

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER TİROİD MİKROKARSİNOMDA İNTERSTİSYEL
FİBROZİSİN VE ALT TİPLERİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CAN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN BOSTANCI

ANKARA 2022

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER TİROİD MİKROKARSİNOMDA İNTERSTİSYEL
FİBROZİSİN VE ALT TİPLERİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CAN ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN BOSTANCI

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi anabilim dalında asistanlığa başladığım ilk günden beri her zaman yol gösteren, ilgi ve desteği ile hep yanımda olmuş, tez çalışmam boyunca her adımda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam Doç.Dr. Hasan BOSTANCI'ya,

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yoluma ışık olmuş, cerrahi becerilerimi geliştirmem için emek veren ve aynı zamanda iyi bir birey olarak da yetişmemi sağlayan Prof.Dr. Mustafa ŞARE, Prof.Dr. Bülent AYTAÇ, Prof. Dr. Ömer ŞAKRAK ve tüm hocalarıma,

Tezimin yazım sürecinin her aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Ferit TANERİ , Öğr.Gör.Dr. Mehmet Arda İNAN, Prof.Dr. Banu BİLEZİKÇİ ve Doç.Dr. Ramazan KOZAN'a

Cerrahinin o zorlu maratonunda omuz omuza çalıştığım, 5 yıllık asistanlık süreci boyunca adeta bir aile olduğum , bana güzel anılar ve dostluklar katan tüm asistan kardeşlerim, abilerim ve çalışma arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca verdiğim her kararda, seçtiğim her yolda bana destek olan ve doğru yolu gösteren anne ve babama, desteklerini her zaman hissettiğim çok sevdiğim kardeşlerime,

En önemlisi de tanıdığım ilk günden beri hem iyi hem kötü günümde yanımda olan, en büyük destekçim, yol arkadaşım; kişiliğine, mesleki bilgi ve becerisine hayran olduğum hayat arkadaşım Öğr. Gör. Dr. Ayça ŞAHİN'e,

En içten ve kalbi duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Can ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
TARİHÇE.....	5
EMBRİYOLOJİ	7
2.3. ANATOMİ	8
2.3.1. Kan Damarları	9
2.3.2 Sinirleri	10
2.3.3. Lenfatik Sistem.....	13
2.3.4. Paratiroid Bezler	14
2.4. FİZYOLOJİ.....	15
2.5. TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI.....	16
2.5.1. Hipertiroidizm	16
2.5.1.1. Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)	17
2.5.1.2. Toksik Nodüler ve Toksik Multinodüler Guatr	18
2.5.2 Nonfonksiyone Guatr	19
2.5.2.1.Multinodüler Guatr	19
2.5.2.2. Substernal Guatr.....	19
2.5.3.Hipotiroidizm.....	20
2.5.4.Tiroiditler.....	21
2.5.4.1.Hashimato Tiroiditi(Kronik Lenfositik Tiroidit)	21
2.5.4.2. Akut Süpüratif Tiroidit	21
2.5.4.3. Subakut Tiroidit	22

2.5.4.4. Riedel Struma.....	22
2.6. TİROİD NODÜLÜNE YAKLAŞIM VE TANI YÖNTEMLERİ	23
2.6.1.İnsidans	23
2.6.2.Anamnez ve Fizik Muayene	24
2.6.3. Laboratuvar Değerlendirme.....	24
2.6.4. Görüntüleme	25
2.6.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	26
2.7. TİROİD BEZİNİN MALİGN HASTALIKLARI.....	27
2.7.1. Papiller Tiroid Karsinomu	32
2.7.1.1. Papiller Tiroid Mikrokarsinom	33
2.7.1.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkileyen Faktörler	34
2.7.1.3. Papiller Tiroid Karsinomun Histolojik Alt Tipleri	36
2.7.2. Foliküler Tiroid Karsinomu.....	37
2.7.3.Hurthle Hücreli Karsinom	38
2.7.4.Medüller Tiroid Karsinomu.....	39
2.7.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu	40
2.7.6. Tiroid Lenfoması	40
2.8. TİROİD CERRAHİSİ	41
2.8.1. Servikal Tiroidektomi Tekniği	41
2.8.2. İntraoperatif Nöromonitorizasyon	44
2.8.3. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları.....	45
2.8.3.1. Hipokalsemi ve Hipoparatiroidizm.....	45
2.8.3.2. Kanama	45
2.8.3.3. Sinir Hasarı	45
3.MATERYAL VE METOD.....	47
3.1.İstatistiksel Analiz	48
4.BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA	56
6.SONUÇ	60
7.KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR

Multinodüler Guatr	(MNG)
Toksik Nodüler Guatr	(TNG)
Toksik Multinodüler Guatr	(TMNG)
Ultrasonografi	(USG)
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	(İİAB)
Rekürren Laringeal Sinir	(RLS)
Triiyodotironin	(T3)
Tiroksin	(T4)
Tiroid Stimulan Hormon	(TSH)
Tirotropin Releasing Hormon	(TRH)
Tiroglobulin	(TG)
Anti Tiroglobulin	(Anti-TG)
Anti Tiroid Peroksidaz	(Anti-TPO)
Papiller Tiroid Karsinom	(PTK)
Papiller Tiroid Mikrokarsinom	(PTMK)
Karsinoembriyjenik Antijen	(CEA)
Santral Lenf Nodu Metastazı	(SLNM)
Santral Lenf Nodu Diseksiyonu.	(SLND)
Lateral Boyun Diseksiyonu	(LBD)
Radyoaktif İyot	(RAI)
American Thyroid Association	(ATA)
İnterstisyel Fibrozis	(IF)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sık görülen ektojik tiroid lokalizasyonları ve Tiroid bezi kısımlarının embriyolojik kökenleri	7
Şekil 2. Tiroidin kanlanması	10
Şekil 3. RLS'nin inferior tiroid arterle ilişkisi	11
Şekil 4. Superior tiroid arter ve superior laringeal sinir ilişkisi	12
Şekil 5. Boyun lenf nodu kompartmanları	14
Şekil 6. Tiroidektomi tekniği	43
Şekil 7. Berry ligamentinde diseksiyon	44

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Bethesda kriterlerine göre tiroid nodüllerine yaklaşım.....	27
Tablo 2. Diferansiye tiroid kanserinde kalıcı ve nüks hastalık riski sınıflandırması	29
Tablo 3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Tiroid Kanserleri TNM Sınıflaması	30
Tablo 4. Diferansiye Tiroid Karsinomu için TNM Evre Gruplaması	31
Tablo 5. AGES ve AMES'e göre prognostik risk sınıflaması.....	32
Tablo 6. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	49
Tablo 7. Hastaların histopatolojik subtiplere göre sınıflandırılması ..	50
Tablo 8. PTMK'lı hastalarda interstisyel fibrozis oranları.....	50
Tablo 9. Operasyon tipleri	51
Tablo 10. PTMK'lı 75 hastanın patolojik özellikleri	52
Tablo 11. Hastaların tümör ve lenf nodu özelliklerinin mean, SD, median(min-max) özelliklerinin dağılımı	53
Tablo 12. Hastaların farklı demografik ve patolojik özelliklerine göre tümör alt tiplerinin dağılımı	54
Tablo 13. Hastaların farklı demografik ve patolojik özelliklerine göre tümör interstisyel fibrozis durumunun dağılımı.....	55

ÖZET

Giriş: Papiller tiroid mikrokarsinom(PTMK) , 1 cm ve altındaki papiller tiroid kanserler için kullanılan bir terimdir. Özellikle son yıllarda ultrason ve diğer görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşması ile insidansı oldukça artmıştır. Tiroid kanser insidansı son 30 yılda 100.000’de 4,9’dan 14,7’ye yükselmiştir(49). Bu artış en çok papiller tiroid kanserinde(PTK) ve özellikle de 1 cm ve altındaki papiller tiroid mikrokarsinomunda görülmüştür. PTMK genellikle selim seyirli bir hastalık olmasına rağmen, bazı hastalarda lokal nüks ve uzak metastazlar görülebilir(50). İnterstisyel fibrozis(IF), fibroblastlar ve kollajen liflerin yoğun bir şekilde görüldüğü bir reaksiyonel durumdur ve birçok malign tümörde görülür. IF’in diğer kanser tipleriyle olan ilişkisi birçok çalışmada irdelenmiş olsa da PTK ile olan ilişkisine dair literatürde çok az çalışma vardır. Liu ve ark. yaptığı çalışmada PTMK’da prognoza olan etkisi incelenmiştir ve IF bulunan hastalarda prognozun daha kötü olduğu görülmüştür(12). IF’ye benzer şekilde PTMK’nın alt tiplerinin de farklı prognozlar gösterdiğine dair literatürde bazı çalışmalar mevcuttur(51-54).Bu çalışma ile dünya genelinde son zamanlarda insidansında ciddi bir artış söz konusu olan ve tedavisiyle ilgili farklı görüşlerin mevcut olduğu papiller tiroid mikrokarsinomunda interstisyel fibrozisin ve alt tiplerin tümör davranışına etkisi incelenecektir. Tümör alt tipleri ve interstisyel fibrozisin hem lenf nodu metastazı, uzak metastaz , kapsül invazyonu, tümör çapı gibi prognostik özelliklerle hem de yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerle ilişkisi belirlenecektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında PTMK tanılı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde opere olmuş toplamda 75 hastada incelenmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve tümör çapı, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon gibi tümörün histopatolojik özelliklerinin verileri toplandı. Hastaların patoloji arşivinde bulunan materyalleri patoloğlar tarafından hazır parafin bloklardan elde edildikten sonra ışık mikroskobu altında incelenerek interstisyel fibrozis açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 62'si kadın(%82,7), 13 tanesi ise erkektir(%17,3). Çalışmada ortalama yaş $42,56 \pm 12,84$ 'tür. (ortanca 42,0, min:19,0- max:73,0'tür). 51 hastanın (%68) patolojik incelemesinde tümörde IF görülmüş olup 24(%32) hastada IF görülmemiştir. Hastalar arasında 45 kişide (%60) klasik tip PTMK, 27 hastada (%36) foliküler varyant ve 3 hastada (%4) diğer alt tipler görülmüştür. Yapılan istatistik analiz sonucuna göre klasik ve foliküler alt tipler arasındaki karşılaştırmada lenfovasküler invazyon oranı, foliküler tipte istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur.($p=0,019$). Diğer faktörlerin karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır.(Tablo 12). İnterstisyel fibrozisin diğer prognostik faktörlerle kıyaslaması yapıldığında, kapsül invazyonu($p<0,001$), bilateralite($p=0,023$), multifokalite($p=0,004$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,043$) bulunması durumunda fibrozis oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: İnterstisyel fibrozis(IF)'in diğerkanser türlerinin prognozuyla olan ilişkisi daha önce defalarca irdelenmesine rağmen papiller tiroid kanser ve mikrokanserin prognozuna etkisiyle ilgili literatürde çok az çalışma mevcuttur. IF'nin kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, bilateralite gibi iyi bilinen ve etkisi daha önce kanıtlanmış olan prognostik faktörlerle olan yakın ilişkisi çalışmamızda gösterilmiştir. Bu durum IF'nin kendisinin de ileride bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğinin göstergesidir. Fakat IF'nin PTMK'daki fizyopatolojisi ve tümörogeneze olan etkisini net olarak ortaya koyabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

THE RELATION BETWEEN INTERSTITIAL FIBROSIS AND SUBTYPES OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOM WITH PROGNOSTIC FACTORS

SUMMARY

Introduction: Papillary microcarcinoma (PMC), which is defined as papillary carcinoma of the thyroid that is less than 10 mm in diameter, is diagnosed with increasing frequency recently due to the extensive use of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Thyroid cancer incidence has tripled over the last 3 decades from 4.9 to 14.7 per 100,000 people in 2011(49). The increase has been mostly caused by papillary thyroid cancer (PTC), particularly thyroid cancers 1 cm or less in size. PMC is generally regarded as an indolent disease but does have a risk for local recurrence and distant metastasis.(50) Interstitial fibrosis (IF), which is composed of fibroblasts and a variable number of collagen fibers, has been observed in numerous malignant cancers. There are few studies about IF effect on PTC. One of them from China suggests that IF is a poor prognostic factor in PMC(12). Several histologic variants of PMC have been identified as having aggressive behavior in comparison to classic PMC. Compared with the conventional variant, solid variant, diffuse sclerosing variant, and tall cell variant are recommended as the aggressive types, and follicular variant and the Warthin-like variant are considered favorable

(51-54). The aim of this study to determine the relationship between IF and subtypes of PMC with prognostic factors.

Materials and Method: Over the period from January 2011 to December 2020 , 75(seventy-five) patients diagnosed with PMC were operated on Gazi University School of Medicine. Medical records and pathology reports of the patients were retrospectively reviewed for clinical information. Patient records have been evaluated retrospectively for demographic features, tumor size, subtype of the tumor, surgical margin status, biletarality, focality of the tumor, lymphovascular invasion, extracapsular spread and lymph node metastasis as parameters. Paraffin blocks of the specimens were reviewed for interstitial fibrosis by pathologists.

Results: Mean age of subjects included the study was 42,56 [Standard Deviation (SD) 12,84]] and the median age was 42,0 (Min: 19,0- Max: 73,0). The study includes 13 (%17,3) males and 62 (%83,7) females in total of 75 patients. There were 51 patients(%68) with IF and 24(%32) patients without IF. Among them 45 patients(%60) were classic PMC, 27 patients (%36) were follicular variant and 3(%4) were other variants. According to our study IF was significantly associated with bilaterality($p=0,023$) , multifocality($p=0,004$), capsule invasion($p<0,001$) and lymph node metastasis(0,043). Evaluation of tumor subgroups showed significant increased risk of lymphavascular invasion in follicular types.($p=0,019$)

Conclusion: Although the relationship of interstitial fibrosis (IF) with the prognosis of other cancer types has been discussed many times before, there are few studies in the literature regarding its effect on the prognosis of PTC and PMC. The close relationship of IF with well-known and previously proven prognostic factors such as capsule invasion, lymph node metastasis, and bilaterality indicates that IF itself can be used as a prognostic factor in the future. However, new studies are needed to clearly reveal the physiopathology of IF and its effect on tumorigenesis.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Papiller tiroid karsinom(PTK) en sık görülen tiroid malign neoplazmdır ve özellikle genç ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tiroid malignitelerine göre de daha iyi bir prognoza sahiptir. Tanı konulan tiroid karsinomları içinde %70-80'i PTK'dır. Çocuklarda ve eksternal radyasyona maruz kalan bireylerde baskın olan tiroid kanseridir. Çoğu hasta ötiroiddir. En sık görülen semptomu, boyunda yavaş büyüyen ağrısız kitledir. Disfaji, dispne ve disfoni genellikle lokal ileri invaziv hastalıkla ilişkilidir. Özellikle çocuklarda ve gençlerde lenf nodu metastazları sıktır ve başvuru yakınması bu olabilir.

PTK tedavi ve takibiyle ilgili tartışmalar, bu hastalığın son yıllarda hızlı bir şekilde artan insidansı ile beraber iyice alevlenmiştir. İnsidans artışındaki en önemli faktör tanı koymadaki gelişmelerdir. Ultrason ve PET taramaları insidental olarak tanı alan hasta sayısını artırmıştır.

Papiller tiroid mikrokarsinom(PTMK) 10 mm veya daha az çaptaki PTK'lar için kullanılan tanımlamadır. PTMK %99 gibi çok yüksek bir 10 yıllık sağ kalım oranına sahiptir (1). Fakat bazı hastalar, lenf nodu metastazları ve uzak metastazlar ile kliniğe başvurabilir. Son yayınlar PTMK'nin tüm diferansiye tiroid karsinomları içinde yaklaşık %30 gibi bir orana sahip olduğunu göstermektedir(2). Bu hastalığın tedavi modaliteleri de birçok tartışmayı içinde barındırmaktadır.

PTMK genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak tanı konulur. Sadece çok küçük bir grup PTMK klinik muayenede tespit edilebilir, tesadüfi olarak boyun lenfadenopatileriyle ortaya çıkabilir ya da rekürren sinir palsileriyle semptom

verebilirler. Bu tümörler benign tiroid cerrahi spesmenlerinin %2 ile 49,9 u arasında bulunur(3).

Papiller mikrokarsinomda birçok alt tip mevcuttur. Konvansiyonel klasik tipte kıyaslandığında solid varyant, tall cell varyant ve diffüz sklerozan varyant tipleri genellikle agresif seyir gösterirler(55,56). Foliküler varyant , enkapsüle tip ve Warthin like tip daha selim seyirlidir(4). Bu alt tiplerle ilgili daha önce yapılan birkaç çalışmada agresif tiplerde lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal uzanımın daha sık olduğu fakat toplam sağkalımın değişmediğine dair bazı veriler elde edilmiştir(55). Yine benzer şekilde uzak metastaz oranları da daha yüksektir. Bazı yazarlar Tall cell varyant , diffüz sklerozan varyant gibi bu agresif tiplerde daha geniş cerrahilerin yapılması gerektiği, profilaktik santral lenf nodu diseksiyonun faydalı olacağı ve radyoaktif iyot tedavisinin de değerlendirilmesi gerektiğini savunmuştur(57-61). Zhi ve ark.(4) yaptığı çalışmada ise foliküler tip ve enkapsüle tip tümörlerde lenf nodu metastazı, tümör çapı ve ekstratiroidal uzanımın klasik tipe göre daha seyrek görüldüğü bulunmuştur.

Güney Kore'de uygulanmaya başlanan tiroid kanseri ulusal tarama programının sonucu olarak PTMK insidansı 2002-2012 yılları arasında 100.000'de 0,2 den 111,3 e yükselmiştir(5). Aksine batılı ülkeler aşırı tanı-gereksiz müdahaleler nedeniyle bu taramaya karşı çıkmaktadır(6)._Ayrıca günümüz klinik kılavuzları 1 cm altındaki nodüllerde klinikte ya da ultrasonografide malignite bulguları yok ise ince iğne aspirasyon biyopsisini (IAB) önermemektedir.

PTMK'da eğer preoperatif olarak metastatik lenf nodu tespit edilirse profilaktik veya tedaviye yönelik santral lenf nodu direksiyonu(SLND) önerilir. Fakat rutin SLND konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Preoperatif

ultrasonografik değerlendirmede bir nodulün malign olduğunu düşündüren özellikleri hipoekojenitesi , uzunluğunun eninden fazla olması, hipervaskülarite, kalsifikasyonların bulunması ve spiküle uzantıların olması olarak sıralanabilir(7) .

Geniş lenf nodu diseksiyonu yapılan PTMK hastalarında yaklaşık %50-60 oranında lenf nodu tutulumu görülebilir. Bu yüksek orandaki lenf nodu tutulumlarına rağmen uzak metastaz oranları düşüktür.(%0-3) (3). Wada ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde agresif davranış gösterme riskini artıran faktörler; insidental değil klinik olarak tanı alması, multifokalite ve tanı anında lenf nodu metastazı bulunmasıdır (8) .Yaşın etkisi bu çalışmada belirsiz olarak bulunmuştur.

Tedavide her 2 lobda multifokal tümörü bulunan PTMK hastaları için genel olarak total tiroidektomi uygulanmaktadır. Risk faktörü bulunmayan unifokal tümörlerde lobektomi de uygulanabilmektedir. Hu et al meta-analizinde postoperatif radyoaktif iyot tedavisinin 10 yıllık tümör rekürrensi ve kansere bağlı mortaliteyi düşürmediği gösterilmiştir. Ameliyatsız yakın takip seçeneği de unifokal ,küçük boyutlarda, asemptomatik lenf nodu tutulumu göstermeyen intratiroidal tümörlerde uygulanabilir.

İnterstisyel fibrozis(IF) fibroblastlar ve çeşitli miktarlarda kollajen liflerin bir araya gelerek oluşturduğu yapıdır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda fibrozisin tümör davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bazı kanserlerde rekürrens oranı ve mortaliteyle bağlantısı görülmüştür.(9-11) Fakat papiller tiroid karsinomda bu ilişki üzerine çok az çalışma mevcuttur.

Çin'den Liu ve ark.(12) yaptığı bir çalışma ile PTMK'da tümörün biyolojik davranışına IF'nin etkisini incelenmiştir. Kadınlarda anlamlı olarak IF

daha fazla görülmüştür. IF görülen hastalarda tümör çapı daha yüksek bulunmuş ve lenf nodu metastazı da daha sık görülmüştür. Bu çalışmada IF kötü prognostik faktörlerden biri olarak belirlenmiştir.

IF diğer birçok kanser türünde olduğu gibi tiroid papiller kanserlerinde de kötü prognostik faktörlerden biri olma yolunda ciddi potansiyele sahiptir. Henüz kılavuzlarda kendine yer edinmemiş olabilir ama gelecekte tiroid papiller kanserlerinde hekimler tarafından prognoz belirlemede kullanılacak etkenlerden biridir.

Bu çalışma ile dünya genelinde son zamanlarda insidansında ciddi bir artış söz konusu olan ve tedavisiyle ilgili farklı görüşlerin mevcut olduğu papiller tiroid mikrokarsinomunda interstisyel fibrozisin ve alt tiplerin tümör davranışına etkisi incelenecektir. Tümör alt tipleri ve interstisyel fibrozisin hem lenf nodu metastazı, uzak metastaz , kapsül invazyonu, tümör çapı gibi prognostik özelliklerle hem de yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerle ilişkisi belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Tiroid terimi Yunanca kökenli bir sözcüktür (thyroeides: kalkan). Tiroidde büyüme anlamına gelen Guatr ise Latince kökenlidir(gutter : boğaz). Abu al- Qasim isimli cerrahın yeryüzündeki ilk guatr eksizyonunu MS 952 yılında gerçekleştirdiğine inanılır. Bu deneyiminden Al- Tasrif isimli yazmalarında bahseder. 1170 yılında Roger Frugardi tarafından başarısız tiroidektomi girişimleri olmuştur. Hieronymus Fabricus ab Aquapendente 1619'da guatrların tiroid bezinden geliştiğini öne sürdü. 16. Ve 17. yüzyıllarda tiroidin anatomik tanımlamaları mevcuttu fakat fizyolojisine yönelik bilgiler yoktu. 19. Yüzyılda ise tiroidin patolojik olarak büyümesi guatr tarif edildi ve tedavisine yönelik yanmış su yosunu kullanıldı.

19. Yüzyılın sonlarına kadar tiroid cerrahisi hep en zorlu alanlardan biri olarak görülmüştür. Avrupa ve Amerika'daki tüm cerrahlar tarafından korkuyla yaklaşılması ve hastaların hayatını riske atmadan bu cerrahinin yapılamayacağı düşünülmüştür. Bazı bölgelerde bu cerrahinin yasaklandığı bile görülmüştür.

20. Yüzyıl ve sonrasında Billroth, Kocher, Halsted , Mayo, Crill ,Lahey ve Dunhill gibi ünlü cerrahlar tarafından tiroid cerrahisinin temel prensipleri oluşturulmuş, tiroidektomilerde mortalite oranları ciddi oranda düşmüştür(13). 19.yüzyılın ikinci yarısında gelişmeye başlayan genel anestezi, antisepsi ve hemostazdaki gelişmeler de tiroid cerrahisine ciddi katkılar sağlamıştır. Theodor Billroth (1829-1894) larinjektomi, özofajektomi, gastrektomi gibi tiroidektominin

de temellerinin oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Başlarda mortalite oranları çok yüksek olsa da uzun uğraşlar sonucu mortalitesini %10 altına düşürmeyi başarmıştır. Ondan bu konuda bayrağı devralan asistanı Emil Theodor Kocher (1841-1917) ise tiroid cerrahisinin babası olarak bilinir. Dikkatli asepsi ve obsesif hemostaz teknikleriyle mortalitesini 1898'de %0,2'lere kadar düşürmüştür. O yıl kendi adını verdiği transvers boyun insizyonunu da yayınlamıştır. Tüm hayatı boyunca yaptığı yaklaşık 5000 tiroid cerrahisinde % 0,5'lik mortalite tanımlamıştır. Kendisi 'tiroid bezi fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi' üzerine çalışmasıyla 1909 Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır.

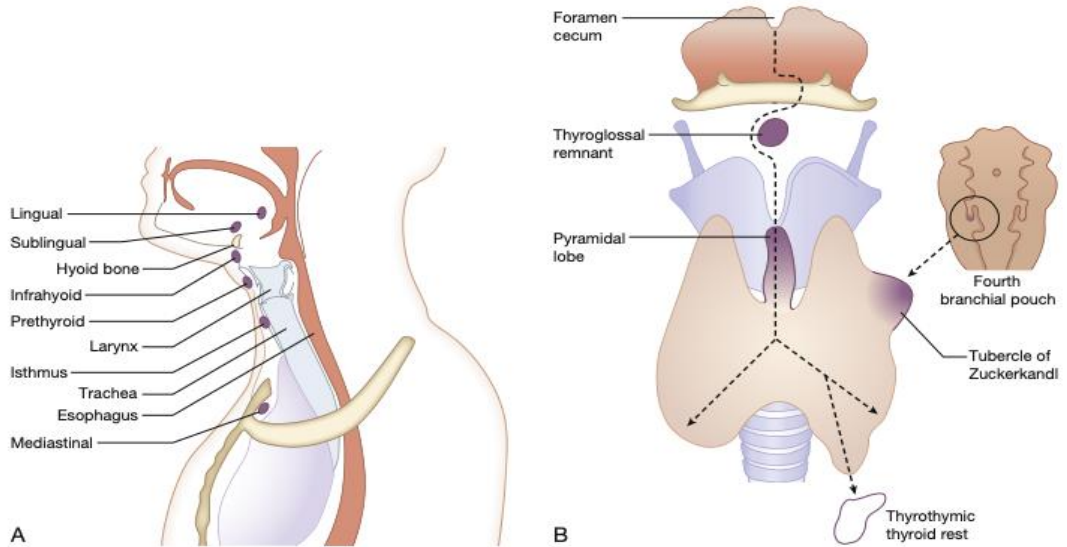
Total tiroidektomi sonrası (özellikle çocuklarda) kretinizm ve miksödem görülmüştür. Miksödemin ilk tedavisini 19.yüzyıl sonlarına doğru George Murray koyun tiroidinden elde edilen ekstrakt ile sağlamıştır.

İnce iğne aspirasyon sitolojisi 1952 yılında Soderstrom tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde tiroiddeki lezyonları tanımlamak amacıyla bu teknik yaygın olarak kullanılmaktadır.

21.yüzyılda ilerleyen teknoloji ile tiroidin genetik zemini üzerine çalışmalar derinleşmiş ve tedavi yöntemleri yön vermeye başlamıştır. Tüm bu gelişmeler sayesinde günümüzde tiroid hastalıklarının teşhisi ve tedavisi, hızlı ve uygun maliyetli olarak, düşük morbiditeyle yapılabilmektedir.

EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi gestasyonun 3.haftasında farinks tabanında primitif ön barsağın cepleşmesi ile gelişmeye başlar. Kaynaklandığı nokta foramen çekumdur. Endoderm kaynaklı bu hücresel yapı embriyoloji gelişimin 4.haftasında boyuna doğru iner. Bu yapı çift loblu tiroid organına dönüşür. Aşağı iniş sırasında tomurcuk tiroglossal kanal ile foramen çekuma bağlı kalır . Bu iniş yolunun distal ucu bazı kişilerde piramidal lob olarak kalır. Dördüncü brankiyal cepten gelişen lateral tomurcuklar 5.haftada medial tomurcuk ile birleşirler. Bu lateral tomurcuklar nöroektodermal kökenli olup bezin superior ve posterior kısımlarına göç ederek kalsitonin üreten C hücrelerini oluştururlar. Yetişkin bir insanda tiroidin endoderm kökenli olmayan tek kısmı bu C hücreleridir. Tiroid folikülleri 8.haftaya doğru belirmeye başlar ve kolloid oluşumu gebeliğin 11.haftasında başlar.



Şekil 1. (A)Sık görülen ektopik tiroid lokalizasyonları. (B)Tiroid bezi kısımlarının embriyolojik kökenleri. Sabiston Textbook of Surgery 21st Edition

Tiroidin iniş yolu boyunca geriye kalan dokudan ‘fistüller’ ve ‘kanal kistleri’ gibi çeşitli anomaliler gelişebilir. Medial tiroid tam anlamıyla inmediğinde ‘lingual tiroid’ oluşur. Bu hastalar genellikle hipotiroidiktir. Cerrahi tedavi nadiren gerekir.

Tiroid dokusunun santral boyun kompartmanında, özofagus, trakea, ön mediasten gibi sıradışı lokasyonlarda bulunmasına ‘ektopik tiroid’ denir. Geçmişte lateral boyun kompartmanında bulunan tiroid dokusuna ‘lateral aberan tiroid’ denmekte idi. Daha önce Crile’in belirttiği bu durumun günümüzde yanlış olduğu gösterilmiştir. Juguler venin lateralindeki bu tiroid dokusunun papiller tiroid kanserinin(PTK) metastatik odakları olduğu günümüzde kabul edilmiştir.

2.3. ANATOMİ

Bir yetişkindeki ağırlığı yaklaşık olarak 10-20 g olan tiroid organı kahverengi ve sert kıvamlı bir organdır. Tiroid lobları tiroid kartilajın hemen inferiorunda, trakeanın lateralinde, sternokleidomastoid, sternotiroid ve sternohiyoid kasların posteromedialinde bulunur. Krikoid kartilajın hemen altında yer alan isthmus kısmı her iki lobu birbirine ve orta hatta bağlar. İnsanların yaklaşık %30’unda piramidal lob bulunur. Bu lob tiroglossal kanalın distal kısmından köken alır. Tiroid bezi derin servikal fasyanın anterior ve posterior olarak bölünmesiyle oluşan gevşek bir bağ dokusuyla sarılır. Tiroidin gerçek kapsülü ince yoğun fibröz bir tabaka olup bezin içine doğru septalar göndererek psödolobüller oluşturur(14).

Tiroid etrafındaki fasya, tiroidin gerçek kapsülü ile tiroidin posteriorunda birleşerek suspensor ligamanı (Berry Ligamanı) oluşturur.

2.3.1. Kan Damarları

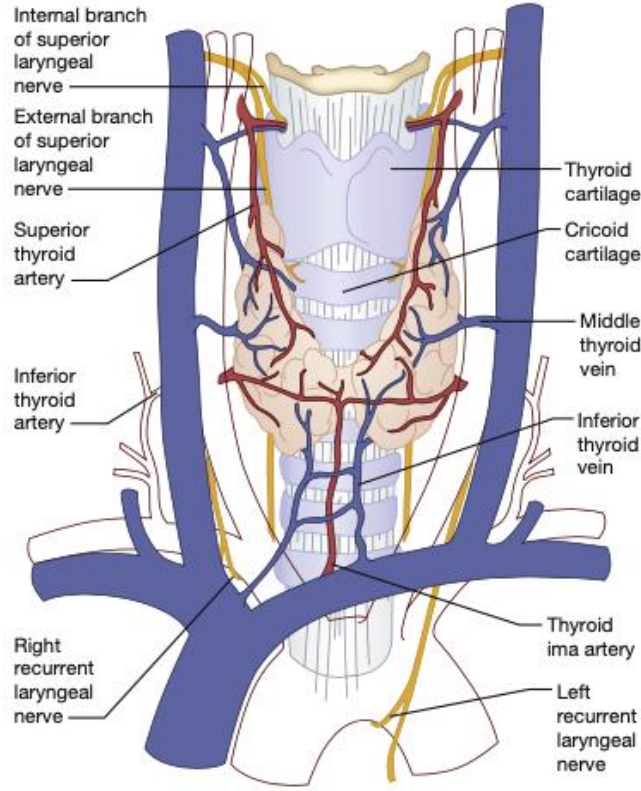
Tiroid bezinin kanlanması 4 ana arterden sağlanır. Bunlardan ikisi tiroidin üst kısmında ikisi alt kısmındadır. Superior tiroid arterler, aynı taraf eksternal karotis arterden ayrılan ilk dallardır. Bu arter tiroid lobun apeksinde ön ve arka dallara ayrılır ve superior laringiyal arteri de verir. Superior tiroid arterler tiroide girmeden önce superior laringeal sinirin eksternal dalına yaklaşır. Cerrahi sırasında bu arteri bağlarken bu sinire dikkat etmek önem taşır.

Inferior tiroid arter ise subklavyan arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır. Bu arterler boyunda karotis kılıfının arkasında yukarı doğru seyrederek Ardından orta hatta yönelerek tiroide posteriordan Berry Ligamanı'ndan girer. Inferior tiroid arterin de önemli komşulukları bulunmaktadır. Bu komşuluklarla ilgili cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar mevcuttur.

Rekürren laringeal sinir(RLN) larinkse girmeden hemen önce inferior tiroid arterle yakın komşuluktadırlar ve birbirlerini çaprazlarlar. Bu nedenle arterin dikkatlice disseke edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu arter üst ve alt paratiroid bezleri de besler. Bu nedenle arterin tiroide çok yakın bağlanması esastır. Hastaların %5'inden azında arterin tiroidea ima bulunur. Bu arter innominant arter ya da direk aortadan dallanır. Tiroidin venöz sistemi 3 ayrı kısımdan oluşur. Superior tiroid ven, superior arterlere komşudur ve internal juguler vene drene olur. Orta tiroid

venler de internal juguler vene drene olur. İnfierior tiroid venler çoğunla 2-3 adettir.

Direk bezin alt kutbundan brakiyosefalik venlere drene olurlar.



Şekil 2. Tiroidin kanlanması

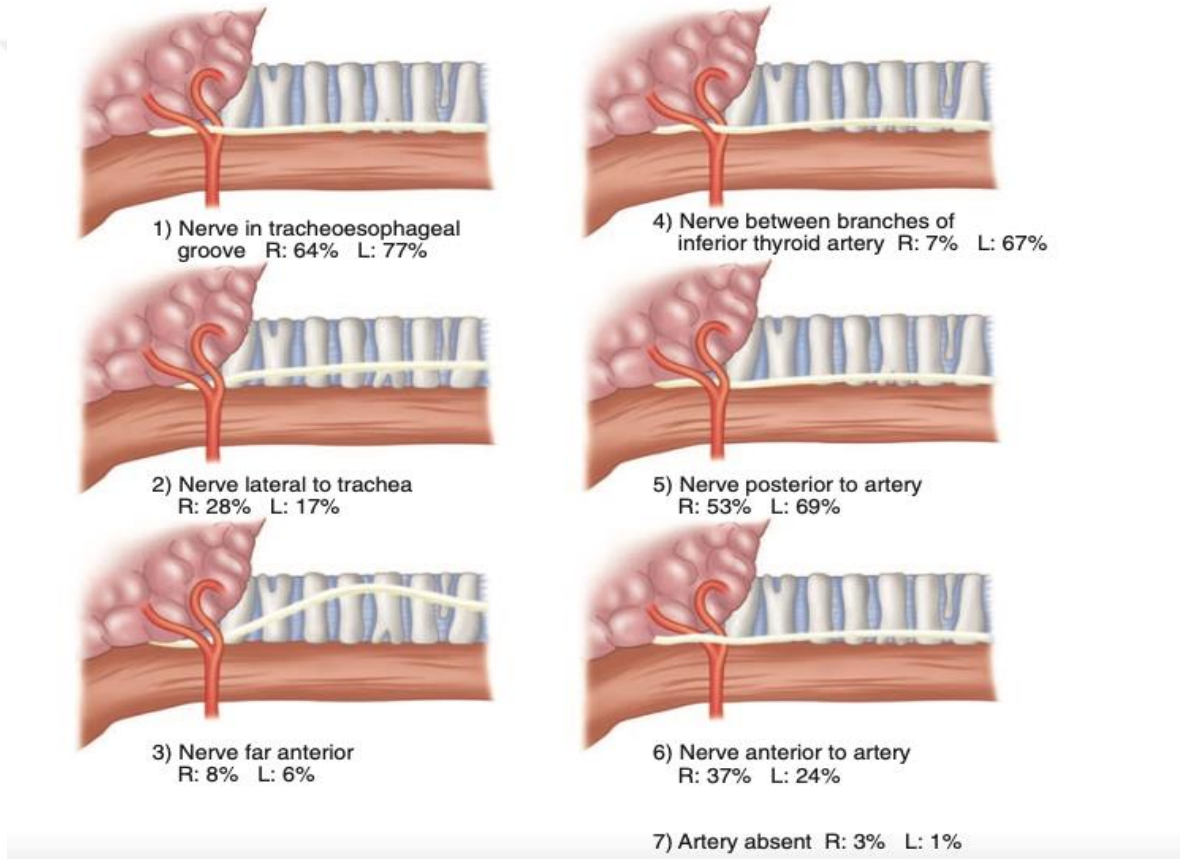
Sabiston Textbook of Surgery 21st Edition

2.3.2 Sinirleri

Tiroid ve larinks innervasyonu vagus siniri tarafından sağlanır. 10.kafa çifti olan bu sinir kafatasından çıktıktan sonra karotis kılıfına girer. Tiroid cerrahisinde çok önemli bir yere sahip olan superior laringeal sinir ve inferior (rekürren) laringeal

sinir(RLS) , vagus sinirinden dallanır. Bu iki sinirin tanımlanması ve korunması, yaralanma riskini azaltmak için önemlidir.

Sol RLS , vagus sinirinin arcus aortayla çaprazlaştığı yerden çıkar ve larinkse doğru trakeaözofageal sulkus boyunca ilerler. Sağ RLS vagusun sağ subklavyen arterle çaprazlaştığı yerden çıkar. Sinir genelde subklavyen arterin posteriorundan geçer ve seyri sol RLS'ye göre daha obliktir.



Şekil 3. RLS'nin inferior tiroid arterle ilişkisi

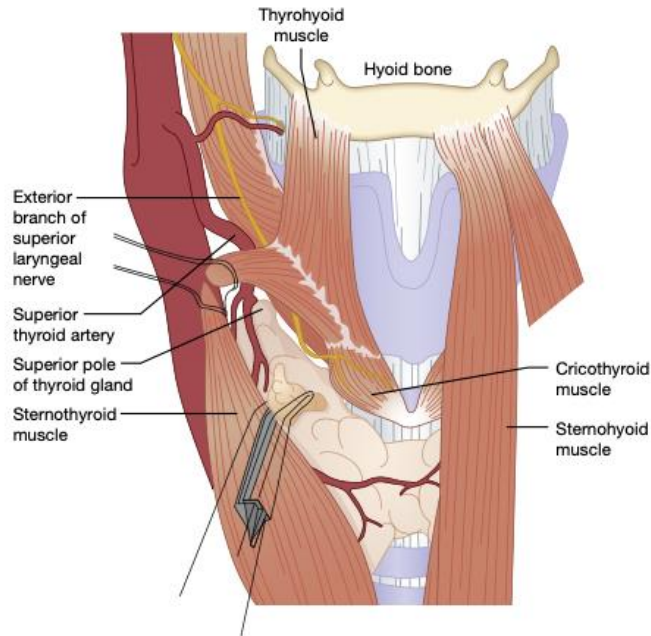
Schwartz Principles of Surgery 11th edition

Sağ RLS %0.5-1,5 oranında nonreküren olabilir. Bu durumda sağ RLS direkt vagustan çıkar ve superior tiroid arterin ve inferior tiroid arterin seyrini izleyerek

mediale doğru ilerleyerek larinkse girer. Nonreküren sağ RLS'ye vasküler anomaliler eşlik edebilir. Sol nonreküren RLS sağa kıyasla çok nadir görülür.

Sinirler cerrahi sırasında inferior tiroid arterin hemen anterior ya da posteriorunda bulunabilir. Sol RLS daha az farklılık gösterdiği için cerrahi sırasında sağa kıyasla daha kolay bulunabilir. Sinir larinkse girmeden hemen önce superior paratiroid bezi, inferior tiroid arter ve Berry ligamanına hemen komşu seyrederek.

RLS'ler krikotiroid kas dışında larinksin tüm kaslarını innerve ederler. RLS hasarı aynı taraftaki vokal kordun paralizine yol açar, paramedian pozisyonda veya abduksiyonda kalır. Paramedian pozisyonda diğer kord hasarlı olana yaklaşabiliyorsa normal bir ses üretilebilir. Abduksiyonda kalmış kord seste ciddi bozulma ve hastanın yeterli öksürememesine yol açabilir.



Şekil 4. Superior tiroid arter ve superior laringeal sinir ilişkisi

(Atlas of Endocrine Surgical Techniques. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010:105.)

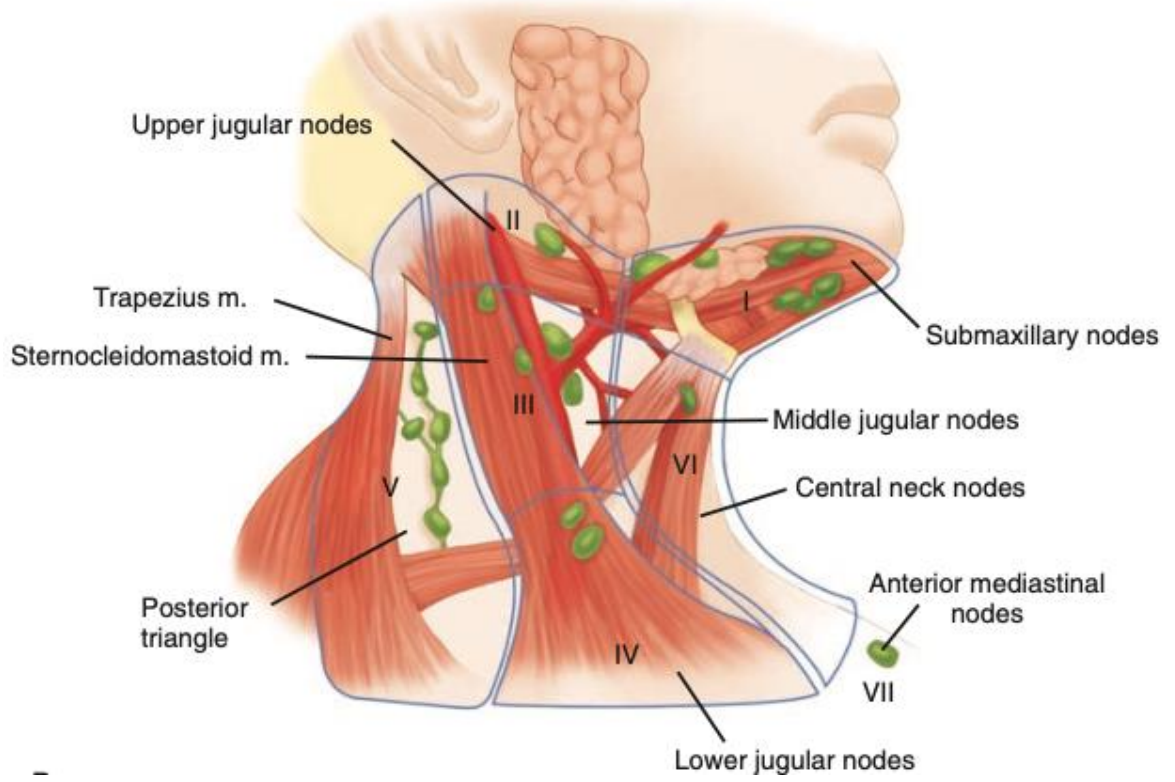
Bilateral hasar görmüş RLS'ler hava yolu obstruksiyonuna yol açabilir ve acil trakeostomi endikasyonu oluşur. Bazen bilateral hasar kordların bilateral abduksiyonda kalmasına yol açabilir. Bu durum da yetersiz öksürük ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına neden olur(15).

Superior laryngeal sinir , vagus sinirinden kafa tabanından çıkar ve karotis kılıf boyunca tiroidin üst kutbuna doğru iner. Hiyoid kemik hizasında iki dala ayrılır. İnternal dalı supraglottik larinksin duyusunu alır. Bu sinir nadiren hasar görür. Eksternal dalı ise krikotiroid kası innerve eder. Eğer üst kutbun damarları çok yukardan bağlanırsa bu eksternal dalda injury olabilir. Bu sinirin zedelenmesi aynı taraf vokal kordun gerilmesini yetersiz kılar ve yüksek notaların vuruşu zorlaştır. Yüksek perdede tiz seslerin çıkması zorlaştır.

2.3.3. Lenfatik Sistem

Tiroid bezi zengin bir lenfatik ağ ile çevrelenmiştir. Lenfatik kanalları hemen kapsülün altında bulunur. Bu kanallar her iki tiroid lobuna isthmus ile bağlıdır. Bu drenajla tiroid ve çevresindeki lenf akımı bölgesel lenf nodlarına bağlanır. Boyunda santral ve lateral lenf nodlarını karotis kılıfı birbirinden ayırır. Santral kompartman her iki karotis kılıfı arasındaki alan olup , üstte hiyoid kemik ve altta juguler çentik ile sınırlanır(16). Tiroid kanserlerinin çoğu direk bu alandaki

lenf nodlarına metastaz yapar. Level VI olarak da bilinen santral lenf nodlarına metastaz yapmadan diğer kompartmanlara skip metastazlar nadiren görülebilir.



Şekil 5. Boyun lenf nodu kompartmanları

Schwartz Principles of Surgery 11th edition

2.3.4. Paratiroid Bezler

Çoğu insanda en az 4 paratiroid bezi bulunur. Her bir bez yaklaşık 40 mg ağırlığındadır. Bu bezlerin tipik kirli sarı kahverengi yapısı ve yüzeyindeki ince kapillerler çevre dokudan ayırt edilmesini sağlar. Superior paratiroid bezleri RLN'nin posteriorunda, inferior paratiroid bezleri ise RLN'nin anteriorunda bulunur. Paratiroid bezlerin hepsi genellikle inferior tiroid arterden beslenir. Cerrahi

sırasında inferior tiroid arterin proksimalden bağlanması durumunda tüm paratiroid bezlerin iskemiye gitmesi sık görülen bir durumdur ve dikkat edilmesi gerekir. Superior paratiroid bezlerin % 15-20'si superior tiroid arterden beslenebilir.

2.4. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonları; metabolizma, büyüme ve diğer birçok vücut fonksiyonun kontrolünden sorumludur. Tiroid bezi ,ön hipofiz bezi ve hipotalamus bezleri kendi kendini düzenleyen hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı denilen bir sistem oluşturur. Tiroid bezi tarafından üretilen ana hormonlar tiroksin(T4) ve triiyodotironin(T3)'tür. Hipotalamustan salınan tirotropin salıcı hormon(TRH), hipofizden salınan tiroid stimulan hormon(TSH) ve tiroid T4 hormonu geri besleme mekanizmaları ile senkronize bir düzen oluşturur.

Tiroid bezinden salınan üçüncü hormon olan kalsitonin ise tiroid lobunun superolateral bölgesinde yerleşimli parafoliküler hücrelerden veya C hücrelerinden salınan bir hormondur. Osteoklast hücrelerine bağlanarak kalsiyum emilimini durdurur ve serum kalsiyum seviyelerini düşürür. Artmış serum kalsiyum seviyesi kalsitonin salınımını da artırır. Bazal ve stimüle kalsitonin seviyeleri medüller tiroid karsinomunda kullanılır.

İyot tiroid hormon sentezinde kullanılır. Günlük ihtiyacı 0,1 mg'dır. Süt ,yumurta, balık ve tuz gibi gıda ürünlerinde bulunur. İyot, iyodid şeklinde gastrointestinal sistemden emilir. Burdan ekstrasellüler matrikse yayılır ve tüm vücut iyodidinin %90'dan fazlası tiroidde depolanır.

Tiroid hormon sentezi birkaç basamaklıdır. Organik iyodid okside olarak ; tekli monoiyodotiroizn (MIT) ya da çiftli diiyodotiroizn (DIT) yapıda tiroglobulin (Tg) üzerindeki tirozin köklerine bağlanır. MIT ve DIT inaktif öncüllerdir. Bu iki yapı birleşerek aktif tiroid hormonları olan T4 ve T3'e dönüşür. T3 ve T4 Tg'ye bağlıdır ve kolloidin içinde bu şekilde depolanır. Normal şartlarda daha çok T4 üretilir fakat periferik dokularda deiyodinize olarak T3'e dönüşür. Bazı T4'ler iç kısımdan deiyodinize olarak inaktif rT3'e dönüşür. T3 plazma düzeyi T4'ten çok daha az olmasına rağmen daha aktiftir.

2.5. TİROİD BEZİNİN BENİGN HASTALIKLARI

2.5.1. Hipertiroidizm

Tiroidin sekresyonun artması ve dolaşımdaki tiroid hormonlarının yükselmesi ile oluşan klinik tablodur. Hipertiroidizm genel olarak hipermetabolizma ile giden bir tablodur ve bu tablonun en sık sebeplerinden biri olan Graves hastalığında yüksek tiroid hormonlarıyla ilgisi olmayan farklı semptomlar da görülebilir. Graves oftalmopatisi ve infiltratif dermopati bunlara örnektir. Hipertiroidizmin diğer sebepleri arasında toksik nodüler guatr, toksik adenom ve TSH salınımının artmasıyla seyreden primer santral sinir sistemi hastalıkları , ekzojen tiroid hormonu alımı, molar gebelik, tiroid maligniteleri bulunur. Hipertiroidizmin klasik semptomları arasında ısı intoleransı, titreme, çarpıntı, anksiyete, normal veya artmış iştaha rağmen kilo kaybı, bağırsak hareketlerinin sıklığında artış ve nefes darlığı yer alır.

2.5.1.1. Diffüz Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Graves hastalığı hipertiroidizmin en sık sebebidir. İrlandalı hekim Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. En sık insidans 20-40 yaş arasındadır. Kadınlarda daha sık görülür. (5:1) Hipertiroidizmin nedeni TSH-R'yi uyaran otoantikorlardır. Graves hastalığı tirotoksikoz ile karakterizedir. Fizik muayenede diffüz guatr farkedilebilir. Oftalmopati, dermopati(pretibial miksödem), çomak parmak, saçların dökülmesi, jinekomasti diğer bulgulardır. Yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler sorunlar görülebilir.

Hastaların yaklaşık %50'sinde oftalmopati görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Orbital fibroblastlar ve kasların ortak bir TSH reseptörü taşıdıkları düşünülmektedir. Gözde lid lag,(von Graefes's bulgusu), üst göz kapağında spazm (Darymple's bulgusu) ve canlı bakış görülür. Hastalardaki egzoftalmusun nedenin orbita arkasındaki yağlı fibröz dokunun uyarılmasına bağlı olarak gözün dışa doğru itilmesi olduğu düşünülmektedir. Yaşlı erkeklerde ileri oftalmopati daha sık görülür(17).

Graves hastalığı tedavisinde farklı seçenekler mevcuttur. Metimazol, karbimazol ve propiltiyourasil(PTU) gibi antiroid ilaçlar hastayı cerrahiye hazırlama aşamasında kullanılır. Bu ilaçlar tiroid peroksidaz ve tiroid hormon sentezini inhibe ederler.PTU ayrıca T4'ün T3'e periferik dönüşümünü inhibe eder. Tiroid fırtınasının tedavisinde kullanılır. Ayrıca gebe ve emziren kadınlarda tercih edilir. Tirotoksikoza ketakolamin yanıtı B blokerler kullanılarak inhibe edilebilir. Radyoaktif iyot tedavisi de Graves hastalığında kullanılır. İlaç oral olarak iyot 131 şeklinde verilir. Cerrahinin ve medikal tedavinin kontraendike olduğu yaşlı

hastalarda güvenle kullanılabilir. Yan etkisi azdır. Hastaların çoğu 2 ay içinde ötiroid olur. 6 ay içinde hastaların %50'si ötiroiddir(18). Oftalmopatiyi artırdığı görüldüğü için oftalmopati hastalarda kontraendikedir. Gebe ve emziren kadınlarda da kontraendikedir.

Cerrahi tiroidektomi Graves hastalığının tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülebilir. Büyük guatra sahip hastalarda, gebe kalmak isteyen kadınlarda, medikal tedavi ve radyoaktif iyot tedavisinin risklerini istemeyen hastalar cerrahiye yönlendirilebilir. Komplikasyonları minimuma indirmek için cerrahi öncesi hastaların serum tiroid hormonları normal seviyeye düşürülmelidir. Oftalmopati hastalarda cerrahi sonrası göz bulgularında stabilleşme veya iyileşme görülebilse de medikal tedavi ve cerrahinin göz bulgularına etkinliğinde belirgin fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur(19,20,21).

2.5.1.2. Toksik Nodüler ve Toksik Multinodüler Guatr

Toksik nodüler guatr tek bir tiroid nodülünün fonksiyon artışı göstermesiyle oluşan hipertiroidizm durumudur. 'Plummer Sendromu' olarak da bilinir. Graves hastalığından sonra hipertiroidizmin en sık ikinci sebebidir. TSH'dan bağımsız tiroid hormonları artmıştır. Hastalar genellikle daha yaşlıdır. Başlangıç semptomları hafiftir. Fizik muayenede tek taraflı palpabl nodül palpe edilebilir. Sintigrafik taramada tek taraflı sıcak nodül ve kalan tiroidin baskılandığı görülür. Cerrahi lobektomi+isthmektomi tercih edilir. Toksik multinodüler guatr(TMNG)'da nodül sayısı birden fazladır. Sıklıkla toksik olmayan MNG öyküsü olan yaşlı hastalarda gelişir. Medikal tedavi genellikle başarısızdır.RAI tedavisi yüksek riskli hastalarda uygulanabilir. TMNG'da genellikle total ya da totale yakın tiroidektomi önerilir.

2.5.2 Nonfonksiyone Guatr

2.5.2.1.Multinodüler Guatr

Multinodüler guatr(MNG) genellikle iyot eksikliğine bağlı gelişir. Genellikle semptomatik seyrederek Tiroid bezi diffüz heterojen şekilde büyür. Başlangıçta hasta ötiroid olsa da zamanla hipertiroidizm kliniği oluşabilir. Hastalarda öncelikle tiroid hormonları değerlendirilir. Ultrasonografi ve sintigrafik incelemelerle de kesin tanı konmuş olur.Sintigrafide düşük tutulumlu soğuk nodüller malignite şüphesi uyandırır. MNG'de malignite insidansı %5 olarak bildirilmiştir. Hızlı büyüyen nodüller varsa, boyunda ağrı veya hassasiyet mevcutsa ya da ultrasonografide malignite lehine bulgular görüldüyse hızlıca ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır.

2.5.2.2. Substernal Guatr

Multinodüler guatr(MNG) 'ın bir sonucu olarak oluşur. İ inferior tiroid arterden beslenen MNG'lerin uzanımlarıdır. Anterior mediastene doğru uzanırlar. Çok nadiren(%1) primer substernal guatr olarak görülürler.

2.5.3.Hipotiroidizm

Hipotiroidizm dolaşımdaki tiroid hormon yetersizliğine bağlı oluşan durumdur. Genellikle tiroidin yetersiz hormon üretimine bağlı oluşsa da çok nadiren tiroid hormonların periferik etkinliğinde azalma ile de görülebilir.

Hipotiroidizm en sık tiroidin hormon sentezindeki yetersizliğe bağlı oluşabilir ki buna primer hipotiroidizm denir. Daha az sıklıkla ise hipotalamo-hipofizer arktaki bozukluktan dolayı oluşur. Hipotiroidizm klinik belirtileri hipertiroidizmine göre daha az belirgindir. Fakat klinik ve semptomları etkileyen ana faktörler tiroid hormon düzeyleri ve eksikliğin gelişme hızıdır. Akut gelişen hipotiroidizm tablolarında klinik daha gürültülü olur. Yenidoğanlarda nörolojik bozulma ve mental retardasyonla karakterize kretenizmle sonuçlanır.

Gelişmemiş ülkelerde hipotiroidizm en sık sebebi iyot alım eksikliğidir, gelişmiş ülkelerde ise Hashimoto tiroiditi, RAI tedavisi veya cerrahidir.

Hipotiroidizm temel olarak metabolizmanın yavaşlamasına neden olur. Bu durum kliniğe yorgunluk, yavaş hareket, yavaş konuşma, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde yavaşlama gibi belirtilerle yansır. Ayrıca birçok dokunun interstisyel boşluklarında glikozaminoglikanlar birikir(22). Bu durum ciltte ve saçta kabalaşma, ses kısıklığı ve dilde büyüme ile sonuçlanır.

2.5.4.Tiroiditler

2.5.4.1.Hashimato Tiroiditi(Kronik Lenfositik Tiroidit)

Yetişkinlerde hipotiroidizmin en sık sebebidir ve tiroidin en sık inflamatuvar bozukluğudur. Mekanizmasını tiroisitlerin otoitimin aracılı yıkımı oluşturur. Hastalık kadınlarda daha sık görülür(4-10:1). T lenfosit aracılı hücre yıkımı ile tiroid hücre fonksiyonu bozular. T3 ve T4 üretimi azalır. Hastalar genellikle boyunda ağrısız kitle ile başvurur. Tiroid bezi minimal büyümüştür ve serttir. Hastaların %20'si hipotiroidizm, %5'i hipertiroidizm ile başvurur. Klinik şüphe durumunda yüksek TSH düzeyi ve tiroid otoantikör düzeyinin pozitif olması tanıyı doğrular. (Anti-TPO %95 pozitif, anti TG %60 pozitif) Bu hastalarda lenfoma gelişme riski normal popülasyona göre 60-80 kat artmıştır.

Tedavide genellikle tiroid hormon replasmanı yapılır. Malignite şüphesi ve bası semptomları mevcutsa cerrahi önerilir.

2.5.4.2. Akut Süpüratif Tiroidit

Akut süpüratif tiroidit nadir görülen ama bazı durumlarda hayatı tehdit eden sistemik sepsise kadar ilerleyebilen bir durumdur. Tiroidin yoğun kan akımı ve lenfatik akımı, dokudaki yüksek iyot oranı ve kapsülü nedeniyle enfekte olması zordur. Enfeksiyon ; hematojen veya lenfatik yolla, penetran travma ya da piriform sinüs fistülü varlığında direk yayılım ile oluşabilir. İmmunsupresyon da predispozan faktörlerden biridir.

Hastalar ani başlayan boğaz ağrısı, boyun ön duvarında yutma ile hareket eden sert, hassas ,sıcak ve komşu cildi eritemli kitle ile başvururlar. Tanı; kan testlerinde lökositoz, yüksek sedim ve CRP düzeylerinin olması ve İİAB sonrası kültür ve gram boyamayla konur. BT ve usg gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir.

Tedavide abse oluşumu başlamadan acil iv antibiyoterapi gereklidir. Fluktan ve radyolojik olarak abse görünümü olan hastalarda cerrahi drenaj gereklidir(23). Nekroza ilerleyen tiroidit ya da antibiyoterapiye yanıtızsızlık olursa lobektomi yapılabilir.(24).

2.5.4.3. Subakut Tiroidit

Kadınlarda daha sık görülür. Ağrılı ve ağrısız formları mevcuttur. Viral ya da otoimmün kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ağrılı tiroidit 30-40 yaş kadınlarda sık görülür postviral inflamatuvar yanıtı bağı olduğu düşünülür. SARS-CoV2 ilişkili de tariflendiği vaka serileri mevcuttur(25). Hastalarda boyunda diffüz şişlik görülür ve ağrı aniden artar. Ağrısız tiroidit de kadınlarda daha sıktır. Daha çok otoimmün olarak düşünülür. Tiroit bezi hafif serttir fakat hassas değildir. Hastalara semptomatik tedavi verilebilir.

2.5.4.4. Riedel Struma

Riedel tiroiditi nadir görülen tüm bezi tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Otoimmün bir duruma eşlik edebilir. İnvaziv fibröz tiroidit olarak da bilinir.Tiroid dokusu tamamen ya da kısmen fibröz doku ile kaplanır. Trakea, özofagus ve laringeal sinire doğru uzanabilir. Hastalarda havayolu obstruksiyonu

ve disfaji gibi ciddi semptomlar görülebilir. Hastalık başlıca 30-60 yaş arası kadınlarda görülür. Bez fibrotik dokuya dönüştükçe hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm zamanla gelişebilir. Dens ve fibrotik doku sebebiyle İİAB genelde imkansız olur. Cerrahi biyopsi tanı koydurur. Steroid ve tamoksifene yanıt veren vakalar bildirilmiştir. Cerrahi semptomatik hastalarda gereklidir. Genellikle tiroidin bası yapan kısmı çıkarılır, geniş rezeksiyondan anatomik zorluklar nedeniyle kaçınılır. Ana amaç trakeayı dekomprese edip doku tanısını koymaktır.

2.6. TİROİD NODÜLÜNE YAKLAŞIM VE TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1.İnsidans

Tiroid nodülleri hasta tarafından, klinisyenin fizik muayenesi sırasında ya da radyolojik görüntüleme sırasında tesadüfen farkedilebilir. Tiroid nodüllerinin çoğu fizik muayene ile tespit edilemez. Sık görülseler de çoğuna müdahale edilmez. Genellikle klinik önemleri yaklaşık %5 oranında görülen maligniteyi dışlamak üzerine oluşur. Bazı çalışmalarda rastgele seçilmiş kadın hastalarda %20-76 arasında tiroid nodülü görülmüştür(28). Nodüler guatr prevalansı 26-30 yaş arası kadın ve erkeklerde sırasıyla yüzde 2,7 ve 2,0 iken 36-40 yaş arası kadın ve erkeklerde sırasıyla yüzde 8,7 ve 6,7'ye, 40 ila 45 yaş arası kadın ve erkeklerde yüzde 14,1 ve 12,4'e yükselmiştir. 55 yaş üstü kadın ve erkeklerde ise sırasıyla yüzde 18,0 ve 14,5'tir(29). Birkaç otopsi serisinde ise %37-57 arası tiroid nodülü görülmüştür(30,31).

2.6.2. Anamnez ve Fizik Muayene

Soliter nodülü bulunan hastaların tetkikleri dikkatlice yapılmalıdır. Disfaji, dispne, ağrı, globus gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Malignite ile ilgili yüksek risk grupları çocuklar, erkek hastalar, 30 yaşından küçükler 60 yaşından büyükler, radyasyon maruziyeti olanlardır. Radyasyona maruziyet sonrası gelişen tiroid kanserlerinin çoğu papillerdir. Aile öyküsü hem meduller hem nonmeduller tiroid kanserlerinde önem taşır. Ailesel MTK'lar izole ya da MEN tip 2 sendromlarının parçası olabilir. Cowden, FAP, Werner gibi polipozis sendromlarında ise nonmedüller tiroid kanserleri görülebilir.

2.6.3. Laboratuvar Değerlendirme

Tiroid nodülü olan hastalar genellikle ötiroiddir. Tüm hastalara öncelikle tiroid fonksiyon testi yapılmalıdır. Düşük serum TSH hipertiroidizm belirtisidir ve radyoizotop tarama gereklidir. Bu hastalarda malignite oranı düşüktür(%1) çünkü tiroid kanserleri nadiren tirotoksikdir. Serum tiroglobulin(Tg) düzeyi malignite ayırımında kullanılmaz. Aşırı yüksek değerleri bazen metastatik tiroid kanserine işaret edebilir. Tg, total tiroidektomi yapılan hastaların cerrahi sonrası takiplerinde kullanılır. Serum kalsitonin düzeyleri MTK'lı hastalarda ölçülmelidir. MTK'lı hastalar RET mutasyonu için taranmalı ve eşzamanlı FEO için vanilmandelik asit(VMA), metanefrin ve katekolamin düzeyleri açısından taranmalıdır.

2.6.4. Görüntüleme

Ultrasonografi değerlendirme tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en temel yöntemdir. Bir nodülün malignite şüphesini artıran ultrasonografik özellikleri mikrokalsifikasyonlar, hipervaskülarite, hipoekoik olması, infiltratif sınırlara sahip olması ve nodülün boyunun eninden uzun olmasıdır.

Bir tiroid nodülü saptandığında santral ve lateral boyun kompartanlarının da lenfadenopati açısından değerlendirilmesi gerekir. Eğer patolojik LAP saptanırsa buralara da İİAB yapılmalıdır ve metastazla uyumlu olanlarda cerrahi plana geniş boyun lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir.

Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ultrasona kıyasla tanıda daha faydalı değildir. Lokal invazyon şüphesi olanlarda, substernal uzanımı olan hastalarda yaygın servikal lenf nodu olan hastalarda kullanılabilir.

Radyoizotop görüntüleme tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. Günümüzde ultrasonun yaygınlaşmasıyla tiroid nodüllerinin tanısında geri planda kalmıştır. Bu tetkik için en sık kullanılan radyoaktif maddeler İyot 123, İyot 131 ve Teknesyum 99 Perteknetat'tır. 1 cm'den büyük nodüllerde baskılanmış TSH mevcutsa nodülün hiperfonksiyone olup olmadığını saptamak için yapılır. Soğuk nodüllerin %15-20'sinde ve sıcak nodüllerin %5'ten azında malignite mevcuttur.

2.6.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB), tiroid nodüllerinin tanısındaki en önemli testtir. Düşük maliyetli olması ve ultrason eşliğinde rahatça yapılabilir olması bu testi değerli kılar. Palpabl nodüllerde ultrason kılavuzluğu olmadan bile yapılabilir. Minimal invazivdir , duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir. Genellikle 1 cm altı nodüllere bu test uygulanmaz. Yüksek risk ve orta riskli ultrasonografik özelliklere sahip nodüllerde biyopsi sınırı 1 cm, düşük riskli nodüllerde 1.5 cm, çok düşük risklilerde ise 2 cm.'dir(32). Saf kistik nodüllere biyopsi gerekmez.

İİAB , genellikle 23 gauge iğne ile yapılır. Enjektör ile birkaç kez sıvı çekilir ve hücreler kuru lamlara yayılır. Lamlar Papanicolau ya da Wright boyaları ile boyanır ve mikroskop altında incelenir. MNG'de sadece en büyük nodülden biyopsi almak diğer nodüllerdeki malignitelerin atlanmasına sebep olabilir. Bu nedenle şüpheli nodüllerin tümünden örnek almak gerekir. 4 ve üzeri nodülü olan hastalarda en az 4 nodülden biyopsi alınması gerektiğini savunan çalışmalar vardır(33). İİAB sonuçları Bethesda Raporlama Sistemi kullanılarak incelenmelidir. Bu sistem klinikte tiroid nodülü olan hastalara yaklaşımı standartize etmek için oluşturulmuştur(Tablo 1)

Tablo 1.Bethesda kriterlerine göre tiroid nodüllerine yaklaşım

İİAB	Malignite Oranı%	Yaklaşım
Tanısal Değil	1-4	İİAB tekrarla
Benign	0-3	Gözlem
ÖBA/ÖBFL	5-15	İİAB tekrarla veya lobektomi
FN/ Şüpheli FN	15-30	Lobektomi
Malignite Şüphesi	60-75	Lobektomi veya total tiroidektomi
Malign	97-99	Total tiroidektomi

ÖBA: Önemi bilinmeyen atipi, ÖBFL: Önemi bilinmeyen foliküler lezyon , FN: Foliküler neoplazi

2.7. TİROİD BEZİNİN MALİGN HASTALIKLARI

Son yıllarda tiroid kanseri insidansı hızlı bir şekilde artmaktadır. Yaklaşık son 30 yılda Birleşik Devletler’de insidansın 3’e katlandığı bazı çalışmalarda görülmüştür(26). Bunun başlıca sebepleri radyasyon maruziyetinin artması ve usg gibi tanı araçlarının kullanma sıklığındaki artıştır. Vakaların %75’inden fazlası kadındır. Kadınlar arasında görülen en sık 5. malignitedir. Erkeklerde mortalitesi kadınlara kıyasla 2 kat daha fazladır. Tiroid karsinomlarının yaklaşık %90’ını diferansiyel tiroid kanserleri oluşturur. Bu grupta Papiller, Foliküler ve Hurthle hücreli karsinomlar bulunur. Bu kanserler tiroidin foliküler hücrelerinden gelişir. Bu grup dışında parafoliküler tiroid hücrelerinden gelişen medullar tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %6’sını oluşturur. Son olarak ise foliküler hücrelerden

gelişen anaplastik tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %1'ini oluşturur ve en kötü prognozlu olan tiptir.

Tiroid kanseri evrelemesinde ve risk belirlemede farklı ölçütler kullanılmaktadır. En sık kullanılanı American Join Committee on Cancer'ın TNM sınıflamasıdır(Tablo 1). 1987'de Mayo Clinic'ten Hay ve ark. Tarafından AGES ve Cady tarafından tasarlanan AMES sistemi diferansiyel tiroid kanserlerinde ölüm riskini hesaplar(Tablo 2).

2015 yılında yayımlanan American Thyroid Association(ATA) kılavuzunda tiroid nodüllerine ve diferansiyel tiroid kanserlerine yaklaşımda ultrason paternine göre malignite riski ve İİAB gereksinimi belirleyen bir sistem geliştirildi(27). Bu sistemde kabaca ultrasonografik özelliklere göre nodüller benign, çok düşük şüpheli, düşük şüpheli, orta şüpheli ve yüksek şüpheli olarak ayrılmaktadır. Benign olanlarda malignite riski %1 altında iken , yüksek şüphelilerde bu risk %70-90 arasındadır. Benign olanlarda İİAB gerekmezken iken diğer gruplarda şüphe arttıkça kılavuzun İİAB önerisi artmaktadır. Yine bu kılavuzda tiroid nodülleri yüksek riskli , orta riskli ve düşük riskli olarak ayrılmaktadır. Nüks riskini değerlendirmek için bu 3 seviyeli sistem günümüzde klinikler tarafından sıkça kullanılmaktadır.(Tablo 1)

Tablo 2. Diferansiye tiroid kanserinde kalıcı ve nüks hastalık riski sınıflandırması

Düşük Risk

- Lokal ya da uzak metastaz yok
- Tümör makroskopik olarak tam çıkarılmış
- Çevre dokuda tümör invazyonu yok
- Tümör kötü prognoz işareti olan histolojik alt gruplardan (yüksek silindirik hücreli, insüler, kolumnar hücreli, solid, az diferansiye) değil
- Vasküler invazyon yok
- Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroid yatağında tutulum yok
- Klinik olarak N0 ya da 5 ve altında patolojik mikrometastaz(çapı 0.2 cm altında)

Orta Risk

- İlk cerrahide tiroid dışı yumuşak dokulara mikroskopik invazyon varlığı
- Servikal lenf nodu metastazı veya remnant ablasyonu amacı ile verilen radyoaktif iyot sonrası yapılan taramada tiroid yatağında tutulum
- Kötü prognoz işareti olan histolojiye sahip tümörler ya da vasküler invazyon varlığı
- Kötü prognozla seyreden alt gruplardan olması
- Klinik olarak N1 ya da 5'in üzerinde metastatik lenf nodu bulunması (çapı 3 cm altında)
- Ekstratiroidal uzanım ve BRAF V600E mutasyonu bulunan multifokal PTMK

Yüksek Risk

- Makroskobik tümör invazyonu
- Tümör rezeksiyonunun inkomplet olması
- Uzak metastaz bulunması
- Tiroglobülin düzeylerinin, tedavi dozunda radyoaktif iyot verilmesi sonrasında tespit edilen tutuluma göre beklenmedik şekilde yüksek bulunması
- 3 cm üzerinde metastatik lenf nodu bulunması
- Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg düzeyi
- Geniş vasküler invazyonlu foliküler tiroid kanseri

Tablo 3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Tiroid Kanserleri TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

T1: Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör

T1a: Tiroid ile sınırlı 1 cm ve altı tümör

T1b: Tiroid ile sınırlı 1 cm üstü, 2 cm ve altı tümör

T2: Tiroid ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altı tümör

T3: Tiroid ile sınırlı 4 cm ve üzeri tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya)

T4: Majör boyun yapılarına gross ekstratiroidal yayılım vardır. Tüm anaplastik tümörler T4 olarak kabul edilir

T4a: Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusa veya rekürren larengeal sinire yayılım

T4b: Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı, karotid arter/mediastinal damarları kapaması

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor **N0:** Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok

N1: Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

N1a: Level VI'da metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian lenf nodları)

N1b: Unilateral, bilateral, kontralateral servikal (I, II, III, IV veya V.bölgeler) veya retrofarengeal veya üst mediastinal (VII.bölge) lenf nodlarına metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

(55 yaş altı hastalar uzak metastaz durumuna göre Evre I ve II olarak ayrılır)

Tablo 4. Diferansiye Tiroid Karsinomu için TNM Evre Gruplaması

	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 5. AGES ve AMES'e göre prognostik risk sınıflaması

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Yaş	<40 yaş	>40 yaş
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Uzanim	Lokal uzanim yok, intratiroidal , kapsüller invazyon yok	Kapsüler invazyon, ekstratiroidal uzanim
Metastaz	Yok	Bölgesel veya Uzak
Boyut	< 2 cm	>4 cm
Grade	İyi diferansiye	Kötü diferansiye

2.7.1. Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller tiroid karsinomu(PTK) tüm tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturur. Özellikle gençlerde ve kadınlarda çok iyi prognoza sahiptir. 2,5 :1 kadın/erkek oranı ile kadınlarda daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 30-40 yaş arasındadır. 1975ten 2012'ye kadar SEER veritabanına kayıtlı papiller tiroid kanser insidansı 100.000'de 4,8'den 14,9'a yükselmiştir(34). 2013-2016 yılları arasında insidans sabit kalmıştır. Bu insidanstaki artışın en önemli sebeplerinden biri tiroid ve İİAB kullanımının yaygınlaşması ile tanı almadaki artıştır. 2003-2012 SEER veri tabanı kayıtlarına göre insidanstaki artışa rağmen papiller tiroid kanserine bağlı mortalitede bir artış söz konusu değildir(34).

Radyasyon maruziyeti olan bireylerde baskın olan tiroid malignitesidir. Ayrıca ailede papiller tiroid kanseri öyküsü olması , Werner sendromu , Cowden

sendromu , Carney kompleksi gibi ailevi sendromların bulunması durumunda risk artar.

Tanı, tiroid kitlesi veya lenf nodundan yapılan İİAB ile konur. Tanı aldıktan sonra detaylı boyun ultrasonu ile karşı lob senkron lezyon ve santral-lateral lenf nodu kompartmanları metastaz açısından değerlendirilmelidir. Papiller kanserde tanı anında hastaların %2-10 'u arasında uzak metastaz bulunur. Bu hastaların yaklaşık %60'ında pulmoner, %25'inde kemik metastazı vardır. Nadiren beyin, böbrek, karaciğer, sürrenal metastazlar görülebilir. Metastazlar genellikle lenfatik yolla yayılır.

Makroskopik incelemede sert ve beyaz görünümlüdürler. Mikroskopide papiller sitomorfolojik görünüm, kalsifiye birikimlerden oluşan psammoma cisimcikleri tanısaldır. İntranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nükleer oluklanma bulgusu (Orphan Annie bulgusu) papiller tiroid kanserine özgü bulgulardır.

2.7.1.1. Papiller Tiroid Mikrokarsinom

Papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) 10 mm veya daha az çaptaki PTK'lar için kullanılan tanımlamadır. PTMK %99 gibi çok yüksek bir 10 yıllık sağ kalım oranına sahiptir (1). Son yayınlar PTMK'nin tüm diferansiye tiroid karsinomları içinde yaklaşık %30 gibi bir orana sahip olduğunu göstermektedir(2). Genelde nonpalpabldır ve büyük tümörlere göre daha iyi prognozla seyrederekler. Ultrasonun yaygınlaşmasıyla insidansında hızlı bir artış olmuştur. Genel olarak iyi seyirlidir. Fakat bazen lenf nodu metastazı, lokorejyonel nüks ve nadiren uzak metastaz ile seyredebilir. Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılan papiller

mikrokarsinomlu hastaların %37-64'ünde mikrometastaz saptanmaktadır (35). Başka bir çalışmada mikropapiller tiroid karsinomu sebebiyle opere edilen hastaların %41,3 'ünde lenfositik tiroidit görülürken, %23,2 hastada SLNM bulunmuştur (36). Yüzde 4-7 arası hastada nüks görülebilir(37). PTMK'da nüksle ilişkili risk faktörleri, çapın 0,5cm'den yüksek bulunması, multifokal olması, ekstratiroidal uzanım bulunması ve hastanın ilk başvurusunda lenf nodu metastazı bulunmasıdır(38-40). Uzak metastazlı hastalar çok nadir görüldüğü için risk faktörlerine ilişkin net bilgiler mevcut değildir.

2.7.1.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkileyen Faktörler

Tanı anındaki yaş en önemli prognostik faktördür. 40 yaşın altındaki hastalarda hastalık iyi seyreder. 40 yaşın üzerinde kötü prognozludur. Erkek cinsiyet kötü prognoz ve yüksek nüks ile ilişkilidir. Kadınlarda prognoz daha iyidir.

Prognozu etkileyen tümöre ait faktörler; tümör çapı, histolojik alt tip, lenf nodu metastazı, tiroid dışı invazyon gibi faktörlerdir. 1 cm altındaki tümörlerde nüks ve uzak metastaz riski çok düşüktür. 4 cm üzerinde risk çok artar. Bu tümörlerde profilaktik lenf nodu metastazı önerilir(41). Papiller kanserin birçok histolojik alt tipi mevcuttur. En sık görülen alt tipi klasik varyanttır. Klasikten sonra en sık foliküler varyant görülür. Bu alt tipte klasik papiller yapılardan çok mikrofoliküler yapılar baskındır. Prognozu klasik tip ile benzerdir. Enkapüle foliküler varyant çok iyi prognoza sahiptir. PTK'nın diğer alt tipleri olan kolumnar, tall cell, hobnail gibi alt tipler çok daha nadir görülür. Daha çok yaşlı hastalarda görülür ve prognozu klasik tipten daha kötüdür.

Santral ve lateral boyun lenf nodu metastazı kötü prognoz ve yüksek nüks oranı ile ilişkilidir(42). PTK'da tiroid dışı invazyon da prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Tiroid dışı makroskopik invazyonu olan hastalarda lokal nüks %50'lere kadar uzanabilir. Mortalite oranı da invazyon olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir.(%71 vs %13). (43). İntratiroidal primer papiller karsinomlu hastalarda lenf nodu metastazı varlığı uzun dönem sağkalımı etkilemez. Eğer tümörün makroskopik ya da mikroskopik kapsül invazyonu varsa bu hastalarda hem kötü prognoz hem de yüksek lenf nodu metastazı oranı beklenir(44).

PTK tipik olarak lenfatik yolla yayılsa da nadiren hematojen metastaz ile yayılabilir. En sık yayıldığı 2 organ akciğer ve kemiklerdir. Akciğer metastazı olan hastalar bile 10 yılda %50 sağ kalıma sahiptir fakat beyin metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım 1 yıldır.

Son yıllarda BRAF V600E mutasyonu kötü prognozla ilgili bulunan gen mutasyonlarından en önemlisidir. Ekstratiroidal uzanım, tanı anında ileri yaş, uzak metastaz ve lenf nodu metastazı gibi agresif tümör özellikleriyle ilişkili bulunmuştur. Tümör nedenli mortalite ile de ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar bu nedenle İİAB ile BRAF mutasyonu varlığının tespiti önermektedir(45).

Tüm dünyada diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik risk sınıflaması için kullanılan ölçeklerden olan AMES ve AGES'ten daha önceki sayfalarda da bahsedilmiştir(Tablo 4).

2.7.1.3. Papiller Tiroid Karsinomun Histolojik Alt Tipleri

Klasik Tip; en sık görülen tiptir. Prognozu iyidir. Mikroskopide papiller sitomorfolojik görünüm, kalsifiye birikimlerden oluşan psammoma cisimcikleri tanısaldır. Daha önce de bahsedilmiş olan intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve nükleer oluklanma bulgusu (Orphan Annie bulgusu) klasik varyantın tipik özellikleridir.

Varyant formlar ; foliküler varyant, tall cell, insular, hurthle, hobnail ve diffüz sklerozan varyanttır.

Foliküler varyantta tümör foliküler büyüme paterni gösterir ancak tümör sitolojik olarak nükleer psödo-inklüzyonlar ve nükleer oluklar gibi papiller kanserin genel özelliklerini yapısında bulundurulur. Klasik tipten sonra foliküler varyant en sık görülen alt tiptir. Son yıllarda klasik tipin insidansı azalırken, foliküler varyantın insidansı da giderek artmaktadır. Son yıllarda tanımlanmış olan papiller benzeri nükleus özellikler gösteren invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi (NIFTP) de bu grup içine dahil edilmiştir.

Tall cell varyant, klasik tipe kıyasla daha agresif seyrederek. Tüm papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Sıklıkla BRAF V600E gen mutasyonu ile ilişkilidir.

İnsular varyant , fibröz bantlarla ayrılan solid tümör odakları ile karakterizedir.

Hurthle(oksifilik) varyant, hurthle hücreli kanser hücrel özelliklerine sahiptir.

Diffüz sklerozan varyant, yaygın tiroid tutulumu, stromal fibroz ve belirgin lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir.

Hobnail varyantı; sıklıkla *BRAF* V600E mutasyonlarını barındıran ve yüksek uzak metastaz ve hastalığa özgü mortalite riski ile ilişkili görünen tiptir.

Bu varyantların hepsi nadirdir ve bu nedenle özellikleri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Ancak genel olarak klasik papiller kanserlerden daha agresif oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak, bu tümörleri olan hastalar genellikle aynı evredeki klasik papiller kanserli hastalara göre daha agresif bir şekilde tedavi edilirler.

2.7.2. Foliküler Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. İkinci sıklıkta görülen tiroid kanseridir. Genelde yaşlı popülasyonun hastalığıdır. 40-60 yaş arası insidans pik yapar. 3:1 olmak üzere K/E oranı mevcuttur. Sıklıkla iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. Genellikle hematogen yayılım izlenir. En sık kemik ve akciğere metastaz yapar. Lenf nodu tutulumu nadir görülür. Vakaların %10'unda izlenir.

Genelde soliter lezyonlardır. Histolojik olarak foliküller mevcuttur fakat lümende kolloid bulunmaz. Malignite, kapsüler ya da vasküler invazyon ile tanımlanır. İİAB ile bu invazyonlar gösterilemeyeceği için foliküler tiroid karsinom tanısı konulamaz. 'Foliküler neoplazi' olarak raporlanan İİAB sonucunun %80'i

foliküler adenom, %20'si foliküler kanserdir. İİAB ile foliküler neoplazi tanısı alan hastalara lobektomi uygulanmalıdır. Total tiroidektomi aile öyküsü bulunan hastalarda, İİAB'de atipik hücre bulunanlarda ve radyasyon maruziyeti olanlarda uygulanmalıdır. Peroperatif frozen incelemesi tanıda yardımcı değildir. Mikroinvaziv foliküler kanserlerde total tiroidektomiye tamamlanma konusunda tartışmalar halen mevcut olsa da vasküler invazyonu olan hastalarda ve aşikar kapsül invazyonu olanlarda tamamlayıcı total tiroidektomi mutlaka gerekir.

2.7.3.Hurthle Hücreli Karsinom

Foliküler tiroid kanserlerinin subtipi olarak düşünülür. . Oksifilik hurthle hücrelerinin bulunması ile histolojik olarak foliküler tiroid kanserinden ayrılır. Tüm tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. 6 ve 7.dekatta pik yapar. Diğer diferansiye kanserlere göre daha agresif seyreder. Lenfatik ya da hematojen metastaz görülebilir. Tanı anında hastaların %20'sinde uzak metastaz bulunur. Foliküler tiroid kanserine göre daha sık multifokal ve bilateral (%30) bulunurlar. Lenf nodu metastazı(%25), uzak metastaz ve mortalite oranları da foliküler kanserlere göre yüksektir. Vasküler ve kapsüler invazyon ile karakterizedir bu nedenle İİAB ile tanı konulamaz.

Tedavi yönetimi foliküler kansere benzer. Unilateral tümörlerde lobektomi yeterli tedaviyi sağlamaktadır. Parafin kesitlerde invazyon tespit edilirse tamamlayıcı total tiroidektomi yapılmalıdır. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu rutin uygulanmalıdır. Palpabl lenf nodu ya da görüntülemele lenf nodu saptanırsa radikal lenf nodu diseksiyonu da cerrahiye eklenmelidir. Hurthle hücreli kanserler az

sıklıkta RAI tutar (%38). Fakat 2-4 cm arası tümörlerde sağkalımı artırdıkları görüldüğü için tedavide RAI kullanılır.

2.7.4. Medüller Tiroid Karsinomu

Tiroid karsinomlarının %4-10'unu oluşturur. Tiroid glandının kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Nöral krest kökenli bu hücreler tiroid loblarının genelde üst-yan kısımlarına toplanmıştır. Medüller tiroid kanseri(MTK)'de genellikle bu bölgelerde oluşur.

MTK en sık sporadik oluşur(%80). Daha az sıklıkta MEN2A , MEN2B ve familial medüller tiroid karsinomu gibi otozomal dominant geçişli genetik hastalıklarda da görülür. Tüm bu varyantların RET proto-onkogenlerinin ikincil germline mutasyonlarının sonucu oluştuğu bilinmektedir. MEN hastasının aile üyeleri RET proto-onkogeni açısından erken yaşlarda taramalıdır.

MTK'lı hastalar sıklıkla palpabl boyun lenfadenopatileriyle hastaneye başvurur. Ağrı sık görülür. Lokal invazyon nedeniyle disfaji, disfoni veya dispne görülebilir. Hematojen yolla akciğer, kemik ve karaciğer metastazları görülebilir. Ailesel hastalıkta daha erken yaşta görülür. MEN2B'li hastalar genellikle MEN2A ve sporadik forma göre daha kötü seyirlidir. Ailesel hastalığı olan bireylerde profilaktik total tiroidektomi yapılmalıdır.

Tanıda yükselmiş serum kalsitonin ,CEA düzeyleri ve kitleden yapılan İİAB kullanılır. Yeni tanı alan hastalar, RET mutasyonu , feokromasitoma ve hiperparatiroidizm açısından mutlaka taramalıdır. Kalsitonin ve CEA tedavi

takibinde de kullanılır. Hastalara total tiroidektomi ve bilateral ya da unilateral servikal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

2.7.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

Anaplastik tiroid kanseri(ATK) tüm tiroid malignitelerinin %1'ini oluşturur. Kadınlarda daha sık görülür. İnsidansı 7. Ve 8. dekatta pik yapar. En agresif seyirli tiroid kanseridir. Hastalığa bağlı mortalite %100'e yakındır. Tanı alan hastalardan çok azı 6 aydan uzun hayatta kalır. Hastalar genelde boyunda hızlı büyüyen kitle ve ağrı ile başvururlar. Disfaji, dispne, disfoni gibi lokal invazyona bağlı bulgular sık görülür. %90'ında tanı anında uzak metastaz vardır. Gereklilik halinde palyatif cerrahiler uygulanabilir.

2.7.6. Tiroid Lenfoması

Tiroid malignitelerinin %1'inden azını oluşturur. En sık görüleni non-Hodgkin B hücreli lenfomadır. Guatrı bulunan hastalarda hızlı büyüme durumunda lenfomadan şüphelenilmelidir. Disfoni, difaji ve ateş de görülebilir. %50'si Hashimoto tiroiditi zemininde gelişir. Tedavide kemoterapi kullanılır. Cerrahiye nadiren başvurulur.

2.8. TİROİD CERRAHİSİ

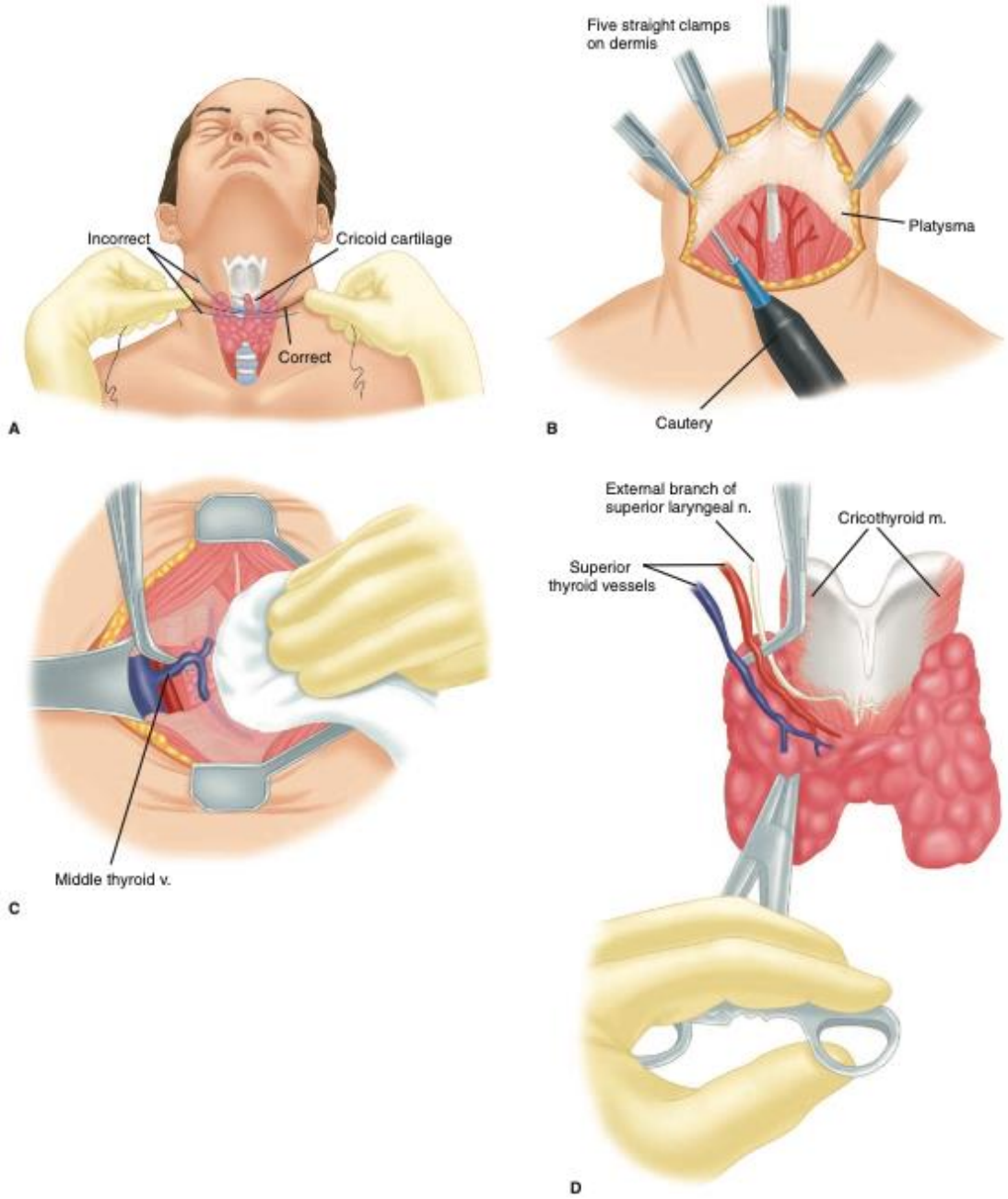
2.8.1. Servikal Tiroidektomi Tekniği

Tiroid cerrahisi, çıkarılan tiroid dokusunun miktarına göre literatürde farklı isimlendirilir. Total tiroidektomi tüm görünür tiroid dokusunun eksizyonu, near-total tiroidektomi ise bir taraf total rezeke edilirken karşı tarafta Berry ligamanı düzeyinde RLN komşuluğunda 1 gr'dan az tiroid dokusu bırakılır. Subtotal tiroidektomide bilateral remnant tiroid dokusu bırakılır. Tiroid lobektomi de tek taraflı lob , isthmus ve varsa piramidal lob çıkarılır.

Tiroid cerrahisinde ekplorasyonun iyi sağlanabilmesi için ameliyat masasındaki pozisyonu çok önemlidir. Omuz yastığı, boyun ekstensiyonu ve bağ desteği uygulanmalıdır. Supin pozisyonda yatan hastanın başı 15-30 derece yükseltilir. Bu pozisyon sırasında skapulalar arasına kum torbası konur. Kocher tarafından tanımlanan suprasternal çentik ile tiroid kartilaj arasında hastanın boyundaki doğal çizgilere paralel ve uçları yukarı doğru hafif eğimli 4-5 cm'lik Kocher'in Transvers Kolye İnsizyonu diye adlandırılan cilt insizyonu kullanılır. Cilt insizyonu subkutan yağ doku ve platysma boyunca devam eder. Subplatismal flepler, hooklar yardımıyla yukarıda tiroid kıkırdağa ve aşığıda suprasternal çentiğe kadar diseke edilir. Strep kaslar orta hat boyunca açılırlar ve tiroid bezi ortaya konulur. Sternohyoid kaslar, künt ve keskin diseksiyon yapılarak internal juguler ven ve ansa servikalis siniri görülene kadar sternotiroid kastan ayrılırlar. Strep kaslar ekarte edildikten sonra tiroid dokusu görülür, varsa orta tiroid ven bağlanır ve kesilir. Tiroid lobu mediale ve anteriora doğru çekilir. Süperior laringeal sinirin

eksternal dal hasarından korunmak için süperior tiroid arteri dalları tek tek bağlanır ve tiroid bezine mümkün olduğunca yakın olacak şekilde kesilir. Bu sinirin hasarında yüksek perdede tiz seslerin çıkarılması güçleşir ve uzun süre konuşmada ses yorgunluğu görülür. Üst kutbun serbestleştirilmesi sonrasında rekürren sinir ortaya konulmalıdır. Sağ RLS seyri sola göre daha obliktir. RLS'yi krikoid kıkırdak seviyesinde, larinkse girdiği noktada, ortaya koymak en güvenli yoldur. RLS hasarını minimize etmek için komşuluğundaki yapılar tiroide olabildiğinde yakın kesilir. Paratiroid bezleri genel olarak rekürren sinir ile inferior tiroid arter kesişim yerinin 1 cm çevresinde görülmektedir. İnsidental paratiroidektomi yapıldıysa sternokleidomastoid ya da ön kol iç kısmı subkütan plan içerisine milimetrik parçalara ayrılarak gömülür.

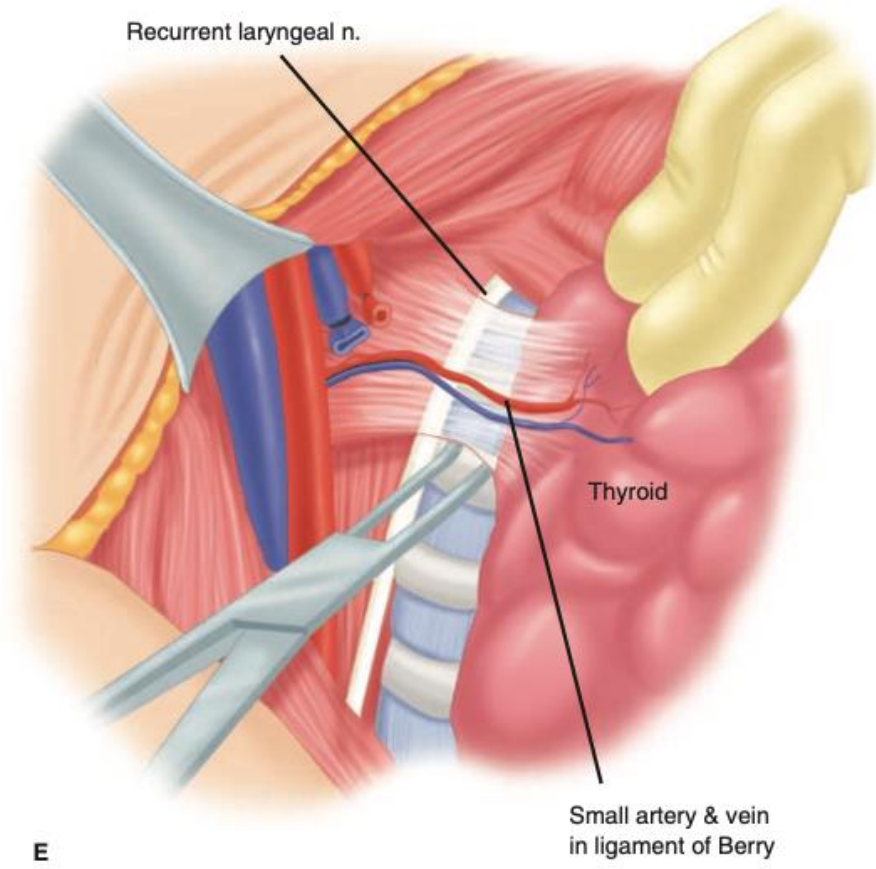
Kanama kontrolü yapıldıktan sonra strep kaslar orta hatta dikilir. Platisma ve cilt altı da benzer şekilde yanaştırıldıktan sonra cilt subkutikuler dikiş ile kapatılır.



Şekil 6. Tiroidektomi tekniği A. İnsizyon B. Subplatismal fleplerin kaldırılması

C. Orta tiroid veni diseksiyonu D. Üst pol damarlarının diseksiyonu

Schwartz Principles of Surgery 11th edition



Şekil 7. Berry ligamentinde diseksiyon
Schwartz Principles of Surgery 11th edition

2.8.2. İntraoperatif Nöromonitorizasyon

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde RLS ve eksternal laringeal sinir monitorizasyon tekniklerinin kullanımı son yıllarda gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar sinir monitorizasyonu kullanımının özellikle hasar riskinin yüksek olduğu hastalarda RLS hasarından kaçınmada oldukça etkili olduğunu

göstermiştir(46,47). Bunun aksini savunan bazı çalışmalar mevcut olsa da tüm dünyada RLS monitorizasyonu benimsenmiştir.

2.8.3. Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

2.8.3.1. Hipokalsemi ve Hipoparatiroidizm

Postoperatif hipokalsemi oranı yaklaşık %5'tir. Vakaların %80'i 1 yıl içerisinde düzelir(48). Devaskülarize olan paratiroid bezlerin SCM ya da brakioradyal kaslara ootransplantasyonu ile kalıcı hipokalsemiden kaçınılabılır.

2.8.3.2. Kanama

Postoperatif kanama ya da hematoma da komplikasyonlardandır. Bazen cerrahi gerekebilir. Hematom tanısı yara yatağında sert bir şişlik görüldüğünde konur. Hasta stridorla ya da solunum arresti olmak üzereyse yatak başı eksplorasyon yapılabilir. Onun dışındaki müdahalelere ameliyathanede yapılmalıdır. Dikkatli bir hemostazla bu komplikasyonun görülme sıklığı %1'in altına iner.

2.8.3.3. Sinir Hasarı

Sinir hasarı altta yatan tiroid hastalığına bağlı, cerrahiye bağlı ya da anesteziyle ilişkili havayolu manuplasyonundan kaynaklanabilir. Potansiyel olarak 3 sinir yaralanabilir. Bunlar superior laringeal sinir, rekürren laringeal sinir ya da vagustur.

Superior laringeal sinirin sıklıkla eksternal dalı hasarlanır. İnternal dalın hasarı pek görülmez. İzole superior laringeal sinir hasarı ses yorgunluğuna ve ses kalitesinde ince değişikliklere neden olur. Hasta yüksek notalı seslere çıkmakta zorlanır. Tiroid cerrahilerinde %4 oranında görülür.

Rekürren laringeal sinir(RLS) hasarı tiroid cerrahisinin en önemli komplikasyonudur. Deneyimli cerrahlarda genellikle %1'in altında görülür. Cerrahın tecrübesi arttıkça sinir hasarı riski de azalır. RLS'deki gerilmeye bağlı oluşan vokal kord parezisi genellikle geçicidir müdahale gerektirmez. Sıklıkla 6 ay içerisinde düzelir. 6 aydan uzun sürenlerde kalıcı felç olasıdır. RLS'nin tek taraflı yaralanması ipsilateral vokal kordun lateral ya da paramedian pozisyonda hareketsiz kalmasına sebep olabilir. Etkisiz öksürük ve buna bağlı aspirasyon pnömonisi hastalarda sık görülür. Ses kısıklığı hemen her zaman görülür. Hafif semptomları olan hastalar konuşma terapisine yönlendirilebilir. İleri derece semptomu olanlarda cerrahi endikedir. RLS'nin çift taraflı yaralanması bilateral vokal kord paralizisine yol açar. Nadir görülen bir komplikasyondur fakat yıkıcı sonuçlara yol açar. Cerrahi sonrası ekstübasyonla beraber dispne ve stridor geliştiğinde farkedilir. Hızlı bir şekilde re-entübasyon gerektirir. Kalıcı trakeostomiden kaçınmak için parsiyel posterior kordektomi gibi teknikler mevcuttur. Cerrahi sırasında farkedilen sinir hasarlarında sinir anastomozu yapılmalıdır.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2011-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde total tiroidektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonu ya da lobektomi+isthmektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonu yapılan toplamda 75 hasta seçildi. Tüm hastalara preoperatif olarak detaylı tiroid ve boyun ultrasonografisi yapıldı. Preoperatif ultrasonografik değerlendirmede ya da cerrahi sırasında şüpheli lenf nodları görülmesi ya da ATA kılavuzunda belirtildiği gibi nodülün ekstratiroidal uzanım , düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon gibi yüksek riskli özellikler barındırması durumunda hastalara profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca preop olarak yapılan İİAB sonucuna göre kesin veya şüpheli malignite tanısı alan hastalara rutin profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Lateral boyun diseksiyonu sadece preoperatif olarak boyun lenf nodu metastazına dair bulguları olan hastalara uygulanmıştır. Hastaların verileri Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (11.11.2020- Sayı:26) onayı alındıktan sonra incelendi. Veriler hastane otomasyon sistemi ve dosyaları üzerinden toplandı. Cerrahi spesmenlerine ait patoloji raporları incelendi. Tümörler alt tiplerine göre ayrıldı ve hastaların demografik bilgileri, tümörlerin çapı, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ,lenf nodu metastazları, fokalite ve cerrahi sınır pozitifliği durumu olup olmadığı retrospektif olarak detaylı şekilde incelendi. Hastaların patoloji arşivinde bulunan materyalleri Patoloji A.D tarafından hazır parafin bloklardan elde edildikten sonra ışık mikroskobu altında incelenerek interstisyel fibrozis açısından değerlendirildi. Fibrozis durumu incelenirken preoperatif İİAB'ye bağlı oluşan kanamalı ve fibrotik odaklar

belirlenerek 'interstisyel fibrozis' olarak sayılmadı. Ayrıca çıkarımsal istatistik yapılırken tümör alt tipleri kıyaslamasında klasik ve foliküler varyantlar dışındaki tipler sayıca çok az olduğu için bu alt tipler analizden çıkarılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Papiller mikrokarsinom tanısı alması,

-Yeterli LND yapılması(min 4)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

-18 yaşından küçük olmak

-Yetersiz LND yapılanlar

-Tiroid dokusunda 1 cm'den büyük tümör bulunan hastalar

3.1.İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin tüm istatistiksel analizleri IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics Versiyon 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlere başlamadan önce, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogorov Smirnov Normallik Testi' kullanılarak test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için 'ortalama \pm standart

sapma' ve 'ortanca (minimum-maksimum)' şeklinde, kategorik değişkenler için 'frekans (yüzde)' şeklinde sunulmuştur.

İstatistiksel yöntem olarak Pearson, Ki-Kare, Student t testi, Mann Whitney U testi, Spearman testi, One Way Anova, Receiver Operating Characteristic(ROC) eğrisi analizi kullanılmıştır. Student t-testi verileri ilgili 'p değeri ve t değeri' ile açıklanırken, Mann-Whitney U Testi verileri ilgili 'p değeri ve z değeri' ile açıklanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler 'Pearson' ya da 'Spearman korelasyon katsayısı (r) ve ilgili p değeri' ile açıklanmıştır. ROC analizi kullanılarak kestirim değeri, sensitivite, spesifite değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların toplam sayısı 75'tir. Hastaların 62'si kadın(%82,7), 13 tanesi ise erkektir(%17,3). Çalışmada ortalama yaş $42,56 \pm 12,84$ 'tür. (ortanca 42,0, min:19,0- max:73,0'tür). 43 hasta(%57,3) 45 yaş altıyken, 32 hasta(%42,7) 45 yaş ve üzeridir.

Tablo 6.Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş (yıl)	42,56 ± 12,84(19,0-73,0)
Yaş grupları(<45/≥45)	43/32
Cinsiyet (n,%)	
Erkek	13 (%17,3)
Kadın	62 (%82,7)

Hastaların postoperatif patolojik tanısı papiller mikrokarsinomdur. Histolojik subtiplerine göre ayrıldığında 45 tanesi(%60,0) klasik tip, 27 tanesi (%36) foliküler tip , 2 tanesi (%2,7) enkapsüle varyant, 1 tanesi(%1,3) Warthin benzeri tiptir.

Tablo 7. Hastaların histopatolojik subtiplere göre sınıflandırılması

Tümör Subtipi	Sayı	(%)
Klasik	45	60
Foliküler	27	36
Diğer*	3	4

*Enkapsüle varyant, warthin benzeri tip

Patolojik inceleme sonrası toplamda 51 hastada(%68) interstisel fibrozis bulunduğu görüldü. 24 hastada (%32) interstisyel fibrozis saptanmadı.

Tablo 8. PTMK'lı hastalarda interstisyel fibrozis oranları

İnterstisyel Fibrozis	Sayı	(%)
Var	51	68
Yok	24	32

Olguların 54 tanesine(%72) total tiroidektomi ile beraber santral lenf nodu diseksiyonu, 12 tanesine (%16) lobektomi ile beraber santral lenf nodu diseksiyonu, 9 tanesine(%12) ise total tiroidektomi ile beraber santral+lateral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Tablo 9. Operasyon tipleri

Operasyon	Sayı	(%)
TT+SLND	54	72
Lobektomi+İsthmektomi+SLND	12	16
TT+SLND+LLND	9	12

*TT:Total tiroidektomi, SLND: Santral lenf nodu diseksiyonu, LLND: Lateral lenf nodu diseksiyonu

Hastaların patoloji raporları incelendiğinde prognostik faktörlerin genel olarak dağılımı şu şekildedir; 28 hastada (%37,3) lenf nodu metastazı görülmüştür. Geriye kalan 47 hastada(%62,7) lenf nodu metastazı yoktur. Kapsül invazyonu olan hastaların sayısı 31'dir(%41,3), kapsül invazyonu olmayanlar ise 44 hastadır(%58,7). Bir diğer prognostik faktör olan lenfovasküler invazyon (LVI) hastaların 16'sında görülmüştür(%21,3). 59 hastada(%78,7) LVI görülmemiştir. Cerrahi sınır toplamda 3 hastada(%4) pozitifken, perinöral invazyon 2 hastada (%2,7) görülmüştür.(Tablo 10)

Hastaların toplamda 48'inde(%64) tümör unifokaldir, geriye kalan 27 hastada(%36) tümörler multifokaldir. Tümörün bilateralite durumu incelendiğinde toplamda 20 hastada(%26,7) tümör bilateraldir, 55 hastada ise (%73,3) unifokaldir(Tablo 10)

Prognosa dair etkileriyle ilgili literatürde tartışmalarına sıkça rastlanılan kronik lenfositik tiroidit ise patolojik incelemede hastaların 34 tanesinde(%45,3) görülmüştür.(Tablo 10)

Tablo 10. PTMK'lı 75 hastanın patolojik özellikleri

	Var	Yok
Lenf Nodu Metastazı	28(%37,3)	47(%62,7)
Kapsül İnvazyonu	31(%41,3)	44(%58,7)
Lenfovasküler İnvazyon	16(%21,3)	59(%78,7)
Cerrahi Sınır Devamlılığı	3(%4)	72(%96)
Perinöral İnvazyon	2(%2,7)	73(%97,3)
Tümör Multifokalitesi	27(%36)	48(%64)
Tümör Bilateralitesi	20(%26,7)	55(%73,3)
Kronik Lenfositik Tiroidit	34(%45,3)	41(%54,7)

Toplamda 75 hastanın patoloji raporları incelendiğinde tümörün toplam boyutunun ortalaması $9,72 \pm 6,75$ mm bulunmuş olup ortanca değeri 8 mm'dir (1-42). En büyük tümör boyutunun ortalaması $6,64 \pm 2,23$ mm olup ortancası 7 mm'dir (1-10). Santral veya lateral lenf nodu diseksiyonunda çıkarılan toplam lenf nodu sayısının ortalaması $10,37 \pm 11,67$ iken ortancası 6'dır (3-64). Çıkarılan lenf nodları içinde metastatik olanların ortalaması $1,44 \pm 2,63$ 'tür. Ortanca değeri 0'dır.(0-12) (Tablo11)

Tablo 11. Hastaların tümör ve lenf nodu özelliklerinin mean, SD,median(min-max) özelliklerinin dağılımı

	Mean± SD	Median(min-max)
En büyük tümör çapı	6,647± 2,2311	7(1-10)
Toplam tümör çapı	9,727 ± 6,7565	8(1-42)
Toplam Lenf Nodu Sayısı	10,37± 11,672	6(3-64)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	1,44± 2,63	0(0-12)

Çalışmamızda çıkarımsal istatistik yapılırken tümör alt tipleri kıyaslamasında klasik ve foliküler varyantlar dışındaki tipler sayıca çok az olduğu için(3 hasta) bu alt tipler analizden çıkarılmıştır ve toplamda 72 adet hasta analiz edilmiştir.

Yapılan istatistik analiz sonucuna göre klasik ve foliküler alt tipler arasındaki karşılaştırmada lenfovasküler invazyon oranı, foliküler tipte istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur.(p=0,019). Diğer faktörlerin karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır.(Tablo 12)

İnterstisyel fibrozis incelemesinde toplamda 75 hastanın istatistiksel analizi yapılmıştır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda interstisyel fibrozis oranı lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.(p=0,043). Tümörün fokalite durumu incelendiğinde multifokal tümörlerde interstisyel fibrozis oranı unifokal tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.(p=0,004) (Tablo 13)

Tablo 12. Hastaların farklı demografik ve patolojik özelliklerine göre tümör alt tiplerinin dağılımı

		Tümör Alt Tipleri				P değeri χ^2 değeri
		Klasik		Foliküler		
Cinsiyet		Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
	<i>Erkek</i>	7	%58,3	5	%41,7	p=0,74
	<i>Kadın</i>	38	%63,3	22	%36,7	$\chi^2=0,107$
Yaş grup						
	<i>45 yaş altı</i>	27	%64,3	15	%35,7	p=0,71
	<i>45 yaş ve üzeri</i>	18	%60	12	%40	$\chi^2=0,137$
Tümör çapı grup						
	<i>5 mm ve altı</i>	14	%63,6	8	%36,4	p=0,895
	<i>5 mm üstü</i>	31	%62	19	%38	$\chi^2=0,17$
Lenf Nodu Metastazı						
	<i>Var</i>	17	%63	10	%37	p=0,950
	<i>Yok</i>	28	%62,2	17	%37,8	$\chi^2=0,004$
Fokalite						
	<i>Multifokal</i>	13	%50	13	%50	p=0,139
	<i>Unifokal</i>	32	%69,6	14	%30,4	$\chi^2=2,71$
Lokasyon						
	<i>Bilateral</i>	9	%47,4	10	%52,6	p=0,112
	<i>Unilateral</i>	36	%67,9	17	%32,1	$\chi^2=2,522$
Lenfovasküler invazyon						
	<i>Var</i>	6	%37,5	10	%62,5	p=0,019
	<i>Yok</i>	39	%69,6	17	%30,4	$\chi^2=5,486$
Kapsül İnvazyonu						
	<i>Var</i>	15	%50	15	%50	p=0,064
	<i>Yok</i>	30	%71,4	12	%28,6	$\chi^2=3,429$
Perinöral invazyon						
	<i>Var</i>	0	%0	2	%100	P=0,64
	<i>Yok</i>	45	%64,3	25	%35,7	$\chi^2=3,429$
Cerrahi Sınır						
	<i>Pozitif</i>	2	%66,7	1	%33,3	p=0,879
	<i>Negatif</i>	43	%62,3	26	%37,7	$\chi^2=0,023$
Hashimoto tiroiditi						
	<i>Var</i>	23	%67,6	11	%32,4	p=0,393
	<i>Yok</i>	22	%57,9	16	%42,1	$\chi^2=0,728$

Tablo 13. Hastaların farklı demografik ve patolojik özelliklerine göre tümör interstisyel fibrozis durumunun dağılımı

		İnterstisyel Fibrozis				P değeri χ^2 değeri
		Var		Yok		
Cinsiyet		Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
	<i>Erkek</i>	6	%46,2	7	%53,8	p=0,063
	<i>Kadın</i>	45	%72,6	17	%27,4	$\chi^2=3,449$
Yaş grup						
	<i>45 yaş altı</i>	33	%76,7	10	%23,3	p=0,06
	<i>45 yaş ve üzeri</i>	18	%56,3	14	%43,2	$\chi^2=3,541$
Tümör çapı grup						
	<i>5 mm ve altı</i>	13	%59,1	9	%40,9	p=0,287
	<i>5 mm üstü</i>	38	%71,7	15	%28,3	$\chi^2=1,136$
Lenf Nodu Metastazı						
	<i>Var</i>	23	%82,1	5	%17,9	p=0,043
	<i>Yok</i>	28	%59,6	19	%40,4	$\chi^2=4,107$
Fokalite						
	<i>Multifokal</i>	24	%88,9	3	%11,1	p=0,004
	<i>Unifokal</i>	27	%56,2	21	%43,8	$\chi^2=8,46$
Bilateralite						
	<i>Bilateral</i>	18	%90	2	%10	p=0,023
	<i>Unilateral</i>	33	%60	22	%40	$\chi^2=6,066$
Lenfovasküler invazyon						
	<i>Var</i>	13	%81,3	3	%18,8	p=0,2
	<i>Yok</i>	38	%64,4	21	%35,6	$\chi^2=1,641$
Kapsül İnvazyonu						
	<i>Var</i>	29	%93,5	2	%6,5	p<0,001
	<i>Yok</i>	22	%50	22	%50	$\chi^2=15,85$
Perinöral invazyon						
	<i>Var</i>	2	%100	0	%0	p=0,325
	<i>Yok</i>	49	%67,1	24	%32,9	$\chi^2=3,449$
Cerrahi Sınır						
	<i>Pozitif</i>	1	%33,3	2	%66,7	p=0,189
	<i>Negatif</i>	50	%69,4	22	%30,6	$\chi^2=1,726$
Hashimoto tiroiditi						
	<i>Var</i>	21	%61,8	13	%38,2	p=0,292
	<i>Yok</i>	30	%73,2	11	%26,8	$\chi^2=1,111$

Çalışmamızda tümör lokasyonları incelenen 75 hastada bilateral tümörü olanlarda, interstisyel fibrozis oranı, unilateral olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur($p=0,023$). Ayrıca tümörlerin kapsül invazyonu durumu kıyaslandığında , invazyon olan hastalarda interstisyel fibrozis oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.($p<0,001$) (Tablo 13)

5. TARTIŞMA

Papiller tiroid mikrokarsinom(PTMK) çok yüksek bir 10 yıllık sağkalım oranına sahip olsa da(1), hastalar bazen servikal lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile kliniğe başvurabilir. Bu nedenle hastalığın prognozunu netleştirmek , tedavi seçeneklerini belirlemek ve genişletmek açısından çok önemlidir. 1 cm altı tümörü olan unifokal , intratiroidal, iyi diferansiye kanserli hastalarda klinik veya radyolojik olarak servikal lenf nodu metastazı şüphesi yoksa , baş boyuna radyasyon alma öyküsü yoksa ve aile hikayesi de mevcut değilse hemitiroidektomi önerilir(27). Bu hastalara profilaktik lenf nodu diseksiyonu önerilmez. Multisentrik, bilateral ve makroskopik ekstratiroidal uzanımlı tümörü olan hastalarda ve yukarıda sayılan diğer özellikleri bulunduran yüksek riskli hastalarda total tiroidektomi önerilir. Eğer klinik veya radyolojik olarak metastatik lenf nodu şüphesi de

mevcutsa metastazların durumuna göre bu hastalara santral veya lateral boyun lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır(27).

Papiller tiroid kanserde prognozu belirleyen bazı faktörler literatürde bildirilmiştir. Bu faktörlerle oluşturan bazı skorlama sistemleri de mevcuttur.(72,73) Yapılan bu çalışmalarda kadın cinsiyet, genç yaş, iyi diferansiye tümör patolojisi bulundurma, uzak metastazın olmaması , tümör boyutunun 5 cm altı olması, ekstratiroidal uzanımın bulunmaması düşük risk grubu özellikleri olarak belirtilirken ; erkek cinsiyet ,ileri yaş, kötü diferansiye tümör, ekstratiroidal uzanımın olması, 5 cm'den büyük tümörler ve uzak metastazın olması yüksek risk grubuna dahil edilmiştir ve bu hastalarda prognoz genel olarak kötü olarak değerlendirilmiştir. PTMK'da da genel olarak sonuçlar benzerdir. Yaş , cinsiyet, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, uzak metastaz, tümörün bilateralitesi ve fokalite durumu literatürdeki bazı çalışmalarda prognozu etkileyen faktörler olarak gösterilmiştir.(74-76)

Servikal lenf nodu metastazı da en önemli prognostik faktörlerden biridir. PTMK rekürrenslerinin yaklaşık %75'i boyun lenf nodlarındaki metastazla görülür(62). Tanı anında metastatik boyun lenf nodları tespit edilen PTMK'lı hastalarda rekürrens oranı yapılan birçok çalışmada anlamlı yüksek bulunmuştur(63-66). Yine benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda ise tanı anında metastatik lenf nodu olan hastalarda kanser ilişkili ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur(64, 67-71). Çalışmamızda interstisyel fibrozis(IF) ,lenf nodu metastazı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum IF'nin kötü prognoza işaret ettiğine dair bulguları desteklemektedir.

Papiller mikrokarsinomda birçok alt tip mevcuttur. Konvansiyonel klasik tipe kıyaslandığında solid varyant, tall cell varyant ve diffüz sklerozan varyant tipleri genellikle agresif seyir gösterirler(55,56). Foliküler varyant , enkapsüle tip ve Warthin like tip daha selim seyirlidir(4). Bu alt tiplerle ilgili daha önce yapılan birkaç çalışmada agresif tiplerde lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal uzanımın daha sık olduğu fakat toplam sağkalımın değişmediğine dair bazı veriler elde edilmiştir(55). Yine benzer şekilde uzak metastaz oranları da daha yüksektir. Bazı yazarlar Tall cell varyant , diffüz sklerozan varyant gibi bu agresif tiplerde daha geniş cerrahilerin yapılması gerektiği, profilaktik santral lenf nodu diseksiyonun faydalı olacağı ve radyoaktif iyot tedavisinin de değerlendirilmesi gerektiğini savunmuştur(57-61). Zhi ve ark.(4) yaptığı çalışmada ise foliküler tip ve enkapsüle tip tümörlerde lenf nodu metastazı, tümör çapı ve ekstratiroidal uzanımın klasik tipe göre daha seyrek görüldüğü bulunmuştur. Yine bu çalışmada alt tipler arasında sağkalımlarda anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda sayıca az olması sebebiyle klasik ve foliküler alt tipler dışındaki nadir görülen diğer alt tipler net olarak irdelenememiştir. Fakat klasik ve foliküler alt tipler karşılaştırması yapıldığında bilinen bir prognostik faktör olan lenfovasküler invazyonun , foliküler alt tipte istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum literatürde foliküler alt tipte kötü prognostik faktörlerin daha az görüldüğünü belirten yayınlarla çelişmektedir. (4,51,78). Çalışmamızda alt tiplerin karşılaştırmasında diğer faktörlerde anlamlı fark bulunamamıştır.

İnterstisyel fibrozis(IF) ve farklı kanser türleri arasındaki ilişki geçmişte literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir(9-11). Fakat IF ve tiroid maligniteleri

ilişkisi üzerine çok az çalışma mevcuttur. Yoğun fibrozisin, papiller tiroid kanser tanısında önemli bir belirteç olduğunu bildiren yazarlar olsa da(77), bu ikilinin arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır.

Çin'den Liu ve ark(12) yaptığı bir çalışmada PTMK'da tümörün biyolojik davranışına IF'nin etkisini incelenmiştir. Kadınlarda anlamlı olarak IF daha fazla görülmüştür. IF görülen hastalarda tümör çapı daha yüksek bulunmuş ve lenf nodu metastazı da anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Hastalısız sağkalım durumu karşılaştırıldığında IF(-) olan hastalarda hastalısız sağkalımın daha yüksek olduğu görülmüştür. Yaş, ektratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazı da IF ile beraber hastalısız sağkalımı etkileyen diğer kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda interstisyel fibrozisin diğer prognostik faktörlerle kıyaslaması yapıldığında Liu'nun çalışmasının aksine yaş ve cinsiyet ile arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Her ne kadar kadınlarda IF daha yüksek gibi görünse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,06). Ayrıca çalışmamızdaki istatistiksel analiz sonucuna göre tümör çapı ile IF arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

IF'nin diğer prognostik faktörlerle yapılan karşılaştırmasında lenf nodu metastazı olanlarda literatürle uyumlu olarak fibrozis oranı daha yüksektir. Ayrıca kapsül invazyonu, bilateralite ve fokalite ile de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. IF'nin bu üçlü ile olan ilişkisi literatürde daha önce hiç tanımlanmamıştır. IF'nin bu önemli prognostik faktörlerle olan ilişkisi hastalığın prognozunda etkili olabileceğiyle ilgili bulguları desteklemektedir.

6.SONUÇ

Özellikle tarama ve görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla son yıllarda insidansı çok hızlı bir şekilde yükselen papiller tiroid mikrokarsinomun(PTMK) prognoz belirleme ve tedavi seçenekleriyle ilgili bazı tartışmalar mevcuttur. 1 cm altındaki bu tümörler genel olarak iyi prognozlu olarak düşünülmektedir. Fakat PTMK'daki lenf nodu metastazı , nüks ve uzak metastaz oranları göz ardı edilemeyecek kadar yüksektir. Dolayısıyla bu hastaların prognozunu belirlemek ; yakın takipten başlayıp total tiroidektomi ile beraber profilaktik lenf nodu diseksiyonuna kadar uzanan çok geniş tedavi seçeneklerini belirlemek açısından son derece önemlidir.

İnterstisyel fibrozis(IF)'in diğer kanser türlerinin prognozuyla olan ilişkisi daha önce defalarca irdelenmesine rağmen papiller tiroid kanser ve mikrokanserin prognozuna etkisiyle ilgili literatürde çok az çalışma mevcuttur. Çalışmamızda IF'nin kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, bilateralite gibi iyi bilinen ve etkisi daha önce kanıtlanmış olan prognostik faktörlerle olan yakın ilişkisi , IF'nin kendisinin de ileride bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğinin göstergesidir. Fakat IF'nin PTMK'daki fizyopatolojisi ve tümörogeneze olan etkisini net olarak ortaya koyabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her ne kadar çalışmamızda hasta popülasyonu kısıtlılığı nedeniyle tümör alt tiplerine dair çok fazla veri elde edilememiş olsa da klasik ve foliküler tipleri karşılaştırma fırsatı bulduğumuz çalışmamızda, foliküler tipte çok önemli bir prognostik faktör olan lenfovasküler invazyon(LVI)'un daha sık bulunduğunu

gözlemledik. Bu durum PTMK'da en sık görülen 2.subtip olan foliküler tipin prognozuna yönelik yeni ve farklı bir görüşün başlangıcı olabilir.



7.KAYNAKLAR

- 1.Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al:Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 43:810-820 1979
- 2.Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a micro carcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 2011 21:231-236
- 3.Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014 81:1-122
- 4.Zhi J, Jingzhu Z, Gao M, Pan Y, Wu J, Li Y, Li D, Yu Y,Zheng X, :Impact of major different variants of papillary thyroid microcarcinoma on the clinicopathological characteristics: the study of 1041 cases
- 5.Ho AS, Davies L, Nixon U et al Increasing diagnosis of subclinical thyroid cancers leads to spurious improvements in survival rates *Cancer* 2015 121: 1793-1799
6. Bibbins Domingo K, Grossmann DC, Curry SJ et al. Screening for thyroid cancer US preventive Services Task Force Recommendation Statement *JAMA* 2017 317: 1882-1887
7. W.J Moon , S. L. Jung, J H Lee et al ‘Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study’ *Radiology* vol 247 no:3 pp, 762-770 , 2008
- 8.Wada N, Duh QY, Sigino K, et al Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid micro carcinoma, frequency, pattern of occurrence and recurrence , and optimal strategy for neck dissection *Ann Surg* 2003 237:399 -407
9. Kondo T, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K and Kitagawa Y: The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Br J Cancer* 115: 34-39, 2016.
10. Chen X, Xiao W, Chen W, Liu X, Wu M, Bo Q, Luo Y, Ye S, Cao Y and Liu Y:MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway. *Cell Death Differ* 24: 1431-1442, 2017.

11. Miura K, Hamanaka K, Koizumi T, Kitaguchi Y, Terada Y, Nakamura D, Kumeda H, Agatsuma H, Hyogotani A, Kawakami S, *et al*: Clinical significance of preoperative serum albumin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer: Comparative study of normal lung, emphysema, and pulmonary fibrosis. *Lung Cancer* 111: 88-95, 2017
12. Liu X, Shuai Z, Gang Q, Shen S, Zhang J, Lun Y, Xu D, Xin S: Interstitial Fibrosis in Papillary Thyroid Microcarcinoma and Its Association with Biological Behavior 2017
13. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery *Int J Surg* 2006;4(3):187-91. 2006 May 4.
14. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. *Schwartz's Principles of Surgery 10th Edition*, Çeviri Editörü Özmen MM. Chapter 38, pp 1521-1574
15. Hartl DM, Travagli JP, Lebolleux S *et al*: Clinical review: Current concepts in the management of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3084-3088, 2005
16. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tufano RP, Tuttle RM, Udelsman R. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1153-8
17. Smith TJ, Hegedüs L. , Graves' Disease . *N Engl J Med*. 2016 Oct 20; 375(16):1552-1565.
18. Hagen F, Chapman EM, Comparison of high and low dosage levels of I-131 in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 1967 277:559
19. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al*. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17:456-520
20. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, *et al*. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008;18:333-46.
21. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3857-65.

22. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA *Endocr Rev.* 1989;10(3):366. Department of Medicine, State University of New York, School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York.
23. Aspiration with or without lavage in the treatment of acute suppurative thyroiditis secondary to pyriform sinus fistula. Yang H, Li , Ye X, Cheng J, Jia Z, Huang X, Wang X, Xu Y *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(2):128. Epub 2020 Mar 27.
24. Suppurative thyroiditis: Systematic review and clinical guidance. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, Wong R *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;
25. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7)
26. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317.
27. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133.
28. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838.
29. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM *Thyroid.* 2004;14(11):926.
30. Incidence of nodules in the thyroid Rice, *Arch Surg.* 1932; 24:505.
31. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. MORTENSEN JD, WOOLNER LB, BENNETT WA *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1270.
32. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al 2015 American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.*
33. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. 2006 Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 1991: 3411–3417.

34. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
35. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Li Volsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
36. Kurukahvecioglu O, Dikmen K, Bostanci H, Akin M, Taneri F. An Approach to Macroscopic Central Lymph Nodes Detected during Surgery in Patients with Thyroid Micropapillary Carcinoma: Should We Resort to Dissection? *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5814610.
37. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Tresallet C, Du Pasquier Fediaevsky L, Fierrard H, Aurengo A, Menegaux F, Leenhardt L 2012 Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 167:267–275.
38. Kim KE, Kim EK, Yoon JH, Han KH, Moon HJ, Kwak JY 2013 Preoperative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg* 37:385–391.
39. Lee J, Song Y, Soh EY 2014 Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Korean Med Sci* 29:48–52.
40. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, Formisano D, Renna L, Piana S, Gardini G, Valcavi R, Barbieri V 2009 Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 19:707–716
41. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al *Thyroid* 2009;19:1167-1214
42. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, Li Volsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM; The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-52.
43. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (PEA), Oregon Health Sciences University, Portland, USA. *Am J Surg*. 1995 Nov;170(5):467-70.

44. Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid carcinoma *N Engl J Med* 338:297-306,1998
45. Predictive Value of BRAFV600E Mutation for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-analysis Jing-yong SONG, Shi-ran SUN, Fang DONG, Tao HUANG, Bin WU ,Jing ZHOU *Current Medical Science* 38(5):785-797,2018
46. Carnea CR, Brandao LG, Hojaij FC, et al : Negative and positive predictive values of nerve monitoring in thyroidectomy *Head Neck* 34:175-179,2012
47. Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Randomized clinical trial of visualtion versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy *Br J Surg* 2009;96 240-246
48. Mazzaferi EL, Kloos RT: Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular cancer *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1447-1463, 2001
49. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317.
50. Pedrazzini L, Baroli A, Marzoli L et al (2013) Cancer recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a multivariate analysis on 231 patients with a 12-year follow-up. *Minerva Endocrinol* 38(3):269–279
51. Shi X, Liu R, Basolo F et al (2016) Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab* 101(1):264–274.
52. Jun HH, Kim SM, Hong SW et al (2014) Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma: single institution experience. *ANZ J Surg*.
53. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA (2012) Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 19(6):1874– 1880.
54. Moreno A, Rodriguez JM, Sola J et al (1996) Encapsulated papillary neoplasm of the thyroid: retrospective clinicopathological study with long term follow up. *Eur J Surg Acta Chir* 162(3):177-180

55. Simon A Holoubek, Huan Yan Amna H Khokar Kristine M Kuchta David J Winchester , Richard A Prinz , Tricia A Moo-Young Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with high-risk features, but not decreased survival *Surgery* 2020 Jan;167(1):19-27
- 56 Eric J Kuo , Paolo Goffredo, Julie A Sosa, Sanziana A Roman. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: a population-level analysis *Thyroid* 2013 Oct;23(10):1305-11.
57. Carling T, Ocal IT, Udelsman R 2007 Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 31:916–923.
58. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Akasu H, Shimizu K, Miyauchi A 2009 Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution. *World J Surg* 33:958–962.
59. Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, Tallini G, Shaha A, Singh B, Tuttle RM 2007 Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extra-thyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 17:655–661.
60. Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I 2010 Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 20:153–158.
61. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A 2011 Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 33:1052–1059.
62. J.Y. Kwak, E.-K. Kim, M.J. Kim, E.J. Son, W.Y. Chung, C.S. Park, K.-H. Nam, Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 1348–1355 (2009)
63. I.D. Hay, E.J. Bergstralh, J.R. Goelner, J.R. Ebersold, C.S. Grant, 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* 114, 1050–1058 (1993)
64. S.M. Chow, S.C.K. Law, J.K. Chan, S.K. Au, S. Yau, W.H. Lau, Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 98, 31–40 (2003)
65. S. Noguchi, H. Yamashita, S. Uchino, S. Watanabe, Papillary microcarcinoma. *World. J. Surg.* 32, 747–753 (2008)

66. I.D. Hay, C.S. Grant, J.A. van Heerden, J.R. Goellner, J.R. Ebersold, E.J. Bergstralh, Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112, 1139–1146 (1992)
67. N. Wada, Q.Y. Duh, K. Sugino, H. Iwasaki, K. Kameyama, T. Mimura, K. Ito, H. Takami, Y. Takanashi, Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. Frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann. Surg.* 237, 399–407 (2003)
68. K.D. Lin, J.D. Lin, M.J. Huang, H.S. Huang, L.B. Jeng, T.C. Chao, Y.S. Ho, Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *Int. Surg.* 82, 378–381 (1997)
69. Y. Ito, T. Jikuzono, T. Higashiyama, S. Asahi, C. Tomoda, Y. Takamura, A. Miya, K. Kobayashi, F. Matsuzuka, K. Kuma, A. Miyauchi, Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J. Surg.* 30, 1821–1828 (2006)
70. C. Cappelli, M. Castellano, M. Braga, E. Gandossi, I. Pirola, E. De Martino, B. Agosti, E.A. Rosei, Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J. Surg. Oncol.* 95, 555–560 (2007)
71. N. Arora, H.K. Turbedian, M.A. Kato, T.A. Moo, R. Zarnegar, T.J. Fahey 3rd, Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 5, 473–477 (2009)
72. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987 102:1088-1095
73. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma *Surgery* 1988 104:947-953
74. Pisanu A, Saba A, Podda M, Reccia I, Uccheddu A. Nodal metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma *Endocrine* (2015) 48:575–581
75. Min Ji Jeon, Won Gu Kim, Yun Mi Choi, Hyemi Kwon, Yu-Mi Lee, Tae-Yon Sung, Jong Ho Yoon, Ki-Wook Chung, Suck Joon Hong, Tae Yong Kim, Young Kee Shong, Dong Eun Song, and Won Bae Kim Features Predictive of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinomas *Thyroid* Volume 26
76. Sezer A, Celik M, Yilmaz B, Can N, Tastekin E, Ayturk S, Ustun F, Guldiken S, Sut N Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma *Bosn J Basic Med Sci* 2017 May 20;17(2):144-151

77. Isarangkul W: Dense fibrosis. Another diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 117: 645-666, 1993.

78. Tunca F, Sormaz IC, Iscan Y et al (2015) Comparison of histopathological features and prognosis of classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 38(12):1327–1334.

