

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ – CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



HÜRTHLE HÜCRELİ TİROİT KANSERİNİN  
KLİNİK VE PROGNOSTİK PARAMETRELERİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. BURAK AKOVALI

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. LEVENT KABASAKAL

İSTANBUL-2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgisini ve deneyimini bizleri eğitmek için büyük bir özveriyle paylaşan, daha iyi eğitim sağlayabilmek için fakültenin üzerinde şartlar oluşturan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim SÖNMEZOĞLU'na; hocalarım Prof. Dr. İlhami USLU'ya, Prof. Dr. Haluk Burçak SAYMAN'a, Prof. Dr. Levent KABASAKAL'a, Doç. Dr. Sait SAĞER'e, Prof. Dr. Mustafa DEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Sertaç ASA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia Lebriz USLU BEŞLİ'ye,

Tez çalışmamın hazırlanmasında; her aşamada değerli bilgilerini ve zamanını paylaşan, her türlü desteği veren tez hocam Prof. Dr. Levent KABASAKAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım uzmanlarımıza ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca bir bölümden çok ailem olarak gördüğüm tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize, radyofarmasi ekibimize, fizikçilerimize ve diğer tüm çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Ayrıca benim için çaba sarf eden ve emek veren tüm insanlara, bugünlere gelebilmemde sonsuz destekleriyle yanımda olan annem Lale AKOVALI'ya, babam Arif Çetin AKOVALI'ya, kardeşim Barış AKOVALI'ya ve eşim Dr. Emine SEDEF AKOVALI'ya bana verdikleri umut ve mücadele gücü için tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Burak AKOVALI

İstanbul - 2019

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>II</b>
<b>TABLolar LİSTESİ .....</b>	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ .....</b>	<b>V</b>
<b>SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....</b>	<b>VI</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IX</b>
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>31</b>
<b>4 BULGULAR .....</b>	<b>33</b>
<b>5 TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>ETİK KURUL KARARI.....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>

**TABLolar LİSTESİ**

<b>TABLO 1.</b> TİROİT GLANDI TÜMÖRLERİ (WHO 2017) .....	10
<b>TABLO 2.</b> AJCC'YE GÖRE TİROİT KANSERİNİN TNM EVRELEMESİ .....	12
<b>TABLO 3.</b> AJCC'YE GÖRE DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNİN EVRELEMESİ .....	13
<b>TABLO 4.</b> ATA 2015 RİSK SINIFLAMA SİSTEMİ.....	15
<b>TABLO 5.</b> DTK HASTALARINDA TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRME VE KLİNİK YAKLAŞIMA ETKİSİ .....	18
<b>TABLO 6.</b> BİR DEN ÇOK RAI TEDAVİSİ VERİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	36
<b>TABLO 7.</b> TEK DOZ RAI ALAN VE BİR DEN ÇOK SAYIDA RAI ALAN HASTALARIN T EVRELERİ.....	38
<b>TABLO 8.</b> TEK DOZ RAI ALAN VE BİR DEN ÇOK SAYIDA RAI ALAN HASTA GRUPLARININ ATA RİSK GRUPLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI .....	39
<b>TABLO 9.</b> TEK DOZ RAI ALAN VE BİR DEN ÇOK SAYIDA RAI ALAN HASTA GRUPLARININ VASKÜLER İNVAZYONA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI.....	39
<b>TABLO 10.</b> TG DÜZEYLERİ İÇİN ÖNERİLEN SINIR DEĞERLER.....	40

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>ŞEKİL 1.</b> TİROİT GLANDI ANATOMİSİ .....	3
<b>ŞEKİL 2.</b> TİROİT FOLİKÜLÜ VE HÜCRELERİ.....	6
<b>ŞEKİL 3.</b> DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNİN EVRELEMESİNİN ŞEMATİK ANLATIMI.....	13
<b>ŞEKİL 4.</b> İYOT-131 BOZUNUM ŞEMASI .....	21
<b>ŞEKİL 5.</b> F-18 BOZUNUM ŞEMASI .....	25
<b>ŞEKİL 6.</b> FLUORO-2-DEOKSİ-D-GLUKOZ (FDG) YAPISI .....	26
<b>ŞEKİL 7.</b> İLK RAI TEDAVİSİ SONRASI YANIT İLE SON RAI SONRASI TEDAVİYE YANITIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	37
<b>ŞEKİL 8.</b> GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ.....	41
<b>ŞEKİL 9.</b> HASTALIKSIZ SAĞKALIM GRAFİĞİ. ....	41
<b>ŞEKİL 10.</b> YAŞ GRUPLARINA GÖRE GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ.....	42
<b>ŞEKİL 11.</b> TEDAVİYE YANIT GRUPLARINA GÖRE GENEL SAĞKALIM GRAFİĞİ.....	43

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

<b>DTK</b>	: Diferansiye tiroit kanseri
<b>PTK</b>	: Papiller tiroit kanseri
<b>FTK</b>	: Foliküler tiroit kanseri
<b>HHK</b>	: Hürthle hücreli kanser
<b>RAI</b>	: Radyoaktif iyot
<b>ATA</b>	: American Thyroid Association
<b>NCCN</b>	: National Comprahensive Cancer Network
<b>AJCC / TNM</b>	: American Joint Commitee on Cancer / Tumor Node Metastasis
<b>WHO</b>	: World Health Organisation
<b>İİAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>FDG</b>	: Florodeoksiglukoz
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>TVS</b>	: Tüm vücut sintigrafi
<b>SPECT</b>	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
<b>SSTR</b>	: Somatostatin membran reseptörü
<b>DOTA-TATE</b>	: DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate
<b>TRH</b>	: Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TSH</b>	: Tiroit stimulan hormon
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>Anti-Tg</b>	: Tiroglobulin antikoru
<b>Anti-TPO</b>	: Tirozin peroksidaz antikoru
<b>MIT</b>	: Mono-iyodotirozin
<b>DIT</b>	: Di-iyodotirozin
<b>NIS</b>	: Sodyum iyodür simporter
<b>F-18</b>	: Flor - 18
<b>I-123</b>	: İyot - 123
<b>I-124</b>	: İyot - 124

<b>I-131</b>	: İyot - 131
<b>Ga-68</b>	: Galyum - 68
<b>Tc-99m</b>	: Teknesyum – 99m
<b>BTOY</b>	: Biyokimyasal tam olmayan yanıt
<b>YTOY</b>	: Yapısal tam olmayan yanıt
<b>LN</b>	: Lenf nodu
<b>ERT</b>	: Eksternal radyoterapi
<b>STA</b>	: Superior tiroidal arter
<b>İTA</b>	: İnfirior tiroidal arter



## ÖZET

**Amaç:** Hürthle hücreli tiroit kanseri (HHK) diğer diferansiye tiroit kanserlerine (DTK) göre daha agresif seyir gösteren ve radyoaktif iyot (RAI) tutma yeteneği düşük olan bir tiroit malignitesidir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde HHK nedeniyle RAI tedavisi uygulanmış hastalarda klinik ve prognostik faktörlerin, tedaviye yanıtın ve sağkalım sürelerinin hesaplanarak literatür ile karşılaştırılmasıdır.

**Yöntem:** Kliniğimize 2000-2013 yılları arasında başvuran HHK tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Genel sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve hastalıksız sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalıma etki eden faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelendi. Tek doz RAI tedavisi sonrası mükemmel yanıt alınan hastalar ile persistan hastalığa sahip olanların verileri Mann Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca takip süresi 10,2 yıl (3,1 – 19,9) olarak hesaplandı. Ortanca kümülatif RAI aktivitesi 150 mCi'di. Persistan hastalık durumunda verilen ortanca RAI aktivitesi 300 mCi bulundu. Persistan hastalığa sahip olanlarda lenf nodu metastazının, ileri evre hastalığın, damar invazyonunun ve inkomplet cerrahi tedavinin daha sık görüldüğü izlendi ( $p<0,05$ ). Persistan hastalıkta ek RAI tedavilerinin yanıt düzeyinde iyileşme sağladığı saptandı ( $p=0,006$ ). 5 ve 10 yıllık genel sağkalım %97,8 ve %95,7 bulundu. Hastalığa bağlı ölüm gözlenmedi. 10 yıllık hastalıksız sağkalım %98,9 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** HHK hastalarında RAI tedavisine yanıt alındığı ve HHK'nin tedavi sonrası iyi klinik seyirli olduğu saptandı. Persistan hastalık durumunda ek RAI tedavilerinin yanıt düzeylerinde iyileşme sağladığı izlendi.

**Anahtar sözcükler:** Tiroit kanseri, Hürthle hücreli tiroit kanseri, Radyoaktif iyot tedavisi

**İletişim:** burakakovali@gmail.com



## ABSTRACT

### **Retrospective Evaluation of Clinical and Prognostic Parameters of Hürthle Cell Thyroid Cancer**

**Purpose:** Hürthle cell thyroid cancer is more aggressive than other differential thyroid cancers and has low radioactive iodine uptake. The aim of this study is to compare the clinical and prognostic factors, response to treatment and survival with literature in patients who underwent radioactive iodine treatment for Hürthle cell thyroid cancer in our clinic.

**Method:** We retrospectively evaluated the patients who were diagnosed with Hürthle cell thyroid cancer between 2000 and 2013 in our clinic. Overall survival, disease-specific survival and disease-free survival were calculated by the Kaplan-Meier method. Factors affecting survival were analyzed by univariate and multivariate analysis. Mann Whitney U and Wilcoxon tests were used to compare the data of patients with persistent disease and excellent response after single dose of radioactive iodine therapy.

**Results:** 92 patients were included in the study. The median follow-up was 10.2 years (3.1 to 19.9). The median cumulative RAI activity was 150 mCi. The median radioactive iodine activity given in the case of persistent disease was found to be 300 mCi. It was observed that lymph node metastasis, advanced disease, vascular invasion and incomplete surgical treatment were more common in patients with persistent disease. ( $p < 0,05$ ). Additional radioactive iodine treatments in persistent disease improved response level ( $p = 0,006$ ). Overall survival at 5 and 10 years was 97.8% and 95.7%. Disease-specific mortality was not observed. 10-year disease-free survival was calculated as 98.9%.

**Conclusion:** The response to radioactive iodine treatment was found to be good in Hürthle cell thyroid cancer patients and Hürthle cell thyroid cancer was observed to have a good clinical course after treatment. It was found that additional radioactive iodine treatments improve response levels in case of persistent disease.

**Keywords:** Thyroid cancer, Hürthle cell thyroid cancer, Radioactive iodine

**Contact:** burakakovali@gmail.com

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Hürthle hücreli karsinom iyi diferansiye tiroit karsinomlarının %3-5'ini oluşturan nadir bir türdür. Primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası histopatolojik faktörlere bağlı olarak kılavuzlar arası farklılıklar bulunmakla birlikte I-131 tedavisi de önerilmektedir [1, 2]. Ancak iyot tutulumunun diğer diferansiye tiroit kanserlerine göre daha düşük oranda olduğunu ve radyoaktif iyot-131 tedavisinin sağkalımı etkilemediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [3-7].

Tarihsel süreç içerisinde Hürthle hücreli karsinomun patolojik tanı kriterleri konusunda fikir birliği uzunca süre oluşmamıştır. Nadir görülmesi, tanı ve tedavi kriterlerinin net olarak belirlenememesi nedeniyle Hürthle hücreli tiroit kanserinin tedavi yönetimi merkezler arası farklılıklar göstermektedir [5].

Çalışmamızın amacı kliniğimizde Hürthle hücreli tiroit kanseri nedeniyle I-131 tedavisi uygulanmış hastalarda retrospektif olarak klinik ve prognostik faktörlerin, tedaviye yanıtın, hastalıksız sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım sürelerinin hesaplanarak literatür ile karşılaştırılmasıdır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 TİROİT GLANDI EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

#### 2.1.1 Tiroit Glandı Embriyolojisi

Tiroit bezi, boynun anteriorunda yerleşimli, larinks ve trakeaya yakın komşuluk gösteren bir endokrin bezdir. Tiroit bezi latince “zırha benzeyen” anlamına gelir. Trakeanın önünü bir zırh gibi çevrelediğinden ona bu isim verilmiştir [8].

Gebeliğin yaklaşık 4.haftasında gelişmeye başlar. İlk oluşan endokrin bez olma özelliğine sahiptir. Primitif farenksten köken alan medial taslak ile nöral krest orijinli ultimobronşial cisimden köken alan lateral taslakların birleşmesi ile oluşur [9-13].

Medial taslak farenks tabanında dilin primordiumunun (tuberculum impar) ile copula (hipobranşial eminens) arasında sonrasında foramen cecum adını alacak bölgede ikinci ve üçüncü farengeal arkların arasında meydana gelir. Burada oluşan epitelyal proliferasyon ilk olarak farenks zeminine doğru invajinasyona uğrar ve gebeliğin 5. haftasında altta yatan mezodermi penetre ederek inişe başlar [14].

Medial tiroit taslağı başlangıçta posterior yerleşimlidir ve anteriora doğru hyoid ile primordial farenks'e göç eder. Göç sırasında, dilin tabanına tiroglossal kanal olarak bilinen sürekli bir lümen ile bağlansa da zamanla bu yapı ikiye ayrılır ve proksimal kısmı kaybolur. Gebeliğin yedinci haftasında, ilkel tiroit bezi ikinci ve beşinci trakeal halka arasındaki trakea anterioruna ulaşır. Tiroit normal pozisyona ulaştığında tiroglossal kanal sekizinci haftasında lümenini kaybeder. Bununla birlikte toplumun yaklaşık %40'ında piramidal lob olarak adlandırılan bir kalıntı bırakır [12].

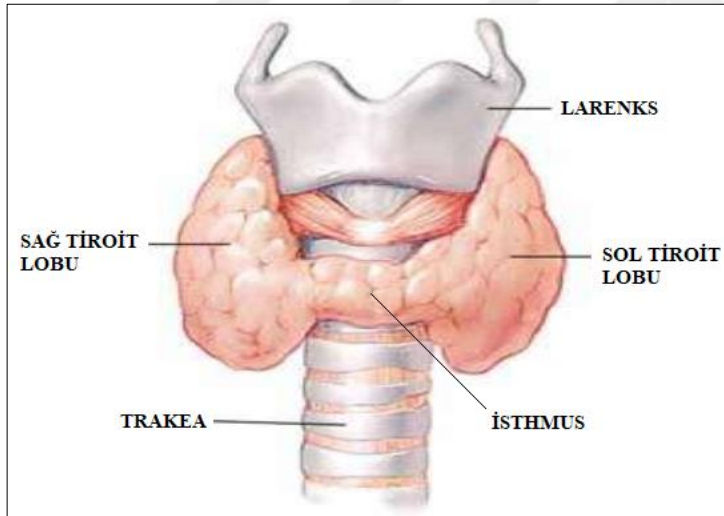
Lateral tiroit taslağı ise bir çift olarak bulunan ultimobronşial cisimlerden oluşur. Gelişimin beşinci haftası boyunca, dördüncü ve beşinci farengeal poşlar arasındaki seviyede, hücreler farengeal duvardan ayrılır ve tiroidin ana gövdesi ile birleşir. Bu hücreler nöral krest hücrelerinden köken alırlar ve kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerini oluşturur. Ayrıca medial ve çift taraflı lateral tiroit taslakları arasındaki füzyon, Zuckerkandl tüberküleri olarak bilinen kalınlaşmaya neden olur. Bu tüberküller tiroit ameliyatları sırasında rekürren larengeal sinirin yerinin belirlenmesinde işaret noktalarıdır [15].

Tiroit folikülleri gebeliğin 8.haftasında epitelyal plaklardan oluşmaya başlar. Kolloid oluşumu genellikle 12.haftada izlenir. Tiroglobulin sentezleme fonksiyonunu

daha önceden kazanan tiroit bezinin iyot konsantre etme ve tiroksin - triiyodotironin sentezleme yeteneğini kazanmasıyla tiroit hormonlarının da fetal dolaşıma sekresyonu başlamış olur [16].

### 2.1.2 Tiroit Glandı Anatomisi

Normal yetişkin tiroit bezi yaklaşık 15-25 g ağırlığındadır ve tipik olarak trakea anteriorunda, tiroit kıkırdağı ve suprasternal çentik arasında yer alır. Vücuttaki en büyük endokrin bezidir. Makroskopik olarak kırmızımsı –kahverengi bir rengi vardır. Görünüşü kelebeğe benzer. Tiroit bezi sağ ve sol olmak üzere iki lob ile bunları ortada birbirine bağlayan istmusa oluşur (Şekil 1). Her bir lateral lobun yaklaşık olarak boyu 3.6-6 cm, eni 1.5-2 cm, kalınlığı 1-2 cm olup isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm boyutlarındadır [17]. Boyutları kadınlarda biraz daha fazla olup menstruasyon ya da gebelik esnasında boyutlarında artış izlenir. İnsanların yaklaşık %40'ında anatomik bir varyasyon olarak piramidal lob izlenebilir. Piramidal lob genellikle isthmus sağ veya sol kısmından başlayarak kranial yönde uzanım gösterir.



Şekil 1. Tiroit glandı anatomisi

Tiroit bezinin etrafında bağ dokusundan oluşan gerçek kapsül bulunur. Gerçek kapsül parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumları oluşturur. Derin servikal fasyadan gelişen yalancı kapsül olarak da adlandırılan ikinci fibröz bir kapsül bezi dıştan sarar. Dış yüzünü derin fasya dışında yüzeysel fasya, kısmen de m. sternocleidomastoideus, m. omohyoideus, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus örter. Lateral kısımlarında gevşek bir bağı olan derin servikal fasya, posteriorda Berry ligamanı olarak da bilinen ve

trakea ile larenkse sıkı bağlantıdan sorumlu olan kalınlaşmayı oluşturur. Bu ligaman nedeniye tiroit bezi yutkunma ile hareket eder [18].

### **2.1.3 Tiroit Glandı Damarlanması**

Tiroit bezi çift halinde bulunan superior (STA) ve inferior (İTA) tiroidal arterlerden kanlanır. Farklı varyasyonları olmakla birlikte STA genel olarak eksternal karotid arterden kaynaklanır. İTA ise subklavyen arterin bir dalı olan tiroservikal trunkustan kaynaklanır. Popülasyonun %3'ünde direk olarak aortadan çıkan bir dal olan arteria tiroidea ima da tiroidi kanlandırmaktadır.

Tiroit venleri kapsüler bölgede çok sayıda anastomoz yaparak tiroit bezi etrafında venöz bir pleksus oluştururlar. Bu ağlar süperior, orta ve inferior tiroidal venlere drene olurlar. Superior ve orta tiroidal venler internal juguler vene; inferior tiroidal venler ise farklı varyasyonlar olmakla birlikte sol brakiosephalic vene drene olurlar [19].

### **2.1.4 Tiroit Glandı Lenfatik Akımı**

Tiroidin lenfatik damarları tiroit venleri boyunca uzanım gösterir. Tiroit bezinin superior kısmı ve isthmus delphain lenf nodu (LN) olarak bilinen prelarengeal LN ile juguler lenf nodlarına drene olurken, bezin lateral kısmı orta tiroit veni boyunca level 2 ve 4 LN'larına doğru drenaj gösterir. Tiroit bezinin alt kısmı ise inferior tiroidal ven boyunca level 5, level 6 ve level 7 LN'larına drenaj gösterir [20].

### **2.1.5 Tiroit Glandı İnervasyonu**

Tiroit bezi hem sempatik hem parasempatik otonom inervasyona sahiptir. Orta servikal gangliondan daha ağırlıklı olmak üzere üst, orta ve alt servikal ganglionlardan kaynak alan sempatik lifler damarların etrafı boyunca uzanarak dokuya ulaşır. Parasempatik sinirler ise nervus vagus kaynaklıdır [20].

### **2.1.6 Tiroit Glandı Histolojisi**

Tiroit bezi folliküler ve parafolliküler olmak üzere iki tip sekretuar hücre bulundurur. Folliküler hücreler küboid tip epitel hücreler olup tiroit folikülünün duvarını oluştururlar. Tiroksin ve triiyodotreonin olmak üzere iki adet hormon üretiminden sorumludurlar.

Parafoliküler hücreler C hücresi olarak da adlandırılır. Folliküler hücreler ile bazal membran arasında bulunurlar (Şekil 2). Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin hormonunu sentez ederler [21].

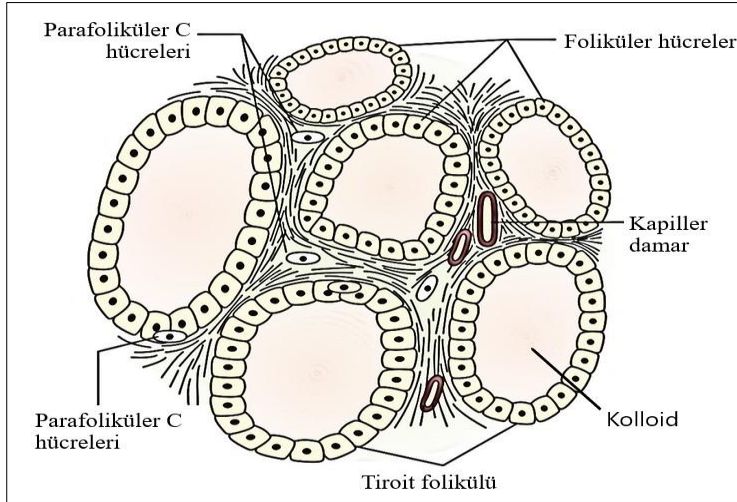
## 2.2 TİROİT GLANDI FONKSİYONLARI VE FİZYOLOJİSİ

Tiroit bezi tiroksin (T4) ve aktif form olan triiyodotironin (T3) sekresyonunun sorumludur. Bu hormonların sentezinden sorumlu olan hücreler foliküler hücrelerdir (Şekil 2). Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır.

Tiroit hormonlarının üretimi için gerekli ana madde iyottur. Ortalama ağırlığa sahip bir insanın günlük iyot ihtiyacı en az 150 mcg kadardır. İyot periyodik tabloda halojenler grubunda yer alır. Kuvvetli reaktif olduğundan doğada saf olarak bulunmaz ve diğer elementlerle birleşerek iyodür formunu alır. Elektronunu birleştiği elemente vermiş, okside durumdaki iyota inorganik iyot adı verilir [22].

Diyetle alınan inorganik iyot mide ve ince bağırsaktan emilir. İnorganik iyot tiroit folikülü bazal membranından sodyum-iyodür simporter (NIS) ile hücre içine alınır ve ardından follikül lümenine Pendrin proteini aracılığıyla geçirilir. Burada Tirozin Peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla nötral iyota dönüştürülür. Ardından iyot iyodinaz enzimi aracılığıyla tiroglobulin üzerindeki tirozine bağlanır. Bu olaya organifikasyon adı verilir. Tirozine bir iyot bağlanırsa mono-iyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanırsa di-iyodotirozin (DIT) oluşur. Bir MIT ve bir DIT birleşerek T3'ü, iki DIT birleşerek T4'ü oluşturur. Hormon salınması gerektiğinde bu yapı endositozla hücre içine alınır ve proteazlar yardımıyla tiroglobulin ayrıştırılır. Serbest kalan T3 ve T4 ise monokarboksilat transferaz enzimiyle kana salınır. TSH (tiroit stimulan hormon) tiroit hormon sentezi üzerine uyarıcı etkiye sahiptir. Organifikasyonu ve depolanmış tiroit hormonlarının kana salınımı uyarır. Hipotalamustan salınan TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) ise TSH salınımı üzerine düzenleyici etkiye sahiptir [23].

Parafoliküler C hücreleri tiroit bezinde kalsitonin üretiminden sorumlu hücre grubudur. Kalsitonin hormonu, parathormon ve D vitamini ile birlikte vücutta serum kalsiyum homeostazisinden sorumludur [24, 25].



Şekil 2. Tiroit folikülü ve hücreleri

### 2.3 TİROİT MALİGNİTELERİ: EPİDEMİYOLOJİ VE ALT GRUPLAR

Tiroit kanseri National Cancer Institute verilerine göre en sık izlenen endokrin kanserdir [26]. Kadın erkek oranı 3:1'dir [27]. Son yıllarda gerek ultrasonografinin yaygınlaşması gerekse de diğer görüntüleme yöntemleri ile tiroit bezinde insidentalomaların tespit edilmesi nedeniyle sıklığında giderek artış gözlenmektedir [28]. Tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturmakla birlikte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insidansın %3,8 olduğu görülmektedir [29]. Görüntüleme alanındaki yenilikler daha çok tiroit kanseri vakasını saptamasına karşılık hastalığı daha erken evrede yakalamamıza olanak sağlamaktadır. 1950-2004 arasında tiroit kanserinin mortalitesi %44 azalmıştır [30].

İyonize radyasyon maruziyeti tiroit kanseri riskini arttırmaktadır. Çernobil kazası sonrasında bölge çevresinde çocuk yaş grubu tiroit kanserlerinde 80 kat artış bildirilmiştir [31].

Ses kısıklığı, vokal kord paralizi, servikal lenfadenopati varlığı ve boyunda hızlı büyüyen kitle saptanması durumunda tiroit kanserinden şüphelenilmelidir.

Tiroit kanseri en sık tiroit nodülü olarak ortaya çıkmaktadır. Nodül tiroit bezinde meydana gelen ve radyolojik olarak tiroit parankiminden ayrılan lezyon olarak ifade edilir. Tiroit nodülünün sıklığı yaşa ve teşhis yöntemlerine bağlı %4-%50 arasında değişmekle birlikte tiroit kanseri tüm tiroit nodüllerinin yaklaşık %5'inde saptanır. Hiperfonksiyone bir nodülde (sıcak nodül) malignite gelişme olasılığı oldukça düşüktür [32]. Ultrasonografi sonrasında yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroit

nodüllerinin tanısında kullanılan en önemli yöntemdir. Tiroit nodülü saptanması halinde öncelikle TSH bakılması önerilir [33]. Ötiroidi ve hipotiroidi durumlarından ATA kılavuzunda belirtilen risk sınıflamasının da yardımıyla nodülün boyutuna göre İİAB alınmalıdır [1]. USG'de nodülde saptanan hipoekojenite, mikro kalsifikasyon, düzensiz sınır ve uzun boylu şekil gibi özellikler malignite açısından yüksek riskli olarak değerlendirilir. ATA 2015 kılavuzu yüksek riske sahip 1 cm üzerindeki nodüllere İİAB yapılmasını önermektedir. Çocukluk çağında boyuna radyoterapi hikayesi, ailesel tiroit kanseri hikayesi, muayenede servikal lenfoadenopati ve USG'de tiroit dışı yayılım şüphesi görülmesi halinde ATA kılavuzunda 1 cm altındaki nodüllere de İİAB yapılması önerilmektedir. Bunlara ek olarak ATA kılavuzunda orta risk grubundaki nodüllerde 1 cm ve üzerinde, düşük risk grubundaki nodüllerde 1,5 cm ve üzerinde, çok düşük risk grubundaki nodüllere ise 2 cm ve üzerinde İİAB önerilmektedir. Solid komponent barındırmayan pür kistik nodüllerde İİAB önerilmemektedir.

Tiroit neoplazileri primer epitelyal, non-epitelyal ve metastatik olarak üç grupta toplanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tiroit tümörleri 2017 sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir [34].

Primer tiroit kanserleri papiller, foliküler, Hürthle hücreli, medüller ve anaplastik tiroit kanserleri olarak sınıflandırılırlar. Papiller kanserler en sık görülen tiroit kanseri alt tipi olup tüm tiroit kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Geri kalan %11'ini foliküler, %3'ünü Hürthle hücreli, %4'ünü medüller kanser ve %2'sini anaplastik kanserler oluşturur [35].

Papiller, foliküler ve Hürthle hücreli tiroit kanserlerine diferansiye tiroit kanserleri (DTK) olarak da adlandırılmaktadır. DTK'ler foliküler hücrelerden köken alırlar. Sodyum-iyodür simporter enzimini eksprese etme yetenekleri korunmuştur ve bu sayede hücre içinde iyotu konsantrere edebilirler [36].

DTK hastalarında hastalıkla ilişkili 10 yıllık sağkalım %85 oranlarındadır [37]. Bu hastaların tedavisinde temel yaklaşım, cerrahi ile birlikte kılavuzların önerileri doğrultusunda uygulanan radyoaktif iyot-131 (RAI) tedavisi ve TSH supresyonu oluşturmaktadır. RAI tedavisinin etkinliği ve başarısı, DTK'nin iyi sağkalımıyla ilişkilidir [38].



### 2.3.1 Papiller Tiroit Kanseri (PTK)

İyot açısından zengin bölgelerde daha sık izlenir. En sık görülen tiroit kanseridir (%80) [35]. İntratiroidal veya küçük boyutlarda olsa bile; sıklıkla servikal lenf nodlarına yayılım gösterir (%20-50) [39-43]. Papiller tiroit kanserinde cerrahi öncesi boyun ultrasonu cerrahi yaklaşımı değiştirebilir. Tümör boyutu arttıkça metastaz sıklığı da artar. Tall cell, insüler, kolumnar, diffüz sklerozan, trabeküler, solid, az diferansiye papiller karsinomlar gibi alt tipler yüksek riskli histopatoloji grubunda olup kötü seyirlidirler [44]. Yüksek riskli hastalarda total tiroidektomi artmış sağkalım ile ilişkilidir [45]. Boyunda palpable ya da biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu olması halinde total tiroidektomiye santral boyun diseksiyonu ve lateral boyun diseksiyonu eklenebilir [46]. Cerrahi sonrasında RAI tedavisi planlanabilir.

### 2.3.2 Foliküler Tiroit Kanseri (FTK)

Ortalama 50 yaşlarında görülür [47]. İkinci sıklıkta görülen tiroit kanseri tipidir. İyottan fakir bölgelerde daha sık saptanır [48]. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile benign ve malign foliküler lezyonların ayırt edilmesi zordur. Malign lezyon teşhisi cerrahi sonrası kapsüler invazyon veya metastazların izlenmesi ile konur [49, 50]. Minimal invaziv kanser tanısı en az 10 histolojik kesitte bakılarak; mikroskopik kapsüler invazyon ya da bir kaç adet fokal vasküler invazyon varlığıyla konulur [51].

### 2.3.3 Hürthle Hücreli Karsinom (HHK)

Hürthle hücresi literatürde onkosit, oksifil ve Askanazy hücreleri olarak da tanımlanan poligonal şekilli, asidofilik granüler sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu ve bol mitokondrili hücrelerdir. Günümüzde bu tanımlama tiroit folikül epitel hücresinden farklılaşan hücreleri betimlese de Karl Hürthle 1894 yılında “Hürthle hücresi” terimini ilk olarak parafoliküler C hücrelerini tanımlarken kullanmıştır [52]. Max Askanazy 1898 yılında bugün bildiğimiz anlamdaki hücreleri tanımlamıştır [53]. Bu nedenle dünya literatüründe çoğunlukla “Hürthle hücresi” terimi kullanılmakla birlikte Alman kaynaklarında aynı hücreler “Askanazy hücresi” olarak geçebilmektedir.

HHK tüm diferansiye tiroit karsinomlarının <math>\leq 5\%</math>’ini oluşturur [54]. Erkeklerde daha sık görülmekte olup ortalama 57 yaşında tanı konulur. Diğer bir çok tiroit kanserinde olduğu gibi ağrısız tiroit nodülü olarak kendini gösterir. Yapılan çalışmalarda HHK tanısı konulan hastaların öncesinde yapılan ultrasonografilerinde büyük nodül boyutu ve hipoekojenite gibi nonspesifik bulgular dışında ayırt edici bir özelliği saptanmamıştır

[55]. Ayrıca bir çok klinik durumda gözlemlenebildiğinden ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) Hürthle hücrelerinin görülmesi de tanı koydurucu değildir [56]. HHK tanısı foliküler tiroit kanserlerinde olduğu gibi kapsül veya damar invazyonunun spesimende gösterilmesi ile konulur. Ayrıca tümör hücrelerinin çoğunlukla Hürthle hücrelerinden oluşması (>50-75%) ve kolloidden fakir görünümünde olması gerekmektedir. Bunlara ek olarak displastik hücreler ve dishezyon da görülebilir [34]. Önceleri foliküler tiroit kanserinin varyantı olarak kabul edilirken WHO 2017 endokrin maligniteler sınıflandırılmasında ayrı bir grup olarak kabul edilmiştir [34].

DTK'lerin diğer türlerinden farklı olarak daha büyük boyutta, daha agresif ve daha yüksek mortaliteye sahip tümörlerdir. Ancak gerek nadir görülmesi gerekse Hürthle hücrelerinin diğer bir çok benign patolojide de gözlenmesi nedeniyle 2017'de tanımlama kriterleri net olarak belirtilene kadar tümörün biyolojik davranışı ve tedavi yaklaşımları konusunda birçok tartışma yaşanmıştır [57, 58].

HHK'nın tedavisi total tiroidektomi, RAI tedavisi ve ardından TSH baskılanmasıdır [1]. Ancak bu hastalarda RAI tedavisinin etkinliği konusunda çelişkiler mevcuttur. RAI'nin hastalık sağkalımına etkisinin olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi gerek hastalısız sağkalımı gerekse de genel sağkalımı arttırdığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır [3, 5-7, 59].

#### **2.3.4 Medüller Tiroit Kanseri**

Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Tüm tiroit malignitelerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturur [35]. Çoğunlukla sporadik görülmekle birlikte %20 oranında ailesel geçişlidir. Sporadik formu ortalama 5. dekatta izlenirken; ailesel formu daha genç yaşlarda görülür. Cerrahi sonrasında saptanan kalsitonin yüksekliği hastalığın rekürens/metastazı açısından marker olarak kullanılabilir. Medüller tiroit kanseri tedavisinde RAI kullanılmaz [25, 60-62].

#### **2.3.5 Anaplastik Tiroit Kanseri**

Tüm kanserler içerisinde en agresif ve en kötü prognoza sahip kanserlerden biridir. Foliküler hücreden kaynaklanmasına rağmen diferansiyasyonunu tamamen kaybetmiş olup tiroglobulin (Tg) üretimi ve iyot tutulumu göstermezler [63].

**Tablo 1.** Tiroit Glandı Tümörleri (WHO 2017)

- Hyalinize trabeküler tümör
- Diğer enkapsüle foliküler paternde tiroit tümörleri
  - Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
  - Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör
  - Papiller karsinom nüve özelliklerine sahip noninvaziv foliküler tiroit neoplazmi
- Papiller tiroit karsinomu
  - Papiller karsinom
  - Foliküler varyant PTK
  - Enkapsüle varyant PTK
  - Papiller mikrokarsinom
  - Kolumnar cell varyant PTK
  - Onkositik varyant PTK
- Foliküler tiroit karsinomu
  - Minimal invaziv
  - Enkapsüle anjiyo invaziv
  - Yaygın invaziv
- Hürthle (onkositik) hücreli tümörler
  - Hürthle hücreli adenom
  - Hürthle hücreli karsinom
- Az diferansiye tiroit karsinomu
- Anaplastik tiroit karsinomu
- Skuamöz hücreli karsinom
- Medüller karsinom
- Mikst medüller ve foliküler tiroit karsinomu
- Mukoepidermoid karsinom
- Skloremukoepidermoid karsinom, eozinofillerle birlikte
- Müsinöz karsinom
- Ektopik timoma
- Spindle epitelyal tümör, timus like diferansiasyon gösteren
- \*İntratiroidal timik karsinom

- Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler
  - Paraganglioma
  - Periferik sinir kılıf tümörü
    - Schwannoma
    - Malign periferik sinir kılıf tümörü
  - Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
    - Hemanjiyoma
    - Kavernöz hemanjiyoma
    - Lenfanjiyoma
  - Anjiyosarkom
  - Düz kas tümörleri
    - Leiomyom
    - Leiomyosarkom
  - Soliter fibröz tümör
- Hematolenfoid tümörler
  - Langerhans hücreli histiositoz
  - Rosai-Dorfman hastalığı
  - Foliküler dentirik hücreli karsinom
  - Primer tiroit lenfoması
- Germ hücreli tümörler
  - Benign teratom
  - İmmatür teratom
  - Malign teratom
- Sekonder Tümörler

## 2.4 DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

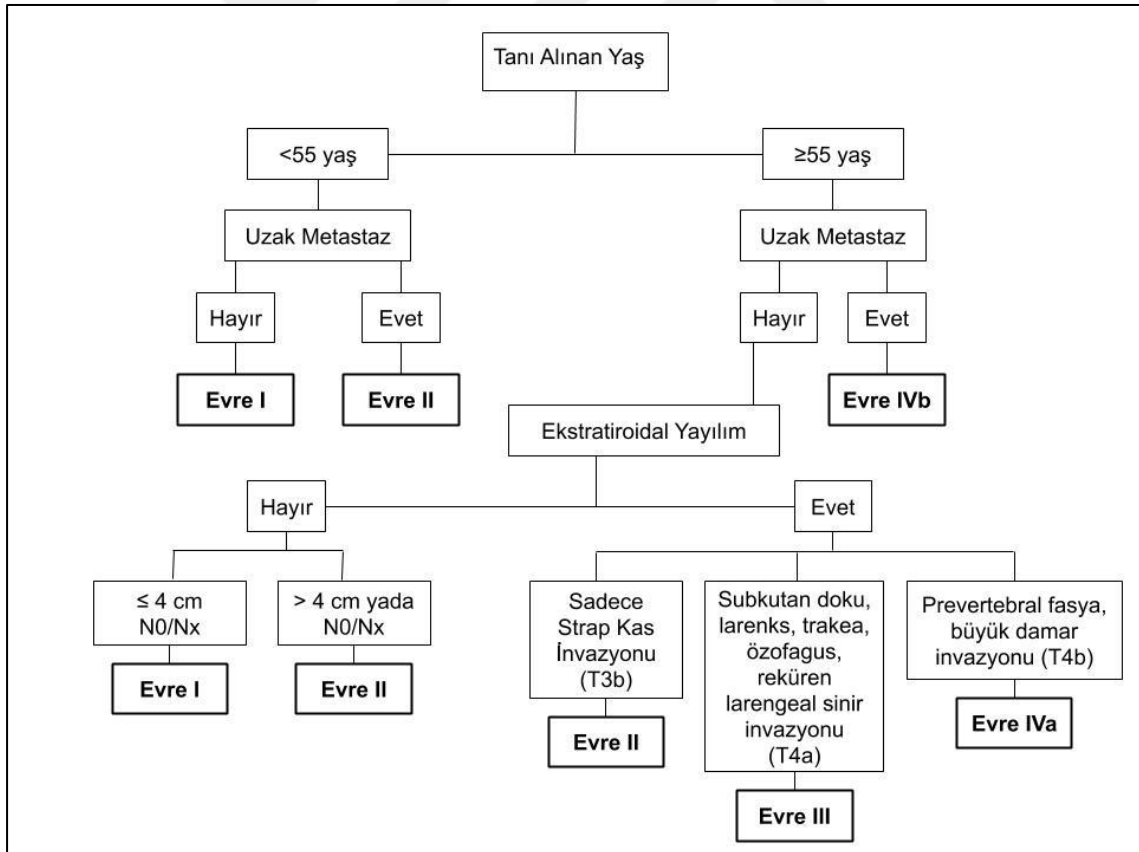
Günümüzde diferansiye tiroit kanserinin postoperatif evrelemesinde pratikte American Joint Committee on Cancer / Tumor Node Metastasis (AJCC/TNM) evreleme sisteminin 8. versiyonu (2018) kullanılmaktadır [64] (Tablo 2-3) (Şekil 3).

<p><b>Primer Tümör (T) Değerlendirmesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TX:</b> Primer tümör değerlendirilemedi</li> <li>• <b>T0:</b> Primer tümör lehine bulgu yok</li> <li>• <b>T1:</b> Tümör <math>\leq 2</math> cm en büyük çapa sahip ve tiroit içine sınırlı <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T1a:</b> Tümör <math>\leq 1</math> cm ve tiroit içine sınırlı</li> <li>○ <b>T1b:</b> Tümör <math>&gt; 1</math> cm ama <math>\leq 2</math> cm ve tiroit içine sınırlı</li> </ul> </li> <li>• <b>T2:</b> Tümör <math>&gt; 2</math> cm ama <math>\leq 4</math> cm ve tiroit içine sınırlı</li> <li>• <b>T3:</b> Tümör <math>&gt; 4</math> cm tiroit içine sınırlı ya da ekstratiroidal sadece strep kaslara invaze <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T3a:</b> Tümör <math>&gt; 4</math> cm ve tiroit içine sınırlı</li> <li>○ <b>T3b:</b> Sadece strep kaslara invazyon oluşturan herhangi bir boyuttaki tümör</li> </ul> </li> <li>• <b>T4:</b> Ekstratiroidal yayılımı olmakla birlikte strep kaslar dışı dokulara invaze <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T4a:</b> Ekstratiroidal yayılım; Deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör</li> <li>○ <b>T4b:</b> Ekstratiroidal yayılım; prevertebral fasya yada karotis arterler yada mediastinal damarlar dahil olmak üzere, herhangi bir boyuttaki tümör</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Bölgesel Lenf Nodu (N) Değerlendirmesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NX:</b> Değerlendirilemedi</li> <li>• <b>N0:</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N0a:</b> Bir veya daha fazla sitolojik - histolojik olarak doğrulanmış benign LN</li> <li>○ <b>N0b:</b> Bölgesel lenf nodu metastazı lehine radyolojik ya da klinik kanıt yok</li> </ul> </li> <li>• <b>N1:</b> Bölgesel lenf nodlarına metastaz <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N1a:</b> Unilateral veya bilateral; Level VI veya VII lenf nodları</li> <li>○ <b>N1b:</b> Tek taraflı, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf nodlarına (level I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodları</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Metastaz (M) Değerlendirmesi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>M0:</b> Uzak metastaz yok</li> <li>• <b>M1:</b> Uzak metastaz var</li> </ul>

**Tablo 2.** AJCC'ye göre tiroit kanserinin TNM evrelemesi

<b>55 Yaş altı</b>			
Evre I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
<b>55 Yaş üstü</b>			
Evre I	T1/T2	N0	M0
Evre II	T1/T2	N1	M0
	T3	Herhangi bir N	M0
Evre III	T4a	Herhangi bir N	M0
Evre IVa	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Tablo 3.** AJCC'ye göre diferansiye tiroit kanserlerinin evrelemesi



**Şekil 3.** Diferansiye tiroit kanserlerinin evrelemesinin şematik anlatımı. ([65] numaralı kaynaktan Türkçeleştirilip modifiye edilmiştir.)

AJCC/TNM evreleme sisteminde diğ er bir çok kanser evreleme sisteminin aksine özelliğ likli durumlar bulunmaktadır. Özellikle 55 yaş bir eş ik değ er olarak saptanmıştır ve 55 yaş altı hastalar uzak metastaz durumunda bile evre 2 hastalık olarak kabul edilmektedir. 55 yaş altında uzak metastaz saptanan DTK tanılı hastalarda hastalığ a bağı lı sağı kalım yaklaşık %65 saptanırken, 55 yaş ve üzeri hastalarda bu oran %30'dur. AJCC evrelemesi göz önüne alınarak yapılan ç alış malarda 10 yıllık hastalığ a özg ü sağı kalım oranları sırası ile evre I için %99, evre II için %88, evre III için %72 ve evre IV hastalar için %67 olarak bulunmuştur [66-69].

Bir çok kanser türünün aksine DTK'de nü ks riski mortalite riski ile paralel değ ildir. DTK'de AJCC/TNM evreleme sistemi mortalite riskini göstermekte ancak nü ks riskini belirlemekte yetersiz kalmaktadır [65, 70-73]. Bu yüzden nü ks hastalığ ı belirlemek amacıyla bir çok risk sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemlerden pratikte en sık kullanılanı American Thyroid Association'un (ATA) 2015 yılında yayımladı ğ ı kılavuzdur. Bu kılavuzda DTK düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak üç kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 4).

ATA 2015 kılavuzu düşük risk grubunda intratiroidal papiller tiroit kanseri, 0.2cm den küçük 6'dan az sayıda mikrometastatik lenf nodu varlı ğ ı, 4'ten az vasküler invazyona sahip intratiroidal foliküler tiroit kanseri, uni-multifokal intratiroidal papiller mikrokarsinom (BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu olması durumunda dahi) ve intratiroidal enkapsüle foliküler varyant papiller tiroit kanseri bulunmaktadır [1].

Orta risk grubunda peritiroidal yumuş ak dokuya minimal invazyon, vasküler invazyon, agresif histoloji (tall cell, hobnail ve columnar cell), klinik olarak boyunda lenf nodu metastazı yada patoloji piyesinde 3cm'den küçük boyutlu metastaza sahip 5'ten fazla lenf nodu varlı ğ ı, tiroit dış ı yayılıma ve BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonuna sahip multifokal papiller mikrokarsinom ve ilk RAI tedavisi sonrası görütülemeye boyunda metastatik odak görülmesi yer almaktadır [1].

Yüksek risk grubunda tiroit dış ı dokuya yaygın invazyon, uzak metastaz, tam çıkarılamayan tümörler, metastaz ş üphesi uyandıran postoperatif serum tiroglobulin düzeyi, patolojik olarak 3 cm ve üzeri metastaza sahip lenf nodu varlı ğ ı, 4'den fazla vasküler invazyona sahip geniş invaziv foliküler tiroit kanseri bulunmaktadır [1].

<b>Tablo 4. ATA 2015 Risk Sınıflama Sistemi</b>	
<b>Düşük Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Şunlarla beraber olan PTK: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lokal veya uzak metastaz yok</li> <li>○ Makroskopik tümör tamamen çıkarılmış</li> <li>○ Çevre doku ve yapılara invazyon yok</li> <li>○ Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)</li> <li>○ I-131 verilmiş ise tiroit yatağı dışında tutulum yok</li> <li>○ Vasküler invazyon yok</li> <li>○ Klinik olarak N0 veya <math>\leq 5</math> patolojik N1 en büyük çapı <math>&lt; 0,2</math> cm mikrometastazlar</li> </ul> </li> <li>• İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK</li> <li>• İntratiroidal, iyi diferansiye FTK (kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya <math>&lt; 4</math> odak vasküler invazyon)</li> <li>• İntratiroidal papiller mikrokarsinom, tek veya multifokal, BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu (biliniyorsa)</li> </ul>
<b>Orta Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu</li> <li>• Vasküler invazyon olan PTK</li> <li>• I-131 tedavisi sonrası ilk vücut taramada tiroit yatağı dışında boyunda tutulum</li> <li>• Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)</li> <li>• Klinik olarak N1 veya <math>&gt; 5</math> patolojik N1 (en büyük çapı <math>&lt; 3</math> cm)</li> <li>• İntratiroidal papiller tiroit kanseri, primer tümör 1-4 cm, BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu (biliniyorsa)</li> <li>• Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroit dışına yayılım ve BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu (biliniyorsa)</li> </ul>
<b>Yüksek Risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik invazyon (geniş ekstratiroidal yayılım)</li> <li>• İnkomplet tümör rezeksiyonu</li> <li>• Uzak metastaz</li> <li>• Uzak metastaz düşündüren, postoperatif serum Tg yüksekliği</li> <li>• Herhangi birinde en büyük çapı <math>\geq 3</math>cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu</li> <li>• Yaygın vasküler invazyon gösteren (<math>&gt; 4</math> odak) foliküler tiroit kanseri</li> </ul>



BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu nüks riskinde artış, RAI tedavisine direnç, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve hastalığa bağlı mortalite ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Benzer şekilde TERT protomer, TP53, EIF1AX ve beta-katenin mutasyonları da agresif tümör davranışı ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu mutasyonların kombine halde bulunması halinde riskin daha da arttığı gösterilmiştir [74-76]. Ancak bu spesifik mutasyonların her zaman kötü klinik gidiş ile ilişki olmadığı da bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda papiller mikrokarsinomlarda BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu sıklığı %50 oranında saptanmış olup bu grup hastaların çoğunlukla indolen klinik gidişe sahip olduğu izlenmektedir [77]. Yüksek risk grubunda genetik ve moleküler bulguların tedaviyi ve hasta takibini ne şekilde değiştirebileceğini görmek için daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tiroidektomi ve RAI tedavisi sonrası takipte tedaviye yanıt durumunu ATA 2015 kılavuzu mükemmel yanıt, biyokimyasal tam olmayan yanıt, yapısal tam olmayan yanıt ve belirsiz yanıt olmak üzere dört gruba ayırmaktadır. Bu sayede hastanın tedavi yanıtı da göz önünde bulundurarak dinamik bir risk sınıflaması yapılabilmektedir (Tablo 5).

Mükemmel yanıt stimüle Tg değerinin 1ng/ml'nin altında olduğu, rezidüel tiroit dokusunun ya da metastazın görülmediği durum olarak kabul edilir [78-82]. Bu hasta grubunda 10 yıl içinde nüks görülme olasılığı hastanın risk grubuna göre değişmekle birlikte %1-4 arasında bulunmuştur [83].

Biyokimyasal tam olmayan yanıt Tg yüksekliğinin devam ettiği (yada Anti-Tg seviyesinin yükseldiği) ancak metastatik yada rezidüel odak bulunmayan durumları kapsar. Bu gruptaki hastaların %56-68'i zamanla mükemmel yanıt kategorisine girer. %20'sinde ise zamanla nüks veya metastaz odağı saptanır [84-86].

Yapısal tam olmayan yanıt durumunda hastada İyot-131 tüm vücut sintigrafisi ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile hastalığın nüksü ya da metastazını belirten odak bulunmaktadır. Bu hastalarda hastalığa özgü mortalitede bölgesel lenf nodu metastazında %11'e, uzak organ metastazı durumunda ise %50'ye varan artış izlenmektedir [80, 81].

Belirsiz yanıt durumunda tedaviye kabul edilebilir yanıt bulunmakla birlikte bu hastalarda kesin olarak benign ya da malign olarak sınıflandırılmayacak bulgular mevcuttur. Belirsiz yanıtlı hastaların %15-20'sinde zamanla metastatik odak saptanabilmektedir [87].

ATA 2015 risk sınıflaması ile yanıt durumu arasında belirgin korelasyon bulunmaktadır. Düşük riskli hastaların %80-90'ında mükemmel yanıt saptanırken %15'inde biyokimyasal tam olmayan yanıt, %3-5'inde yapısal tam olmayan yanıt mevcuttur. Yüksek riskli hasta grubunda ise mükemmel yanıt oranı %30'un altına inmekte biyokimyasal tam olmayan yanıt %50-70, yapısal tam olmayan yanıt ise %10-15 oranında görülmektedir [1].

Hasta yaşı tedavi başarısını etkileyen önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda 55 yaş altı yüksek risk grubu hastaların %40.3'ü tedaviye mükemmel yanıt verirken 55 yaş ve üzeri grupta bu oran %27.5'tir ( $p=0.02$ ). Aynı şekilde bu hasta gruplarında yapısal tam olmayan yanıt oranları da sırası ile %33 ve %53 olarak bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Aynı çalışmada 55 yaş altı yüksek risk grubunda yer alan ve yapısal tam olmayan yanıt görülen hastaların hastalığa özgü sağkalımının 55 yaş ve üzeri gruba göre anlamı olarak arttığı gösterilmiştir [88].

<b>Tablo 5. DTK hastalarında tedavi yanıt değerlendirme ve klinik yaklaşıma etkisi</b>			
<b>Kategori</b>	<b>Tanım</b>	<b>Klinik seyir</b>	<b>Yaklaşım</b>
<b>Mükemmel yanıt</b>	Negatif görüntüleme ve suprese Tg<0.2ng/ml veya stimüle Tg<1ng/ml	% 1-4 nöks <%1 hastalığa özgün mortalite	TSH ve Tg takibi
<b>Biyokimyasal tam olmayan yanıt</b>	Negatif görüntüleme ve suprese Tg≥1ng/ml veya stimüle Tg≥10ng/ml veya yükselen Anti-Tg seviyesi	Takipte %30 kendiliğinden hastalıksız durum %20 ek tedavi ile hastalıksız durum %20 yapısal nöks <%1 hastalığa özgü mortalite	Tg seviyesi azalıyorsa TSH ile birlikte takip Yükselen Tg veya Anti-Tg durumlarında ek değerlendirme ve ek tedavi
<b>Yapısal tam olmayan yanıt</b>	Yapısal veya fonksiyonel hastalık bulgusu	Ek tedaviye rağmen %50-85 persiste hastalık Hastalığa özgü mortalite bölgesel metastazda % 11, uzak metastazda %50'ye ulaşır.	Ek tedavi gerekir Tedavi seçenekleri değerlendirirken boyut, lokasyon, büyüme hızı, RAI yada FDG tutulumu, yapısal lezyonun spesifik patolojisi göz önünde bulundurulur.
<b>Belirsiz yanıt</b>	Görüntülemede özgün olmayan bulgular RAI taramada tiroit yatağında hafif tutulum Non-stimüle Tg<1ng/ml Stimüle Tg<10ng/ml veya yapısal hastalığın yokluğunda stabil veya azalan Anti-Tg	Takipte % 15-20 yapısal hastalık <%1 hastalığa özgü mortalite	Uygun seri görüntülemeler ve Tg takibi. Şüpheli hale gelen klinik bulgular ek görüntüleme ve biyopsi ile değerlendirilir.

## 2.5 DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE TEDAVİ

### 2.5.1 Tiroit Cerrahisi

Diferansiye tiroit karsinomunda yapılacak ilk tedavi cerrahidir. Tiroit cerrahisinin DTK hastalarında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle 1cm'den büyük boyutlu tümörlerde etkin cerrahi mortaliteyi ve nüks olasılığını belirgin azaltmaktadır [89-92]. ATA 2015 kılavuzuna göre tiroit kanseri cerrahisi genel ve hastalığa bağlı sağkalımı arttırmayı, nüks riskini azaltmayı, hastanın gereksiz tedavi almasını engellemeyi ve tedaviye bağlı morbidite olasılığını düşürmeyi amaçlamalıdır. Cerrahi ile tümörün kendisi ve metastatik lenf nodları eksiksiz olarak çıkarılmalıdır.

Tiroidektomi cerrahisi hemitiroidektomi (lobektomi), totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi şeklinde yapılabilir. Hemitiroidektomi tiroit loblarının birinin alınması işlemidir. Hemitiroidektomi sırasında isthmus korunabileceği gibi rezeke de edilebilir. Totale yakın tiroidektomi 1gramdan daha az tiroit dokusu kalacak şekilde geri kalan tüm tiroit dokusunun rezeke edilmesi anlamına gelir. Total tiroidektomi ise görünen tüm tiroit dokusunun ameliyatla çıkarılmasıdır [93].

Tiroidektomi çeşidi sonraki tedavi seçeneklerini direkt olarak etkilemektedir. RAI tedavisi alacak olan bir hastada yetersiz rezeksiyon RAI sonrası radyasyon tiroiditi ve yutma güçlüğüne yol açabilmektedir. Ayrıca etkin cerrahi RAI tedavi etkinliğini de arttırdığı gözlenmiştir. [94-97].

Total tiroidektomi yapılması önerilen olgularda cerrahin deneyimi gerek hastalığın prognozu gerekse de reküren larengeal sinir yaralanması gibi komorbiditeler ile yakından ilişkilidir. Yılda 100 üzeri tiroidektomi operasyonu yapan cerrahlarda daha az sayıda vaka yapan cerrahlara göre komplikasyon gelişme oranı anlamlı derecede azalmaktadır [98-100].

ATA 2015 kılavuzu 4cm den büyük tümörü olan, tiroit dışı dokulara yaygın invazyon şüphesi olan, klinik olarak saptanan patolojik lenf nodu olan ve uzak metastaz saptanan hastalara herhangi bir kontrendikasyon yoksa total veya totale yakın tiroidektomi önermektedir.

Tümör boyutu 1 – 4 cm arasında olan, tiroit dışı dokulara invazyon şüphesi olmayan, klinik olarak patolojik lenf nodu gözlenmeyen hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi önerilmekle birlikte hastaya göre lobektomi de seçilebilir. Lobektomi

yapılacak hastaların RAI tedavisi gerektirmeyecek düşük risk grubundan olması gerekmektedir [101-104].

1cm den küçük boyutlu çevre dokulara invazyon şüphesi olmayan ve klinik olarak metastatik lenf nodu metastazı gözlenmeyen olgularda öteki lobda cerrahi gerektirecek bir durum yoksa lobektomi yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda çocukluk çağında baş-boyun bölgesine radyoterapi hikayesinin olması durumunda, familial tiroit kanserinde veya klinik olarak şüpheli metastatik lenf nodu varlığında total veya totale yakın tiroidektomi yapılması önerilir [1].

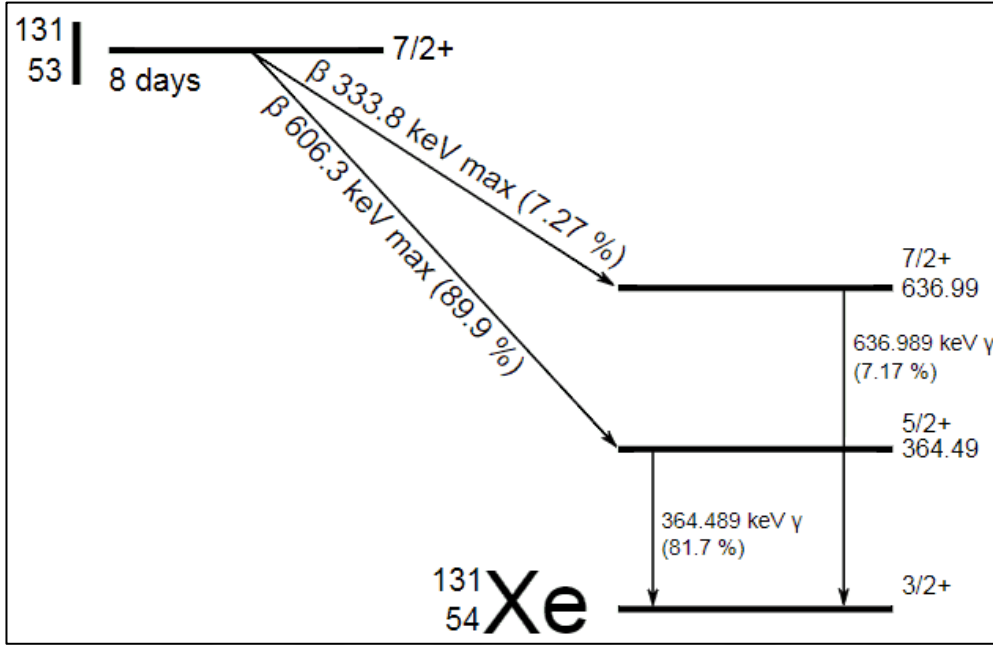
Bölgesel lenf nodu metastazı papiller tiroit karsinomunda sıklıkla görülebilmektedir. Santral bölgede (level VI) klinik olarak metastaz şüpheli lenf nodu görüldüğünde terapötik santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Klinik olarak santral bölgede metastaz açısından şüphe uyandırabilecek lenf nodu gözlenmemesi halinde primer tümörün T3 - T4 özellikte olması veya lateral servikal kompartmanlarda metastatik lenf nodu varlığında profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir. Küçük tümörlerde (T1 ve T2), boyunda metastatik olduğu düşülen lenf nodu saptanmaması halinde ve foliküler tiroit kanserlerinde profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu rutinde önerilmemektedir [105]. Lateral servikal kompartmanlarda biyopsi ile kanıtlanmış metastaz varlığında ise terapötik lateral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır [1]. Nodal hastalık kanıtlanmadığı durumlarda rekürren larengeal sinir hasarı ve geçici hipoparatiroidizm ihtimalini arttırdığından rutin lateral lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir [106-110].

Total tiroidektomi yapılması gereken hasta grubunda lobektomi yapılması durumunda tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir. İki aşamalı tiroidektominin cerrahi riskleri tek basına total ya da totale yakın tiroidektomi ile benzerdir [111-113]. Tamamlayıcı tiroidektomi sırasında metastaz şüpheli lenf nodu gözlenmesi halinde terapötik santral boyun diseksiyonu yapılmalıdır [114, 115].

### **2.5.2 Radyoaktif İyot (RAI) Tedavisi**

Tiroit folikül epitelinden köken alan DTK'lerin iyodu NIS yardımıyla hücre içine alabilmesini temel alan bir tedavi yöntemidir. RAI tedavisinin amacı beta ışınması yayan bir maddeyi kullanarak DNA'da hasar oluşturulması sonrasında ise hücre ölümünün sağlanmasıdır. Tedavide iyot-131 kullanılmaktadır [116].

İyot-131 (I-131) nükleer reaktörde tellüryumun nötron ile bombardımanı sonrası üretilir. I-131 yarı ömrü 8,02 gün olan, beta ve gama ışınları yayan bir radyonüklidtir. Beta ışınının maksimum enerjisi 606 keV'dir. Gama ışınmasının enerjisi ise 364 keV olup görüntülemeye kullanılır [116]. (Şekil 4)



Şekil 4. İyot-131 bozunum şeması

I-131'in beta partikülleri doku içerisinde 0,08-2,3 milimetre ilerleyebilmektedir. Bu sayede bir hücreden diğerine çapraz ateş etkisi yaratmakta böylelikle etkinliğinde belirgin artış gözlenmektedir. Çapraz ateş sonucu çevre hücrelere yaydığı enerji hücre DNA'sına zarar verir. DNA'da tek zincir kopması ve baz hasarı durumunda hücre çoğalamaz ve programlı hücre ölümü tetiklenir [116].

RAI nüks hastalık riskini azaltmakla birlikte takipte tiroglobulin (Tg) ölçümünün ve diagnostik I-131 sintigrafisinin nüks saptamadaki değerini artırır [117-120]. DTK'de RAI tedavisi remnant doku ablasyonu, adjuvant tedavi ve persiste eden hastalık tedavisi amacıyla verilebilmektedir. Ablasyon yapılmayacak hastalar ATA kılavuzunda tanımlanmıştır. Tümör boyutu 1 cm'den küçük, uni-multifokal, intratiroidal, nodal yayılım ya da vasküler invazyon göstermeyen, agresif tümör histolojisine sahip olmayan ve uzak metastaz saptanmayan olgularda RAI verilmesine gerek yoktur [121, 122]. Tümör boyutu 4 cm üzerinde olan veya tiroit dışı dokulara yaygın invazyonu olan hastalarda rutin RAI önerilmektedir [45, 123]. Orta risk grubu hastalarında ise hasta yaşı, agresif tümör histolojisi, lenf nodu metastazının sayısı, vasküler ve çevre dokuya invazyonu gibi parametreler değerlendirilerek RAI tedavisine karar verilmelidir [38, 124-126].

RAI tedavisi TSH stimülasyonu ile yapılmaktadır. TSH seviyesinin 30 mIU/L üzerinde olması RAI tutulumu artmaktadır [127]. Hasta hazırlığı amacıyla L-tiroksin (LT4) kullanımı en az 3-4 hafta, Liotironin (LT3) kullanımı ise en az 2 hafta önce kesilmelidir [128, 129]. İyot tutulumunu arttırmak için RAI tedavisi alacak hastalarda 2 haftalık düşük iyot içeren diyet önerilir [130-132].

Kötü prognostik faktörlerin bulunmadığı, metastazın saptanmadığı düşük ya da orta risk grubundaki hastalarda 30 mCi aktivite verilebilir [133-135]. Remnant tiroit dokusunun hacmi göz önünde bulundurularak ablasyon amacıyla verilecek aktivitenin miktarı artırılabilir. Ayrıca son yıllarda dozimetre ile ablasyon tedavisinin başarılı bir şekilde yapılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [136]. Uzak metastaz saptanmayan ancak rezidü malign hastalık ya da yaygın tiroit dışı invazyon durumunda 100-150mCi RAI verilmesi önerilmektedir. Nüks hastalık durumunda kötü histolojik tümör ya da uzak metastaz mevcutsa daha yüksek aktiviteler (>150) uygun olabilir [137, 138].

### **2.5.3 Eksternal Radyoterapi (ERT)**

Cerrahi ile tam olarak çıkarılmış DTK hastalarına rutin ERT önerilmemektedir. Lokal olarak yaygın invazyonu bulunan, boyundan tekrarlayan operasyon hikayesi olan, agresif histolojiye sahip ve RAI tedavisinin etkisiz kalacağı hastalarda bölgesel radyoterapi uygulanabilir. Ağrılı kemik metastazlarında, solunum ve yutma güçlüğü bulunan hastalarda palyatif ERT verilebilir [139-142].

### **2.5.4 Kemoterapi ve Diğer Sistemik Tedaviler**

Kemoterapi DTK'de adjuvan tedavi olarak kullanılmamaktadır. ERT planlanan hastalarda radyoterapi duyarlılığını arttırmak amacıyla doksorubisin uygulanabilir [143].

RAI tedavisine refrakter durumdaki ileri evre DTK hastalarında hızlı progresyon, hayatı tehdit edebilecek düzeyde hastalık ya da semptom olması üzerine tirozin kinaz inhibitörleri ya da sitotoksik kemoterapi uygulanabilir [144-148].

## 2.6 DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### 2.6.1 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi uygulanması kolay ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Tiroit nodüllerinin takibinden postoperatif dönemde lenf nodu metastazını göstermeye kadar tiroit kanseri tanı ve takibinde en çok başvurulan yöntemdir. Biyopsiye kılavuz olarak da kullanılmaktadır.

Postoperatif dönemde RAI öncesi rezidü doku belirlenmesinde ve rezidü tümör varlığında tamamlayıcı tiroidektomi öncesinde kullanılmaktadır. USG sırasında tüm tiroit yatağına ve tüm lenf nodu yataklarına bakılması gerekmektedir. Yüksek frekanslı (bir proba yapılan USG işlemi lenf nodu metastazını göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir [149-151]. Kısa aksı >7mm, kistik görünümlü ve hiperekoik punktasyonlara sahip lenf nodları tiroit kanseri metastazı açısından şüpheli olarak değerlendirilmelidir [1].

ATA 2015 kılavuzunda DTK tanılı hastalarda postoperatif dönemde 6-12 ay aralıklarla periyodik USG takibi önerilmektedir. >8-10mm kısa aksa sahip şüpheli lenf nodu izlenmesi durumunda ise ince iğne aspirasyon biyopsisi ve Tg aspirat sıvısı alınması gerekmektedir. Aspirat sıvısında Tg değerinin >10ng/mL olması metastaz açısından anlamlı kabul edilir. 1-10ng/mL arası değerler ise kan Tg değeri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Daha küçük boyutta kısa aksa sahip lenf nodları takip edilebilir [1].

Düşük risk grubundaki DTK hastalarında RAI tedavisi sonrası mükemmel yanıt alınan ve tedavi sonrası yapılan USG’de patolojik bulgu saptanmayan hastaların klinik ve Tg değerlerinin takibinin yeterli olduğu, periyodik USG incelemenin gereksiz olduğu ATA kılavuzunda belirtilmiştir [1].

### 2.6.2 İyot-131 ile Tüm Vücut Sintigrafisi (TVS)

I-131 tüm vücut sintigrafisi DTK’li hastalarda RAI tedavisi öncesinde, sonrasında ve takipte kullanılabilir. İyot-123 (I-123) ve İyot-124 (I-124) radyonüklidleri de tanısal amaçlı kullanılabilirler. I-123’ün yarılanma süresinin kısa olması ve maliyetinin yüksekliği kullanımını sınırlamaktadır. I-124 bir pozitron yayıcı olup yapılan çalışmalarda metastazları saptamada I-131 görüntülemesine göre daha üstün bulunmuştur. Ancak maliyetinin yüksek olması I-124 kullanımını engellemektedir [152-154].



RAI öncesi düşük doz (1,5 – 3 mCi) I-131 tedaviden 3 gün öncesinde tanısal amaçlı kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda aradaki gün sayısının artması stunning etkisine yol açıp RAI tedavisinin etkinliğini azalttığını göstermektedir [155-157]. ATA 2015 kılavuzunda tedavi öncesi tanısal I-131 TVS rutin önerilmemekle birlikte patoloji raporu ve boyun ultrasonunun tedavi kararı açısından çelişkili olduğu nadir durumlarda yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

RAI tedavisi sonrası TVS görüntülemesi ATA 2015 kılavuzu tarafından rutin olarak önerilmektedir. Tedavi sonrası I-131 TVS gerek hastalığın evrelemede kullanılırken gerekse de iyoda refrakter hastalığın gösterilmesini sağlar [158-161]. Tedavi sonrası görüntüleme 2 ve 12.günler arasında yapılabilir [162]. SPECT/BT kullanılması sadece planar görüntülerin kullanılmasına göre metastazları saptamada ve evrelemede belirgin üstündür [117, 119, 163-165].

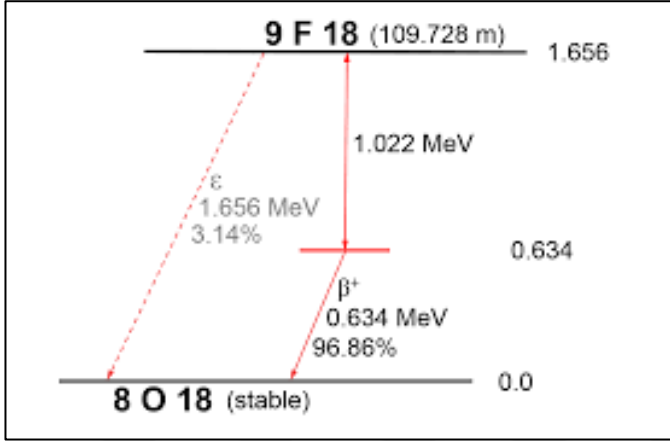
Yüksek ve orta risk grubundaki hastalarda TSH supresyonu olmadan ya da rekombinant TSH kullanılarak tedavi sonrası 6-12.aylarda I-123 ile ya da düşük doz (5mCi) I-131 ile tanısal TVS görüntüleme önermektedir. Düşük riskli ve tedavi sonrası mükemmel yanıt alınan hastalarda rutin tanısal TVS önerilmemektedir. Ayrıca tedavi sonrası yapılan TVS’de iyot tutulumu saptanmayan olgularda da tanısal I-131 TVS görüntüleme gereksizdir [166-169]. Tanısal I-131 TVS taraması hastalığı saptamada en spesifik (%96) yöntemdir ancak verilen aktiviteye bağlı olarak sensitivite değişmektedir (%46-80) [170, 171].

Tg yüksekliği olan fakat I-131 ile TVS’si negatif izlenen hastaların %15’inde ileri tetkiklerde nüks ve metastaz saptanmıştır [172]. Yanlış negatif sonuçların nedenleri arasında iyot yakalama defektleri, rezolüsyon sınırı altındaki metastazlar, dediferansiyasyona sekonder iyot tutulumunun azalması ve hasta hazırlığındaki sorunlar olabilir [173].

### **2.6.3 Flor-18 FDG PET/BT Görüntüleme**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron ( $\beta^+$ ) yayan bir radyonüklit kullanılarak yapılan üç-boyutlu sintigrafik görüntüleme işlemidir. En yaygın olarak kullanılan pozitron yayan radyonüklidler Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15), Nitrojen-13 (N-13) ve Galyum-68 (Ga-68)’dir. Pozitronlar pozitif (+) yüklü elektron olarak tanımlanabilir. Pozitron oluştuktan sonra karşısına çıkan anti maddesi olan elektronlar ile çarpışırlar. Bu olay sonucunda her iki parçacığın da kütlesi enerjiye

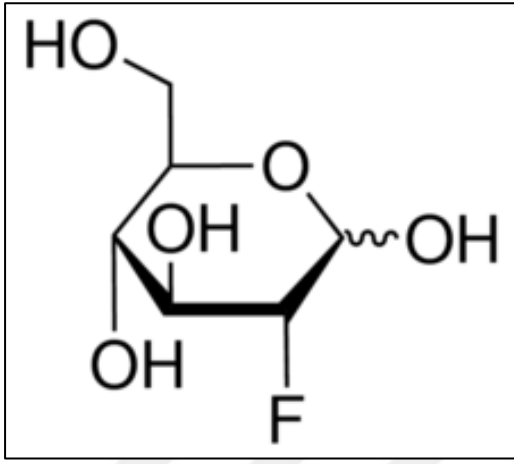
dönüşür ve yok olurlar. Bu olaya annihilasyon adı verilir. Annihilasyon olayında birbirine  $180^\circ$  zıt doğrultularda 511 keV sabit enerjide iki adet gama fotonu oluşur. Oluşan iki adet gama ışını eş zamanlı deteksiyon yapabilen PET detektörleri tarafından tespit edilerek görüntüye çevrilirler [174].



Şekil 5. F-18 bozunum şeması

F-18 ile işaretli fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötüğüdür (Şekil 6). Beyin glikoz metabolizmasını görüntülemek amacıyla kullanılmaya başlanmış olsa da günümüzde büyük oranda malign tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmaktadır [175]. Otto Warburg 1924 yılında malign hücrelerin anerobik glikoliz ile enerji sağladığını keşfetmiştir (Warburg Etkisi) [176]. Ayrıca kanser hücrelerinde membranda yerleşimli GLUT-1 benzeri glikoz taşıyıcı proteinlerin ve hücre içinde glikozu fosforile eden heksokinaz enziminin miktarında artış gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı glikozun malign hücreler tarafından kullanımında artış gözlenmektedir. F-18 FDG glikoz ile benzer şekilde hücre içine alınmaktadır ve burada fosforillenmektedir. Ancak F-18 FDG fosforillendikten sonra metabolize edilemez ve hücre içinde birikim gösterir. Hücre içinde biriken F-18'in yaydığı pozitron ışınması ve sonrasında oluşan annihilasyon fotonları sayesinde görüntülenmesi yapılabilmektedir. Bu fotonlar detekte edilmesi sayesinde oluşturulan emisyon görüntülerinde dokuların glikoz metabolizmasındaki farklılaşmaları değerlendirilebilir [177]. Ancak hücrelerdeki glikoz metabolizmasının artışı her zaman maligniteyi ifade etmemektedir. Enflamatuar-enfeksiyöz olaylarda da glikoz metabolizmasında artış gözlenebilmektedir [178].

DTK'lerde tümör differansiyasyon derecesi yükseldikçe I-131 tutulumu artar. Tümörün differansiyasyon derecesi düştükçe ise kanser hücrelerinin I-131 tutulumlarının azaldığı buna karşılık FDG tutulumlarının arttığı belirtilmiştir [179]. Diferansiye tiroit kanserlerinin takibinde tüm vücut I-131 sintigrafisinin negatif olduğu durumlarda nüks/metastatik odağın gösterilmesine yönelik F-18 FDG PET/BT'nin yararlı olduğu gösterilmiştir [180]. Ayrıca takipte Tg düzeyi düşük olmasına rağmen persiste Anti-Tg yüksekliği olan hastalarda da FDG PET/BT nüks ve metastazı saptamada yardımcı olmaktadır [181].



Şekil 6. Fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) yapısı

2015 ATA kılavuzuna göre F18-FDG PET/BT;

- RAI uptake göstermeyen, yüksek risk grubunda yer alan ve Tg değerlerinde artış saptanan (genellikle >10ng/dL) DTK hastalarında
- RAI uptake göstermeyen yüksek riskli az diferansiye tiroit kanserinin ve Hürtle hücreli kanserlerin inisyal evreleme ve takibinde
- Bilinen uzak metastazı bulunan hastaların prognoz tayininde
- İlave RAI tedavisine yanıt vermeyecek hastaların seçimi amacıyla
- Lokal veya sistemik tedavilerin yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir [182-184].

F-18 FDG birçok benign durumda da tutulum gösterdiğinden artmış FDG tutulumuna sahip lenf nodlarını metastazdan ayırmak için histolojik confirmasyon gerekmektedir. Retrofarengeal ve retroklaviküler bölgelerdeki metastazları da USG'ye göre daha yüksek doğruluk oranıyla saptamaktadır [185].

Uzak metastazı olan DTK tanılı hastalarla yapılan FDG-PET/BT çalışmasında en aktif lezyonun glikolitik oranı ve aktivite tutan lezyon sayısı sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur. Ayrıca FDG tutmayan tümörlerde prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır [184].

#### **2.6.4 Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)**

Tedavi sonrası takiplerinde Tg ya da Anti-Tg yüksekliği olan ancak boyun USG ya da tedavi sonrası I-131 TVS'de patoloji saptanmayan hastalara boyun ve toraks BT yapılabilir. Özellikle boyunda bulky görünümlü lenf nodları varlığında hava yolu invazyonu şüphesi varlığında ya da boyun USG lenfatik metastazları göstermede yetersiz kalıyorsa ATA 2015 kılavuzu tarafından boyun ve üst toraks BT ya da MR yapılması önerilmektedir [186]. Tg değeri >10ng/mL olan yüksek risk grubu Tg değerlerinde artış devam ediyorsa olası bir medastinal ya da akciğer yayılımını göstermek amacıyla da toraks BT istenebilir [187]. Akciğer parankimini BT daha iyi gösteriyorken retrofarengeal, derin servikal ve substernal lenf nodları MR daha iyi değerlendirebilir [188-190]. Bunlara ek olarak özefagus ve trakea gibi lümen organlara invazyon şüphesi varlığında seçili hastalarda endoskopik işlemler de fayda sağlayabilir. Ayrıca boyun ve toraksta metastaz saptanamayan Tg ve Anti-Tg yüksekliği devam eden olgularda kemik, beyin ve abdominal bölgeye yönelik BT ve MR görüntülemeleri yapılabilir [1].

BT ile yapılan çekimlerde kontrast madde ile görüntülemeye dikkat edilmelidir. İçeriğindeki iyot nedeni ile stunninge yol açabileceğinden 4-8 hafta RAI tedavisi ertelenmelidir. Bu süre sonunda idrar iyot atılımına bakılabilir. İdrar iyot atılımının yüksek olmadığı durumlarda RAI tedavisi verilebilir [191].

#### **2.6.5 Somatostatin Reseptör Sintigrafisi**

Oktreotit somatostatinin sentetik analogudur. Oktreotit sintigrafilerinde In-111 oktreotit ve Tc-99m-Hynic-Tate sintigrafilerinin tarihsel önemi bulunmakla birlikte günümüzde Ga-68 oktreotid PET/BT sintigrafileri kullanılmaktadır. Bu görüntülemelerde somatostatin alt tiplerinden SSTR2 (daha az oranda da SSTR5) ekspresyonu gösteren hücreler saptanmaya çalışılmaktadır [25]. DTK'lerde bu reseptörlerin bulunduğu bildirilmiştir [192, 193]. İyot tutma özelliğini kaybetmiş metastatik DTK hastalarında oktreotid sintigrafileri kullanılabilir [194]. Tedavi seçenekleri tükenmiş iyoda refrakter metastatik hastalıklara somatostatin reseptörü varlığında Lutesyum-177 oktreotid tedavisi verilebilir [195].

## 2.7 DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE BİYOKİMYASAL TESTLER

### 2.7.1 Serum Tiroglobulin (Tg) ve Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg) Seviyesi

Tiroglobulin (Tg) sentezi TSH tarafından tetiklenen, 660 kDa boyutunda globüler bir glikoprotein olup tek üretim yeri tiroisitlerdir [196]. Tiroit hormonu sentezinde ve depolanmasında rol alır. Tg'nin serum yarı ömrü ortalama 65 saat (3-30 saat) olup metabolize edildiği yer karaciğerdir [197]. Serum Tg seviyesi TSH uyarısı ile yükselir. Bir gram normal tiroit dokusunun seruma aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/ml'dir. TSH suprese iken (<0,1 mU/l) bu değer 0,5 ng/ml'ye kadar düşer [198, 199].

Tg seviyesinin ölçümü total–totale yakın tiroidektomi yapılmış ve RAI uygulanmış DTK hastalarının takibinde en sık olarak kullanılan tümör belirteçidir [200]. Persiste eden veya yükselen Tg ölçümleri rezidü normal tiroit dokusunun veya nüks - metastatik tiroit karsinomunun varlığını akla getirir. Tedavi sonrası ölçülemeyecek seviyede düşük düzeylerde olması ise tedavi başarısının göstergelerinden biridir [166, 201, 202]. TSH stimülasyonuna ve serumda Anti-Tg yokluğuna rağmen Tg düzeyinin ölçülemeyecek düzeyde olması, boyun USGde patoloji saptanmaması tam remisyon olarak kabul edilir. Bu hastalarda 10 yıl içinde nüks görülme ihtimali %1'den azdır [1].

Serumda Tg seviyesinin ölçümünde radyoimmunoassay (RIA), immunoradyometrikassay 1 (IRMA-1), immünoradyometrikassay 2 (IRMA-2) ve immünokemiluminometrikassay (ICMA) yöntemlerinden yararlanılır. Serum Anti-Tg düzeyi ölçümünde ise aglütinasyon, kemiluminesans immünoassay (ICMA) ve radyoimmunoassay (RIA) teknikleri kullanılmaktadır [203].

Tiroglobuline karşı oluşmuş otoantikörler Anti-Tg olarak tanımlanır. DTK hastalarında Anti -Tg yüksekliğinin en büyük nedenleri rezidü tiroit dokusu ve Hashimoto hastalığıdır [204]. Heterofil antikor varlığı da serum Tg ve Anti-Tg ölçümünü etkileyebilir [205, 206]. Serum Anti-Tg seviyesinin yüksekliğinde Tg düzeyi ölçümünde en sık olarak kullanılan immunometrik yöntemlerde serum Tg seviyesi yanlış düşük olarak saptanabilmektedir [207, 208]. Bu durum DTK tanılı hasta takibinde Tg seviyesinin güvenilirliğini azaltır. Bu nedenle serum Tg sonuçlarının Anti-Tg düzeyleri eşliğinde değerlendirilmesi gerekir [209]. RIA yönteminde ise serum Tg seviyesi yanlış olarak daha yüksek değerlerde ölçülebilir. Bu etkileşimler çok düşük Anti-Tg seviyelerinde bile gerçekleşebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda Anti-Tg düzeyinin

10 IU/ml altında saptanan olgularda bu etkileşim klinik olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir [210].

Tümör hücrelerinin defektif Tg üretimine sekonder klinik olarak nüks-metastaz varlığında dahi Tg değerlerinin serumda düşük düzeylerde ölçüldüğü gösterilmiştir [211, 212].

Anti-Tg'nin serumda ortalama yarı ömrü 10 haftadır. DTK'de başarılı bir tedavi sonrasında serum Anti-Tg seviyelerinin hızla azaldığı ve hastaların %90'dan fazlasında normal düzeylere indiği bildirilmiştir [213]. DTK'lerinin takibinde seri olarak aynı laboratuvar yöntemi ile yapılan ölçümlerde izlenen persiste-progresif Anti-Tg yüksekliğinin rezidü-metastatik hastalığı düşündürmelidir [214, 215].

## **2.8 DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE TAKİP**

DTK hastalarında takibin amacı persiste/reküren/metastatik hastalığın erken tespiti ve tedavi edilmesidir. DTK tanılı hastaların %20'sinde takip sırasında nüks hastalık saptanır ve bunların büyük bir kısmı ilk 5 yılında ortaya çıkar [216]. Nükslerin %10'a yakınının teşhisten 20 yıl sonra geliştiği bildirilmiştir [217].

RAI sonrası 2. Ya da 3. ayda L-tiroksin supresyonunun yeterliliğini kontrol etmek amacıyla serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) ve TSH tahlilleri istenebilir [216]. ATA 2015 kılavuzu 6-12 ay aralıklarla Tg ve Anti-Tg kontrolünün yapılmasını önermektedir. Yüksek risk grubu hastalarda daha sık Tg ve Anti-Tg kontrolü yapılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca 6-12. ay takibinde fizik muayene, boyun USG, bazal ya da TSH stimülasyonu (endojen/rekombinant TSH) yapılır. Bu tahlillere tanısal I-131 TVS eklenebilir [1].

Tedavi sonrası ilk değerlendirmede tüm hastaların yaklaşık %80'inde mükemmel yanıt ile uyumlu bulgular saptanır [1]. Hastalısız kabul edilen grup L-tiroksin supresyonu altında yıllık Tg ölçümü ve boyun USG ile takip edilirler. ATA 2015 kılavuzunda düşük risk grubunda ve tedaviye mükemmel yanıt alınan hastalarda takip sürelerinin 24 aya kadar çıkartılabileceği belirtilmiştir [166, 168].

Tedavi sonrasında hastaların yaklaşık %20'sinde bazal ya da stimüle serum Tg düzeyleri ölçülebilecek seviyelerde olur. Süpresyon altında Tg izleniyorsa reküren/metastatik hastalığın yakalanma şansı yüksektir ve görüntüleme yöntemleri ile

araştırılması gerekir. Ancak yapılan çalışmalarda bu hastaların %35inin bazal Tg değeri yüksekliğinin yanlış pozitif olduğu gösterilmiştir [218].

Anti-Tg yüksekliğinin; tiroidektomi sonrasında RAI tedavi kararına etkisi tartışmalıdır. RAI tedavisinin Anti-Tg antikorlarının kaynağı olabilecek tiroit dokusunu yok etmesi nedeniyle bu hastalarda 3 yıl sonra Anti-Tg değerlerinde düşme izlenebilir [210, 219]. Antikor varlığında Anti-Tg seviyesi persiste hastalığı gösteren marker olarak da takipte kullanılabilir [220].

Persiste Anti-Tg yüksekliği saptanan ancak görüntülemelerde nüks-metastatik odak saptanmayan hastaların takibinde kesin fikir birliği yoktur. Bu hasta grubuna 6-12 aylık periyotlarla Tg, Anti-Tg ve boyun USG tetkikleri önerilmektedir. USG’de şüpheli lezyon izlenirse ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılır; doğrulanırsa gerekli tedaviye yönlendirilir. İİAB sırasında yıkama sıvıdan Tg ölçümü yapılması önerilmektedir [221].

Takip sırasında nüks ve/veya metastaz saptanırsa önce yapılabiliriyorsa biyopsi alınmalı sonrasında ise uygunsa cerrahi tedavi değerlendirilmelidir. Yaygın hastalık durumunda ya da cerrahi olarak çıkarılamayan metastaz-nüks varlığında RAI, ERT ya da diğer sistemik tedaviler uygulanabilir [1].

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Evreni, Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

##### 3.1.1 Çalışma Evreni

Bölümümüze 1 Ocak 2000 – 31 Aralık 2013 yılları arasında tedavi ve takip amacıyla giriş yapmış tiroit kanseri hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

##### 3.1.2 Dahil Edilme Kriterleri

- Tiroidektomi sonrası patoloji raporlarında;
    - Hürthle (yada onkositik) hücreli varyant foliküler tiroit karsinomu
    - Hürthle (yada onkositik) hücreden zengin foliküler tiroit karsinomu
    - Hürthle (yada onkositik) hücreden baskın foliküler tiroit karsinomu
    - Hürthle hücreli tiroit karsinomu
- tanısı konulan olgular çalışmaya dahil edildi.

##### 3.1.3 Dışlama Kriterleri

- Başka bir maligniteye sahip hastalar
- Hürthle hücrelerinin baskın olarak izlenmediği patoloji sonuçları
- Tiroit kanserlerinin diğer alt tipleriyle birliktelik
- Hürthle hücreli adenom tanısı alanlar
- Tanı anında 18 yaş altında olan hastalar
- Total ya da totale yakın tiroidektomi (ya da tamamlayıcı tiroidektomi) uygulanmamış olgular

#### 3.2 Çalışma Aşamaları

##### 3.2.1 Hasta Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Patoloji raporlarında tümör boyutu, multifokalite, tümör kapsül invazyonu, tiroit kapsül invazyonu, vasküler invazyon, tiroit dışı yayılım, cerrahi sınır ve metastatik lenf nodu özellikleri değerlendirildi. Bölümümüze tüm Türkiye'deki birçok merkezden hasta gönderildiğinden hastaların patoloji preparatları tekrar değerlendirilemedi. Bu nedenle



patoloji raporlarında Hürthle hücrelerinin baskın tip olduğunu belirten betimlemeler bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Cinsiyet, tanı anında yaş, RAI öncesi ve 6.ay sonrası kontrol Tg ve Anti-Tg düzeyleri, tedavi sonrası ve tanısal amaçlı yapılan I-131 sintigrafilerinde tutulum odakları değerlendirildi.

Hastaların AJCC evrelemesine göre evresi, ATA kılavuzuna göre ise risk sınıflaması ve tedaviye yanıt durumu hesaplandı. Hastalara verilen ilk doz ve total RAI aktiviteleri değerlendirildi.

Dosyasında eksiklikler bulunan hastalar telefonla arandı. Eksik bilgiler hastanın kendisiyle konuşarak tamamlandı.

### 3.3 İstatistik

İstatistiksel testler IBM SPSS Version 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Kantitatif veriler normal dağılım gösterdiği takdirde ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmadığı durumda ise ortanca (en düşük değer – en yüksek değer) olarak tanımlandı. Ordinal değişikliklerde frekans tabloları kullanıldı.

Sağkalım analizler Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli (univaryan) analizlerle incelenmesinde Log-Rank (Mantel-Cox) analizi kullanıldı. Çok değişkenli (multivaryan) analizde, sağkalımı öngörebilecek bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Sadece tek doz RAI alan hastalar ile birden fazla RAI verilen hastaların prognostik parametreleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Birden fazla RAI tedavisi verilen hastalarda ilk RAI sonrası tedavi yanıtı ile son aldıkları RAI sonrası tedavi yanıtları Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Postoperatif Tg düzeyinin RAI tedavisinin tekrarını öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi.

Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

## 4 BULGULAR

### 4.1 Genel Veriler

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı hasta arşivinde bulunan 1 Ocak 2000 – 31 Aralık 2013 yılları arasında kliniğe başvuran 5045 hastanın dosyası incelendi. Başvuru anındaki patoloji raporları değerlendirildiğinde 244 (%4,83) hastanın dahil etme kriterlerine uyduğu saptandı. Pediatrik yaş grubunda yer alan, papiller tiroit kanseri ile birlikteliği bulunan, yapılan patoloji revizyonunda Hürthle hücreli adenom olduğu saptanan, RAI tedavisi almadan takip edilen, arşiv dosyası yeterli ayrıntıda yazılmamış olan ve takiplerinde eksiklikler mevcut olup telefonla arandığında ulaşılamamış olan 152 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların %79,3'ü kadın (n=73), %20,7'si erkekti (n=19). Kadın:erkek oranı yaklaşık 4:1 olarak hesaplandı. Ortanca tanı anındaki yaş 46,4 (20,6 – 84,9)'tü. 55 yaş üstünde 23 hasta (%25) bulunmaktaydı.

Ortanca takip süresi 10,22 yıl (3,1 – 19,9) olarak hesaplandı.

### 4.2 Patoloji Sonuçlarının, Hastalık Evresinin ve Postoperatif Biyokimyasal Verilerin Değerlendirilmesi

Ortanca tümör çapı 2,5 cm (0,4 – 10) olarak bulundu (Ortalama tümör çapı  $2,9 \pm 1,7$  cm). 5 hastada (%5,4) multifokal tümör saptandı.

Tümör kapsül invazyonu alt tiplerine göre değerlendirildiğinde 46 hastada (%50) mikroinvaziv ve 46 hasta (%50) yaygın invaziv tümör saptandı.

AJCC evreleme sistemi 8.versiyonuna göre 81 hastanın (%88) evre I, 7 hastanın (%7,6) evre II ve 4 hastanın (%4,3) evre III olduğu saptandı. İlk tanı anında evre IV hasta bulunmamaktaydı.

T evresine göre değerlendirildiğinde T1a grubunda 6 hasta (%6,5), T1b grubunda 26 hasta (%28,3), T2 grubunda 30 hasta (%32,6), T3a grubunda 14 hasta (%15,2), T3b grubunda 10 hasta (%10,9) ve T4a grubunda 6 hasta (%6,5) bulunmaktaydı.

Tiroit kapsül invazyonu 21 hastada (%22,8) saptandı.

Vasküler invazyon 25 hastada (%27,2) bulunmaktaydı. 6 hastada (%6,5) 4 odak ve üstünde vasküler invazyon saptandı.

Cerrahi sınır pozitifliği 3 hastada (%3,3) mevcuttu.

AJCC evreleme sistemi 8.versiyonu N (lenf nodu) değerlendirilmesine göre N0 grubunda 80 hasta (%87) ve N1 grubunda 12 hasta (%13) bulunmaktaydı. Mikrometastatik lenf nodu (5 odak ve altında, 0.2'den küçük metastaz) 6 hastada (%6,5) saptandı. 4 hastada (%4,3) 0.2 – 3 cm arasında lenf metastazı, 2 hastada (%2,2) 3 cm üstünde metastatik lenf nodu gözlemlendi.

Tiroidektomi sonrası 11 hastada Tg değeri ölçülemeyecek düzeydeydi. Geriye kalan 81 hastanın ortanca Tg düzeyi 8,3 ng/ml (0,3 – 1000) olarak hesaplandı. Postoperatif Anti-Tg düzeyi 71 hastada (%77,2) hastada bakılabilmiş olup ortanca değeri 5,2 IU/ml (0,2 – 1842) olarak saptandı.

#### **4.3 Risk gruplarının, ilk uygulanan RAI tedavisi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi**

ATA 2015 kılavuzundaki risk gruplamasına göre 69 hastanın (%75) düşük risk, 8 hastanın (%8,7) orta risk, 15 hastanın ise (%16,3) yüksek risk grubunda yer aldığı gözlemlendi.

Tiroidektomi sonrası verilen ilk RAI aktivitesi ortanca 100mCi (50 – 250) olarak bulundu. Verilen ilk doz RAI aktivitesi düşük risk grubunda ortanca 100mCi (50 – 200), orta risk grubunda ortanca 150mCi (100 – 150), yüksek risk grubunda ise ortanca 150mCi (100 – 250) olarak hesaplandı.

Tedavi sonrası sintigrafilerde 86 hastada (%93,5) sadece tiroit yatağında aktivite tutulumu izlenmekteydi. Ayrıca 2 hastada (%2,2) bölgesel lenf nodlarında ve 1 hastada (%1,1) tiroit dışı boyun yumuşak dokularda (trakea) aktivite tutulumu mevcuttu. 3 hastada (%3,3) ise yaygın akciğer tutulumu ile uyumlu görünüm izlendi.

RAI sonrası 6.ay kontrolünde 62 hastada Tg değerleri ölçülemeyecek düzeye gelmişti. Geriye kalan 30 hastanın ortanca Tg düzeyi 1 ng/ml (0,3 – 1593) bulundu. RAI tedavisi sonrası Tg düzeyinde anlamlı azalma mevcuttu (p=000,1)

6. ay kontrolünde Anti-Tg düzeyleri 65 hastada bakılabilmiş olup ortanca 6,4 IU/ml (0,2 – 337) olarak hesaplandı. Tedaviye sekonder Anti-Tg düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=0,193).

RAI sonrası 6.ay kontrolünde düşük doz (5mCi) I-131 sintigrafisi 86 (%93,5) hastaya uygulanmıştı. Bu hastaların 77'sinde (%89,5) herhangi bir patoloji gözlenmez

iken 9 hastada (%10,5) tiroit yatağında aktivite tutulumu mevcuttu. Düşük doz I-131 sintigrafilerinde hiçbir hastada metastaz izlenmedi.

ATA 2015 kılavuzu RAI sonrası tedaviye yanıt sınıflamasına göre ilk RAI tedavisi sonrası 71 hastada (%77,2) mükemmel yanıt saptanmış olup 17 hastada (%18,5) belirsiz yanıt, 2 hastada (%2,2) biyokimyasal tam olmayan yanıt ve 2 hastada (%2,2) yapısal tam olmayan yanıt izlenmekteydi.

#### **4.4 Takip sürecinin ve ek RAI tedavisine gerek duyulan hastaların tedavi yanıtının değerlendirilmesi**

İlk RAI tedavisi sonrası 76 hastaya TSH supresyonu başlandığı görüldü. Bu gruptaki bir hastada tanıdan 21,5 ay sonra Tg düzeyi 1414 ng/ml saptandı. FDG PET/BT'de sağ iliak kemikte lezyon izlenmesi üzerine metastazektomi uygulandı. Tg düzeyi 33 ng/ml'ye düşen hastaya metastazektomi sonrası 200 mCi RAI tedavisi uygulandı. Hastanın takiplerinde ek tedaviye ihtiyaç duyulmadı. Bu hasta dışındaki 75 hastada takip sürecinde nüks ya da metastaz saptanmadı.

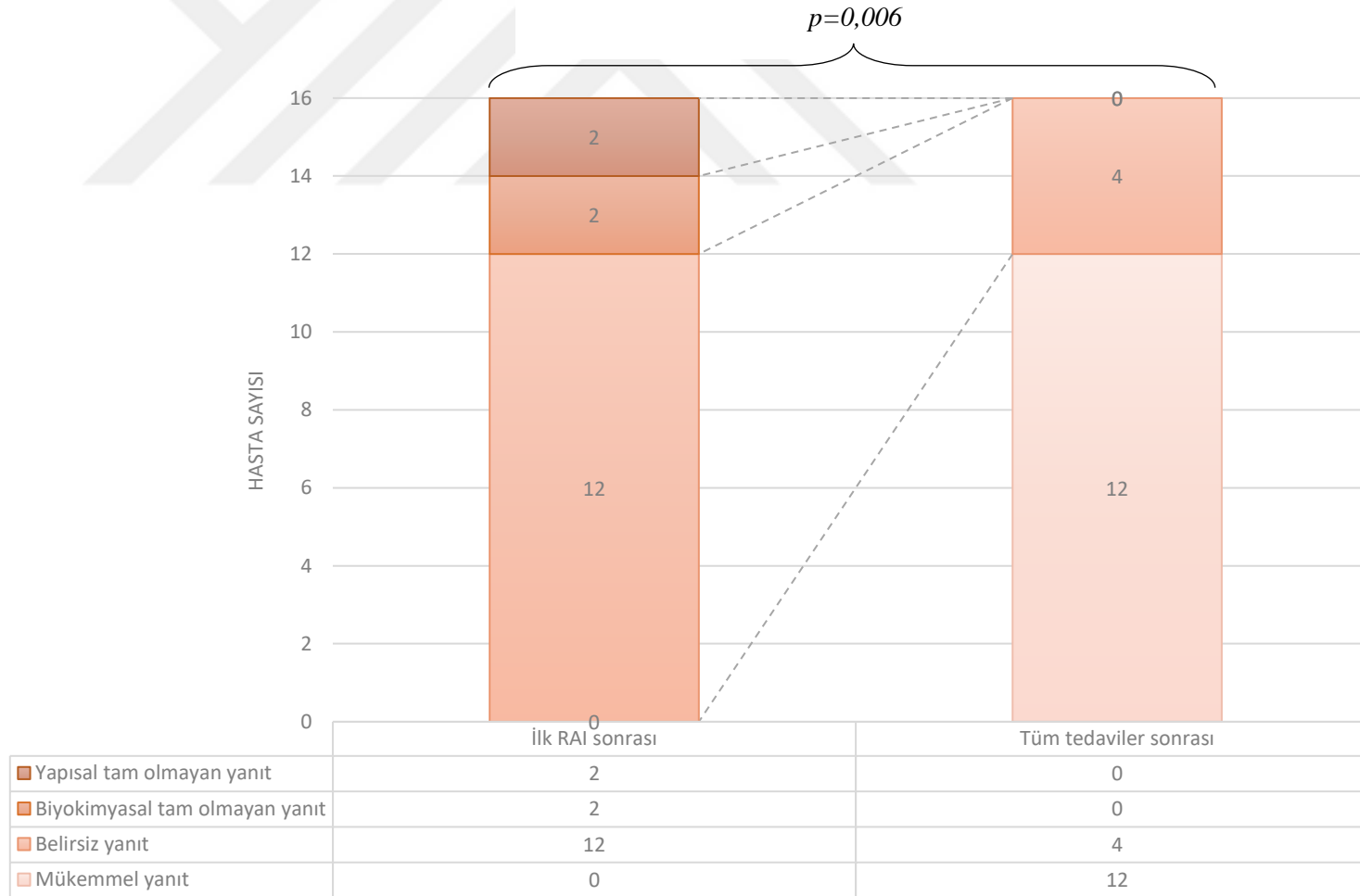
16 hastada RAI sonrası 6.ay kontrollerinde tekrar RAI tedavisine karar verildi. Birden fazla RAI alan hastalara verilen toplam aktivite miktarı ortanca 300 mCi (200 – 1200) olarak hesaplandı. Bu hasta grubunda takip sürecinde 3 hastanın toplamda 3 kez, 1 hastanın ise 6 kez RAI tedavisi aldığı izlendi. Hiçbir hastada RAI tedavisinin erken ve geç dönem komplikasyonu gözlenmedi.

Altı kez RAI verilen hastada ilk tanı anında trakea invazyonu (T4a) olduğu ve cerrahi sınır pozitifliği görülmekteydi. Multidisipliner toplantılarda reoperasyona uygun bulunmadığı saptandı. RAI tedavileri sonrası Tg düzeylerinde azalma gözlenmesi üzerine toplamda 1200mCi RAI verildiği görüldü. Son tedavi sonrası sintigrafide aktivite fizyolojik dağılım göstermekteydi. Bu hastaya yapılan FDG PET/BT'de patolojik hipermetabolik odak saptanmadı. Tg yüksekliği devam eden hastanın (stimüle Tg:7 ng/ml) TSH supresyonunda takibi devam etmekte olup ek tedaviye ihtiyaç görülmedi.

Birden çok RAI verilen 16 hastanın ilk RAI sonrası yanıt değerlendirilmesinde 12 hastada (%75) belirsiz yanıt, 2 hastada (%12,5) biyokimyasal tam olmayan yanıt ve 2 hastada (%12,5) yapısal tam olmayan yanıt mevcuttu (Tablo 6). Tüm RAI tedavileri sona erdiğinde ise 12 hastada mükemmel yanıt (%75), 4 hastada (%25) ise belirsiz yanıt mevcuttu. İlk tedavide mükemmel yanıt alınamayan hastalarda RAI tedavisinin tekrarlanmasının tedaviye yanıtı olumlu olarak etkilediği gözlemlendi (p=0,006) (Şekil 8).

	Cinsiyet	Yaş	Tümör	LN	Evre	Risk Grubu	İlk RAI dozu	İlk yanıt	Total doz	Son yanıt
1	K	77	T1b	N0	1	Düşük	100	Belirsiz	200	Belirsiz
2	K	49	T3b	N0	1	Orta	100	Belirsiz	200	Mükemmel
3	K	53	T2	N0	1	Düşük	100	Belirsiz	200	Mükemmel
4	K	55	T1b	N0	1	Düşük	100	Belirsiz	200	Mükemmel
5	K	28	T3a	N1	1	Düşük	100	Belirsiz	200	Mükemmel
6	K	41	T1a	N0	1	Düşük	100	Belirsiz	200	Mükemmel
7	K	53	T1b	N0	1	Düşük	150	Belirsiz	300	Mükemmel
8	E	43	T3b	N0	1	Yüksek	150	Belirsiz	300	Mükemmel
9	K	62	T2	N0	1	Düşük	100	Belirsiz	300	Mükemmel
10	E	77	T2	N0	1	Yüksek	100	Belirsiz	350	Belirsiz
11	K	56	T4a	N1	3	Yüksek	150	BTOY	350	Mükemmel
12	E	36	T2	N0	1	Yüksek	100	Belirsiz	400	Mükemmel
13	K	52	T4a	N0	1	Yüksek	200	Belirsiz	400	Mükemmel
14	K	32	T3b	N1	1	Yüksek	150	BTOY	400	Mükemmel
15	K	75	T4a	N1	3	Yüksek	250	YTOY	500	Belirsiz
16	K	66	T4a	N1	3	Yüksek	200	YTOY	1200	Belirsiz

**Tablo 6.** Birden çok RAI tedavisi verilen hastaların özellikleri.



Şekil 7. İlk RAI tedavisi sonrası yanıt ile son RAI sonrası tedaviye yanıtın karşılaştırılması

#### 4.5 Tek doz RAI tedavisi alan ve birden çok RAI tedavisi alan hastaların karşılaştırılması

Tek doz RAI tedavisi alan (A grubu) ve birden çok RAI tedavisi alan (B grubu) hastalar karşılaştırılırken A grubunda yer alan ve takibi sırasında kemik metastazı gelişen 1 hasta istatistiksel analizlere dahil edilmedi.

A grubu ile B grubu karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş grupları açısından farklılık gözlenmedi (yaş için:  $p=0,058$ ; cinsiyet için:  $p=0,91$ ).

Ekstratiroidal yayılımın ve tümör boyutunun göstergesi olarak değerlendirilen T evresinin karşılaştırılmasında bu hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,55$ ) (Tablo 7).

	A grubu		B grubu	
	n	%	n	%
T1a	5	6,7	1	6,3
T1b	23	30,7	3	18,8
T2	25	33,3	4	25
T3a	13	17,3	1	6,3
T3b	7	9,3	3	18,8
T4a	2	2,7	4	25
Toplam	75	100	16	100

**Tablo 7.** Tek doz RAI alan ve birden çok sayıda RAI alan hastaların T evreleri

A grubunda lenf nodu metastazı saptanan 7 hasta (%9,3) olup, B grubunda ise 5 hastada (%31,3) lenf nodu metastazı saptandı. Lenf nodu metastazına sahip hastalar birden çok RAI tedavisi alan grupta anlamlı derecede fazla bulundu ( $p=0,019$ ).

İki grup arasında AJCC evresine göre anlamlı bir farklılık mevcut değildi ( $p=0,096$ ).

A grubunda 7 hasta (%9,3) ATA 2015 kılavuzuna göre yüksek riskli olarak değerlendirilirken B grubunda yüksek risk grubunda 8 hasta (%50) bulunmaktaydı. Yüksek riskli hasta sayısı birden çok RAI tedavisi alan hasta grubunda anlamlı derecede fazla bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo 8).

	A grubu		B grubu	
	n	%	n	%
Düşük Risk	61	81,3	7	43,8
Orta Risk	7	9,3	1	6,3
Yüksek Risk	7	9,3	8	50
Toplam	75	100	16	100

**Tablo 8.** Tek doz RAI alan ve birden çok sayıda RAI alan hasta gruplarının ATA risk gruplarına göre karşılaştırılması

Multifokal tümör A grubunda 3 hastada (%4) gözlenirken B grubunda 2 hastada (%12,5) mevcut olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,178$ ).

Geniş invaziv tümör A grubunda 35 hastada (%46,7) mevcutken B grubunda 10 hastada (%62,5) izlenmekte olup aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,253$ ).

Tiroit kapsül invazyonu A grubunda 14 hastada (%18,7), B grubunda ise 6 hastada (%37,5) izlenmekte olup iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,1$ ).

Damar invazyonu A grubunda 15 hastada (%24), B grubunda ise 10 hastada (%62,5) gözlemlendi. Damar invazyonu olan hastalar birden çok RAI tedavisi alan hasta grubunda anlamlı düzeyde fazla sayıda bulundu ( $p<0,001$ ). Ayrıca 4 ve üzerinde vasküler invazyona sahip hastalar birden çok RAI tedavisi alan hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

	A grubu		B grubu	
	n	%	n	%
Vasküler invazyon				
Yok	60	80	6	37,5
Var (<4 odak)	12	16	7	43,8
Var ( $\geq 4$ odak)	3	4	3	18,8
Toplam	75	100	16	100

**Tablo 9.** Tek doz RAI alan ve birden çok sayıda RAI alan hasta gruplarının vasküler invazyona göre karşılaştırılması

Cerrahi inkomplet rezeksiyon A grubunda 1 hastada (%1,3), B grubunda ise 2 hastada (%12,5) saptanmıştır. Birden çok sayıda RAI tedavisine ihtiyaç duyulan hasta grubunda cerrahi sınır pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,024$ ).



A grubunda 9 hastada, B grubunda ise 2 hastada postoperatif Tg düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktü. Geri kalan hastalarda ortanca Tg düzeyi A grubunda 7,3 ng/ml (0,3 – 87), B grubunda ise 30,5 ng/ml (0,6 – 1000) olarak hesaplandı. Birden çok sayıda RAI tedavisine ihtiyaç duyulan hasta grubunda tiroidektomi sonrası Tg düzeylerinde yükseklik saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,038$ ). Yapılan ROC analizde Tg düzeyindeki yüksekliğin RAI tedavisinin tekrarını öngörmede tanısal değeri düşük olarak bulundu (AUC:0,677). (Tg düzeyleri için önerilen sınır değerler tablo 10’da verilmiştir.)

Tg sınır değeri	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif Öngörü Değeri %	Negatif Öngörü Değeri %
12 ng/ml	71,4	62,1	28,6	90,9
25 ng/ml	57,1	75,4	33,3	89,1
30 ng/ml	50	81,8	36,8	88,5

**Tablo 10.** Tg düzeyleri için önerilen sınır değerler

Tedavi sonrası I-131 sintigrafisinde tiroit yatağı dışında aktivite tutulumu izlenen A grubunda 1 hasta (%1,3) B grubunda ise 5 hasta (%31,3) bulunmaktaydı. Birden çok RAI tedavisi verilen grupta tedavi sonrası I-131 sintigrafisinde tiroit yatağı dışında aktivite tutulumu görülmesi anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( $p<0.001$ ).

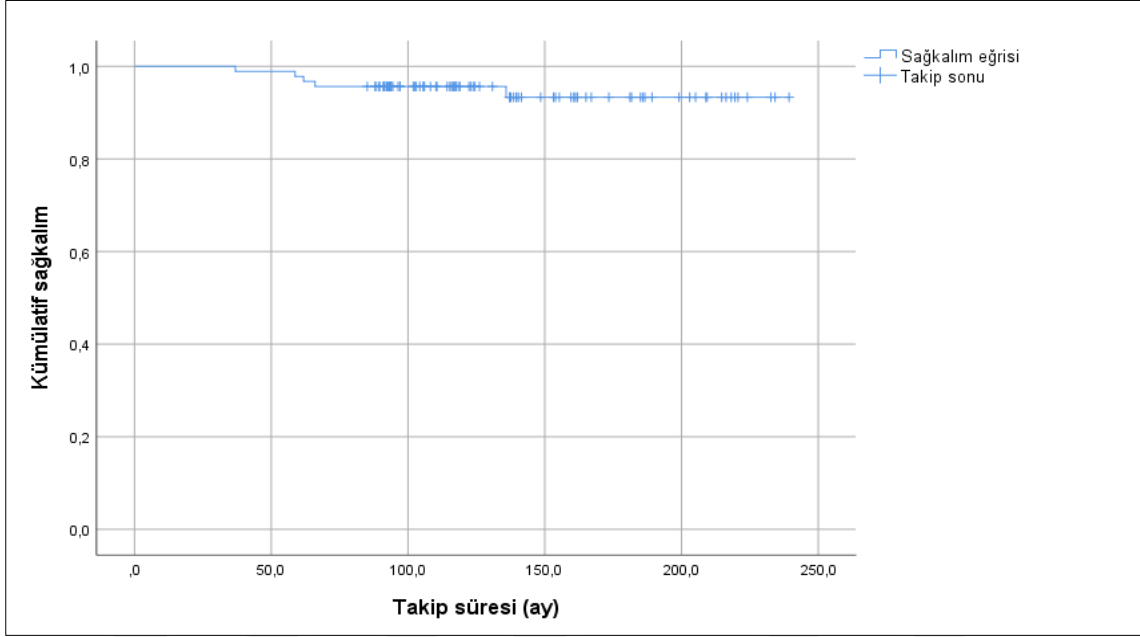
Tedavi sonrası I-131 sintigrafilerinde 3 hastada yaygın akciğer tutulumu ile uyumlu görünüm dikkati çekmekteydi. Bu hastalardan biri 100mCi RAI sonrası mükemmel yanıt alındığı gözlemlendi. Diğer iki hastada ise Tg yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle ikinci kez RAI tedavisi gerektiği ancak ikinci RAI sonrası yapılan sintigrafide akciğer tutulumunun izlenmediği gözlemlendi. Bu 3 hastanın TSH supresyonu ile takibi devam etmekte olup herhangi bir solunum şikayetleri mevcut değildi.

#### 4.6 Sağkalım verilerinin değerlendirilmesi

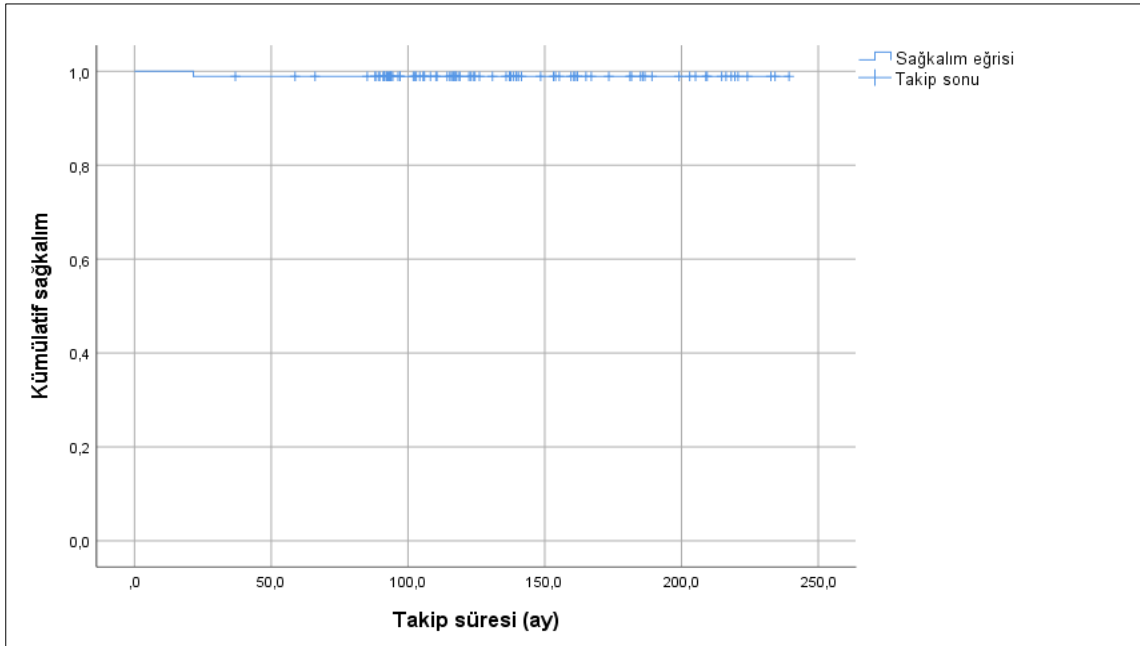
Ortanca takip süresi 10,22 yıl (3,1 – 19,9) olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım  $228,9 \pm 4,5$  ay (19,1 yıl) olarak bulundu. Ortanca sağkalım değerine ulaşamadı.

Hastalardan 5’inin hastalık dışı nedenlerle (2 hasta kardiyak nedenlerle, 1 hasta ikinci primer malignite nedeniyle, 1 hasta Crohn hastalığına bağlı karaciğer apsesi nedeniyle ve 1 hasta serebrovasküler olay nedeniyle) kaybedildiği saptandı. 5, 10 ve 15 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %97,8,%95,7 ve %93,3 olarak hesaplandı (Şekil 8). Hastalığa bağlı ölüm gözlenmedi. Hastalığa özgü sağkalım %100 olarak saptandı.

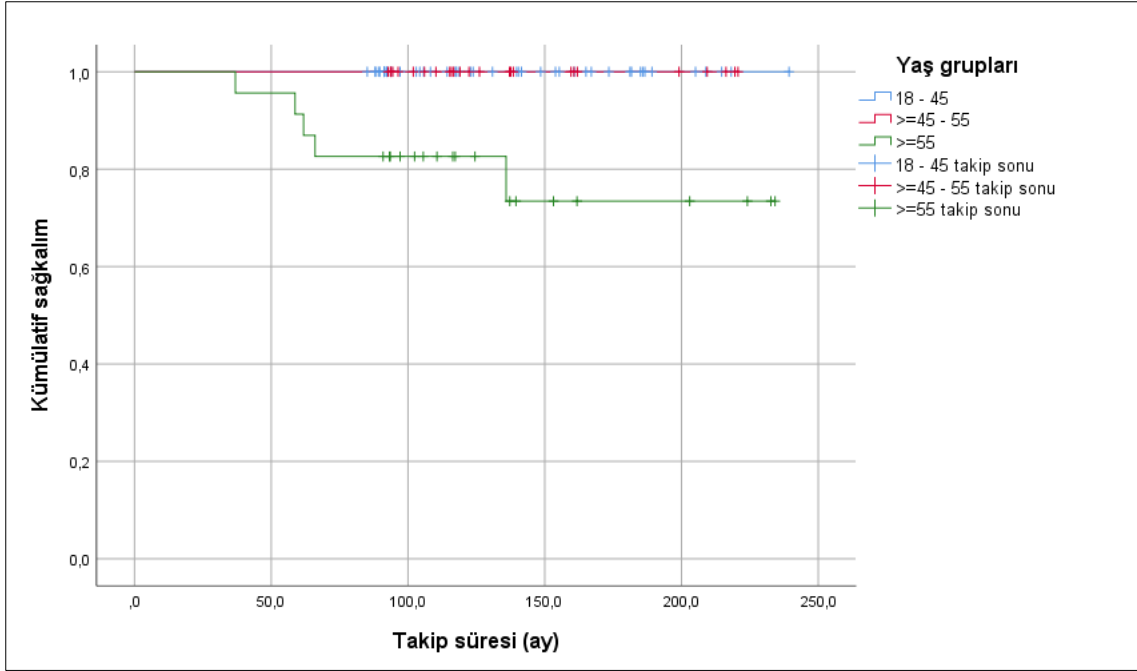
Sadece 1 hastada tanı sonrası 21,5. ayda yeni gelişen metastaz izlendi. Hastaliksız ortalama sağkalım süresi  $236,9 \pm 2,4$  ay (19,7 yıl) olarak hesaplandı. Hastaliksız ortanca sağkalım süresi değerine ulaşamadı. 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %98,9 olarak hesaplandı (Şekil 9).



Şekil 8. Genel sağkalım grafiği (Hastalığa bağlı ölüm görülmemiştir. Ölümlerin tamamı hastalık dışı gerekçelerle olmuştur.)



Şekil 9. Hastaliksız sağkalım grafiği.



Şekil 10. Yaş gruplarına göre genel sağkalım grafiği. (Hastalığa bağlı ölüm görülmemiştir. Ölümün tamamı hastalık dışı gerekçelerle olmuştur.)

Genel sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde tek değişkenli (univaryan) analizde 55 yaş ve üzeri hastalarda ölüm oranları daha genç yaştaki hastalara göre anlamlı düzeyde artmış olarak izlenmekteydi ( $p=0,001$ ). Ayrıca “55 yaş ve üzeri” hastalar ile “45 yaş altı” hastalar ve “45 yaş ve üstü, 55 yaş altı” hastalar ayrı olarak karşılaştırıldığında da her iki grup karşısında 55 yaş ve üzeri hastalarda ölüm oranının anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi (sırası ile  $p=0,001$  ve  $p=0,015$ ) (Şekil 10).

Yapılan ilk RAI sonrası yapısal tam olmayan yanıt görülen hastaların mükemmel yanıt alınan hastalara göre ölüm oranlarında anlamlı düzeyde artış izlendi ( $p=0,001$ ) (Şekil 11).

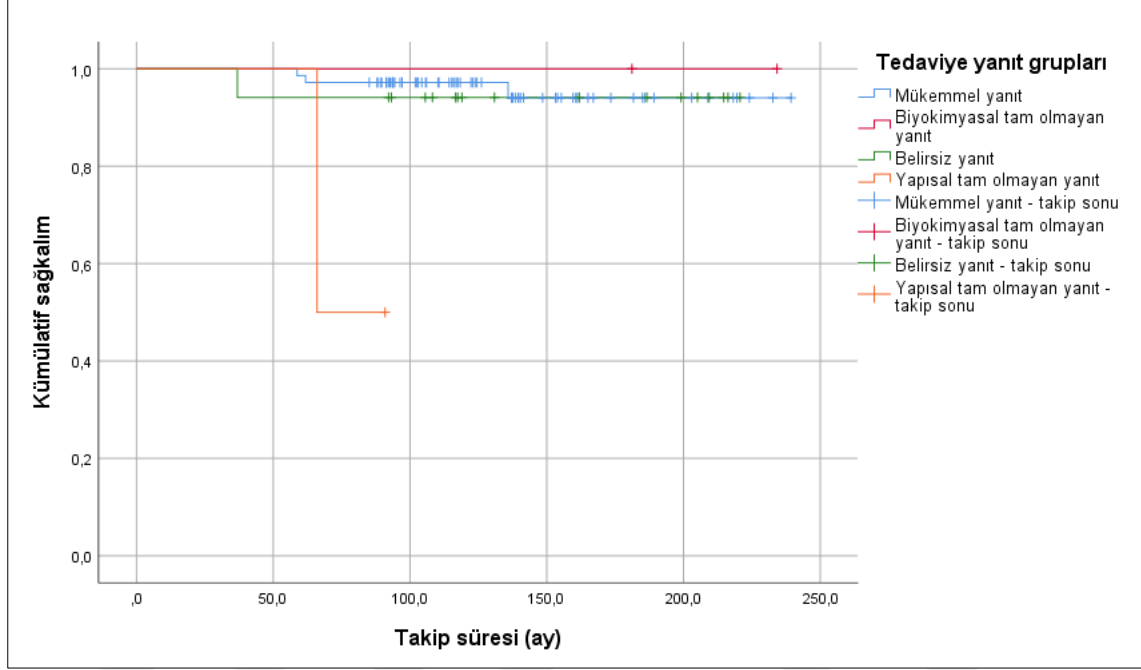
Hastalık evresine göre yapılan analizde evre 3 hastalarda ölüm oranında artış anlamlı düzeyde yüksek olarak hesaplandı ( $p<0,05$ ).

3cm ve üzeri büyüklüğe sahip lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ölüm oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu ( $p=0,004$ ).

Çok değişkenli analizde genel sağkalımı anlamlı düzeyde etkileyen herhangi bir parametre saptanmadı.

Hastalığa özgü sağkalım %100 olduğundan etki eden parametreler analiz edilmedi.

Takip sürecinde yalnızca 1 hastada metastaz saptandığından hastaliksız sağkalımı etkileyen parametreler analiz edilmedi.



Şekil 11. Tedaviye yanıt gruplarına göre genel sağkalım grafiği. (Hastalığa bağlı ölüm görülmemiştir. Ölümlerin tamamı hastalık dışı gerekçelerle olmuştur.)

## 5 TARTIŞMA

Çalışmamızda kliniğimizde Hürthle hücreli tiroit kanseri nedeniyle I-131 tedavisi uygulanan hastalarda retrospektif olarak klinik ve prognostik faktörler, tedaviye yanıt, hastalıksız sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım süreleri incelenmiştir. Ayrıca birden fazla sayıda RAI uygulanan hastalarda ilk tedavi sonrası yanıt ile tüm tedaviler sonrası elde edilen yanıt arasındaki ilişki ve çoklu RAI tedavisine etki eden faktörler analiz edilmiştir.

Tarihsel olarak HHK tanımına bakıldığında öncelikle bu tümörün 2017 yılında WHO tarafından ayrı bir grup olarak değerlendirilinceye kadar foliküler tiroit kanserinin bir alt grubu olarak tanımlandığı görülmektedir [222]. Ancak bu dönemde Hürthle hücrelerinden oluşan bu alt tipin klasik foliküler tiroit karsinomundan farklı olarak daha geç yaşta tanı aldığı, daha agresif seyrettiği, lokal rekürensın sık gözleendiği, kemik metastazından çok lenfatik metastaz yaptığı ve iyot tutulumunun daha az olduğu dikkati çekmiştir [223]. Bu nedenle bazı gruplar tarafından ayrı bir tiroit kanser grubu olarak ele alınıp üzerinde kısıtlı sayıda çalışmalar yapıldığı gözlenmiştir [224]. Bu çalışmaların bir kısmı epidemiyolojik araştırmalar olmakla birlikte büyük çoğunluğu HHK ile Hürthle hücreleri içeren papiller ya da foliküler tiroit kanserlerinin prognostik verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar ya da RAI tutulumunun ve etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalardır. Bildiğimiz kadarıyla HHK hastalarında ilk tedavide mükemmel yanıt alınamayan olguların devam eden RAI tedavilerine tedaviye yanıtını değerlendiren tek çalışmayız.

Hürthle hücreli tiroit kanserinde kadın erkek oranını yapılan çalışmalarda Oluic ve ark. 3.6:1, Mills ve ark. 1.6:1, Kushchayeva ve ark. 2.3:1, Nagar ve ark. 2:1 ve Petric ve ark. 3.2:1 olarak bulmuştur. Biz çalışmamızda kadın erkek oranını yaklaşık 4:1 olarak belirledik [5, 59, 225-227].

Yapılan çalışmalarda HHK'da ortalama tümör çapı 2,5 – 4,8 cm arasında değişmektedir. Lopez-Penabad ve ark. 1944 – 1995 arasında takip edilen hastaları dahil ettikleri çalışmada ortalama tümör çapını 4,3 cm olarak hesapladılar. Chindris ve ark. ise 2001 – 2012 arasında takip ettikleri HHK tanılı hastaların ortalama tümör çapını 3,5 cm olarak buldular. Son yıllarda görüntüleme tekniklerin gelişmesi ile birlikte daha küçük boyutlu tümörler daha erken saptanabilmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama tümör

çapını 2,9 cm saptanmakla birlikte gelecekte yapılacak çalışmalarda bu değerin daha da azalacağını düşünmekteyiz [6, 228].

Sugino ve ark. ve McDonald ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Hürthle hücreli tiroit kanserinde RAI tutulumu izlenmediği gösterilmiştir [229, 230]. Saaman ve ark. ise akciğer metastazı bulunan Hürthle hücreli kanserlerde akciğer lezyonlarının RAI tutulumu içerdiğini saptamıştır [231]. Besic ve ark. da Hürthle hücrelerinin RAI tutulmasında tümörün içeriğinde bulunan non-Hürthle hücrelerin RAI tutabileceği ve ayrıca metastaza neden olan hücre klonunda non-Hürthle hücrelerin yoğunlukta olabileceğini söylemekte; bu hastalarda RAI tedavisinin diğer tedavilerle tamamlayıcı bir şekilde kullanılabileceğini belirtmektedir [7]. Lopez-Penabad ve ark. da adjuvan RAI tedavisinin genel sağkalımı arttırdığını göstermiştir [6]. Biz kendi çalışmamızda yaygın akciğer metastazı olan 3 hastada akciğer tutulumunu görsel olarak değerlendirmekle birlikte bu hastaların tedaviye mükemmel yanıt verdiğini saptadık. Ayrıca trakea invazyonu bulunan bir hastada da lezyonda aktivite tutulumu belirledik.

Amouri ve ark. 20 hastadan oluşan HHK grubunda 200 mCi RAI aktivitesi ile tüm hastalarda mükemmel yanıt oluştuğunu belirtmiştir [232]. Biz çalışmamızda ortanca kümülatif aktiviteyi 150 mCi olarak hesapladık. RAI tedavisinin tekrarlandığı grupta ise ortanca aktivite miktarını 300 mCi olarak bulduk. İlk RAI sonrası ATA kılavuzuna göre %77,2 hastada mükemmel yanıt saptadık. Ayrıca ilk RAI sonrası mükemmel yanıt alınamayan hastaların %75'inin tedavinin tekrarlanması durumunda mükemmel yanıt verdiğini gözlemledik.

Çalışmamızda yüksek risk grubundan hastalarda, lenf nodu metastazı, damar invazyonu, inkomplet cerrahi rezeksiyonda ve tedavi sonrası sintigrafisinde boyunda tiroit yatağı dışında aktivite görülmesi durumunda tek doz RAI ile mükemmel yanıt olasılığının azaldığı saptanmıştır. Yapılacak dozimetrik çalışmalarla HHK'da ATA risk sınıflamasına göre verilecek RAI aktivite miktarlarının gelecekte daha net belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Lopez-Penepad ve ark. 1944 – 1995 yılları arasında takip ettiği 127 HHK hastasının 10 yıllık genel sağkalımını %55 olarak hesapladı. Bu çalışmada tanı anındaki yaş, büyük tümör boyutu genel sağkalımı kötü yönde etkilemekteydi. Ayrıca adjuvan RAI tedavisinin de genel sağkalımı arttırdığı izlendi [6]. Oluic ve ark. 1995 – 2014 arasında takip ettiği 239 hastalık ortalama 89,5 aylık takip süresine sahip çalışmalarında 5 ve 10

yıllık genel sağkalım oranlarını %89,4 ve %77,2 olarak hesapladılar. Çalışmalarında her iki lobda tümör gözlenmesi ve rekürens nedeniyle operasyon hikayesi kötü prognostik faktör olarak saptadılar [5]. Jillard ve ark. 1998 – 2006 yılları arasında takip ettiği 1909 hastalık, metastatik olmayan mikrokarsinomları dahil etmediği çalışmalarında RAI tedavisi alan hastalarda 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını %88,9 ve %83,1; RAI tedavi almayan grupta 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını %74,4 ve %65 olarak saptadılar. Jillard ve ark. çalışmalarında RAI tedavisinin mortaliteyi %30 azalttığını gözlemledi [3]. Çalışmamızda 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları %97,8 ve %95,7 olarak sonuçlandı. Yeterli ölüm gözlenmediğinden ortanca sağkalım süresine ulaşılammış olup ortalama sağkalım  $228,9 \pm 4,5$  ay olarak hesaplandı. Bunlara ek olarak genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde univaryan analizde hasta yaşının 55 ve üstünde olması, RAI sonrası yapısal tam olmayan yanıt görülmesi ve evre III hastalık (çalışmamızda evre IV hasta bulunmamaktaydı) genel sağkalımı kötü yönde etkileyen faktörler olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalarda metastatik hastaların fazla sayıda olması ve ikinci bir malign hastalığı bulunanların dışlanmaması nedeniyle bizim çalışmamızın genel sağkalım oranlarının daha yüksek saptandığını düşünmekteyiz.

Retrospektif çalışma olması, hasta sayısı ve hastalarımızın bir kısmının farklı deneyime sahip cerrahlar tarafından opere edilmiş olması çalışmamızın başlıca limitasyonlarından. Ayrıca patoloji preparatlarının güncel bilgiler ışığında patoloj tarafından tekrar değerlendirilmesi hastaların bize birçok farklı merkezden yönlendirilmesi ve arşiv yetersizliği nedeniyle mümkün olmamıştır. Bunlara ek olarak hastaların preoperatif dönemdeki antikor düzeylerini bilmememiz de postoperatif dönemde Tg ve Anti-Tg düzeylerinin istatistiksel yorumlanmasını güçleştirmiştir.

## SONUÇ

Hürthle hücreli tiroit kanseri nadir görülen, diğer diferansiye tiroit kanserlerinden moleküler ve genetik yönleriyle ayrılan, daha agresif seyirli bir türdür. Görüntüleme teknolojisindeki ilerlemeler ile tiroit kanserlerinin sıklığında artış gözlenmesi Hürthle hücreli kanser ile gelecekte daha sık karşılaşacağımız anlamına gelmektedir. Özellikle radyoaktif iyodu düşük düzeylerde tutması bu türün tedavisinde belirsizliklere yol açmaktadır.

Çalışmamızda Hürthle hücreli tiroit kanserlerinin radyoaktif iyot tedavisine yanıt verdiğini ve tedavisi sonrası uzun takip süresi boyunca iyi klinik seyirli olduğunu gösterdik.

HHK'de postoperatif yüksek Tg düzeyinin, yüksek risk grubunun, lenf nodu metastazının, damar invazyonunun, inkomplet cerrahinin ve tedavi sonrası sintigrafide tiroit yatağı dışında odak saptanmasının tedaviye yetersiz yanıt öngörmede kullanabileceğini ve bu hastalarda tekrarlayan RAI sonrası yanıt düzeyinin iyileştiğini kanıtladık.



## ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 08/04/2019-54791



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Burak  
AKOVALI'nın etik kurul kararı  
A-22

## NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :12.03.2019 tarih, 29281604-604.01.01-40611 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Levent KABASAKAL**'ın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Burak AKOVALI**'nın yürütücülüğünde **Prof.Dr.Kerim SÖNMEZOĞLU**, **Doç.Dr.Tülin ÖZTÜRK** ve **Uzm.Öğr.Dr.Kübra Nur TOPLUTAŞ**'ın yardımcılıklarında "Hurthle Hücreli Tiroid Kanserlerinin Klinik ve Prognostik Parametrelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **02 Nisan 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK  
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vision.sorgula/belgedogru/ama.aspx?V=BELME38SA>

Ayrıntılı bilgi için iribat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

## KAYNAKLAR

1. Haugen, B.R., 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): p. 1-133.
2. Haddad, R.I., et al., *NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. **16**(12): p. 1429-1440.
3. Jillard, C.L., et al., *Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hurthle Cell Carcinoma*. *Thyroid*, 2016. **26**(7): p. 959-64.
4. Sanders, L.E. and M. Silverman, *Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy*. *Surgery*, 1998. **124**(6): p. 967-74.
5. Oluic, B., et al., *Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience*. *BMC Cancer*, 2017. **17**(1): p. 371.
6. Lopez-Penabad, L., et al., *Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid*. *Cancer*, 2003. **97**(5): p. 1186-94.
7. Besic, N., et al., *The role of radioactive iodine in the treatment of Hurthle cell carcinoma of the thyroid*. *Thyroid*, 2003. **13**(6): p. 577-84.
8. *Merriam-Webster Dictionary*. [cited 2019 24 Ekim]; Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/thyroid>.
9. De Felice, M. and R. Di Lauro, *Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms*. *Endocr Rev*, 2004. **25**(5): p. 722-46.
10. Mohebati, A. and A.R. Shaha, *Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations*. *Clin Anat*, 2012. **25**(1): p. 19-31.
11. Organ, G.M. and C.H. Organ, Jr., *Thyroid gland and surgery of the thyroglossal duct: exercise in applied embryology*. *World J Surg*, 2000. **24**(8): p. 886-90.
12. Sadler, T.W. and J. Langman, *Langman's medical embryology*. 2019.

13. Terris, D.J. and W.S. Duke, *Thyroid and parathyroid diseases medical and surgical management*. 2016.
14. Robert, U., *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
15. Gauger, P.G., et al., *Incidence and importance of the tubercle of Zuckerkandl in thyroid surgery*. *Eur J Surg*, 2001. **167**(4): p. 249-54.
16. Maenhaut, C., et al., *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
17. Moeller T.B., R.E., *Normal Findings in Ct and Mri*. 2000: Thieme.
18. Mortensen, C., H. Lockyer, and E. Loveday, *The incidence and morphological features of pyramidal lobe on thyroid ultrasound*. *Ultrasound*, 2014. **22**(4): p. 192-8.
19. Dionigi, G., et al., *The middle thyroid vein: anatomical and surgical aspects*. *World J Surg*, 2010. **34**(3): p. 514-20.
20. Moore, K.L., A.M.R. Agur, and A.F. Dalley, *Clinically oriented anatomy*. Eighth edition. ed. 2018, Philadelphia: Wolters Kluwer. xxxv, 1153 pages.
21. Mescher, A.L., *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 15th ed. 2018: McGraw Hill International.
22. Hall, J.E., *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th edition. ed. 2016, Philadelphia, PA: Elsevier. xix, 1145 pages.
23. Barrett K., B.S., *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26th ed. 2019: McGraw-Hill Education.
24. Emmertsen, K.K., et al., *Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid*. *Acta Radiol Oncol*, 1980. **19**(2): p. 85-9.
25. Sahin, O.E., *Medüller tiroit kanserinin takibinde GA-68 dota-tate PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin yeri ve tümör belirteçleri ile ilişkisi*, in *Nuclear Medicine*. 2018, Istanbul University - Cerrahpasa. p. 57.

26. Davies, L. and H.G. Welch, *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002*. JAMA, 2006. **295**(18): p. 2164-7.
27. Cramer, J.D., et al., *Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry*. Surgery, 2010. **148**(6): p. 1147-52; discussion 1152-3.
28. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(4): p. 212-36.
29. National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets. Thyroid Cancer*. [cited 2019 24 Ekim]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
30. Institute, N.C. *Review 1975-2006*. 2009 [cited 2019 25 Oct]; Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2006/results\\_merged/sect\\_26\\_thyroid.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/results_merged/sect_26_thyroid.pdf).
31. Tronko, M.D., et al., *Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics*. Cancer, 1999. **86**(1): p. 149-56.
32. Dean, D.S. and H. Gharib, *Epidemiology of thyroid nodules*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 901-11.
33. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(6): p. 787-803.
34. Lloyd, R.V.K., G. ; Rosai, J., *2017 WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. 2017, Lyon, France: IARC Publications.
35. Hundahl, S.A., et al., *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]*. Cancer, 1998. **83**(12): p. 2638-48.
36. Zhang, R., et al., *Association between sodium iodide symporter and differentiated Thyroid cancer: a meta-analysis of 9 studies*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(10): p. 17986-94.

37. Eustatia-Rutten, C.F., et al., *Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 313-9.
38. Ruel, E., et al., *Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(4): p. 1529-36.
39. Chow, S.M., et al., *Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality*. Cancer, 2003. **98**(1): p. 31-40.
40. Grebe, S.K. and I.D. Hay, *Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations*. Surg Oncol Clin N Am, 1996. **5**(1): p. 43-63.
41. Ito, Y., et al., *An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid*. Thyroid, 2003. **13**(4): p. 381-7.
42. Nam-Goong, I.S., et al., *Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(1): p. 21-8.
43. Scheumann, G.F., et al., *Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. World J Surg, 1994. **18**(4): p. 559-67; discussion 567-8.
44. Sacks, W., et al., *The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008*. Thyroid, 2010. **20**(11): p. 1235-45.
45. Jonklaas, J., et al., *Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy*. Thyroid, 2006. **16**(12): p. 1229-42.
46. Sadowski, B.M., S.K. Snyder, and T.C. Lairmore, *Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer*. Surgery, 2009. **146**(4): p. 696-703; discussion 703-5.
47. D'Avanzo, A., et al., *Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis*. Cancer, 2004. **100**(6): p. 1123-9.

48. Volante, M., et al., *RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(12): p. 4735-41.
49. Baloch, Z.W. and V.A. Livolsi, *Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist*. Am J Clin Pathol, 2002. **117**(1): p. 143-50.
50. Rosai, J., *Handling of thyroid follicular patterned lesions*. Endocr Pathol, 2005. **16**(4): p. 279-83.
51. Thompson, L.D., et al., *A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature*. Cancer, 2001. **91**(3): p. 505-24.
52. Hürthle, K., *Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse*. Arch Gesamte Physiol, 1894. **56**: p. 1-44.
53. Askanazy, M., *Pathologisch-anatomische beitrage zur kenntnis des morbus basedowii, insbesondere uber die dabei auftrende muskelerkrankung*. Dtsch Arch Klin Med, 1898. **61**: p. 118-86.
54. Shaha, A.R., T.R. Loree, and J.P. Shah, *Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid*. Surgery, 1995. **118**(6): p. 1131-6; discussion 1136-8.
55. Lee, K.H., et al., *Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hurthle cell neoplasm of thyroid nodules*. Int J Surg, 2013. **11**(9): p. 898-902.
56. Pu, R.T., et al., *Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration?* Diagn Cytopathol, 2006. **34**(5): p. 330-4.
57. Arganini, M., et al., *Hurthle cell tumors: a twenty-five-year experience*. Surgery, 1986. **100**(6): p. 1108-15.
58. Stojadinovic, A., et al., *Hurthle cell carcinoma: a 60-year experience*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(2): p. 197-203.

59. Kushchayeva, Y., et al., *Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer.* Am J Surg, 2008. **195**(4): p. 457-62.
60. Fialkowski, E., M. DeBenedetti, and J. Moley, *Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma.* World J Surg, 2008. **32**(5): p. 754-65.
61. Moley, J.F., et al., *Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer.* Surgery, 1993. **114**(6): p. 1090-5; discussion 1095-6.
62. Pitt, S.C. and J.F. Moley, *Medullary, anaplastic, and metastatic cancers of the thyroid.* Semin Oncol, 2010. **37**(6): p. 567-79.
63. Neff, R.L., et al., *Anaplastic thyroid cancer.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(2): p. 525-38, xi.
64. Greene, F.L.E., S.; Schilsky, R.L.; Gaspar, L.E.; Washington, M.K.; Sullivan, D.C.; Brookland, R.K.; Amin, M.B., *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. 2018: Springer.
65. Tuttle, R.M. and A.S. Alzahrani, *Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up.* J Clin Endocrinol Metab, 2019.
66. Lamartina, L., et al., *8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2).* Endocr Relat Cancer, 2018. **25**(3): p. L7-L11.
67. Rosario, P.W., *Eighth edition of AJCC staging for differentiated thyroid cancer: Is stage I appropriate for T4/N1b patients aged 45-55 years?* Endocrine, 2017. **56**(3): p. 679-680.
68. Tam, S., et al., *Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Comparing the AJCC Cancer Staging Seventh and Eighth Editions.* Thyroid, 2018. **28**(10): p. 1301-1310.
69. van Velsen, E.F.S., et al., *Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor Node Metastasis Staging System Between Papillary and Follicular Thyroid Cancer.* Thyroid, 2018. **28**(8): p. 976-981.

70. Momesso, D.P., et al., *Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2692-700.
71. Fagin, J.A. and S.A. Wells, Jr., *Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(11): p. 1054-67.
72. Park, S., et al., *Dynamic Risk Stratification for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine Remnant Ablation Therapy*. Thyroid, 2017. **27**(4): p. 524-530.
73. Pontius, L.N., et al., *Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts*. Thyroid, 2017. **27**(11): p. 1408-1416.
74. Xing, M., B.R. Haugen, and M. Schlumberger, *Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer*. Lancet, 2013. **381**(9871): p. 1058-69.
75. Nikiforov, Y.E., *Role of Molecular Markers in Thyroid Nodule Management: Then and Now*. Endocr Pract, 2017. **23**(8): p. 979-988.
76. Ferris, R.L., et al., *American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making*. Thyroid, 2015. **25**(7): p. 760-8.
77. Xing, M., *Genetic-guided Risk Assessment and Management of Thyroid Cancer*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. **48**(1): p. 109-124.
78. Berger, F., et al., *Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(3): p. 451-8.
79. Castagna, M.G., et al., *Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients*. Eur J Endocrinol, 2011. **165**(3): p. 441-6.



80. Tuttle, R.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): p. 1341-9.
81. Vaisman, F., et al., *Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. **77**(1): p. 132-8.
82. Verburg, F.A., et al., *No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(2): p. 276-83.
83. Lemb, J., et al., *How reliable is secondary risk stratification with stimulated thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma? Results from a retrospective study*. *Nuklearmedizin*, 2013. **52**(3): p. 88-96.
84. Alzahrani, A.S., et al., *Long-term course and predictive factors of elevated serum thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scan in differentiated thyroid cancer*. *J Endocrinol Invest*, 2005. **28**(6): p. 540-6.
85. Baudin, E., et al., *Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(3): p. 1107-11.
86. Valadao, M.M., et al., *Positive predictive value of detectable stimulated tg during the first year after therapy of thyroid cancer and the value of comparison with Tg-ablation and Tg measured after 24 months*. *Thyroid*, 2006. **16**(11): p. 1145-9.
87. Vaisman, F., et al., *In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response*. *Thyroid*, 2011. **21**(12): p. 1317-22.
88. Shah, S. and L. Boucai, *Effect of Age on Response to Therapy and Mortality in Patients With Thyroid Cancer at High Risk of Recurrence*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. **103**(2): p. 689-697.
89. Sosa, J.A., et al., *The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy*. *Ann Surg*, 1998. **228**(3): p. 320-30.

90. Loyo, M., R.P. Tufano, and C.G. Gourin, *National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes*. Laryngoscope, 2013. **123**(8): p. 2056-63.
91. Stavrakis, A.I., et al., *Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery*. Surgery, 2007. **142**(6): p. 887-99; discussion 887-99.
92. Gourin, C.G., et al., *Volume-based trends in thyroid surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **136**(12): p. 1191-8.
93. Bombardieri, E.S., E.; Evangelista, L.; Chiesa, C.; Chiti, A., *Clinical applications of nuclear medicine targeted therapy*. 1st edition. ed. 2018, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg. pages cm.
94. Bilimoria, K.Y., et al., *Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer*. Ann Surg, 2007. **246**(3): p. 375-81; discussion 381-4.
95. Grant, C.S., et al., *Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important?* Surgery, 1988. **104**(6): p. 954-62.
96. Hay, I.D., et al., *Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?* Surgery, 1998. **124**(6): p. 958-64; discussion 964-6.
97. Mazzaferri, E.L. and R.T. Kloos, *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(4): p. 1447-63.
98. Kandil, E., et al., *The impact of surgical volume on patient outcomes following thyroid surgery*. Surgery, 2013. **154**(6): p. 1346-52; discussion 1352-3.
99. Hauch, A., et al., *Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(12): p. 3844-52.
100. Duclos, A., et al., *Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study*. BMJ, 2012. **344**: p. d8041.

101. Hay, I.D., et al., *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989*. *Surgery*, 1993. **114**(6): p. 1050-7; discussion 1057-8.
102. Hay, I.D., et al., *Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients*. *World J Surg*, 2002. **26**(8): p. 879-85.
103. Matsuzu, K., et al., *Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases*. *World J Surg*, 2014. **38**(1): p. 68-79.
104. Nixon, I.J., et al., *Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy*. *Surgery*, 2012. **151**(4): p. 571-9.
105. Pacini, F., et al., *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii110-9.
106. Tisell, L.E., et al., *Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection*. *World J Surg*, 1996. **20**(7): p. 854-9.
107. Roh, J.L., J.Y. Park, and C.I. Park, *Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone*. *Ann Surg*, 2007. **245**(4): p. 604-10.
108. Cavicchi, O., et al., *Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. **137**(4): p. 654-8.
109. Leboulleux, S., et al., *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(10): p. 5723-9.
110. Sugitani, I., et al., *A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period*. *Surgery*, 2004. **135**(2): p. 139-48.

111. Erdem, E., et al., *Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(9): p. 747-9.
112. Tan, M.P., et al., *Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(6): p. 802-4.
113. Untch, B.R., et al., *Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(4): p. 1374-8.
114. Randolph, G.W., et al., *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension*. Thyroid, 2012. **22**(11): p. 1144-52.
115. Podnos, Y.D., et al., *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer*. Am Surg, 2005. **71**(9): p. 731-4.
116. Kassis, A.I. and S.J. Adelstein, *Radiobiologic principles in radionuclide therapy*. J Nucl Med, 2005. **46 Suppl 1**: p. 4S-12S.
117. Chen, L., et al., *Incremental value of <sup>131</sup>I SPECT/CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 2008. **49**(12): p. 1952-7.
118. Ciappuccini, R., et al., *Postablation (<sup>131</sup>I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer*. Eur J Endocrinol, 2011. **164**(6): p. 961-9.
119. Kohlfuerst, S., et al., *Posttherapeutic (<sup>131</sup>I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(6): p. 886-93.
120. Souza Rosario, P.W., et al., *Post <sup>131</sup>I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution?* Clin Nucl Med, 2004. **29**(12): p. 795-8.

121. Ito, Y., et al., *Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors*. *Endocr J*, 2012. **59**(2): p. 119-25.
122. Schwartz, C., et al., *Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(5): p. 1526-35.
123. Podnos, Y.D., et al., *Survival in patients with papillary thyroid cancer is not affected by the use of radioactive isotope*. *J Surg Oncol*, 2007. **96**(1): p. 3-7.
124. Lamartina, L., et al., *Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100**(5): p. 1748-61.
125. Kazaure, H.S., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(6): p. 1874-80.
126. Chow, S.M., et al., *Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition*. *Endocr Relat Cancer*, 2006. **13**(4): p. 1159-72.
127. Edmonds, C.J., et al., *Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine*. *Br J Radiol*, 1977. **50**(599): p. 799-807.
128. Lee, J., et al., *Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2010. **20**(2): p. 173-9.
129. Kuijt, W.J. and S.A. Huang, *Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(11): p. 6123-5.
130. Sawka, A.M., et al., *Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review*. *Thyroid*, 2010. **20**(10): p. 1129-38.

131. Pluijmen, M.J., et al., *Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(4): p. 428-35.
132. Morris, L.F., et al., *Reevaluation of the impact of a stringent low-iodine diet on ablation rates in radioiodine treatment of thyroid carcinoma*. Thyroid, 2001. **11**(8): p. 749-55.
133. Schlumberger, M., et al., *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1663-73.
134. Mallick, U., et al., *Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1674-85.
135. Maenpaa, H.O., et al., *Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study*. PLoS One, 2008. **3**(4): p. e1885.
136. Alan Selcuk, N., et al., *Evaluation of the dosimetry approaches in ablation treatment of thyroid cancer*. J Appl Clin Med Phys, 2018. **19**(4): p. 134-140.
137. Sabra, M.M., et al., *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): p. 1088-95.
138. Kruijff, S., et al., *Decreasing the dose of radioiodine for remnant ablation does not increase structural recurrence rates in papillary thyroid carcinoma*. Surgery, 2013. **154**(6): p. 1337-44; discussion 1344-5.
139. Terezakis, S.A., et al., *Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(3): p. 795-801.
140. Sanders, E.M., Jr., et al., *An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer*. World J Surg, 2007. **31**(5): p. 934-45.
141. Ford, D., et al., *External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2003. **15**(6): p. 337-41.
142. Brierley, J., et al., *Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer*

- seen at a single institution over 40 years.* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(4): p. 418-27.
143. Kim, J.H. and R.D. Leeper, *Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy.* Cancer, 1987. **60**(10): p. 2372-5.
144. Zhang, J., P.L. Yang, and N.S. Gray, *Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors.* Nat Rev Cancer, 2009. **9**(1): p. 28-39.
145. Schlumberger, M., M. Tahara, and L.J. Wirth, *Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer.* N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1868.
146. Nikiforova, M.N. and Y.E. Nikiforov, *Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis.* Expert Rev Mol Diagn, 2008. **8**(1): p. 83-95.
147. Leboulleux, S., et al., *Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial.* Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 897-905.
148. Anderson, R.T., et al., *Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review.* Thyroid, 2013. **23**(4): p. 392-407.
149. Kouvaraki, M.A., et al., *Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer.* Surgery, 2003. **134**(6): p. 946-54; discussion 954-5.
150. Pacini, F., et al., *Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3668-73.
151. Torlontano, M., et al., *Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 60-3.

152. Van Nostrand, D., et al., *(124)I positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2010. **20**(8): p. 879-83.
153. Freudenberg, L.S., et al., *Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. **38 Suppl 1**: p. S48-56.
154. Phan, H.T., et al., *The diagnostic value of 124I-PET in patients with differentiated thyroid cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(5): p. 958-65.
155. Hu, Y.H., et al., *Influence of 131I diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation*. *Nucl Med Commun*, 2004. **25**(8): p. 793-7.
156. Morris, L.F., A.D. Waxman, and G.D. Braunstein, *The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131I-scanned and non-scanned individuals*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(8): p. 3507-11.
157. Carril, J.M., et al., *Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer*. *J Nucl Med*, 1997. **38**(5): p. 686-92.
158. Fatourechhi, V., et al., *Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer?* *Thyroid*, 2000. **10**(7): p. 573-7.
159. Sherman, S.I., et al., *Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. **78**(3): p. 629-34.
160. Avram, A.M., et al., *Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(3): p. 1163-71.



161. Spies, W.G., et al., *Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high-dose I-131 therapy.* Clin Nucl Med, 1989. **14**(11): p. 793-800.
162. Salvatori, M., et al., *Determining the appropriate time of execution of an I-131 post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging.* Nucl Med Commun, 2013. **34**(9): p. 900-8.
163. Grewal, R.K., et al., *The effect of posttherapy 131I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer.* J Nucl Med, 2010. **51**(9): p. 1361-7.
164. Maruoka, Y., et al., *Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma.* Radiology, 2012. **265**(3): p. 902-9.
165. Schmidt, D., et al., *Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)I-SPECT/CT at the first radioablation.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(4): p. 699-705.
166. Mazzaferri, E.L., et al., *A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1433-41.
167. Pacini, F., et al., *Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1499-501.
168. Schlumberger, M., et al., *Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective.* Eur J Endocrinol, 2004. **150**(2): p. 105-12.
169. Torlontano, M., et al., *Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer.* Eur J Endocrinol, 2003. **148**(1): p. 19-24.
170. Haugen, B.R. and E.C. Lin, *Isotope imaging for metastatic thyroid cancer.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(2): p. 469-92.

171. Gallowitsch, H.J., et al., *Thyroglobulin and low-dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 870-5.
172. Pacini, F., et al., *Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels*. J Nucl Med, 1987. **28**(12): p. 1888-91.
173. Ma, C., et al., *Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning*. J Nucl Med, 2005. **46**(9): p. 1473-80.
174. Demir, M., *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*. 4th ed. 2014.
175. Phelps, M.E., et al., *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method*. Ann Neurol, 1979. **6**(5): p. 371-88.
176. Warburg, O., Posener, K., Negelein, E., *Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle*. Biochemische Zeitschrift, 1924. **152**: p. 309–44.
177. Khalil, M., *Basic science of PET imaging*. 1st edition. ed. 2016, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg. pages cm.
178. Zhuang, H. and A. Alavi, *18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation*. Semin Nucl Med, 2002. **32**(1): p. 47-59.
179. Schonberger, J., et al., *Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study*. Thyroid, 2002. **12**(9): p. 747-54.
180. Larson, S.M. and R. Robbins, *Positron emission tomography in thyroid cancer management*. Semin Roentgenol, 2002. **37**(2): p. 169-74.
181. Asa, S., et al., *The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level*. Ann Nucl Med, 2014. **28**(10): p. 970-9.
182. Deandreis, D., et al., *Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid*

- cancer correlate with patient outcome?* *Endocr Relat Cancer*, 2011. **18**(1): p. 159-69.
183. Leboulleux, S., et al., *The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. **3**(2): p. 112-21.
184. Robbins, R.J., et al., *Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(2): p. 498-505.
185. Leboulleux, S., et al., *Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(4): p. 1310-6.
186. King, A.D., et al., *Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck*. *Clin Radiol*, 2000. **55**(3): p. 222-6.
187. Yousem, D.M., *Parathyroid and thyroid imaging*. *Neuroimaging Clin N Am*, 1996. **6**(2): p. 435-59.
188. Miyakoshi, A., R.W. Dalley, and Y. Anzai, *Magnetic resonance imaging of thyroid cancer*. *Top Magn Reson Imaging*, 2007. **18**(4): p. 293-302.
189. Wang, J., et al., *Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging*. *J Comput Assist Tomogr*, 2003. **27**(1): p. 18-25.
190. Takashima, S., et al., *Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. **19**(3): p. 509-13.
191. Padovani, R.P., et al., *One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy*. *Thyroid*, 2012. **22**(9): p. 926-30.
192. Pazaitou-Panayiotou, K., et al., *Somatostatin receptor expression in non-medullary thyroid carcinomas*. *Hormones (Athens)*, 2012. **11**(3): p. 290-6.
193. Klagge, A., et al., *Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid tumours*. *Horm Metab Res*, 2010. **42**(4): p. 237-40.

194. Ocak, M., et al., *Evaluation and comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer*. Nucl Med Commun, 2013. **34**(11): p. 1084-9.
195. Teunissen, J.J., et al., *Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 2005. **46 Suppl 1**: p. 107S-14S.
196. Edelhofer, H., *The Structure of Thyroglobulin and Its Role in Iodination*. Recent Prog Horm Res, 1965. **21**: p. 1-31.
197. Hocevar, M., M. Auersperg, and L. Stanovnik, *The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery*. Eur J Surg Oncol, 1997. **23**(3): p. 208-10.
198. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Thyroid, 2003. **13**(1): p. 3-126.
199. Torrens, J.I. and H.B. Burch, *Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(2): p. 429-67.
200. Filesi, M., et al., *Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases*. J Nucl Med, 1998. **39**(9): p. 1542-6.
201. Giovanella, L., *Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management*. Clin Chem Lab Med, 2008. **46**(8): p. 1067-73.
202. Francis, Z. and M. Schlumberger, *Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 1039-46.
203. Spencer, C., et al., *Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2010. **20**(6): p. 587-95.
204. Latrofa, F., 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): p. 2380-7.
205. Giovanella, L., et al., *Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma.* Clin Chem Lab Med, 2009. **47**(8): p. 952-4.
206. Verburg, F.A., et al., *Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients.* Horm Metab Res, 2010. **42**(10): p. 736-9.
207. Spencer, C.A., *Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC).* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(12): p. 3615-27.
208. Taylor, K.P., et al., *Concordance between thyroglobulin antibody assays.* Ann Clin Biochem, 2011. **48**(Pt 4): p. 367-9.
209. Spencer, C.A. and J.S. Lopresti, *Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer.* Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(4): p. 223-33.
210. Gorges, R., 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): p. 49-55.
211. Giovanella, L., et al., *Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan.* Clin Nucl Med, 2011. **36**(2): p. 109-12.
212. Bachelot, A., et al., *Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment.* Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(3): p. 376-9.
213. Chiovato, L., et al., *Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens.* Ann Intern Med, 2003. **139**(5 Pt 1): p. 346-51.

214. Spencer, C.A., et al., *Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5566-75.
215. Asa, S., *İyot-131 sintigrafisi negatif, anti-Tg yüksek differansiye tiroit kanserlerinde FDG-PET/BT'nin yeri*, in *Nuclear Medicine*. 2013, Istanbul University. p. 59.
216. Filetti, S., et al., *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2019.
217. Silberstein, E.B., et al., *The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0*. J Nucl Med, 2012. **53**(10): p. 1633-51.
218. Iervasi, A., et al., *Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(3): p. 434-41.
219. Thomas, D., et al., *Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation*. J Endocrinol Invest, 2007. **30**(3): p. 173-80.
220. Ringel, M.D. and F. Nabhan, *Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. 3104-10.
221. Frasoldati, A., et al., *Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 1999. **9**(2): p. 105-11.
222. Woolner, L.B., et al., *Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period*. Am J Surg, 1961. **102**: p. 354-87.
223. Tollefsen, H.R., J.P. Shah, and A.G. Huvos, *Hurthle cell carcinoma of the thyroid*. Am J Surg, 1975. **130**(4): p. 390-4.
224. Watson, R.G., et al., *Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management*. Mayo Clin Proc, 1984. **59**(12): p. 851-5.

225. Mills, S.C., et al., *Hurthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(3): p. 230-4.
226. Nagar, S., et al., *Hurthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years*. Surgery, 2013. **154**(6): p. 1263-71; discussion 1271.
227. Petric, R., B. Gazic, and N. Besic, *Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hurthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 777.
228. Chindris, A.M., et al., *Clinical and molecular features of Hurthle cell carcinoma of the thyroid*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(1): p. 55-62.
229. McDonald, M.P., et al., *Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment*. Surgery, 1996. **120**(6): p. 1000-4; discussion 1004-5.
230. Sugino, K., et al., *Hurthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases*. World J Surg, 2001. **25**(9): p. 1160-3.
231. Samaan, N.A., et al., *Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **60**(2): p. 376-80.
232. Amouri, W., et al., *Clinicopathological features and outcomes after radioactive iodine treatment of oncocytic well-differentiated thyroid carcinomas*. Nucl Med Commun, 2019. **40**(9): p. 888-893.