu veya odakların boyutlarının çok küçük olması nedeniyle bazen TVTS 'de tutulum saptanmayabilir. Bir yıl içerisinde çekilen 2 negatif TVTS, negatif tiroglobulin eşliğinde, nüks ve metastatik hastalığın yokluğu için çok iyi bir prediktif değere sahiptir (117). Bazı PTK'lerin zamanla iyot tutma yeteneklerini kaybedebildikleri unutulmamalıdır. Tg değerinin 10 ng/ml üzerinde olması nüks veya metastaz açısından şüpheli, ama TVT'de gösterilemeyen papiller tiroid kanser vakalarında iyot tutmayan metastazların saptanmasında ATA kılavuzu 10-12 flor (F)-18 ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukoz kullanılan pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) önermektedir. Dediferasyon artışı nedeniyle iyot tutma özelliklerini kaybeden kanser hücreleri glukoz taşıyıcısı (GLUT-1) aracılığıyla hücre içine FDG 'yi almaktadırlar. FDG konsantrasyon artışı standardize 'Standardized Uptake Value' (SUVmax) değerinde artışa yol açmaktadır.

### **2.13. Lokal Ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi**

Lokal persistan/ rekürren hastalık (özellikle lenf nodları tutan) PTK de nadir değil ve sağkalımı negatif etkilediği bilinmektedir (118-120).

Lokal hastalık, ilk operasyondan sonraki 1 yıl içinde teşhis edilirse persistan hastalık, daha sonra teşhis edilirse nüks kabul edilir. PTK'deki nükslerin çoğu, ilk tedaviden sonraki ilk 5 yıl içinde teşhis edilir.

En sık rekürrens yerleri tiroid yatağı, çevre yumuşak dokuları ve bölgesel lenf nodlarıdır. Tiroid bezinin zengin bir lenfatik sistemi olması nedeniyle boynun santral ve lateral bölümlerindeki lenf düğümlerine yayılma olasılığı yüksektir.

Lokorejyonel nüksler önemli morbiditeye ve yüksek riskli hastalarda önemli mortaliteye yol açar.

Tiroid kanser nükslerinin erken tespitinin prognozu iyi etkilediği bildirilmiştir (118, 121).

Bu yüzden ilk cerrahiden ve RAİ den sonra serum Tg ve görüntüleme ile yakın takip olası persistan veya rekürren hastalık varlığını değerlendirmek için önemlidir. Serum Tg ölçümlerinin sensitivitesi TSH stimülasyonu altında artmaktadır (122).

Servikal lenf nodlarında nüks olan hastalarda izlem, radyoaktif iyot tedavisi, etanol enjeksiyonu ve cerrahi gibi çeşitli yaklaşımlar vardır.

Hastanın anksiyete durumu, yaşı, komorbiditeleri, primer tümörün özellikleri(yüksek derece histolojisi, RAİ rezistansı kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir) göz önünde bulundurularak yönetim stratejisi seçilmelidir. PTK nüksünün primer tedavisi hala cerrahi rezeksiyondur. ATA terapötik santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu santral boyun nodları 8 mm ve üzeri ve lateral boyun nodları 10 mm ve üzeri olan hastalarda yapılmasını önerir. Öncesinde persistan ve rekürren hastalık tanısı biyopsi ile kanıtlanmalıdır (22). Persistan benign remnant tiroid doku varlığında Tg yıkama pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Lokalizasyonu ve yapılacak cerrahinin boyutlarını belirlemek için 18-FDG PET/ BT, USG ve kontrastlı BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, küçük rekürren nodal lezyonların indolent olabileceğini ve aktif izlem ile yönetilebileceği saptanmıştır(123, 124). İlerleme saptanan olgularda cerrahi rezeksiyon uygulanır. Büyük ve invaziv rekürren hastalıkta cerrahi tedavi yapılmaktadır. RAİ tedavisi lokorejyonel rekürrenste cerrahi sonrasında adjuvan amaçla verilebilir. Bazı rekürren olgular RAI refrakter olabildiği için RAİ tedavisi genellikle tavsiye edilmez. Bu olgularda stereotaktik radyoterapi verilebilir. Cerrahi tedavi dışında etanol enjeksiyonu ve radyofrekans veya lazer ablasyonu kullanılabilir. Genellikle yüksek riskli ve daha önce lenf nodu diseksiyonu yapılan ve RAİ alanlarda tercih edilmektedir. Etanol ablasyonunda olduğu gibi radyofrekans ve lazer ablasyonunda da birkaç tedavi seansı gerekebilir. Lokorejyonel rekürrenste sistemik tedaviler (kemoterapi, immunoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi) diğer tedavi seçenekleri tükendikten sonra düşünülür.

## 2.14. Uzak Metastazlarda Tedavi

Uzak metastazların ortaya çıkmasından sonra DTK hastalarının prognozu kötüleşmektedir. Farklı araştırmalara göre %0 - %2,8 değişen nadir bir insidans ile PTMK'de uzak metastazlar görülmektedir. Uzak metastaz varlığı artmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir (125).

Uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktördür ve PTK hastalarında sırasıyla, 5 ve 10 yıllık sağkalım %65 ve %45 civarında saptanmaktadır (66). Bazı hastalarda uzak metastaz varlığına rağmen hastalık indolent seyire sahip olabilir. En yaygın uzak metastaz lokalizasyon yerleri akciğer, kemik ve beyindir. Uzak metastazları olan PTK hastalarına individual ve multidisipliner olarak yaklaşılmalıdır. Lokalizasyon, metastaz boyut ve sayısına, RAI yanıtına, hastanın komorbidite varlığına göre en uygun tedavi verilmelidir. Tedavi seçenekleri lokal (cerrahi rezeksiyon, termal ablasyon, stereotaktik radyoterapi) ve sistematik (RAI, TSH supresyonu, kinaz inhibitörleri, sitotoksik ajanlar, immunoterapi) olarak ikiye bölünmektedir. I-131 tedavisi metastatik hastalıkta altın standart sistematik tedavidir. Ancak bu hastalarda sık RAI'ye direncin görülmesi bu tedavi yöntemin kullanılmasını kısıtlamaktadır.

### 2.14.1. Radyoaktif iyot tedavisine direnç

RAI tedavisine direnç DTK'de %15-20 oranında görülür. Metastatik dokular önceki RAI'ye yanıtı rağmen RAI'yi konsantre etme yeteneğini kaybederse veya bazı lezyonlar RAI konsantre etmesine rağmen, diğer lezyonlar RAI tutmazsa, yüksek doz RAI tedavisine rağmen lezyonlarda progresyon mevcutsa RAI refrakter hastalık düşünülmelidir.

Radyoaktif iyot konsantre etme yeteneğinin kaybolmasına ek olarak Tg sentezi de azalabilir. Bu yüzden serum Tg düzeylerinde azalma her zaman tedaviye yanıt olarak değerlendirilmemelidir. Direnç kazandığı zaman RAI tedavisi kesilmelidir.

RAI- refrakter metastatik hastaların takibinde BT, 18-FDG PET/BT ve MR kullanılmalıdır. Aynı zamanda Tg ölçümü yapılmalıdır. Tg artışı her zaman lezyonlarda progresyon olarak değerlendirilmemelidir, bu hastalarda sadece daha sıkı takibe ihtiyaç olduğuna işaret eder. Asemptomatik, stabil, minimal progresyon gösteren I-131-refrakter metastatik lezyonlar varlığında levotiroksin supresyon tedavisi ile her 3-12 ay görüntüleme yapılarak izlenebilir.

### **2.14.2. Pulmoner metastazlarda tedavi**

Pulmoner metastazlı hastada tedavi seçimi metastatik lezyonların boyutu, RAİ duyarlılığı ve verildiyse önceki RAİ tedavisine yanıtı dayanmalıdır. Pulmoner mikrometastazlar (<2 mm) RAİ ile tedavi edilmelidir. RAİ tedavisi 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. RAİ dozu 100-200 mci arasında değişmektedir. Yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalarda daha düşük dozda verilmesi önerilmektedir. Makronoduler akciğer metastazları mikrometastazlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Genellikle RAİ ile tedavi edilirler. Bu olgularda RAİ tedavisine tam yanıt nadir görülür, tek makronoduler lezyon varlığında cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Yüksek doz RAİ sonrası pnömonit ve akciğer fibrozisi görülebilir. Serum Tg'sinde ve/veya metastazların boyutunda, yapısal olarak belirgin hastalıkta veya büyüme hızında önemli bir azalma RAİ tedavisine yanıt olarak değerlendirilmelidir.

Lezyonların boyutlarında artış veya stabil kalması, RAİ alımında azalma ile beraber RAİ tedavisine direnci düşündürmelidir.

### **2.14.3. Kemik metastazlarda tedavi**

Kemik metastazlarında pulmoner metastazlarda olduğu gibi ilk tedavi seçeneği RAİ dir. RAİ tedavisi, kemik metastazlarında daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve tam kür sağlamamasına rağmen sık kullanılmaktadır. Lokalize tek kemik lezyonlarında cerrahi uygulanabilir. Cerrahi öncesi lezyonlarının boyutlarını küçültmek için RAİ verilebilir. RAİ-refrakter olgularda radyoterapi ve sistemik tedaviler düşünülmelidir. Cerrahi palyatif amaçla da kullanılabilir, patolojik kırıkları, vertebra metastazlarında spinal kord basısı sonucu gelişen nörolojik semptomları tedavi etmektir. Cerrahi tedavilere alternatif olarak küçük metastazlarda stereotaktik radyoterapi, kriyo ve radyofrekans ablasyon uygulanabilir. Beyin, akciğer, karaciğer ve kemik lezyonlara uygulanabilmektedir. Bu tedaviler lokal olarak lezyonların kontrolünü sağlar.

Normal dokularda radyasyonu en aza indirerek SBRT tümör lezyonuna yüksek dozda birkaç fraksiyonda radyasyon verilmesine izin vermektedir. Aynı zamanda radyoterapi ağırlı kemik metastazlarında, yetersiz cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan amaçla ve palyatif amaçla kullanılır. Omurga lezyonlarına radyoterapinin verilmesi spinal myelopatiye ve vertebral fraktürlere yol açabilir.

Lokal tedavilerin sistemik tedavilerle beraber uygulanması, özellikle kemik metastazlarında, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımı arttırmaktadır (126, 127).

#### **2.14.4. Beyin metastazlarda tedavi**

Beyin metastaz tedavisinde stereotaktik radyoterapi ve cerrahi tedavi esas oluşturmaktadır. RAİ duyarlı ise RAİ tedavisi uygulanabilir. RAİ □ye ek olarak SBRT ve glukokortikoid ( RAİ ye inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır) tedavisi önerilir. Beyin metastazı genellikle ileri yaşta görülür ve kötü prognoza işaret eder. Stereotaktik radyasyon tedavisi tüm beyin radyasyonuna göre daha az toksisite ve yan etki nedeniyle tercih edilir.

#### **2.14.5. Kinaz inhibitörlerin metastatik hastalıkta yeri**

Kinaz inhibitörleri hızlı ilerleyen, semptomatik ve lokal tedavilere uygun olmayan RAİ-refrakter metastatik olgularda kullanılmaktadır.

Kinaz inhibitörleri anjiyogenezi ve onkojenik sinyal yollarını inhibe etmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri tumorisidal etkiden ziyade tumorostatik etki göstermektedir.

Başlangıç kinaz inhibitörünün seçimi, varsa somatik mutasyon testinin sonucuna bağlıdır. Rutin olarak genetik analiz yapılması önerilmez. Genetik analiz yapılmadıysa veya mutasyon saptanmadıysa çok hedefli kinaz inhibitörleri tercih edilir. Çok hedefli kinaz inhibitörleri: lenvatinib, sorafenib, vandetanib, pazopanib, sunitinib, aksitinib ve diğerleri.

Hipertansiyon, baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, artralji ve miyalji, kanama, renal toksisite, proteinüri, arteriyel tromboembolizm, uzamış QT intervali, gecikmiş yara iyileşmesi, hipotireodizm, hepatorenal toksisite gibi yan etkileri mevcut.

Sorafenib ve lenvatinib FDA tarafından RAİ-refrakter DTK vakalarında onay almıştır (128). Lenvatinib VEGFR ve FGFR kinaz inhibitörüdür. Lenvatinib placebo ile karşılaştırdığında RAİ-refrakter DTK metastatik hastalarda daha iyi progresyonsuz sağkalım oranına yol açmaktadır. Ancak lenvatinib kullanan grupta daha fazla yan etki saptandı (129). Faz 3 çalışmasında önerilen başlangıç dozu 24 mg po dir.

Sorafenib VEGFR ve PDGFR oral kinaz inhibitörüdür. Sorafenibin faz 3 çalışmasında placebo ile karşılaştırdığında progresyonsuz sağkalımı arttırdığı saptanmıştır(130). Başlangıç dozu günde 2 kez 400 mg po dir, daha düşük dozda verilmesinin sağkalıma etkisi saptanmadı.

Birinci basamak TKİ ile yanıt alınan ancak takipte metastatik progresyonu saptanan hastada mevcut ajana direnç geliştiği düşünülmelidir ve başka etki mekanizması olan TKİ□ne geçilmelidir.

Mutasyon belirlenen hastalarda hedefe yönelik tedaviler kullanılır. BRAF V600 mutant

RAİ-refrakter papiller tiroid kanserlerde vemurafenib ve dabrafenib BRAF kinaz inhibitörleri verilebilir. RET onkogen mutasyonu saptananlarda RET kinaz inhibitörleri (selpercatinib, pralsetinib) verilir. Nötrofilik tropomiyosin reseptör kinaz (NTRK) gen mutasyonunda larotrectinib ve entrectinib, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ile regule olan sinyal yollarının mutasyonlarında everolimus kullanılabilir.

Nadir olarak immunoterapi (pembrolizumab, ipilimumab) ve sitotoksik ajanlar (doksorubisin, sisplatin ve karboplatin) kullanılmaktadır.

### 2.15. Tedavi Yanıtın Değerlendirmesi

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için Tuttle ve ark. tarafından değerlendirme sistemi önerilmiştir (131).

Tuttle ve ark. bu sistemi ilk başta primer tedaviden ilk 2 yıllık takip sonuçlarına göre tedavi yanıtını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ancak günümüzde artık tedavinin herhangi bir noktasında yanıt durumunu değerlendirmek için kullanılır.

American Thyroid Association kılavuzuna göre hastalar tedaviye yanıtı göre 4 kategoride gruplandırılmaktadır ve Tablo 2.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** ATA kılavuzuna göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Mükemmel yanıt	Klinik, yapısal veya biyokimyasal hastalık bulgusu
Biyokimyasal inkomplet yanıt	Yapısal hastalık tespit edilememesine rağmen anormal Tg ve antitiroglobülin antikör değerleri
Yapısal inkomplet yanıt	Persistan veya yeni rejyonel ve uzak metastaz varlığı
Belirsiz yanıt	Biyokimyasal ve/veya yapısal olarak benign veya malign olarak yorumlanamayan sonuçların varlığı

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 21/09/2021 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA21/384 olarak belirlenmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvuran PTMK hastalarında prognozu ve rekürrens oranını etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesidir.

#### 3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif, vaka kontrol çalışmasıdır.

#### 3.4. Araştırmanın Evreni

Çalışmamıza, 2011-2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş papiller tiroid mikrokarsinom (tümör çapı <1 cm) tanısını alan 302 hasta dahil edilmiştir.

#### 3.5. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör patoloji raporları, tedavi öncesi ve sonrasında çekilen boyun ultrasonografileri, tüm vücut iyot tarama sintigrafi raporları, laboratuvar bulguları, cerrahi rezeksiyon tipi, RAİ tedavi, RAİ öncesi stimülasyon yöntemi, izlem süreleri. Bu verilere ilişkin detaylı tanımlamalar aşağıda verilmiştir:

**Hasta yaşı ve cinsiyeti:** tanı anındaki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırıldı.

**Patolojik özellikler:** odak sayısı(unifokal/ multifokal), tümör çapı, histolojik tip, otoimmün tiroid hastalık varlığı, kapsül, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, ekstratiroidal yayılım, cerrahi sınır pozifliği, LNM varlığı

**Preoperatif ultrasonografik özellikler:** ekojenite(hipoekoik, izoekoik, hiperekoik), kalsifikasyon varlığı, kenar düzeni(düzensiz sınırlı ve düzensiz sınırlı), vaskülarite (periferik, santral), halo varlığı, lokalizasyon(bilateral/unilateral) (preoperatif diye yazalım)

**Laboratuvar bulguları:** takipte kullanılan Tg ve anti Tg değerleri, LT4supresyon tedavisi altında ve RAI ve TVTS öncesinde stimüle TSH değerleri

**Evreleme:** AJCC'nin önerdiği TNM sınıflandırma sisteminin 2017'de yayımlanan sekizinci baskısı kullanılarak hastalar sınıflandırılmıştır.

**Cerrahi tedavi:** lobektomi, total ve subtotal tiroidektomi, selektif ve modifiye lenf nodu diseksiyonu

**Radyoaktif iyot tedavisi:** uygulanıp, uygulanmadığı, kaç kür verildiği, dozu(mci)

**Tüm vücut tarama tiroid sintigrafisi :** ilk radyoaktif iyot tedavisi sonrası ve takipte rekuren kitle, Lenf nodu metastazı (LNM) ve uzak metastaz varlığı açısından çekilen sintigrafilerde tiroid yatağı ve dışında tutulum

**Tiroid stimüle edici hormon (TSH) stimülasyon yöntemleri:** tiroid hormon çekilmesi ve rekombinant TSH kullanımı

**Nüks tanımı:** En az 6 ay remisyonunda izlenen hastaların USG'de ve tüm vücut tarama sintigrafisinde LNM, rekürren kitle veya uzak metastaz varlığı nüks olarak kabul edildi.

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle tanımlayıcı istatistik olarak medyan(minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımları arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık durumunun test edilmesinde test varsayımları sağlandığında Pearson Ki-Kare Testi, sağlanmadığında Fisher-Freeman-Halton (Genelleştirilmiş Fisher Exact) testi ile analiz edilmiştir. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v25.0 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 2011-2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş ve papiller tiroid mikrokarsinom tanısı alan 302 hasta alınmıştır. Hastaların ortalama izlem süresi  $51,0 \pm 41,2$  ay olarak hesaplanmıştır. Takip süresi tamamlandığında 296 'ı (%98,1) hasta hayattayken, 6 'sı(%1,9) PTMK dışındaki nedenlerden exitus olmuştur.

### Demografik özellikler:

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı  $47,00 \pm 12,91$  yıl, ortanca tanı yaşı 47 (19-79) yıl idi. Hastaların 240'ı (%79,5) kadın, 62 'si (%20,5) erkekti. Erkeklerin ortalama tanı yaşı  $46,00 \pm 13,63$ , ortanca tanı yaşı 46 (22-75) idi. Kadınlarda ortalama tanı yaşı  $47,00 \pm 12,74$ , ortanca tanı yaşı 47 (19-79) idi. Toplam 302 hastadan 131'i (%43,4) 45 yaşın altında 171'i (%56,6) 45 yaş ve üzerindediydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayı(n)	Yüzde(%)
Kadın	240	79,5
Erkek	62	20,5
<b>Toplam</b>	<b>302</b>	<b>100</b>
Yaş	Ortalama tanı yaşı $\pm$ S.S	Ortanca tanı yaşı(min-max)
Kadın	$47,18 \pm 12,74$	47(19-79)
Erkek	$46,06 \pm 13,63$	46,5(22-75)
<b>Toplam</b>	$46,95 \pm 12,91$	47(19-79)
	Sayı(n)	Yüzde(%)
<45 yaş	131	43,4
$\geq 45$ yaş	171	56,6
<b>Toplam</b>	<b>302</b>	<b>100</b>

### PTMK içeren nodüllerin ultrasonografik özellikleri:

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif tiroid ultrasonografi raporları retrospektif olarak incelendi ve nodüllerin ultrasonografik karakteristikleri kayıt edildi. Nodüllerin 132'si (%43,7) hipoekoik, 10'u (%3,3) izoekoik, 4'ü (%1,3) hiperekoikti. Nodüllerin 18'i (%5,96) düzenli kenarlı, 65'i (21,5%) ise düzensiz kenarlıydı. Hastaların 97'nin (%32,1) ultrasonografik değerlendirilmesinde nodüllerin 97 (%32,1)'inde mikrokalsifikasyon, 15 (%5)'inde ise santral vaskülarizasyon raporlandığı görüldü. Tümöral odak içeren nodüllerin detaylı ultrasonografik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** PTKM içeren nodüllerin ultrasonografik özellikleri

<b>Ekojenite</b>	<b>Sayı(n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>
<b>İzoekoik</b>	10	3,3
<b>Hipoekoik</b>	132	43,7
<b>Hiperekoik</b>	4	1,3
<b>Bilinmeyen</b>	137	45,3
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Kenar düzeni</b>		
<b>Düzensiz</b>	65	21,5
<b>Düzenli</b>	18	5,96
<b>Bilinmeyen</b>	219	72,5
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Mikrokalsifikasyon</b>		
<b>Yok</b>	205	67,9
<b>Var</b>	97	32,1
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Santral vaskülarizasyon</b>		
<b>Yok</b>	287	95
<b>Var</b>	15	5
<b>Toplam</b>	302	100

### Cerrahi tedavi:

Çalışmaya dahil edilen hastaların 248'sine (%82,1) total tiroidektomi, 27'sine (%8,9) total tiroidektomi+ipsilateral lenf nodu diseksiyonu, 20'sine (%6,6) total tiroidektomi+ bilateral lenf nodu diseksiyonu, 7 'sine (%2,3) lobektomi uygulanmıştı.

Hastaların 47'sine (%15,5) profilaktik ve terapötik amaçla lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Uygulanan cerrahi tedavi ile ilgili detaylı özellikler Tablo 4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi tedavi özellikleri

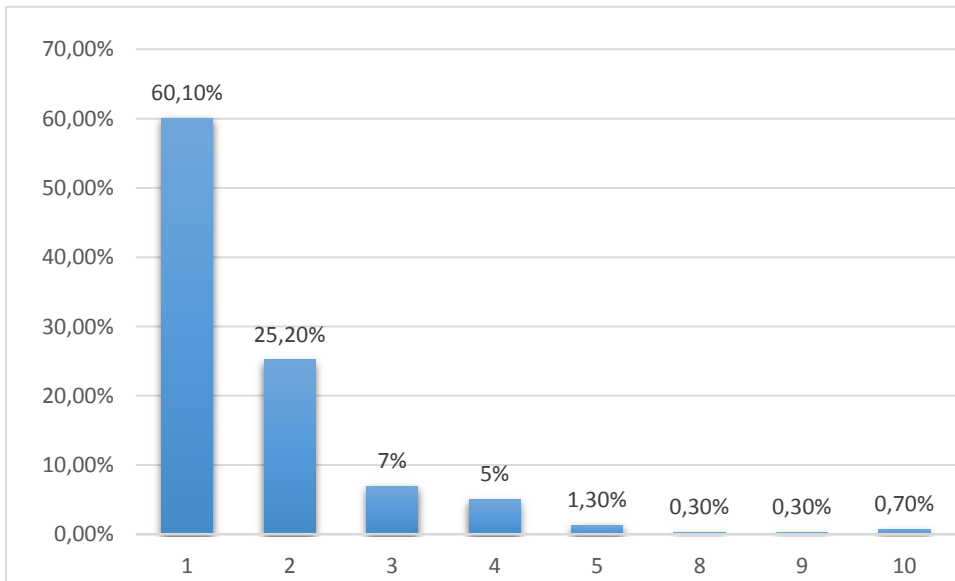
Cerrahi tipi	Sayı(n)	Yüzde(%)
Total tiroidektomi	248	82,1
TT+ ipsilateral LND	27	8,9
TT+bilateral LND	20	6,6
Lobektomi	7	2,3
Toplam	302	100

#### Histopatolojik özellikler:

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji raporları incelendiğinde ortalama tümör çapı  $6,00 \pm 2,53$  mm, ortanca tümör çapı 7 mm(1-10) olduğu saptandı.

Hastaların 181'inde (%59,9) unifokalite,120'sinde (%39,7) multifokalite görüldü.

En sık görülen tümör odak sayısı 1'iken(181;%60,1), en nadir görülen tümör odak



sayısı 8 ve 9 idi, her biri 1 (%0,3) hastada görüldü.

#### Şekil 4.1. PTMK 'da odak sayı dağılımı

Tümör odakları 217(%71,8) hastada unilateral, 77(%25,4) hastada ise bilateraldi.

En sık görülen histolojik tip klasik tip papiller tiroid karsinomu olup 41(%13,6) hastada görüldü. Papiller tiroid mikrokarsinomların 49 (%16,2) 'unda kapsül 14 (%4,6)'ünde vasküler invazyon ve 4 (%1,3)'ünde perinöral invazyon mevcuttu. Ekstratiroidal invazyon ise 23 (%9,2 ) hastada saptandı.

Otoimmün hastalık bulgusuna 94 (%31) hastanın histopatolojisinde rastlandı.

Cerrahi sınır pozitifliğine 10 (%3,4 ) hastanın histopatolojisinde rastlandı.

Histopatolojik özellikler detaylı olarak Tablo 4.4’de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Çalışmaya dahil edilen hastaların PTMK patolojik özellikleri

<b>Histolojik tip</b>	<b>Sayı(n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>
<b>Klasik</b>	41	39,8
<b>Foliküler</b>	36	35
<b>Onkositik(hurtle)</b>	12	11,7
<b>Klasik+folliküler</b>	7	6,8
<b>Klasik+onkositik</b>	4	3,9
<b>Sklerozan</b>	1	1
<b>Klasik+tall hücreli</b>	1	1
<b>Whartin benzeri</b>	1	1
<b>Bilinmeyen</b>	199	65,8
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Unilateral/bilateral</b>		
<b>Unilateral</b>	217	71,8
<b>Bilateral</b>	77	25,4
<b>Bilinmeyen</b>	8	2,5
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Unifokal/multifokal</b>		
<b>Unifokal</b>	181	59,9
<b>Multifokal</b>	120	39,7
<b>Bilinmeyen</b>	1	0,33
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>		
<b>Yok</b>	290	96
<b>Var</b>	12	4
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Kapsül invazyonu</b>		
<b>Yok</b>	253	83,8
<b>Var</b>	49	16,2
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Vasküler invazyon</b>		
<b>Yok</b>	288	95,4
<b>Var</b>	14	4,6
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Perinöral invazyon</b>		
<b>Yok</b>	298	98,7
<b>Var</b>	4	1,3
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Ekstratiroidal invazyon</b>		
<b>Yok</b>	227	75,1
<b>Var</b>	23	7,61
<b>Bilinmeyen</b>	52	17,2
<b>Toplam</b>	302	100
<b>Otoimmün hastalık</b>		
<b>Yok</b>	16	5,29
<b>Var</b>	94	31,1
<b>Bilinmeyen</b>	192	63,5
<b>Toplam</b>	110	100
<b>Tümör çapı</b>	<b>Ortalama+s.s(mm)</b>	<b>Ortanca(min-max) (mm)</b>

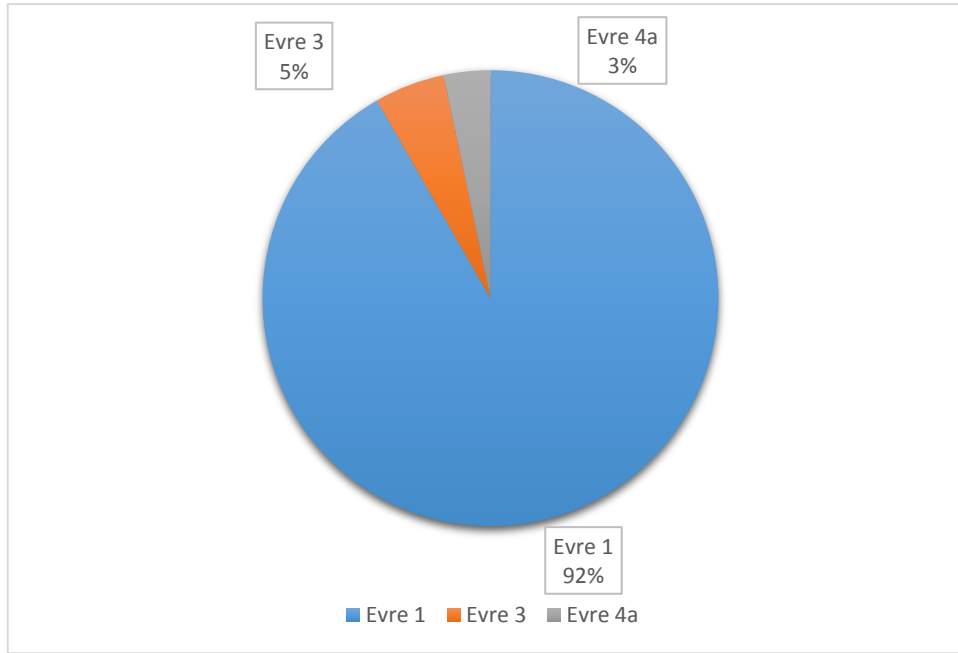
6,3±2,53

7(1-10)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'sinde (%9,3) tanı anında lenf nodu metastazı saptanmıştı.

### Evreleme:

Cerrahi tedavi sonrası hastalar AJCC/UICC 'sinin (Amerika Birleşik Kanser Komitesi) 2017'de yayımlanan TNM sınıflandırılmasının 8.baskısına göre evrelendirildi. Evre ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 4.5'de ve Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. PTMK hastalarında TNM evre dağılımı

Tablo 4.5. Hastaların TNM sınıflandırılmasına göre evre dağılımı

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Evre 1	277	91,7
Evre 2	-	-
Evre 3	15	5
Evre 4a	10	3,3
Evre 4b	-	-
Toplam	302	100

### **Risk gruplandırılması:**

American Thyroid Association'nın yetişkinlerde tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanseri için 2015'de güncellenmiş kılavuzunda yer alan risk sınıflama sistemi baz alınarak çalışmaya dahil edilen hastalar gruplandırılmıştır. Düşük risk grubunda 254 (%84,1), orta risk grubunda 48(%15,9) hasta yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında yüksek riskli PTMK'na rastlanmadı.

### **Laboratuvar özellikler:**

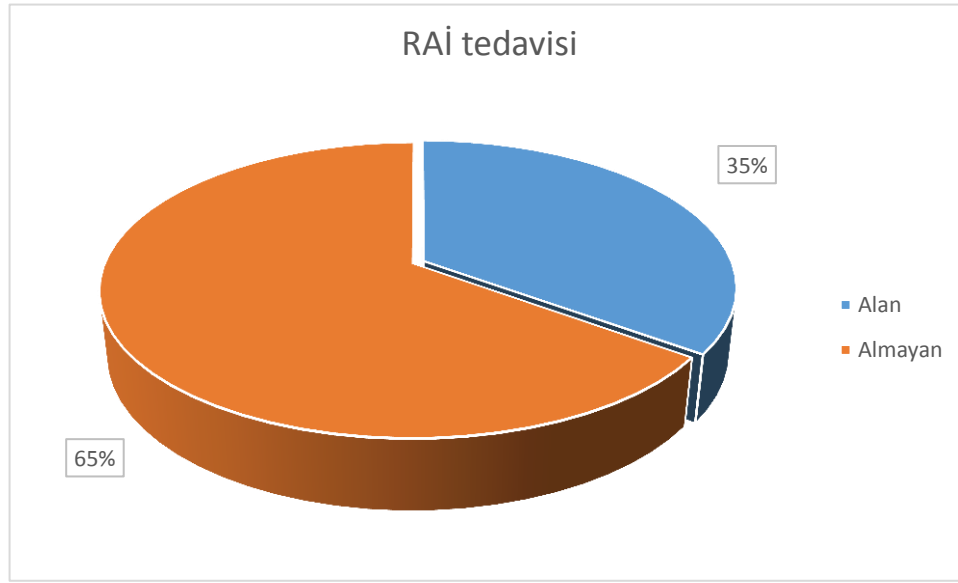
Postoperatif dönemde levotiroksin tedavisi altında ortalama 12.ayda ölçülen ortalama TSH değeri 0,36±1,42 mU/L, ortanca postoperatif dönemde levotiroksin tedavisi altında TSH 0,1 mU/L (0,001-22,7) idi. Postoperatif dönemde levotiroksin tedavisi altında ortalama 12.ayda ölçülen ortalama Tg değeri 0,54±2,14 ng/ml, ortanca Tg değeri 0,2 (0,01-22) ng/ml idi. Postoperatif dönemde levotiroksin tedavisi altında ortalama 12.ayda ölçülen ortalama antitiroglobulin antikor değeri 23,5±67,4 IU/ml, ortanca antitiroglobulin antikor değeri 20 (0,13-1000) IU/ml idi. Detaylı laboratuvar bulgular Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Çalışmaya dahil edilen hastaların supresyon altında ölçülen laboratuvar bulguları

<b>Postop LT4 tedavi altında ölçülen değerler</b>	<b>Ortalama +S.S</b>	<b>Ortanca(min-max)</b>
<b>TSH (mU/L)</b>	0,36±1,42	0,1(0,001-22,7)
<b>Tg (ng/ml)</b>	0,54±2,14	0,2(0,01-22)
<b>Anti-Tg antikor (IU/ml)</b>	23,5±67,4	20 (0,13-1000)

### **RAİ tedavisi:**

Hastaların 194'üne (%34,7) RAİ tedavisi uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3'ünün RAİ alıp almadığı ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. RAİ alanların 187'ne (%96,3) bir kür, 3'ü(%1,54) iki kür, 4'üne (%2,06) üç kür verildi. Ortalama RAİ dozu 110±70 mci, ortanca RAİ dozu 100 (30-625)mci idi. RAİ alanların kür sayısı ve dozları Şekil 4.3' de ve Tablo 4.7' de verilmiştir.



**Şekil 4.3.** PTMK hastalarında RAİ tedavisi

**Tablo 4.7.** Çalışmaya dahil edilen hastaların RAİ tedavi özellikleri

RAİ tedavisi	Sayı(n)	Yüzde(%)
Alan	105	34,7
Almayan	194	64,2
Bilinmeyen	3	0,99
<b>Toplam</b>	<b>302</b>	<b>100</b>
<b>1 kür</b>	<b>187</b>	<b>96,3</b>
<b>2 kür</b>	<b>3</b>	<b>1,54</b>
<b>3 kür</b>	<b>4</b>	<b>2,06</b>
	<b>Ortalama RAİ dozu± S.S,mci</b>	<b>Ortanca RAİ dozu (min-max),mci</b>
	<b>110±70</b>	<b>100(30-625)</b>

Hastaları RAİ alan ve almayan olarak iki gruba ayırarak özelliklerini karşılaştırdık.

**RAİ alan ve almayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması:**

RAİ alan ve almayan hasta grupları arasında kadın-erkek oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,71).

RAİ alan ve almayan hasta grupları arasında tanı yaşı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,003). RAİ alanların ortalama tanı yaşı daha RAİ verilen hastaların

izlem süresi daha uzun olduğu saptandı (p=0.005). RAİ alan ve almayanların demografik bilgilerin karşılaştırması detaylı Tablo 4.9’de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** RAİ alan ve almayanların demografik özellikleri

	RAİ alanlar(n,%)	RAİ almayanlar(n,%)	P-değeri
<b>Hasta sayısı</b>	<b>194</b>	<b>105</b>	
<b>Kadın-erkek</b>	<b>155(79.9)/ 39(20,1)</b>	<b>82(78.1)/23(21,9)</b>	<b>0,71<sup>1</sup></b>
<b>Tanı yaşı</b>			<b>0,003<sup>3</sup></b>
<b>Ortalama tanı yaşı</b>	<b>45,2±11,89</b>	<b>50,18±13,89</b>	
<b>Ortanca tanı yaşı</b>	<b>46(20-79)</b>	<b>51(19-78)</b>	
<b>Yaş grupları</b>			<b>0,042<sup>1</sup></b>
<b>&lt;45 yaş</b>	<b>92(47,4)</b>	<b>37(35,2)</b>	
<b>≥45 yaş</b>	<b>102(52,6)</b>	<b>68(64,8)</b>	
<b>İzlem süresi(ay)</b>			<b>0,005<sup>3</sup></b>
<b>Ortalama izlem süresi</b>	<b>4,27±3,66</b>	<b>3,03±2,95</b>	
<b>Ortanca izlem süresi</b>	<b>3,5(0-16)</b>	<b>2(0-14)</b>	

1: Pearson Ki-Kare Test. 2: Fisher’s Exact test 3: Mann-Whitney test

#### **RAİ alan ve almayan hastaların histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması:**

RAİ almayanların ortalama en geniş tümör çapı 4,96±2,6 mm, ortanca en geniş tümör çapı 5(1-10) mm idi. RAİ alanların ortalama en geniş tümör çapı 7,00±2,13, ortanca tümör çapı 7 (1-10) mm idi.

RAİ alan ve almayan grup arasında tümör çapı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. RAİ alan ve almayanların tümör çapları değişmektedir (p<0.001).

RAİ almayanların 20’de (%19) multifokalite görüldü. RAİ alanların 99’da (% 51,3) multifokal tümörler görüldü. Multifokal tümörler olan hastaların 99’una(% 83,2) RAİ tedavisi verildi.

RAİ alanlar ve almayanların arasında multifokalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0,001).

RAİ almayanların 12’nin (%11,5), RAİ alanların 65’nin (%34,8) patoloji raporlarında bilateral lokalizasyon görüldü. Bilateral PTMK’si olanların 65’ine (%84,4) RAİ tedavisi verildi.

İki grup arasında bilateralite açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0,001).

RAİ alanların 56'nın (% 83,6), RAİ almayanların 38'in (%88,4) patoloji raporlarında otoimmün hastalık bulgusuna rastlandı.

İki grup arasında otoimmün hastalık varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,58$ ).

Agresif histolojik varyantlar RAİ alanların 2'inin (%2,6) ve RAİ almayanların 1'inin( %4,2) patoloji raporlarında rastlandı.

RAİ alanlar ve almayanların arasında histolojik varyantlar açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı( $p=0,57$ ).

Kapsül invazyonu RAİ alanların 42'sinin (%21,6) , RAİ almayanların 6'sının (%5,7) patoloji raporlarında rastlandı. Kapsül invazyonu olanların %87,5'ne (42) RAİ tedavisi verildi.

RAİ alan ve almayanlar arasında kapsül invazyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p<0,001$ ).

Vasküler invazyon RAİ alanların patolojisinde %7,2 'de (14) rastlandı. RAİ almayanlar grubun patolojisinde vasküler invazyon bulgusu saptanmadı.

İki grup arasında vasküler invazyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,003$ ).

Perinöral invazyon RAİ almayanlar grubun patoloji raporlarında görülmedi, RAİ alan grubun patolojisinde %2,1'de (4) rastlandı.

İki grup arasında perinöral invazyon açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,3$ ).

Ekstratiroidal invazyon RAİ almayanların patoloji raporlarında %3,3'de (3) , RAİ alanların %12,8'de(20) görüldü. Ekstratiroidal invazyon olanların %87'ne (20) RAİ tedavisi verildi.

İki grup arasında ekstratiroidal invazyon açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p=0,012$ ).

Cerrahi sınır pozitifliği saptanan hastaların %100'ne(12) RAİ tedavisi uygulandı.

İki grup arasında cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p=0,01$ ).

RAİ alanların %14,9'nun (27) patoloji raporlarında LNM saptandı. RAİ almayanların patoloji raporlarında LNM bulgusuna rastlanmadı.

İki grup arasında LNM varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p=0,05$ ).

Histopatolojik özelliklerin detaylı karşılaştırması Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** RAİ alan ve almayanların histopatolojik özellikleri

	RAİ alanlar(n,%)	RAİ almayanlar(n,%)	P-değeri
<b>Kapsül invazyonu</b>	<b>42(21,6)</b>	<b>6(5,7)</b>	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Vasküler invazyon</b>	<b>14(7,2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0,003<sup>2</sup></b>
<b>Perinöral invazyon</b>	<b>4(2,1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0,3<sup>2</sup></b>
<b>Ekstratiroidal invazyon</b>	<b>20(12,8)</b>	<b>3(3,3)</b>	<b>0,012<sup>2</sup></b>
<b>Multifokalite</b>	<b>99(51,3)</b>	<b>20(19)</b>	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Bilateralite</b>	<b>65(34,8)</b>	<b>12(11,5)</b>	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Otoimmün zemin varlığı</b>	<b>56(83,6)</b>	<b>38(88,4)</b>	<b>0,58<sup>2</sup></b>
<b>Agresif histoloji</b>	<b>2(2,6)</b>	<b>1(4,2)</b>	<b>0,57<sup>2</sup></b>
<b>Cerrahi sınırlı pozitifliği</b>	<b>12(6,2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0,001<sup>1</sup></b>
<b>LNM varlığı</b>	<b>27(13,9)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0,05<sup>1</sup></b>
<b>Ortalama tm çapı, mm</b>	<b>7,03±2,13</b>	<b>4,96±2,66</b>	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>

1: Pearson Ki-Kare Test 2: Fisher's Exact test 3: Mann-Whitney test

**RAİ alan ve almayan hastaların uygulanan cerrahi tedavi açısından karşılaştırılması:**

İki grup karşılaştırdığında yapılan cerrahi tedavi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu(p=0,003). Detaylı cerrahi tedavi özelliklerin karşılaştırması Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.10.** RAİ alan ve almayanların cerrahi tedavi özellikleri

Cerrahi tipi	RAİ alan (n;%)	RAİ almayan(n;%)	p=0,003 <sup>1</sup>
<b>Total tiroidektomi</b>	<b>151(77,8)</b>	<b>96(91,4)</b>	
<b>TT+ ipsilateral LND</b>	<b>23(11,9)</b>	<b>4(3,9)</b>	
<b>TT+ bilateral LND</b>	<b>18(9,3)</b>	<b>1(1)</b>	
<b>Lobektomi</b>	<b>2(1)</b>	<b>4(3,8)</b>	
<b>Toplam</b>	<b>194</b>	<b>105</b>	
<b>Bilinmeyen</b>	<b>1</b>	<b>0,33</b>	
<b>Toplam</b>	<b>302</b>	<b>100</b>	

1: Pearson Ki-Kare Test.

### **RAİ alan ve almayan hastaların evreye göre karşılaştırılması:**

RAİ almayanların %98,1'nin(103) TNM klasifikasyonuna göre tanı anında evre 1'de, %1,9'nun (2) evre 3'de olduğu görüldü. RAİ alanların %88,7'nin (172)evre 1'de, %6,7'nin (13) evre 3'de, %4,6'ün(9) evre 4a'da olduğu görüldü. Evre 4a hastaların hepsi (%100,9), Evre 3 hastaların %86,7'si (13) RAİ tedavisi aldı. Evre dağılımı Tablo 4.12'de özetlenmiştir.

İki grup arasında evre dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,012).

**Tablo 4.11.** RAİ alan ve almayanların evre dağılımı

	<b>RAİ alan(n;%)</b>	<b>RAİ almayan(n;%)</b>	<b>p=0,012<sup>1</sup></b>
<b>Evre 1</b>	172(88,7)	103(98,1)	
<b>Evre 2</b>	-	-	
<b>Evre 3</b>	13(6,7)	2(1,9)	
<b>Evre 4a</b>	9(4,6)	0(0)	
<b>Evre 4b</b>	-	-	

1: Pearson Ki-Kare Test.

### **Risk grupları:**

American Thyroid Association'nun risk sınıflamasına göre RAİ almayanların %98,1'i(103) düşük risk,%1,9'u (2) orta risk PTMK, RAİ alanların %76,8'i (149) düşük risk, %23,2'si (45) orta risk PTMK olarak değerlendirilmiştir.

RAİ verilen ve verilmeyen gruplar arasında ATA risk sınıflamasına göre istatistiksel anlamlı fark bulundu (p<0,001).

### **RAİ alan ve almayanların laboratuvar özellikleri:**

RAİ almayanların postoperatif dördüncü haftada ölçülen ortalama TSH değeri 31±25,3 mU/L, ortanca TSH 25,3(4,4-141) mU/L idi. Ortalama Tg değeri 2,14±4,02 ng/ml, ortanca Tg değeri 0,98 (0,02-20) ng/ml idi. Ortalama antitiroglobülin antikor değeri 110,8±421 IU/ml, ortanca antitiroglobülin antikor değeri 20 (0,44-3000) IU/ml idi.

RAİ alanlarda RAİ öncesi ortalama stimülasyon ile elde edilen TSH değeri 74±49,5 mU/L, ortanca stimülasyon ile elde edilen TSH 66 (5,6-243) mU/L idi. RAİ öncesi ortalama stimülasyon altında Tg değeri 4,76±11,79 ng/ml, ortanca stimülasyon altında Tg

değeri 0,89(0,02-87,5) ng/ml idi. RAİ öncesi stimülasyon altında ortalama antitiroglobülin antikor değeri 44,19±147,4 IU/ml, ortanca stimülasyon altında antitiroglobülin antikor değeri 20(0,01-198) IU/ml idi. Detaylı laboratuvar bulgular Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** RAİ alan ve almayanların laboratuvar değerleri

RAİ almayanlarda postop 4.haftada ölçülen değerler	Ortalama +S.S	Ortanca(min-max)
TSH (mU/L)	31±25,32	26,25(4,47-141)
Tg (ng/ml)	2,14±4,02	0,98(0,02-20)
Anti-Tg antikor (IU/ml)	112,7±421	20(0,44-3000)
RAİ alanlarda RAİ öncesi stimülasyon altında ölçülen değerler		
TSH (mU/L)	74,1±49,52	66(5,6-243)
Tg (ng/ml)	4,7±11,79	0,89(0,02-87,5)
Anti-Tg antikor(IU/ml)	44,19±147,4	20(0,01-1498)

#### **Nüks:**

PTMK tanılı hastaların 4’ünde (%1,3) izlem süresince nüks saptandı.

İki hastada nüks bölgesel LNM, bir hastada hyoid kemik düzeyinde rekürren kitle, bir hastada ise hem LNM, hem uzak metastaz gelişmişti.

Çalışmamızın sonunda 4 hastada hayatta idi. Bir hastamıza LND yapılarak, akciğer metastazlarına yönelik önce RAİ verilmiş, sonra RAİ ye direnç gelişmesi nedeniyle kinaz inhibitörü olan sorafenib tedavisine geçilmiş olup, beyin metastazına yönelik SBRT yapılmaktaydı.

LNM ile nüks gösteren hastanın ikisindedir LND +RAİ tedavisi verildi ve remisyonda izlenmektedir. Hyoid kemik düzeyinde rekürren kitle ile nüks gösteren hastaya cerrahi rezeksiyon ve RAİ tedavisi uygulanmış olup, remisyonda izlenmekteydi.

Nüks eden hastaların 2’si (%50) kadın, 2’si (%50) erkek idi.

Cinsiyet ve nüks arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (p=0,188).

Nüks olanların ortalama tanı yaşı 44,75±14,73, ortanca tanı yaşı 42 (30-65) idi.

Tanı yaşı ile nüks arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,67).

Tanı anında hastaların 3’ü (%75)<45 yaşında, 1’i (%25) ≥45 yaşında idi. Bu yaş grupları arasında nüks açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p=0,32).

Nüks edenlerin demografik özellikleri Tablo 4.13’de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Nüks edenlerin demografik özellikleri

	Sayı(n)	Yüzde(%)	P-değeri
<b>Cinsiyet</b>			<b>0,188<sup>2</sup></b>
<b>Kadın</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Erkek</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Tanı yaşı</b>	<b>Ortalama+S.S</b>	<b>Ortanca(min-max)</b>	<b>0,67<sup>3</sup></b>
	<b>44,75±14,73</b>	<b>42(30-65)</b>	
<b>Yaş kategori</b>			<b>0,32<sup>2</sup></b>
<b>&lt;45 yaş</b>	<b>3</b>	<b>75</b>	
<b>≥45 yaş</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	

1: Pearson Ki-Kare Test 2: Fisher's Exact test 3: Mann-Whitney test

**Tablo 4.14.** Nüks edenlerin histopatolojik özellikleri

	Sayı(n)	Yüzde(%)	P-değeri
<b>Histolojik tip</b>			<b>0,83<sup>2</sup></b>
<b>Klasik</b>	<b>1</b>	<b>33,3</b>	
<b>Foliküler</b>	<b>2</b>	<b>66,7</b>	
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	
<b>Unilateral/bilateral</b>			<b>0,28<sup>2</sup></b>
<b>Unilateral</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Bilateral</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Unifokal/multifokal</b>			<b>0,65<sup>2</sup></b>
<b>Unifokal</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Multifokal</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>			<b>0,008<sup>2</sup></b>
<b>Yok</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Var</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Kapsül invazyonu</b>			<b>0,5<sup>2</sup></b>
<b>Yok</b>	<b>3</b>	<b>75</b>	
<b>Var</b>	<b>1</b>	<b>25</b>	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Vasküler invazyon</b>			<b>0,999<sup>2</sup></b>

Yok	4	100	
Var	0	0	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Perinöral invazyon</b>			<b>0,999<sup>2</sup></b>
Yok	4	100	
Var	0	0	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Ekstratiroidal invazyon</b>			<b>0,999<sup>2</sup></b>
Yok	3	100	
Var	0	0	
<b>Toplam</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	
<b>Lenf nodu metastazı</b>			<b>0,001<sup>2</sup></b>
Yok	1	25	
Var	3	75	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	
<b>Tümör çapı</b>	<b>Ortalama+S.S(mm)</b>	<b>Ortanca(min-max) (mm)</b>	<b>0,972<sup>3</sup></b>
	6,5±1	6(6-8)	
<b>Otoimmün zemin bilgisi olanlarda nüks saptanmadı.</b>			

1: Pearson Ki-Kare Test 2: Fisher's Exact test 3: Mann-Whitney test

Nüks edenlerin evre dağılımı Tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Nüks edenlerin TNM sınıflamasına göre evre dağılımı

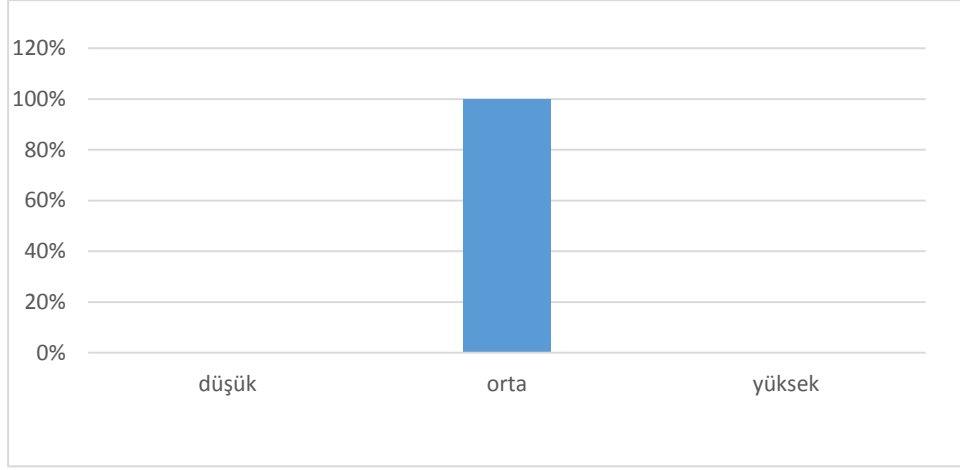
	<b>Sayı(n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>	<b>p&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Evre 1</b>	-	-	
<b>Evre 2</b>	-	-	
<b>Evre 3</b>	-	-	
<b>Evre 4a</b>	4	25	
<b>Evre 4b</b>	-	-	
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	

1: Pearson Ki-Kare Test

Nüks edenlerin hepsi( 4,%100) ATA risk sınıflamasına göre orta riskli PTMK olarak değerlendirilmiştir ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

Nüks ile ATA risk sınıflamasına göre belirlenen risk grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p=0,001).

Nüks edenlerin hepsine (4,%100) postoperatif dönemde RAİ tedavisi verildi.



Nüks edenlerin detaylı RAİ tedavisi ile ilgili bulgular Tablo 4.16’de verilmiştir.

**Şekil 4.4.Nüks edenlerde ATA risk dağılımı**

**Tablo 4.16. Nüks edenlerin RAİ tedavi özellikleri**

RAİ tedavisi	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Alanlar</b>	4	100
<b>Almayanlar</b>	0	0
<b>Toplam</b>	4	100
Kür sayısı	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>3 kür</b>	4	100
<b>Toplam</b>	4	100
	<b>Ortalama RAİ dozu± S.S, mci</b>	<b>Ortanca RAİ dozu(min-max), mci</b>
	493±171,2	550(250-625)

Nüks edenlerin laboratuvar bulguları Tablo 4.17’de verilmiştir.

**Tablo 4.17.** Nüks edenlerin laboratuvar özellikleri

<b>Postop LT4 altında ölçülen değerler</b>	<b>Ortalama + S.S</b>	<b>Ortanca (min-max)</b>
<b>TSH (mU/L)</b>	0,34±0,43	
<b>Tg (ng/ml)</b>	3,39±2,25	4,4(0,81-4,95)
<b>Anti-Tg antikor (IU/ml)</b>	20±0	20(20-20)
<b>RAİ öncesi stimüle değerler <sup>1</sup></b>		
<b>TSH (mU/L)</b>	134±58,89	100(100-202)
<b>Tg (ng/ml)</b>	35,23±27,52	44(4,4-57,3)
<b>Anti-Tg antikor(IU/ml)</b>	282,33±454,37	20(20-807)

1: Nüks edenlerin hepsine RAİ tedavisi verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

PTMK insidansı ve prevalansı tüm dünyada artmakta olup, genellikle iyi prognoza sahip ve düşük rekürrens ve mortalite oranlarına sahiptir.

Ortalama izlem süresi 17,2 yıl olan ve 900 PTKM hasta dahil edilen çalışmada sırasıyla, 20 yıllık ve 40 yıllık rekürrens oranları %6 ve %8, mortalite oranı ise %0,3 olarak saptanmıştır (36).

İndolent tümör olmasına rağmen bazı PTKM 'lar agresif seyire sahip olabilir.

PTMK hastaları için aktif izlem, cerrahi rezeksiyon, RAİ tedavisi gibi çeşitli yönetim stratejileri mevcut.

Son yıllarda PTKM insidansındaki önemli artış bu hastaların yönetimi ile ilgili farklı sorular meydana getirmektedir. Hangi hastada hangi yönetim stratejisinin uygulanması gerektiği ve hangi tümör özelliklerine dayanarak bu seçimin yapılması hala tartışma konusudur. En uygun tedavi stratejisi seçmek için risk sınıflandırmaları prognostik bir araç olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda PTKM hastaların demografik, ultrasonografik, histopatolojik, laboratuvar özellikleri ve uygulanan tedavi stratejileri incelenerek, nüks ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 302 hastanın 240'ı kadın (%79,5), 62 'si (%20,5) erkek, nüks saptanan 4 hastanın 2'si kadın(%50), 2 'si erkek (%50) olduğu ve cinsiyet ile nüks arasında ilişki bulunmamıştır.

Erkek cinsiyetin PTK için kötü prognostik faktör olduğu, ancak bu konuda PTKM için net bir fikir birliği olmadığı bilinmektedir. Bazı çalışmalarda PTKM hastalarında erkek cinsiyetin daha yüksek nüks oranı ile ilişkili olduğu bildirmiştir [74, 75].

Aynı zamanda erkek hastalarda ekstrasitroidal yayılım, bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha yüksektir [76].

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tanı yaşları 19-79 yaş arasında dağılım göstermektedir, ortalama tanı yaşı literatür ile uyumlu olarak 47,00±12,91 olarak bulunmuştur. 131 hastanın (%43,4) tanı yaşı 45 yaş altında, 171 hastanın (%56,6) tanı yaşı ise 45 yaş ve üzerinde idi. Papiller tiroid mikroakrsinomunun çalışma popülasyonumuzdaki yaş ve cinsiyet dağılımları literatür verilerine benzer bulundu. Görüntüleme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması ve kolay ulaşılabilir olmaları sebebiyle hastaların daha erken yaşta tanı almaları beklenmektedir.

Nüks eden hastaların tanı yaşları 30-65 yaş arasında dağılım göstermekteydi, ortalama tanı yaşları  $44,75 \pm 14,73$  idi ve tanı yaşı ile nüks arasında ilişki saptanmamıştır. Nüks eden hastaların 3'ü (%75) tanı anında 45 yaş altında, 1'i (%25) 45 yaş ve üzerinde olduğu ve bu yaş grupları arasında nüks açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Bunun yanında PTMK 'de rekürrens oranları genç hastalarda daha yüksek olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur[75, 77, 78]. Yaş sınırı bir grup çalışmaya göre 55, diğer çalışmalara göre 45 yaş olarak belirlenmiştir. PTMK'de yaş rekürrens açısından güçlü prediktif faktör olduğu bildirilmiştir [73, 79].

Korede aktif izlem uygulanan bir çalışmada tanı anında 45 yaş altında olan hastalarda  $\geq 45$  yaş hastalara göre tümör boyut progresyon riski 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132).

Bu ve benzer çalışmaların sonuçlarına dayanarak yaşlı hastaların (>60 yaş) aktif izlem için en uygun hasta grubu olduğunun altı çizilmektedir (105). Çalışmamızda nüks eden hasta sayısı az olsa da nüks eden hastaların çoğunun 45 yaş altında olması literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulanmıştır. En çok tercih edilen cerrahi tipinin total tiroidektomi %82,1) olduğu görüldü. Hastaların %15,5'ne total tiroidektomiye ipsilateral veya bilateral LND eklenmiştir. Lobektomi sadece %2,3 hastaya uygulanmış olup, merkezimizde PTMK hastalarında en az tercih edilen cerrahi tipiydi.

Nüks olan ve olmayanlar arasında uygulanan cerrahi tipi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Nüks olmayanlarda en fazla tercih edilen primer cerrahi müdahale total tiroidektomiyken (%82,9), nüks edenlerde ise total tiroidektomi ile ipsilateral veya bilateral LND olduğu görüldü. Bu tercihin nedeni büyük olasılıkla nüks edenlerin tanı anında LNM daha yüksek oranda bulunmasıdır.

Günümüzde PTMK tedavisinde hala cerrahi hakimdir. Son yıllarda, özellikle doğu ülkelerinde aktif izlem cerrahi yaklaşıma göre daha fazla tercih edilmeye başlamıştır. Bunun nedenleri arasında hastaların orta ve uzun vadede yaşam kalitesine olumlu etkisi ve maliyet açısından daha avantajlı olmasıdır (133-135). Özellikle unifokal ve lenf nodu metastazı bulunmayan PTMK'lar cerrahi uygulanmadan izlenebildiği gösterilmiştir(92). Hangi cerrahi tipinin uygulanması da tartışma konusudur. Zheng ve arkadaşlarının 11 çalışma değerlendiren,13.801 hasta içeren metanalizde total tiroidektomi ve lobektomi uygulanan hasta grupları rekürrens ve mortalite riski açısından karşılaştırılmıştır.

Lobektomi sonrası rekürrens oranının düşük olduğu ancak TT 'ye göre bir miktar daha yüksek olduğu, ancak iki cerrahi yöntem arasında mortalite açısından önemli fark olmadığı görüldü (73).

Bir diğer 8676 hasta içeren ve TT ile lobektomiye rekürrens açısından karşılaştıran çalışmada lobektominin kontralateral lobda nüks gelişmesi açısından daha riskli olduğu ancak kontralateral lob dışındaki rekürrens açısından total tiroidektomi ile arasında multifokal PTMK vakalar dışında önemli fark saptanmamıştır. Bu çalışmada multifokal PTMK vakalar dışında total tiroidektominin lobektomiye üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Lobektomi uygulanan hastaları yakın izleme olarak, nüks geliştiği takdirde tamamlayıcı TT yapılarak tedavi edilebilir (136).

Lan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lobektominin total tiroidektomiye tercih edilmesi hastaların yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır (137).

Bir diğer çalışmaya göre lobektomi uygulanan multifokal PTMK hastalarda total tiroidektomi yapılanlara göre tiroid yatağında ve rejyonel lenf nodlarda rekürrens oranları daha yüksektir. Aynı zamanda yaş < 45, tümör çapı > 5 mm ve ETİ gibi bağımsız risk faktörlerinin varlığında rutin profilaktik SLND yapılması rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir (138).

Su ve arkadaşlarının yaptıkları metanaliz gösterdi ki, tiroidektomi ve profilaktik santral diseksiyon uygulanan grupta sadece tiroidektomi yapılan gruba göre rekürrens oranları daha düşüktür (139).

Klinik negatif PTMK hastalarında profilaktik santral LND yapılmasının lokal rekürrens oranına herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Aynı çalışmada profilaktik santral LND uygulananlarda hematoma ve kalıcı RLS hasarı daha sık görüldüğü saptanmıştır (74).

Profilaktik lenf nodu diseksiyon kararı klinik nod negatif PTMK hastalarda bazı tümoral ve demografik risk faktörlerine dayanarak yapılmalıdır. Erkek cinsiyet, yaş ≤ 45, tümör çapı > 0,5 cm, multifokalite, bilateralite, kapsüller ve vasküler invazyon santral lenf nodu metastazı açısından risk faktör olduğu saptanmıştır (58).

6930 PTMK hasta içeren metanalizde total tiroidektomi ve profilaktik lenf nodu diseksiyon kombinasyonu uygulanan ve sadece total tiroidektomi yapılan gruba göre lokal rekürrens riski önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Santral kompartmanda LND yapılmayan grupta nüks oranları daha yüksek iken, lateral kompartmanda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular total tiroidektominin profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu ile kombinasyonunun PTMK'de rekürrens riskini azaltmak için etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (140).

Çalışmamızda total tiroidektomi veya lobektomi arasında nüks açısından anlamlı farklılık yoktur. Lenf nodu diseksiyonu, hastaların preoperatif dönemde yapılan ultrasonografik ve sitolojik değerlendirme sonuçlarına göre yapılmış olup nüks eden hastaların hepsine baştan lenf nodu diseksiyonu da yapıldığı görüldü. Literatürde önerilse de hiçbir hastamıza aktif sürveyans yapılmadığını gördük. Merkezimizin tecrübesi, hastalarımızın tercihi, multipl nodül varlığı ve post operatif dönemde takip kolaylığı açısından daha çok total tiroidektomi tercih edildiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama tümör çapı  $6,0 \pm 2,5$  mm, nüks edenleri ortalama tümör çapı  $6,5 \pm 1,0$  mm ve tümör çapı ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde PTK'de olduğu gibi tümör boyutu PTMK'de de önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir.

Bazı çalışmalara göre tümör boyutunun  $>5$  mm [73, 79], diğer çalışmalara göre  $>7$ mm [81]ve  $>8,5$  mm olması [82]daha agresif seyir ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 8 mm, 7 mm, 6 mm, 5 mm ve 4 mm'den büyük tümörler değerlendirilip,  $> 6$  mm tümör çapının PTMK'de santral lenf nodu metastazları ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bildirmiştir [83].

Çalışmamızda hastaların %39,9'da multifokalite ve %25,5'de bilateralite görülmüştür. Nüks edenlerin 2'sinde(%50) multifokalite ve 2'sinde(%50) bilateralite saptanmış olup nüks ile ikisinin de ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

Carvalho ve arkadaşları PTMK 'de tümörün multifokal olmasının rekürrens açısından risk faktör olduğu belirlenmiştir (42).

Xu ve arkadaşları ve Gui ve arkadaşları yürüttükleri çalışmalarda multifokalitenin lenf nodu metastazı ve nüks için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir[74, 87].

Zheng ve arkadaşları 3543 PTMK 'li hasta içeren çalışmada  $\geq 3$  odak bulunması santral lenf nodu metastazı için risk faktörü olduğu kanıtlamışlardı [88].

Multifokal vakalarının %80'den fazlası bilateral olmaktadır[89].

Qu ve arkadaşları ve Liu ve arkadaşları benzer çalışmalarda multifokalitenin lenf nodu metastazı için risk faktör olduğu, ancak bilateralitenin olmadığı raporlamışlardı (89, 141).

Zhang ve arkadaşları ise bilateralitenin santral lenf nodu metastazı açısından bir risk faktör olduğunu kanıtlamışlardı (58)

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık görülen histolojik tip klasik PTMK idi ve 41(%13,6) hastada görüldü, ikinci sıklıkta gelen folliküler tip olup 36 (%11,9) hastada ve en az görülen varyantlar whartin benzeri varyant (1,%1) ve literatürde kötü prognoza sahip oldukları bilinen diffüz sklerozan (1,%1) ve tall hücreli (1,%1) varyantar idi. Nüks olan hastaların 2'si (%50) folliküler varyant, 1'i (%25) klasik varyant PTMK olarak saptanmıştır. Nüks olan ve olmayan hasta grupları arasında histolojik tip açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde diffüz sklerozan varyant ve tall hücreli varyant kötü prognoza sahip oldukları ve nüks ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Çalışmamızda bu ilişkinin saptanmaması nüks eden hasta sayısının az olması, geniş cerrahi rezeksiyonun tercih edilmesi ve radyoaktif iyot tedavisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Otoimmün hastalık bulgusuna 94 hastanın (%31) patoloji raporlarında rastlanmıştır. Nüks olanların patoloji raporlarında otoimmün hastalıkla ilgili yorum bulunmadığı için otoimmün hastalık varlığı ile nüks arasında ilişki değerlendirilememiştir.

Tang ve arkadaşlarının toplam 47 327 hasta içeren 65 çalışma değerlendiren metanalizinde HT'li PTK hastalarda daha düşük LNM, uzak metastaz, ekstratiroidal, vasküler invazyon ve rekürrens oranlarına sahip olduğu, ancak daha yüksek multifokalite, bilateralite ve perinöral invazyon oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (48).

Xu ve arkadaşları Hashimoto tiroiditli PTMK hastaların tiroiditsizlere göre daha yüksek sağkalıma ve nüksüz sağkalıma sahip olduklarını bildirmiştir (49).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'de(%4,6) vasküler invazyon saptanmıştır ve nüks edenlerin hiç birinin patoloji raporunda vasküler invazyon bulgusuna rastlanmadığı için nüks ile vasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışma sonucunda vasküler invazyonun PTK'de varlığı çoğu zaman kapsüler invazyon, ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı gibi agresif özelliklerle ve artmış rekürrens riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mortalite oranlarını etkilemediği görülmüştür (142).

Zhang ve arkadaşları PTMK hastalarında lenfovasküler invazyonun santral lenf nodu metastazı için güçlü prediktör faktör olduğu ve dolayısıyla artmış lokal rekürrens ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (58).

Suh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler invazyonun lokorejyonel rekürrens ile ilişkili olduğu ve bu hastaların nüks açısından yakın takip edilmesi gerektiği ortaya konmuştur (143).

Bu ve benzer araştırmaların sonuçlarına dayanarak vasküler invazyon tedavi genişliğini belirleyen önemli faktörlerden biri olmalıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 49'nun (%16,2) patoloji raporunda kapsül invazyonu görülmüştür. Nüks edenlerin sadece 1'de (%25) kapsül invazyonu saptanmış olup, nüks ile kapsül invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda kapsül invazyonu varlığı ile servikal lenf nodu metastazı riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Cerrahi tedavi uygulanan 700 PTMK hasta içeren bir çalışmada %48,29 vakada santral lenf nodu metastazı saptanmıştır. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada kapsül invazyonun SLNM açısından güçlü bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (144).

Zhu ve ekibinin 1622 PTMK tanılı hasta içeren geniş çaplı klinik araştırmada kapsül invazyonun bağımsız olarak santral lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (145).

Li ve Zhu ve arkadaşları 273 santral lenf nodu metastazlı PTMK hastalarının tümöral özelliklerini analize ederek vasküler invazyonun LNM ve dolayısıyla rekürrens açısından prediktif faktör olduğunu ve bu hastalarda profilaktik santral lenf nodu diseksiyonun yapılmasını önermektedir (146).

Yuan ve arkadaşlarının yürüttüğu çalışmada yaşın 45 altında olması ve multifokalitenin SLNM açısından risk faktörü olduğu, ancak kapsül invazyonu ile SLNM arasında böyle bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (147).

Bizim alışmamızda kapsül invazyonunun nüks ile ilişkisinin bulunmamasının nüks oranının düşük olmasına bağlı olduğu düşünölmüşür.

Yaptığımız çalışmada hastaların 23'de (%9,2) ekstratiroidal invazyon saptandı, nüks ile ekstratiroidal invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Nüks edenlerin hiç birinin patolojisinde ekstratiroidal invazyon bulgusu saptanmamıştır. Literatürde ekstratiroidal invazyonun nüks ve santral lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda nüks ile ilişkisi nüks eden hasta sayısının az olduğuna bağlı düşünölmüştür.

Ardito ve arkadaşları nüks gelişen PTMK 'lerin histopatolojik özelliklerini değerlendirerek ekstratiroidal invazyonun rekürrens ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (148).

Kim ve arkadaşları ekstratiroidal invazyon varlığının PTMK 'de tümör çapı, multifokalite, lenf nodu metastazı ve rekürrens ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir ve bu hastalarda daha geniş çaplı cerrahi tedaviye ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (149).

13 çalışma sonucunu değerlendiren, 6068 CN0 PTMK hasta içeren bir metanalizde ekstratiroidal invazyonun bu hastalarda santral lenf nodu metastazı riskini 2.38 kat arttırdığı gösterilmiştir (150).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 28 'inde (%9,3), nüks olanların ise 3'de(%75) tanı anında LNM mevcut idi. Çalışmamızda tanı anında LNM varlığı ile nüks arasında önemli ölçüde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu veriler literatürle uyumlu bulunmuştur.

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tanı anında lenf nodu metastazı varlığının, N evrenin, lenf nodu metastaz sayısının PTMK'de önemli prognostik öneme sahip olduğunu saptamışlar (151).

Carvalho ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada PTMK'de rekürrensi etkileyen faktörleri analiz edip, tanı anında lenf nod metastazların varlığının önemli ölçüde nüks ile ilişkili olduğunu göstermiştir (42).

Bu ve benzer çalışmalar lenf nodu metastaz varlığının PTMK 'de önemli prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. PTMK'de preoperatif dönemde servikal lenf nodu tutulumuna dair klinik bulgu olmamasına rağmen, postoperatif patolojide LNM insidansı oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. LNM için prediktif faktörlerin belirlenmesi risk sınıflandırılması ve profilaktik lenf nodu diseksiyonun cerrahi tedaviye eklenip eklenmesi açısından önemlidir.

Zhang ve arkadaşları lobektomi ve total tiroidektomi ile beraber bilateral veya unilateral LND uygulanan PTMK hastaları değerlendirip santral lenf nodu metastazları için risk faktörleri belirlemişlerdi. Bu çalışmada yaşın 45 ve altında olması, erkek cinsiyet, tümör çapının 0,5 cm altında olması, multifokalite ve bilateralite, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve ekstratiroidal invazyonun santral lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Bir diğer çalışmada erkek cinsiyet, yaş<45, tümör çapı>6 mm, bilateralite ve ekstratiroidal invazyonun santral lenf nodu metastazı için bağımsız prediktif faktörler olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda santral LNM lateral servikal LNM için bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir(152).

Çalışmamıza dahil edilen hataların 12'sinde(%4) cerrahi sınır pozitifliği mevcut idi. Nüks edenlerin 2'sinde (%50) cerrahi sınır pozitifliği saptandı ve nüks ile cerrahi sınır pozitifliği arasında önemli ölçüde ilişki saptanmıştır. Bu bulgu literatürle uyumlu olduğu bulunmuştur.

Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 13507 PTMK hastasından 906'sında cerrahi sınır pozitifliği saptandı ve artan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Kötü prognostik özelliklere sahip PTMK hastalarında daha geniş çaplı cerrahi ve agresif tedavinin sağkalım sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (153).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %91,7 'si TNM sınıflandırılmasına göre evre 1'de ,%5'i evre 3 'de,%3,3'ü evre 4a 'da olduğu görüldü. Nüks edenlerin % 75'i evre 1'de, %25'i evre 4a'da idi. Nüks ile TNM sınıflandırılmasına göre evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ), bu bulgulara dayanarak düşük evrenin nüks ile ilişkisi olduğuna yorumlayamayız. Nüks eden hasta popülasyonun az olmasını göz önüne alarak bu bulgunun gerçekçi olmadığı ve literatürde TNM'ye göre ileri evrenin nüks ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.

2018'de yayımlanan TNM sınıflamasının 8.baskısında yaş sınırının 55 'e yükseldiği, minimal ETİ'nun artık prognostik önem taşımadığı ve tanı anında LNM varlığının prognostik önemi küçümsenmiştir.

Son baskının 7.baskıya göre PTMK'da sadece sağkalım değil, aynı zamanda rekürrens riskini belirlenmesinde daha başarılı olduğu ortaya konmuştur. Rekürrens riski tanı anında III–IV evrede olan PTMK'larda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (154).

Rekürrens riski tanı anında III–IV evrede olan PTMK'larda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Rekürrens riski belirlenmesi amacıyla ATA risk sınıflandırılmasını kullanarak çalışmamıza dahil edilen hastalar düşük ve orta risk olarak gruplandırıldı Yüksek riskli PTMK'ya rastlanmadı. Hastaların çoğu düşük risk grubunda(254;%84,1)olduğu, nüks edenlerin ise hepsinin orta risk grubunda yer aldıkları görüldü.

Çalışmamızda ATA risk sınıflamasının PTMK'da rekürrens riski belirlenmesinde başarılı olduğu görüldü. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

Carvalho ve arkadaşlarının 2538 hasta içeren çalışmada ATA risk sınıflamasının PTMK'da rekürrens riskini belirlenmesinde başarılı olduğunu ortaya konmuştur. Yüksek riskli(%5,4) ve orta riskli (%25) grupta düşük risk(%1,5) grubuna göre rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (42).

Stefanova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATA risk sınıflamasına göre yüksek riskli PTMK'lar düşük ve orta risk grubuna göre daha yüksek rekürrens riskine ve postoperatif dönemde daha yüksek Tg düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (155).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %64,2'sine RAİ tedavisi verilmiştir.

PTMK tedavisinde RAİ'nin yeri ve endikasyonu hala tartışılmalıdır.

Amerikan Tiroid Derneği tiroid nodülleri ve DTK tanılı olan yetişkin hasta yönetimi ile ilgili 2015 yılında yayınladığı kılavuzda cerrahi müdahale sonrası düşük riskli hastalarda RAİ ile remnant ablasyon önermemektedir. Unifokal ve multifokal PTMK vakalarında, diğer olumsuz özelliklerin yokluğunda RAİ verilmesi önerilmemektedir.

Bu hastaların yüksek risk özelliklerin yokluğunda, sadece boyun USG, Tg ve anti-Tg ve LT4 tedavisi altında güvenli ve kolay izlenebilecekleri düşünülmektedir. Ancak, her hastaya bireysel yaklaşılması gerektiği ve rekürrens riskini modifiye edebilecek faktörlerin varlığında RAİ ile ilgili karar değiştirilebileceğinin altı çizilmektedir. ATA orta riskli PTK hastalarında total tiroidektomi sonrası RAİ adjuvan terapisi düşünülebilir, yüksek riskli PTK hastalarında ise rutin olarak önerilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara RAİ tedavisi ATA önerilerine uyularak verildiği görüldü. RAİ verilen grupta ATA risk sınıflamasına göre orta riskli PTMK sayısının daha fazla olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Bu bulgu orta ve yüksek riskli PTMK hastalarına RAİ verilmesinin rekürrens riskini azalttığını düşündüğünü göstermektedir.

22 çalışma içeren metanalizde total veya subtotal tiroidektomi sonrası RAİ verilen hastalarda lokorejyonel rekürrens, uzak metastaz ve PTMK ilişkili mortalite oranların daha düşük olduğu ortaya konmuştur (96).

Lateral lenf nodu metastazı olan PTMK tanılı hastalarda cerrahi tedavi sonrası RAİ verilmesinin 5 ve 10-yıllık sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (95).

Ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Yapılan bir metanalizde PTMK hastalarında RAİ ile ablasyonunun 10 yıllık lokorejyonel rekürrensi, uzak metastaz oranını ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (97).

Lamartina ve arkadaşlarının yaptığı, 900 PTMK hastası içeren çalışmada RAİ tedavisinin rekürrensi önlemede bir rolü olmadığı ortaya konmuştur (156).

Çalışmamızda RAİ verilen ve verilmeyen hastaların demografik, histopatolojik, cerrahi tedavi ve evre özellikleri karşılaştırıldı.

RAİ alanların tanı yaşları daha genç ( $p=0,003$ ) ve  $<45$  yaş popülasyon oranının daha yüksek olduğu görüldü, cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu literatür ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

Histopatolojik özellikler karşılaştırıldığında literatürle uyumlu RAİ verilenlerin tümör çapı daha büyük olduğu( $p<0,001$ ), multifokalite ( $p<0,001$ ) ve bilateralite ( $p<0,001$ ), kapsül invazyonu ( $p<0,001$ ), vasküler invazyon ( $p=0,003$ ),ekstratiroidal invazyon ( $p=0,012$ ), cerrahi sınır pozitifliği oranları ( $p=0,01$ ), LNM varlığı ( $p= 0,05$ ) daha yüksek olduğu saptandı.

Otoimmün zemin varlığı(  $p=0,58$ ), agresif histopatoloji ( $p=0,57$ ) ve perinöral invazyon varlığı ( $p=0,3$ ) açısından anlamlı fark bulunmadı.

Cerrahi tedavi açısından RAİ alan ile almayanlar karşılaştırdığında, birinci grupta lobektomi daha az yapıldığı, ancak total tiroidektomi, TT+ LND gibi daha agresif müdahaleler yapıldığı görüldü. İki grup arasında cerrahi tedavi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu( $p=0,003$ ). Bu bulgu daha agresif cerrahi tedavi gerektiren olgularda rekürrens riskini azaltma açısından tedaviye RAİ remnant ablasyonunun eklenmesini faydalı olabileceğini düşünüldüğünü göstermektedir.

Evre dağılımı açısından da anlamlı fark bulunmuştur( $p= 0,012$ ).TNM sınıflandırılmasına göre daha ileri evre PTMK hastalarına RAİ tedavisi verilmiştir.

RAİ için endikasyon oluşturan yüksek risk özellikler çalışmalara göre değişmektedir, bazı çalışmalara göre tümör çapı $>5$  mm ve agresif patolojik tiplerin varlığı, vasküler invazyon, ekstratiroidal invazyon, ileri TNM evresidir (157-159).

Literatürde PTMK tanılı hastalara radyoaktif iyot verilir verilmeyeceği hala tartışılan bir konudur. Cerrahinin tipi, hastanın tercihi, hastanın izleminde karşılaşılabilecek sorunlar göz önünde bulundurularak karar verilmesi önerilmektedir. Merkezimizde PTMK için RAİ tedavisinin nüks açısından risk oluşturabilecek histopaolojik kriterler, evre ve risk durumuna göre verildiği görülmüştür.

Çalışmamızda nüks eden her hastaya (4;%100) postoperatif dönemde RAİ tedavisi verilmiştir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada cerrahi tipinin ( $p=0,012$ ), cerrahi sınır pozitifliğinin ( $p=0,008$ ), tanı anında lenf nodu metastazların varlığı( $p=0,001$ ), ATA risk sınıflamasına göre orta risk grupta olmak ( $p=0,001$ ) gibi özelliklerinin PTMK'da prognoz ve nüks riski ile ilişkili olduğu gösterildi. Tümör çapının, bilateralitenin, multifokalitenin, vasküler, kapsüller ve ekstratiroidal invazyonunun nüks ile ilişkisi saptanmadı. Nüks eden hasta sayımızın az olması, postoperatif dönemde radyoaktif iyot ablasyonu uygulama

sıklığımızın yüksek oluşu bu sonucu etkilemiş olabilir. Tüm dünyada PTMK yönetiminde RAİ tedavisinin yeri ve endikasyonları hala tartışılırken, merkezimizin bu konuda olan tecrübesini değerlendirdik. RAİ verilen PTMK hastaların verilmeyenlere göre daha genç yaşta popülasyon olduğu, tümör çapının daha büyük olduğu ( $p<0,001$ ), multifokalitenin( $p<0,001$ ), bilateralitenin( $p<0,001$ ), kapsül ( $p<0,001$ ), vasküler( $p=0,003$ ), ve ekstratiroidal invazyonun( $p=0,012$ ), cerrahi sınır pozitifliğinin( $p=0,01$ ) , tanı anında LNM varlığının ( $p= 0,05$ ) daha yüksek oranlarda görüldüğü, ATA risk sınıflamasına göre daha yüksek riskli ( $p< 0,001$ ) ve TNM sınıflandırılmasına göre daha ileri evrede oldukları ( $p=0,012$ ) gözlemlendi. Bu özellikler merkezimizde rekürrens açısından yüksek risk işaretleri olarak kabul edilip, bu özelliklere sahip olan PTMK hastalarına cerrahi tedaviye ek olarak RAİ tedavisi verilmiştir.

PTMK'de düşük rekürrens ve mortalite oranlarına rağmen bazı yüksek risk özelliklere sahip tümörler daha agresif yaklaşım talep etmektedir. Çalışmamızda saptanan risk faktörleri göz önüne alarak, bu risk faktörlerin ve PTMK hastaları için tedavi stratejilerin ve RAİ endikasyonlarının belirlenmesi için daha kapsamlı çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer yandan çalışmamızın birtakım kısıtlıkları mevcuttur. Birincisi, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, bazı verilerin eksik olması kaçınılmazdır, ancak bu konuda olabildiğince titiz davranılmaya çalışılmıştır. İkincisi, çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ve izlemi sadece mevcut protokollere göre değil, bazen hasta tercihlerine göre ve bireysel cerrah ve endokrinoloğun görüşüne göre değişiklik göstermesidir. Bazen hastaların endişelerini göz önüne alarak, düşük riskli PTMK hastalarında bile agresif tedavi stratejileri uygulanmıştır. Üçüncüsü, tüm dünyada özellikle Doğu ülkelerinde PTMK'da aktif izlem uygulanırken hala ülkemizde ve merkezimizde bu tedavi stratejisinin uygulanmamasıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile, tüm dünyada ve ülkemizde son yıllarda insidansı ve prevalansı artan PTMK tanılı hastaların demografik, preoperatif ultrasonografik, histopatolojik özellikleri, ATA risk sınıflamasına göre risk grupları, TNM sınıflamasına göre evreleri, uygulanan cerrahi tedavi, verilen RAİ tedavi, RAİ sonrası çekilen TVTS sonuçlarının prognozla ve rekürrens ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda RAİ verilen ve verilmeyen gruplar demografik, preoperatif ultrasonografik, histopatolojik özellikleri, ATA risk sınıflamasına göre risk grupları, TNM sınıflamasına göre evreleri, uygulanan cerrahi tedavi açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki önemli bir bulgu tanı anında lenf nodu metastazların varolan PTMK'ların uygulanan agresif cerrahi ve RAİ tedaviye rağmen daha kötü prognoza ve daha yüksek rekürrens oranlarına sahip olmasıdır. Bu bulgu bize bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Total tiroidektomi/lobektomiye LND eklenmesinin nüks ile ilişkisinin saptanması tarafımızca tanı anında lenf nodu metastazı varolan hastalara LND yapılmasına rağmen yukarıdaki bulgu ile uyumlu olarak, yine bu hastaların daha yüksek rekürrens oranlarına sahip olması olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda patolojide cerrahi sınır pozitifliğinin görülmesinin rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yeterli cerrahi tedavinin PTK'da olduğu gibi PTMK'da da önemli olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda TNM göre evreleme dışında rekürrens risk belirlenmesi için ATA risk sınıflaması kullanılmıştır ve orta risk grupta olmak rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sadece yüksek riskli değil, aynı zamanda orta riskli grupta olmak da nüks ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Diğer taraftan, yapılmış birçok çalışmada sıklıkla vurgulanan tümör çapının, bilateralitenin, multifokalitenin, vasküler, kapsüler ve ekstratiroidal invazyonun nüks ile güçlü ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememesi nüks eden hasta sayısının az olması ile ilgili düşünülmüştür.

Çalışmamızda düşük sayıda nüks saptanmasının merkezimizde geniş RAİ verilmesine ve ATA kılavuzuna göre kötü prognostik özelliklere sahip olan PTMK'larda daha agresif tedavi ve yakın takip uygulanmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Merkezimizde izlenen PTMK tanılı RAİ verilen popülasyon analiz edildiğinde bu hastaların daha genç, tümör çapı daha büyük, multifokal, bilateral, kapsül invazyonu,

lenfovasküler invazyonun ve RLS ve trakeya gibi yapılara ekstratiroidal yayılım, tanı anında LNM varlığı, patolojisinde cerrahi sınır pozitifliğinin saptanma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Bu bulgulara dayanarak yukarıda bahsi geçen özellikler merkezimizde PTMK'da kötü prognostik faktörler olarak değerlendirildiği ve bu hastalarda cerrahi tedavinin yeterli olmadığını ve RAİ verilmesinin gerektirdiği düşünülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda RAİ tedavisinin yan etkileri göz önüne alınarak, kötü prognostik özelliklerin yokluğunda PTMK tanılı hastalar sadece boyun USG, Tg ve anti-Tg ve LT4 tedavisi altında güvenli ve kolay izlenebilecekleri gösterilmektedir. Ancak, her hastaya bireysel yaklaşılması gerektiği ve rekürrens riskini modifiye edebilecek faktörlerin varlığında RAİ ile ilgili karar değiştirilebileceğinin bizim çalışmamızda olduğu gibi altı çizilmektedir.

Tanı anında LNM varlığı LND uygulanmaksızın, patolojide cerrahi sınır pozitifliği, ileri TNM evre, ATA risk sınıflmasına göre sadece yüksek riskli değil, aynı zamanda orta riskli hastalarda daha agresif tedavi stratejileri ve yakın takip yapılması gereklidir.

Yapılan çalışmalarda kötü prognostik özelliklere sahip PTMK'larda RAİ verilmesinin rekürrens riskini belirgin azalttığı ve takipleri kolaylaştırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda RAİ tedavisinin daha yaygın verilmesinin nüks oranının düşürmesine rağmen, RAİ sonrası gelişen komplikasyonları ve morbiditede unutulmamalıdır.

Bu nedenle, PTMK'da prognozu ve rekürrensi etkileyen faktörlerin belirlenmesi konusunda ve RAİ endikasyonlarını aydınlatan prospektif çalışmaların yapılmasına devam edilmesi gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(7):614-7.
2. Taly Meas LV, Isabelle Faugeron, Marie-Elisabeth Toubert. Additional Diagnostic value of hybrid SPECT-Ct systems imaging in patients with differentiated thyroid cancer. 2014;37:305-313
3. Lee HS, Park HS, Kim SW, Choi G, Park H-S, Hong J-C, et al. Clinical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to 5 mm on ultrasonography. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(11):2969-74.
4. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):307-15.
5. Powers AE, Marcadis AR, Lee M, Morris LGT, Marti JL. Changes in Trends in Thyroid Cancer Incidence in the United States, 1992 to 2016. *JAMA*. 2019;322(24):2440.
6. Hajeer MH, Awad HA, Abdullah NI, Almuhausen GH, Abudalu LE. The rising trend in papillary thyroid carcinoma. *Saudi Medical Journal*. 2018;39(2):147-53.
7. Yildiz S, Berkem H, Yuksel BC, Ozel H, Kendirci M, Hengirmen S. The rising trend of papillary carcinoma in thyroidectomies: 14-years of experience in a referral center of Turkey. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12(1):34.
8. Agrawal N, Akbani R, B, Ally A, Arachchi H, Sylvia, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
9. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2017;24(1):41-52.
10. Chua EL, Wu WM, Tran KT, McCarthy SW, Lauer CS, Dubourdieu D, et al. Prevalence and distribution of ret/ptc 1, 2, and 3 in papillary thyroid carcinoma in New Caledonia and Australia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2733-9.
11. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4085-90.
12. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAFV600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer. *Cancer*. 2012;118(7):1764-73.
13. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(1):71-7.
14. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, Balestra D, De Cecco L, Mondellini P, et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene*. 2004;23(44):7436-40.

15. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*. 2021;372(6543):eabg2538.
16. Veiga LHS, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiation Research*. 2016;185(5):473.
17. Kocakusak A. Did Chernobyl Accident Contribute to the Rise of Thyroid Cancer in Turkey? *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2016;12(3):362-7.
18. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(2):174-80.
19. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med*. 2012;41(12 p 2):e611-25.
20. Sakiz D, Sencar ME, Calapkulu M, Ozturk Unsal I, Aktas L, Ucan B, et al. The Effects of Chronic Lymphocytic Thyroiditis on Clinicopathologic Factors in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrine Practice*. 2021;27(12):1199-204.
21. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp H. Tiroid ve paratiroid cerrahisi atlası. İstanbul: Türk Cerrahi Derneği-Ekspres Basımevi. 2010.
22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
23. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):696-700.
24. Lin JD, Chao TC, Huang BY, Chen ST, Chang HY, Hsueh C. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*. 2005;15(7):708-17.
25. Rosario PW, Rocha TG, Mourão GF. Usefulness of accessible imaging methods in thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine-Related Cancer*. 2021;28(1):R1-R9.
26. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
27. Clark OH. Thyroid cancer and lymph node metastases. *J Surg Oncol*. 2011;103(6):615-8.
28. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007;17(7):655-61.
29. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget*. 2016;7(26):40792-9.
30. Sywak M, Pasiaka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol*. 2004;86(1):44-54.

31. Gaertner EM, Davidson M, Wenig BM. The columnar cell variant of thyroid papillary carcinoma. Case report and discussion of an unusually aggressive thyroid papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(8):940-7.
32. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Advances in Therapy.* 2020;37(7):3112-28.
33. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathology.* 2011;5(1):51-6.
34. Sutherland R, Tsang V, Clifton-Bligh RJ, Gild ML. Papillary thyroid microcarcinoma: Is active surveillance always enough? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(6):811-7.
35. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, et al. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery.* 2019;165(1):25-30.
36. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008;144(6):980-7; discussion 7-8.
37. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res.* 2018;221:128-34.
38. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011;254(4):653-60.
39. Nilubol N, Kebebew E. Should small papillary thyroid cancer be observed? A population-based study. *Cancer.* 2015;121(7):1017-24.
40. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L, Guglielmi R, Papini E. Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(3):269-79.
41. Siddiqui S, White MG, Antic T, Grogan RH, Angelos P, Kaplan EL, et al. Clinical and Pathologic Predictors of Lymph Node Metastasis and Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid.* 2016;26(6):807-15.
42. Carvalho AY, Kohler HF, Gomes CC, Vartanian JG, Kowalski LP. Predictive Factors of Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinomas: Analysis of 2,538 Patients. *International archives of otorhinolaryngology.* 2021;25(4):e585-e93.
43. Xiang T, Yan W, Zhou L. Retrospective analysis of prognostic factors in patients of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget.* 2018;9(85):35553-8.
44. Wu X, Li B-L, Zheng C-J, He X-D. Predictive factors for central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *World Journal of Clinical Cases.* 2020;8(8):1350.
45. Zheng W, Wang K, Wu J, Wang W, Shang J. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1527-33.
46. Cheng F, Chen Y, Zhu L, Zhou B, Xu Y, Chen Y, et al. Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single-Center Retrospective Study. *International journal of endocrinology.* 2019;2019:8579828.

47. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Predictive Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(9):2866-73.
48. Tang Q, Pan W, Peng L. Association between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *PLoS one*. 2022;17(6):e0269995.
49. Xu S, Huang H, Qian J, Liu Y, Huang Y, Wang X, et al. Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults With Papillary Thyroid Cancer and Its Association With Cancer Recurrence and Outcomes. *JAMA network open*. 2021;4(7):e2118526.
50. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):309-12.
51. Li X, Zhang H, Zhou Y, Cheng R. Risk factors for central lymph node metastasis in the cervical region in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):138.
52. Jiao WP, Zhang L. Using Ultrasonography to Evaluate the Relationship between Capsular Invasion or Extracapsular Extension and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinomas. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(11):1309-13.
53. Xu D, Lv X, Wang S, Dai W. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):6199-205.
54. Soares P, Celestino R, Gaspar da Rocha A, Sobrinho-Simões M. Papillary thyroid microcarcinoma: how to diagnose and manage this epidemic? *Int J Surg Pathol*. 2014;22(2):113-9.
55. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
56. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):659-73.
57. Liu W, Cheng R, Su Y, Diao C, Qian J, Zhang J, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8365.
58. Zhang Q, Wang Z, Meng X, Duh Q-Y, Chen G. Predictors for central lymph node metastases in CNO papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): a retrospective analysis of 1304 cases. *Asian Journal of Surgery*. 2019;42(4):571-6.
59. Amit M, Tam S, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Grubbs EG, et al. Association of Lymph Node Density With Survival of Patients With Papillary Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(2):108-14.
60. Lee YC, Na SY, Park GC, Han JH, Kim SW, Eun YG. Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: A multi-institutional study. *Surgery*. 2017;161(2):465-71.
61. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, Boi F, Lai ML, Erdas E, et al. Predictive Factors of Lymph Node Metastasis in Patients With Papillary Microcarcinoma of the

- Thyroid: Retrospective Analysis on 293 Cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:551.
62. Liu W, Wang S, Xia X. Risk Factor Analysis for Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Int J Gen Med*. 2021;14:9923-9.
  63. Sheng L, Shi J, Han B, Lv B, Li L, Chen B, et al. Predicting factors for central or lateral lymph node metastasis in conventional papillary thyroid microcarcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2020;220(2):334-40.
  64. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med*. 2014;65:125-37.
  65. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, Thomas D, Patel SG, Shaha AR, et al. Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(11):1594-9.
  66. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery*. 2008;143(1):35-42.
  67. Lee SE, Hwang TS, Choi YL, Han HS, Kim WS, Jang MH, et al. Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinomas in a BRAF(V600E) Mutation-Prevalent Population. *Thyroid*. 2016;26(7):901-10.
  68. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
  69. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571-9.
  70. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260(4):601-5; discussion 5-7.
  71. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38(1):68-79.
  72. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Hyslop T, Reed SD, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):115-21.
  73. Zheng W, Li J, Lv P, Chen Z, Fan P. Treatment efficacy between total thyroidectomy and lobectomy for patients with papillary thyroid microcarcinoma: A systemic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018;44(11):1679-84.
  74. Yang P, Li J, Jing H, Chen Q, Song X, Qian L. Effect of Prophylactic Central Lymph Node Dissection on Locoregional Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma. *International journal of endocrinology*. 2021;2021:8270622.
  75. Ahn J, Jeon MJ, Song E, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma According to Treatment: Total Thyroidectomy with or without Radioactive Iodine Ablation. *Endocrinology and Metabolism*. 2020;35(1):115.

76. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon JH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1916-23.
77. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol*. 2008;97(3):221-5.
78. Garbaccio V, Menga M, Mensa G, Passera R, Galati A, Codegone A, et al. Impact of radioguided occult lesion localization in the management of cervical recurrences from differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;66(1):43-51.
79. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13(4):381-7.
80. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Analysis of Surgical Outcome and Prognostic Factors. *Endocrine Journal*. 1999;46(1):209-16.
81. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27-34.
82. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(6):1222-31.
83. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid*. 2016;26(1):150-5.
84. Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, Imai T, Suzuki S. Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan. *Thyroid*. 2019;29(11):1563-71.
85. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, Cho SW, Song YS, Yi KH, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid*. 2019;29(8):1089-96.
86. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid*. 2021;31(2):183-92.
87. Chou R, Dana T, Haymart M, Leung AM, Tufano RP, Sosa JA, et al. Active Surveillance Versus Thyroid Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Thyroid*. 2022;32(4):351-67.
88. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017;143(10):1015.

89. Liu LS, Liang J, Li JH, Liu X, Jiang L, Long JX, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2017;274(3):1327-38.
90. Yu X, Song X, Sun W, Zhao S, Zhao J, Wang YG. Independent Risk Factors Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Horm Metab Res.* 2017;49(3):201-7.
91. Huang XP, Ye TT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, et al. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central neck lymph node metastasis. *Surg Oncol.* 2018;27(2):172-6.
92. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients. *World Journal of Surgery.* 2010;34(1):28-35.
93. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674-85.
94. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
95. Xue S, Wang P, Liu J, Chen G. Radioactive Iodine Ablation Decrease Recurrences in Papillary Thyroid Microcarcinoma with Lateral Lymph Node Metastasis in Chinese Patients. *World Journal of Surgery.* 2017;41(12):3139-46.
96. Yang T, Zheng SY, Jiao J, Zou Q, Zhang Y. Radioiodine remnant ablation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications.* 2019;40(7):711-9.
97. Hu G, Zhu W, Yang W, Wang H, Shen L, Zhang H. The Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *World journal of surgery.* 2016;40(1):100-9.
98. Sabra MM, Grewal RK, Ghossein RA, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid.* 2014;24(7):1088-95.
99. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2682-92.
100. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014;24(1):35-42.
101. Demircioglu ZG, Demircioglu MK, Aygun N, Akgun IE, Unlu MT, Kostek M, et al. Relationship Between Thyroid-Stimulating Hormone Level and Aggressive Pathological Features of Papillary Thyroid Cancer. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2022;56(1):126-31.

102. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, Inoue H, Kihara M, Tomoda C, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J*. 2010;57(6):523-31.
103. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JW, Buck AK, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):586-92.
104. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
105. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):144-9.
106. Sawka AM, Ghai S, Tomlinson G, Rotstein L, Gilbert R, Gullane P, et al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020298.
107. Moon JH, Kim JH, Lee EK, Lee KE, Kong SH, Kim YK, et al. Study Protocol of Multicenter Prospective Cohort Study of Active Surveillance on Papillary Thyroid Microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):278-86.
108. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3402-7.
109. Spanu A, Nuvoli S, Gelo I, Mele L, Piras B, Madeddu G. Role of Diagnostic <sup>131</sup>I SPECT/CT in Long-Term Follow-up of Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(10):1510-5.
110. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):R33-46.
111. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):440-7.
112. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3702-4.
113. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, Rocchi R, Piaggi P, Sisti E, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2380-7.
114. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):49-55.

115. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):701-12.
116. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83.
117. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med.* 2006;36(3):194-205.
118. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *Jama.* 2017;317(13):1338-48.
119. Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr.* 2014;164(6):1481-5.
120. Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M, Koppel T, Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer.* 2016;16:426.
121. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
122. 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. *Ann Surg.* 2020;271(3):e21-e93.
123. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid.* 2011;21(8):845-53.
124. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2706-13.
125. Benbassat CA, Mechlis-Frishi S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2006;30(6):1088-95.
126. Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *Journal of bone oncology.* 2020;21:100282.
127. Quan GM, Pointillart V, Palussière J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012;22(2):125-30.
128. Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1209.

129. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30.
130. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
131. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
132. Oh HS, Ha J, Kim HI, Kim TH, Kim WG, Lim DJ, et al. Active Surveillance of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multi-Center Cohort Study in Korea. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(12):1587-94.
133. Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, Emoto N, Kasahara T, Sato J, et al. Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults. *Endocrine journal*. 2021;68(7):763-80.
134. Liu W, Yan X, Cheng R. The active surveillance management approach for patients with low risk papillary thyroid microcarcinomas: is China ready? *Cancer biology & medicine*. 2021;19(5):619-34.
135. Jeon MJ, Kim WG, Kim TY, Shong YK, Kim WB. Active Surveillance as an Effective Management Option for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2021;36(4):717-24.
136. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery*. 2017;161(2):485-92.
137. Lan Y, Cao L, Song Q, Jin Z, Xiao J, Yan L, et al. The quality of life in papillary thyroid microcarcinoma patients undergoing lobectomy or total thyroidectomy: A cross-sectional study. *Cancer Medicine*. 2021;10(6):1989-2002.
138. Feng JW, Pan H, Wang L, Ye J, Jiang Y, Qu Z. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:363.
139. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2019;85(2):237-43.
140. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(11):1989-2000.
141. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, et al. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World journal of surgery*. 2015;39(10):2459-70.

142. Reilly J, Faridmoayer E, Lapkus M, Pastewski J, Sun F, Elassar H, et al. Vascular invasion predicts advanced tumor characteristics in papillary thyroid carcinoma. *American journal of surgery*. 2022;223(3):487-91.
143. Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, et al. Factors Affecting the Locoregional Recurrence of Conventional Papillary Thyroid Carcinoma After Surgery: A Retrospective Analysis of 3381 Patients. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(11):3543-9.
144. Wang ZH, Zhang YJ, Fu GM, Chen YB. [Analysis of risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2019;54(1):12-7.
145. Zhu M, Zheng W, Xiang Y, Gu J, Wang K, Shang J. The relationship between central lymph node metastasis and the distance from tumor to thyroid capsule in papillary thyroid microcarcinoma without capsule invasion. *Gland surgery*. 2020;9(3):727-36.
146. Li M, Zhu XY, Lv J, Lu K, Shen MP, Xu ZL, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma (CN0): a study of 273 resections. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(17):3801-7.
147. Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bulletin du cancer*. 2017;104(6):516-23.
148. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(1):25-8.
149. Kim WY, Kim HY, Son GS, Bae JW, Lee JB. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2014;10(1):50-5.
150. Wen X, Jin Q, Cen X, Qiu M, Wu Z. Clinicopathologic predictors of central lymph node metastases in clinical node-negative papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2022;20(1):106.
151. Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(1):48-52.
152. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer biology & medicine*. 2019;16(1):121-30.
153. Lee CI, Kutlu O, Khan ZF, Picado O, Lew JI. Margin Positivity and Survival in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2021;233(4):537-44.

154. Chen Z, Ruan J, Yao Y, Wen L, Mao Z, Chen S, et al. A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the AJCC Staging Systems to Predict Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2021;28(11):6564-71.
155. Stefanova DI, Bose A, Ullmann TM, Limberg JN, Finnerty BM, Zarnegar R, et al. Does the ATA Risk Stratification Apply to Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma? *World journal of surgery*. 2020;44(2):452-60.
156. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1748-61.
157. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Fatani H, et al. Adjuvant Radioactive iodine 131 ablation in papillary microcarcinoma of thyroid: Saudi Arabian experience [corrected]. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2015;44:51.
158. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, Park S, Kim M, Kim TY, et al. Lack of Efficacy of Radioiodine Remnant Ablation for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Verification Using Inverse Probability of Treatment Weighting. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2596-602.
159. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, Kim SW, Jin SM, Suh S, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clinical endocrinology*. 2013;78(4):614-20.