

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA PROFİLAKTİK SANTRAL BOYUN
DİSEKSİYONUN NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Niyaz SHADMANOV

Danışman Prof. Dr. Fatih TUNCA

Yardımcı danışman Op. Dr. Ahmet Yalın İŞCAN

İSTANBUL

2022

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA PROFİLAKTİK SANTRAL BOYUN
DİSEKSİYONUN NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Niyaz SHADMANOV

Danışman Prof. Dr. Fatih TUNCA

Yardımcı danışman Op. Dr. Ahmet Yalın İŞCAN

İSTANBUL

2022

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki ihtihias gördüğüm süre boyunca bilgi, beceri ve özgüvenimin gelişmesinde emeği geçen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yaman TEKANT'a, tez danışmanım Prof. Dr. Fatih TUNCA'ya ve yardımcı tez danışmanım abim Op. Dr. Ahmet Yalın İŞCAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, sevgisi ve engin tecrübeleriyle her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişmeye çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Yasemin Giles ŞENYÜREK'e, Prof. Dr. Cemalettin ERTEKİN'e, Doç. Dr. Ali Fuat Kaan GÖK'e, Doç. Dr. Kürşat Rahmi SERİN'e, Doç. Dr. Metin KESKİN'e, Doç. Dr. İsmail Cem SORMAZ'a, Doç. Dr. İlker ÖZGÜR'e, Op. Dr. Cemil Burak KULLE'ye ve Op. Dr. Leman Damla ERCAN'a sonsuz saygılar eşliğinde şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresince ailemden bile daha fazla vakit geçirdiğim, eğitim sürecime güzel anılar katan ve cerrahi branşının tüm zorluklarına rağmen motivasyonumu her zaman korumamı sağlayan tüm asistan abilerime, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

En önemlisi de tanıdığım ilk günden bu yana hep yanımda olan, hayatımın her alanında en büyük destekçim, meslektaşım, yoğun çalışma temposu içinde yeterli vakit ayıramadığım sevgili eşim Dr. Shabnur MIRZAYEVA'ya, iki cerrahın evladı olarak bize zorlu yolda eşlik eden oğlum Ayaz'a ve bugünlere gelmeme vesile olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim annem Dilber SHADMANOVA'ya ve babam Milez SHADMANOV'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Dr. Niyaz SHADMANOV

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	5
2.3. ANATOMİ.....	6
2.3.1. Damarları.....	8
2.3.2. Lenfatik drenajı.....	9
2.3.3. İnnervasyonu.....	10
2.3.4. Paratiroid Anatomisi.....	13
2.4. FİZYOLOJİ.....	14
2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	16
2.5.1. Laboratuvar Yöntemler.....	16
2.5.2. Radyolojik Yöntemler.....	16
2.5.3. Tiroid Biyopsisi (İİAB).....	18
2.6. TİROİD KANSERİ.....	20
2.6.1. Tiroid Papiller Karsinom.....	22
2.6.2. Papiller Kanserın Alt Grupları.....	24
2.6.3. Papiller Tiroid Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler.....	25

2.7.	TİROİD CERRAHİSİ.....	26
2.7.1.	Cerrahi Teknik.....	26
2.7.2.	Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları.....	27
3.	MATERYAL VE METOT.....	30
3.1.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.2.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	34
4.	BULGULAR.....	35
5.	TARTIŞMA.....	41
6.	SONUÇ.....	46
7.	KAYNAKLAR.....	47
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	53

KISALTMALAR

PTK: Papiller tiroid kanseri

pSBD, pCND: Profilaktik santral boyun diseksiyonu

sTg: Stimüle tiroglobulin

ATA: Amerikan Tiroid Derneđi

SLNM: Santral lenf nodu metastazı

USG: Ultrasonografi

RLS: Rekürren laringeal sinir

SLS: Superior laringeal sinir

PTH: Paratiroid Hormon

TPO: Tiroid Peroksidaz

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSİ: Tiroid stimulan immunoglobulin

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

FTK: Foliküler tiroid karsinomu

RAI: Radyoaktif iyot tedavisi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tiroid Bezi Embriyolojik Gelişimi	6
Şekil 2. Rekürren Laringeal Sinir (RLS) ve Zuckerkandl Tüberkülü	7
Şekil 3. Tiroid Bezinin Damar Yapısı	8
Şekil 4. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri	9
Şekil 5. Rekürren Laringeal Sinirlerin Anatomisi	11
Şekil 6. RLS İle İnferior Tiroid Arter Varyasyonları	12
Şekil 7. Superior Tiroid Arterle Süperior Laringeal Sinirle Anatomik İlişkisi	13
Şekil 8. Paratiroid ve Rekürren Laringeal Sinir	14
Şekil 9. Tiroid Hormon Üretimi Ve Negatif Geri Beslenme	15
Şekil 10: Kocher İnsizyonu	27

TABLÖLAR

Tablo 1. Tiroid Nodülünde ATA Kılavuzuna Göre USG Malignite Kriterleri	17
Tablo 2. Bethesda Sınıflaması	19
Tablo 3. Tiroid Kanseri	20
Tablo 4. Tiroid Kanseri TdM Sınıflaması (ATA kılavuzu-2015)	21
Tablo 5. Tiroid Kanseri Evreleme	22
Tablo 6. Tiroid Kanseri tedavide yanıt (ATA kılavuzu-2015)	33
Tablo 7. Demografik Veriler Ve Karşılaştırılması	35
Tablo 8. Tümör Çapı Ve Karşılaştırılması	35
Tablo 9. Agresif Histopatoloji ve Karşılaştırılması	36
Tablo 10. Patolojik Özellikler ve Karşılaştırılması	36
Tablo 11. Odak Sayısı	37
Tablo 12. Santral Lenf Nodu Metastazı	38
Tablo 13. Metastatik Lenf nodu Sayısı	38
Tablo 14. Ameliyat Sonrası ve RAI Sonrası Tg, Anti Tg ve RAI Oranları	39
Tablo 15. Gruplar Arası Komplikasyonların Karşılaştırılması	40
Tablo 16. Tedavide Yanıt ve Karşılaştırılması	40

ÖZET

Giriş: Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %90 kadarını oluşturur (1). Cerrahi tedavi sonrası prognozun olumlu olmasına ve 10 yıllık sağkalım oranı %90'ı geçmesine rağmen bölgesel lenf nodlarına yayılımı vakaların %80'i kadarında meydana gelmektedir (2-3). Lenf nodu metastazı PTK'da hastalığın rekürrensi, morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli faktördür (4-5). Boyunda en sık lenf nodu metastazı yaptığı bölge %20-50 oranında santral kompartmandır (6). Klinik olarak santral bölge lenf nodu tutulumu olan hastalarda tedavi santral boyun diseksiyonudur. Servikal lenf nodu metastazı olmayan (cN0) hastalarda profilaktik ipsilateral santral boyun diseksiyonu (pSBD) yapılması konusunda ise literatürde ve güncel kılavuzlarda farklı görüşler mevcuttur (7). Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Cerrahi Bölümünde PTK tanısı ile cerrahi uygulanmış hastalarda pSBD'nin hastalığın seyri üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahi Servisinde Ocak 2010 ile Aralık 2020 tarihleri arasında PTK hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Çalışmaya tümör çapı 1-4 cm arasında, lenf nodu metastazı olmayan ve birincil cerrahi olarak total tiroidektomi yapılan 718 hasta dahil edildi. Hastalar pSBD'ü yapılan (Grup 1) ve yapılmayan (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1 ve Grup 2 sırasıyla 274 (%38,2) ve 444 (%61,8) hastadan oluşmaktaydı. Demografik özellikler, tümör histopatolojisi (cerrahi sınır, tümörün bulunduğu lob ve lobdaki lokalizasyonu, tümörün fokalitesi, lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılım) ve santral lenf nodu metastazı, RAI tedavisi, lokal nüks ve tedaviye yanıt iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik özellikler açısından iki grup arasında farklılık

görülmedi. Tümör boyutu her iki grupta da benzerdi ($16,1\pm10,4$ mm ve $15,4\pm12,5$ mm, $p=0,4$). Agresif histopatolojik alt tipler Grup 1'de Grup 2'ye göre daha sıktı (%7,2 ve %3,8, $p=0,03$). Postoperatif sTg değerleri her iki grupta da benzerdi ($7,5\pm57,5$ ve $6,7\pm31,6$, $p=0,1$). Lokal nüks oranları arasında fark görölmedi (%0,018'e karşı %40,01, $p=0,2$). Adjuvan RAI oranı grup 1'de grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti (263 (74%) ve 259 (58%), $p=0,001$). Grup 1'de 79(%28) hastada santral LN metastazı görüldü. Grup 2'de 7(%0,1) hastada tesadüfi santral LN metastazı tespit edildi. Tedaviye tam yanıt açısından, iki grup arasında önemli bir fark görölmedi.(%95,6'ya ve %96,3).

Tartışma: Papiller tiroid kanserinde lenf nodu metastazı, %80 oranlarına kadar görölür ve lokal nüks ile sağkalım açısından belirleyici ana faktördür. Preoperatif dönemde tespit edilmesindeki güçlükler profilaktik lenf nodu diseksiyonunu gündeme getirmektedir. Literatürlerde tiroidektomi ameliyatı esnasında pSBD'nun gerekliliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda ipsilateral pSBD'nun nüks üzerine etkisi saptanmadı. Diseksiyon sonrası geçici hipoparatiroidizm daha yüksek görölse de, kalıcı hipoparatiroidizm ve rekürren sinir yaralanması açısından fark görölmedi. Birçok çalışmada fikir ayrılığı ve farklı sonuçların olması klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan PTK'lı hastalarda pSBD'nin klinik faydasının olması tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Sonuç: Klinik olarak N0 PTK hastalarında ipsilateral pSBD'nin tedaviye tam yanıt ve lokal nüks oranları üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadı ancak bulgular bu hastalarda artmış RAI tedavisi oranları ile sonuçlandı.

SUMMARY

Introduction: Papillary thyroid cancer (PTC) constitutes approximately 90% of all thyroid cancers (1). Although the prognosis after surgical treatment is favorable and the 10-year survival rate exceeds 90%, spread to regional lymph nodes occurs in 80% of the cases (2-3). Lymph node metastasis is the most important factor increasing disease recurrence, morbidity and mortality in PTC (4-5). The most common lymph node metastasis in the neck is the central compartment with a rate of 20-50% (6). In patients with clinical central lymph node involvement, treatment is central neck dissection. There are different opinions in the literature and current guidelines regarding prophylactic ipsilateral central neck dissection (pCND) in patients without cervical lymph node metastasis (cN0) (7). In this study, the effect of pCND on the course of the disease was investigated in patients who underwent surgery with the diagnosis of PTC in the Department of Endocrine Surgery, Department of General Surgery, Istanbul Medical Faculty.

Materials and Method: PTC patient files in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Endocrine Surgery Service between January 2010 and December 2020 were retrospectively reviewed. The study included 718 patients with tumor diameter of 1-4 cm, without lymph node metastasis and who underwent total thyroidectomy as primary surgery. The patients were divided into two groups as having pCND (Group 1) and not (Group 2). Group 1 and Group 2 consisted of 274 (38.2%) and 444 (61.8%) patients, respectively. Demographic features, tumor histopathology (surgical margin, tumor location in the lobe and lobe, tumor focality, lymphovascular invasion, extracapsular spread) and central lymph node metastasis, RAI treatment, local recurrence and response to treatment were compared between the two groups.

Finding: There was no difference between the two groups in terms of demographic characteristics. Tumor size was similar in both groups (16.1 ± 10.4 mm and 15.4 ± 12.5 mm, $p=0.4$). Aggressive histopathological subtypes were more common in Group 1 than Group 2 (7.2% vs. 3.8%, $p=0.03$). Postoperative fTg values were similar in both groups (7.5 ± 57.5 vs 6.7 ± 31.6 , $p=0.1$). There was no difference in local recurrence rates (0.018% vs. 40.01%, $p=0.2$). The rate of adjuvant RAI was significantly higher in group 1 compared to group 2 (263 (74%) vs. 259 (58%), $p=0.001$). Central LN metastasis was seen in 79 (28%) patients in Group 1. In Group 2, incidental central LN metastases were detected in 7 (0.1%) patients. There was no significant difference between the two groups in terms of complete response to treatment (95.6% vs. 96.3%).

Conclusion: Lymph node metastasis in papillary thyroid cancer is seen up to 80% and is the main determining factor in terms of local recurrence and survival. Difficulties in detection in the preoperative period bring prophylactic lymph node dissection to the agenda. There are studies in the literature showing the necessity of pSBD during thyroidectomy surgery. However, no effect of ipsilateral pCND on recurrence was found in our study. Although transient hypoparathyroidism was higher after dissection, there was no difference in terms of permanent hypoparathyroidism and recurrent nerve injury. The clinical benefit of pCND in patients with PTC who do not have clinical lymph node metastases remains a matter of debate, as there are differences of opinion and different results in many studies.

Results: Clinically, ipsilateral pCND had no effect on complete response to treatment and local recurrence rates in patients with N0 PTC, but the findings resulted in increased RAI treatment rates in these patients.

1. GİRİŞ

Tiroid bezinin malign hastalıkları arasında ilk yeri papiller tiroid karsinomu almaktadır (PTK). Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini kapsar (8-9) ve prognozu daha iyidir. Literatürlerde 10 yıllık sağkalım %95, 20 yıllık sağkalım ise %93 olarak gösterilmektedir (10-11). Hastalığa bağlı mortalite ise %7 oranında karşımıza çıkar (2-3) ve genellikle buna sebep solunum yetmezliği (%43), dolaşım yetmezliği (%15) ve kanamadır (%15). Hastalık nüksüne ve lenf nodu metastazına bağlı gelişen boyunda, akciğerde ve mediastende büyüyen kitleler mortaliteye sebep olmaktadır (12). PTK genellikle ilk olarak ipsilateral santral lenf noduları sonrasında ise lateral lenf nodları olmak üzere lenfatik yolla metastaz yapar (13). Kontralateral lenf düğümlerine yayılma ise ipsilateral yayılıma kıyasla çok daha azdır (14). Lenf nodu metastaz varlığı hastalığın rekürrensini, morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktördür (15-16-17). Ameliyat öncesi değerlendirmede hastalığın lenf noduna yayılımını göstermek, nüksü azaltmakta ana amaç olmaktadır. Boyun ultrasonografisi (USG) ile değerlendirme bu amaçla geniş çapta kullanılmaktadır. Ancak nodal hastalığın mikrometastaz düzeyinde değerlendirilmesinde preoperatif ultrasonun duyarlılığının az olması ve kısmen de USG ile değerlendirmenin operatöre bağımlılığı santral lenf nodu metastazı olan PTK hastalarının doğru bir şekilde tanımlanmasında teknik olarak zorlukları ortaya çıkarmaktadır(9-18). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki preoperatif ultrasonografi ile metastatik lenf nodununu %77 oranında saptamak mümkündür. USG ile değerlendirme %92 özgüllük, %51 sensitivite, %81 pozitif prediktif değer, %76 negatif prediktif değere sahiptir (19). Böylelikle ameliyat öncesi lenf nodu durumunu değerlendirme açısından yalnızca ultrasonografiye dayanarak diseksiyon kararı alınması lenf nodu negatif hastalarda yeterlilik açısından sorgulanmalıdır.

PTK'nın cerrahi olarak tedavisi tümör parametrelerine uygun olarak tek taraflı tiroidektomi veya bilateral total tiroidektomi yapılmasıdır. American Thyroid Association (ATA) kılavuzuna uygun olarak kanıtlanmış servikal lenf nodu metastazı olan hastaların tedavisi terapötik boyun diseksiyonudur (20-21). Ancak yapılan tetkiklerde kanıtlanmış servikal lenf nodu yayılımı olmayan (cN0) hastalarda profilaktik olarak ipsilateral santral boyun diseksiyonu (pSBD) gerekliliği konusunda çelişkili görüşler vardır (7-22). Literatürlerde PTK tanısıyla ameliyat olmuş hastalarda santral lenf nodu metastazı (SLNM) %53 oranlarına kadar gösterilmiştir (23-24). Takipte nüksün saptanması ikinci ameliyat gereksinimi doğurur ve hastalarameliyat sonrası yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler (25). Lenf nodu metastazlarının ve lokal nüksün yüksek insidansı nedeniyle, bazı cerrahlar hastalık rekürrensini önlemek ve patolojik evrelemeyi daha doğru değerlendirmek için preoperatif olarak lenf nodu metastazı olmayan hastalarda total tiroidektomi ile birlikte pSBD yapılmasını önermiştir (26). Bazı destekleyici çalışmalar, pSBD'nin hastalığa özgü sağkalımı iyileştirebileceğini ve hastalığın lokal nüksünü ve postoperatif tiroglobulin (Tg) seviyesini azaltabileceğini kanıtlamıştır (22-27). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar geniş cerrahinin geçici ve kalıcı laringeal sinir hasarı, geçici ve kalıcı hipoparatiroidizm, hematoma ve cerrahi alan enfeksiyon dahil olmak üzere daha yüksek bir komplikasyon riski getirdiğini düşünmektedir (28).

Sonuç olarak, pSBD'nin etkinliği hala tartışma konusu olarak devam etmektedir (7-22). Yüksek lenf nodu metastaz oranlarının raporlanması ise bu grubu hala araştırma konusu olarak tutmaktadır. Bu çalışmamızda ipsilateral profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastaları sadece total tiroidektomi uygulanmış hastalar ile karşılaştırarak hastalığın seyrine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Guatr (Latince guttur = boğaz) en erken M.Ö 2700'de Çin'de ve MS 3. asırda Romalılar tarafından Alplerde fark edilmiştir. Yaklaşık 1500 yılında Leonardo da Vinci, tiroidi globüler loblu bir yapı olarak çizmiş ve boyunda boşlukları dolduran iki bez olarak kabul etmiştir. 1543'te Andreas Vesalius iki 'larinks bezi'nin larinks kayganlaştırdığını düşünmüş ve onları bu şekilde tanımlamıştır. Romalı Bartholomeus Eustachius lobları birbirine bağlayan bir istmusa sahip olan tek bir 'tiroid bezi'ni ilk olarak betimlemiştir. 18. yüzyılın sonlarında Frederick Ruysch venlere bağlanarak sıvı üretimi yapan bir bez olduğunu tarif etmiştir (20-30).

Celsus ve Galen'in birinci ve ikinci yüzyıllarda guatr ameliyatı yaptığına inanılsa da Bağdat'ta M.S. 500 yılında Abdul Kasan Kelebis Abis tarafından yapılan guatr ameliyatına kadar herhangi bir guatr eksizyon kaydı yoktur. Roger Frugardi, İtalyan okulunda yaklaşık 1170'te ilk güvenilir guatr ameliyatını tanımlamıştır. Ancak hemostaz için uyguladığı demir ile damgalama ve kıl fitil gibi teknikler genellikle ölüm ile sonuçlanmıştır. 19 yüzyılın sonlarına kadar tiroid cerrahisinde anlamlı bir gelişme olmamıştır. Ameliyatların başarısız olması ve ölümlerle sonuçlanması nedeniyle 1850'de French Academy of Medicine tarafından tiroid ameliyatlarına yasaklar getirilmiştir (30).

Parisli Pierre Joseph Desault, 1791 yılında guatrın başarılı bir şekilde çıkarılması ile ilgili bir açıklama yayımlayan ilk cerrahdır. Vertikal insizyon kullanmış, üst ve alt tiroid arterleri kesmeden önce izole etmiş ve bağlamış ve trakeadan bistüri ile ayırmıştır. 1808'de Guillaume Dupuytren ilk 'total tiroidektomi'yi

gerçekleştirmiştir.

19.yüzyıl genel anestezinin ve aseptik tekniklerin keşfi ile tüm cerrahi alanlarda bir devrim olmuştur. 1849'da Rus cerrah Nikolai Pirogoff trakeaya bası yapmış dev guatrı olan 17 yaşındaki bir kıza yaptığı ameliyatta eter kullanmıştır.

19.yılın saygın cerrahlarından Albert Theodor Billroth tiroid cerrahisinde yeni bir çağ açmış. Zürih'te 1860 yılının başlarında 20 tiroidektomi gerçekleştirmiştir. Ancak kanama ve enfeksiyon nedeniyle mortalite oranlarının %40 bulunduğunu rapor etmiştir. Sonraları antisepsinin uygulamaya girmesiyle sadece %8'lik bir ölüm oranına ulaşmıştır (31).

Billroth 'un öncü çalışmalarına rağmen tiroid cerrahisi tarihine egemen olan isim Theodor Kocher'dir. 1872'de İsviçre Bern'e cerrahi bölüm başkanı olarak atanması 5000'in üzerinde tiroidektomi gerçekleştirdiği meşhur kariyerinin başlangıcı olmuştur. Cerrahi tekniği, hemostazı ve antisepsinin kurallarına büyük bir itina göstererek 1870'lerde %12'nin üzerinde olan ölüm oranını %0,2'e indirdiğini raporlamıştır. Koherin cerrahi tekniği boyun insizyonu ve strep kasların korunmasını içermektedir. Bu sayede 1909 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. Hem Biliroth'un hem de Koher'in ameliyatlarına katılan Amerikalı cerrah olan William Halsted Koher'in hastalarında ameliyat sonrasında çoğunda miksödem ve az kısmında tetani, Biliroth'un hastalarının ise çoğunluğunda tetani ve az kısmında miksödem geliştiğini izlemlemiştir. Halsted sonrasında sinir yaralanmasından korunma amaçlı inferior tiroid arterin lateralden bağlanmasını tarif etmiş ve sinir yaralanma riskini %0.3'lere kadar azalttığını raporlamıştır (32).

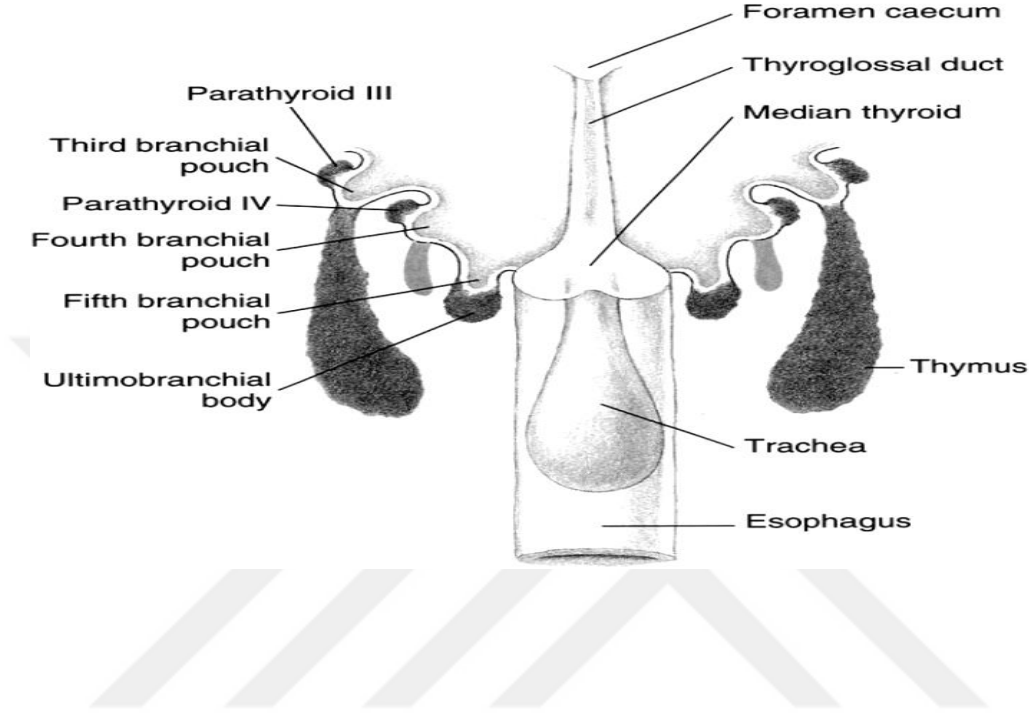
Günümüzde postoperatif ölümler artık tiroidektominin ana konusu değildir. 21. yüzyılda sıfır komplikasyon oranı hedefleri amaçlanmaktadır. Teknik olarak tiroid

cerrahisinde ilgi çekici konular temel olarak postoperatif hipokalsemi ve ses değişiklikleridir. Minimal invaziv metotlar, endoskopik ve ekstra servikal tiroid cerrahi girişimlerin gelişimi ile kozmetik sonuç beklentisi de risksiz cerrahi beklentileriyle beraber artan bir öneme sahiptir.

2.2. EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi gelişimine 4. embriyonik haftada başlar. Embriyolojik olarak tuberkulum impar (medyan dil tomurcuğu) ve kopula (hipobranşiyel eminens) arasında ve dilin arkasında yer alan foramen çekumdan gelişir. Kopula ikinci faringeal poştan kaynaklanan mezoderm içerir. Bezin ana merkezi bölümü fetal hayatın ikinci ve üçüncü haftalarında ortaya çıkmaya başlar. Tiroid primordiyumu, ilkel farinksin tabanındaki endodermin divertikulumundan medyal taslak olarak gelişir. Bu tiroid divertikulum kaudale doğru inen ilkel kalbi takip eder ve foliküler elementleri oluşturacak olan solid hücre kordonları haline dönüşür. Tiroid taslağı tiroglossal kanal aracılığıyla dil kökü ile ilişkilidir. Embriyo büyüyüp diferansiye oldukça, divertikulum ikiye ayrılır ve üstteki parçaları küçülerek kaybolur. Foramen çekum yerinde kalır ve ilkel tiroid bezinin gelişme yerini gösterir. Kaudal uç ise orta hattın her iki tarafından aşağıya doğru iner, enkapsüle bir yapı olarak gelişerek orta hatta istmusla birleşirler. Ultimobranşiyal cisimcikler dördüncü faringeal poştan gelişirler ve beşinci haftada farengeal duvardan ayrılarak aşağı doğru inerek tiroidin ana gövdesinin arkasından birleşirler. Bu hücreler parafoliküler hücrelere (C hücreleri) dönüşürler. Zukerkandl tüberküleri, ultimobranşiyal cisimciklerin medyal tiroid taslağı ile birleştiği yerdeki tiroid kalınlaşmalarıdır (33).

Şekil 1. Tiroid Bezi Embriyolojik Gelişimi



2.3. ANATOMİ

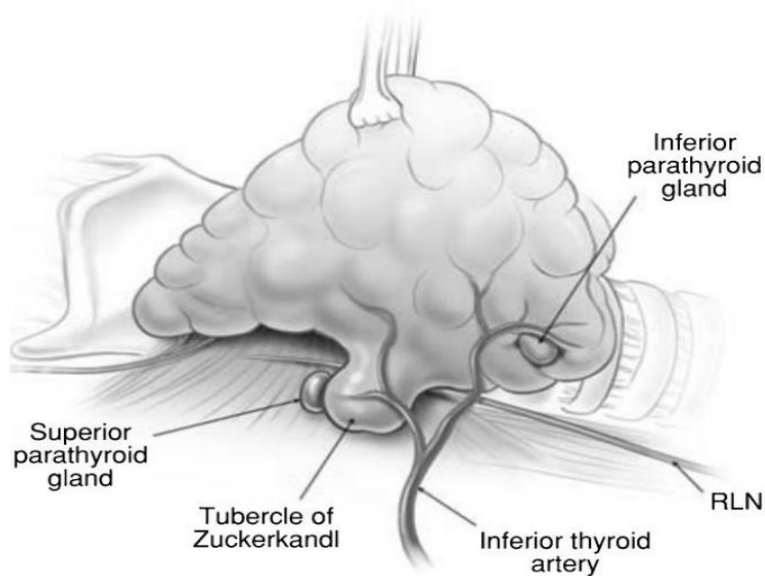
Tiroid bezi, hastaların büyük kısmında istmusun birleştirdiği sağ ve sol loblardan oluşan kalkan şeklinde bir organdır. İyot eksikliği olmayan erişkinlerde yaklaşık $4\pm0.8 \times 1\pm0.8 \times 0,8\pm0,8$ cm boyutundadır, ortalama sonografik hacmi 7-10 mL ve ağırlığı 10-20 gram aralığındadır (34-35). Ultrasonografi (USG) ile ölçülen tiroid hacmi erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar ve artan iyot alımı ile azalır (36).

Normal tiroid bezi larinksin hemen kaudalindedir ve trakeanın anterolateral kısmını çevreler. Tiroid, medialde trakea ve özofagus, lateralde karotis kılıfı ile sınırlanmıştır (37).

Tiroid, temelde iki lobdan oluşur ve bu loblar istmusla trakea önünde birleşirler. İnsanların yarısından çoğunda istmusun üzerinde piramidal lob bulunmaktadır. Bir piramidal lobun tanımlanması ve rezeksiyonu, total tiroidektominin yeterli şekilde tamamlandığından emin olmak için önemli bir adımdır. Bu nedenle total tiroidektomi sırasında rezidü tiroid dokusu bırakmamak için anterior servikal bölge dikkatli bir inceleme gerektirir (38).

Derin servikal fasyanın orta tabakası olan visseral fasya tiroid bezini arka kısmından, larenkse ve trakeaya bağlar ve yutkunma ile larenkse birlikte hareket ederler. Bu ligaman Berry ligamanı olarak bilinir (33). Ligamanının kaudal kısmında bezinin posterolateralinde bulunan lob ‘Zuckermandl tüberkülü’ olarak adlandırılır. Rekürren laringeal sinir (RLS) genellikle tüberkülün arka yüzünü geçer ve bu da cerrahın siniri bulmasına ve tanımlanmasına yardımcı olabilir. Zuckermandl tüberkülü, tüberkülün arkasında seyreden siniri tanımlamak için dikkatli bir şekilde kaldırılmalı ve medial olarak döndürülmelidir (39).

Şekil 2. Rekürren laringeal sinir (RLS) ve Zuckermandl tüberkülü

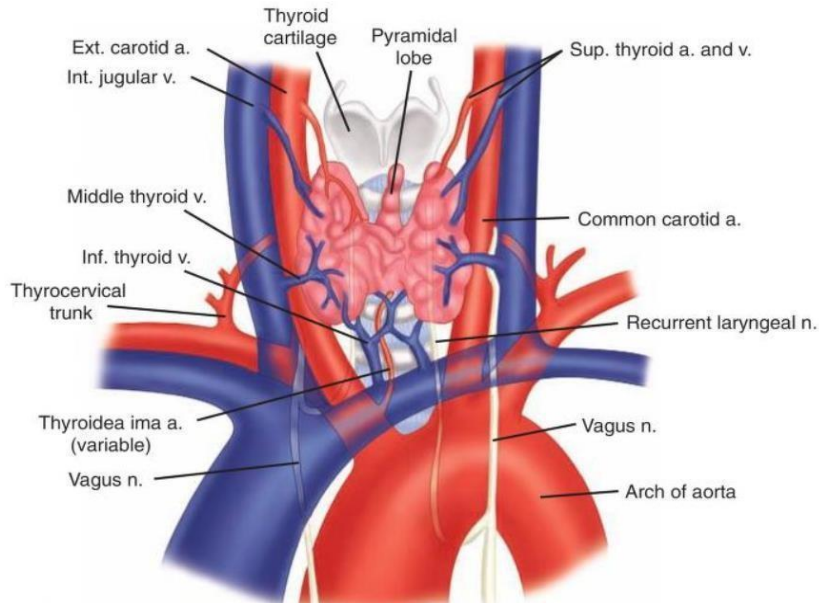


2.3.1. Damarları

Tiroid bezi eksternal karotis arterlerden çıkarak tiroidin üst kısmında ön ve arka dallar olarak seyreden superior tiroid arter ve subklavian arterin tiroservikal dalından ayrılan inferior tiroid arter ile beslenmektedir. İnferior tiroid arteri alt paratiroid bezlerini ve üst paratiroid bezlerinin yaklaşık %85'ini besler. Ayrıca doğrudan aorttan veya brakiosefalik arterden köken alan %1-4 oranda görülen tiroidea ima arteri vardır ve istmusu beslemektedir. Tiroidektomi sırasında tiroidea ima arterinin cerrahi kontrolü esastır. Guatr veya hipertiroidizm gibi tiroid hastalığı olan hastalarda tiroidea ima arteri oldukça genişleyebilir (37).

Tiroid bezinin venöz drenajı çift olmakla superior, medial ve inferior venlerle olmaktadır. Superior ve medial internal juguler vene, inferior venler brakiosefalik vene drene olmaktadır.

Şekil 3. Tiroid Bezinin Damar Yapısı



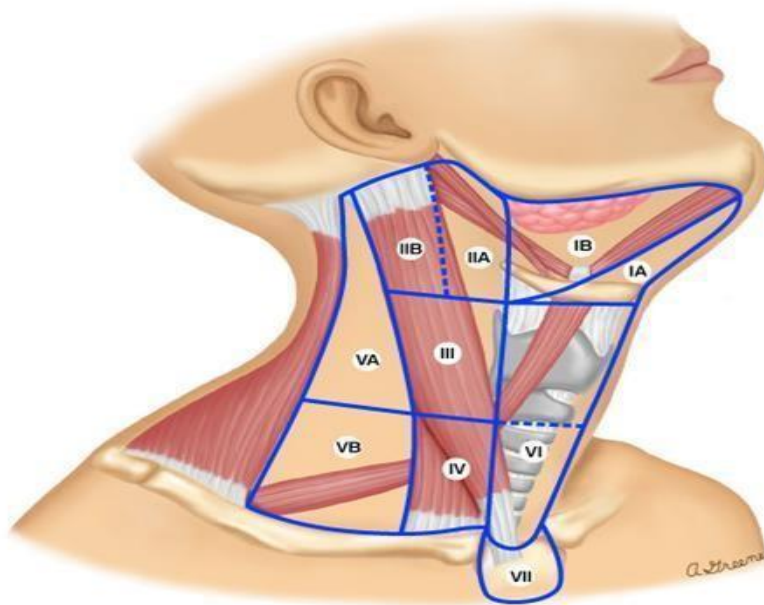
2.3.2. Lenfatik drenaj

Tiroid yaygın lenfatik drenaj sistemine sahiptir. Bezin içindeki lenfatik yollar tiroid loblarına istmus ile bağlanarak tiroid etrafı dokuları ve lenf bezlerini drene ederler. Bu lenf bezleri 6 bölgeye ayırılır ve 2 kompartman altında gruplandırılır. İlk drenaj noktası olan santral kompartmandır ve iki karotis kılıfı arasında kalır seviye VI bu alanı oluşturmaktadır (Şekil 4) (40).

Lateral bölüm, II'den V'ye kadar olan seviyeleri içerir. Seviye II, çene açısı ile kafatasının hyoid kemiğe olan açısı arasında bulunur. Seviye III, hyoid kemikten krikoid kıkırdağa kadardır. Seviye IV, omohyoid kasta klavikula kadardır. Seviye V, sternokleidomastoid kas, trapezius kası ve klavikula ile sınırlanan arka üçgendir.

Tiroid kanserinde drenaj ilk santral lenf nodu grubuna olduğundan ilk metastaz santral kompartmana olmaktadır. Yapılan araştırmalarda %14,8 hastada ise santral lenf nodları tutulmaksızın lateral lenf nodlarında metastaz görülmektedir (41).

Şekil 4. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri



2.3.3. İnnervasyonu

Tiroid cerrahisinde anatomik olarak süperior ve inferior laringeal sinirlerin tiroid ve damarlar ile ilişkisi çok önemlidir. Bu sinirler duyu, motor ve parasempatik innervasyonu sağlarlar ve yaralanması disfoni, disfaji ve dispneye neden olabilir.

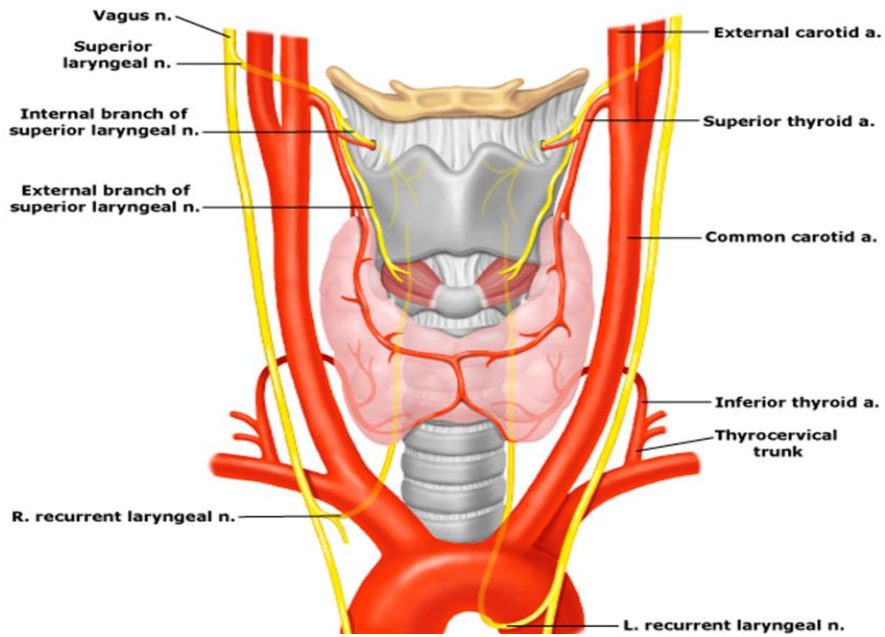
Sağ RLS boyundan aşağı iner, subklavian arterin etrafından döner ve larinksi innerve etmek üzere oyundan yukarı doğru çıkar. Sağ RLS'ler %0,5-%1 oranda vasküler anomalilerin eşlik ede bildiği non-rekürren olarak saptanmaktadır. Sol rekürren laringeal sinir üst mediastende arkus aortanın önünde vagustan çıkar. Sonra larinksi innerve etmek üzere trakeaözefageal olukta yukarı doğru çıkarken kalbe, özofagusa ve trakeaya dallar verir. RLS seyri boyunca dallanabilir. RLS ön ve arka dallara ayrılır. Ön dal tiroaritenoid, lateral ve posterior krikaritenoid, transvers ve oblik aritenoidlerin motor innervasyonunu sağlar. Arka dal ise vokal kord ve subglottik bölgenin duyusunu sağlamaktadır.

Tiroid cerrahisi sırasında RLS tanınması önemlidir. RLS seyri boyunca varyasyonlar gösterebilir ve çoğu anatomist bu varyasyonları 3 ana işarete göre tanımlar: alt tiroid arter, trakeaözefageal oluk ve Berry ligamanı. Sinirin tanınmasında, büyük varyasyonlarına rağmen sıklıkla RLS'nin alt tiroid arter ile ilişkisi kullanılır. Arterler tipik olarak sinirin lateralinden çıkarlar ve bezin medialinde seyrederek. Sağ tarafta olguların %50'sinde RLS'nin inferior tiroid arterin ana ya da minör dalları arasından geçer, %25'inde arterin arkasından geçtiği görülmüştür. Solda olguların %50'sinde RLS'nin inferior tiroid arterin arkasından geçtiğini, %10-12'sinde ise arterin önünden geçtiği gösterilmiştir (42). RLS'nin trakeaözefageal olukla ilişkine göre seyri sağ tarafta daha fazla değişkendir. Solda sinir %70'inde trakeaözefageal olukta iken, sağda %59'unda oluk içerisinde seyreder. Olguların %25'inde sinir

Berry ligamanı içinde, %75'inde ise derininden geçer (43). Shinodo ve Ark'ları RLS'nin cerrahi olarak nasıl saptanabileceğini araştırmışlardır. Yaklaşımları, RLS'i distalde krikotiroid ekleme yaklaşırken, Berry ligamanının hemen altında tespit etmek şeklinde olmuştur. Çalışmada, olguların %78'inde ilk arama sırasında trakeaözofageal oluktan 15-45 derece açılı bir üçgende RLS'nin distal segmentinin bulunabildiği gösterilmiştir (44). Siniri anatomik olarak seyri boyunca ortaya koyarak diseksiyonu tamamlamak, RLS yaralanmasını önleyebilmektedir. Eğer sinir anatomik olarak seyri boyunca seçilemezse parankim bırakarak rezeksiyon seçimi düşünülmelidir (45).

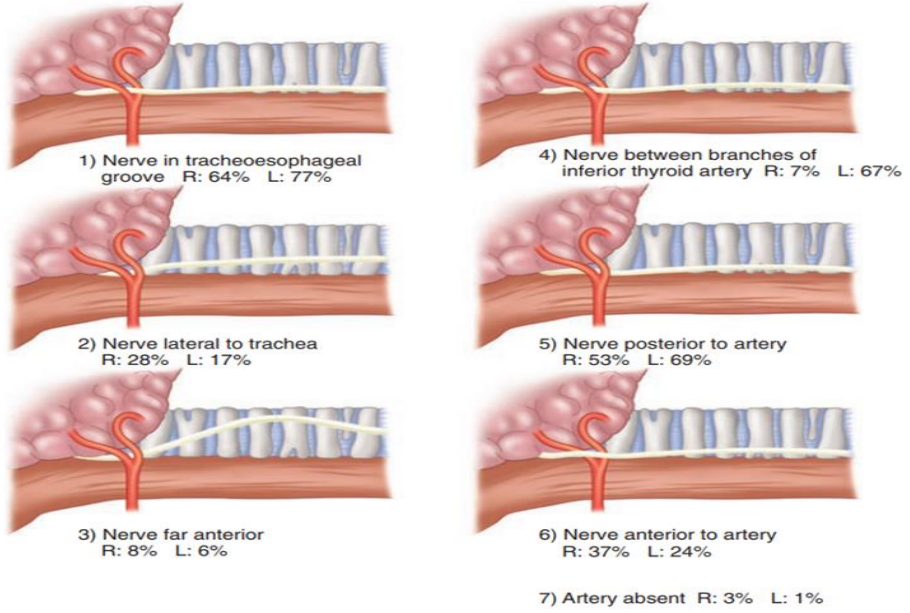
'Non Rekürren' laringeal sinir bir anomaliye sekonder olarak bulunabilir, ancak nadirdir, görülme sıklığı %0,63'tir. Sağda sola göre daha sıktır ve retroözefageal subklaviyen arterle ilişkilidir (46).

Şekil 5. Rekürren Laringeal Sinirlerin Anatomisi



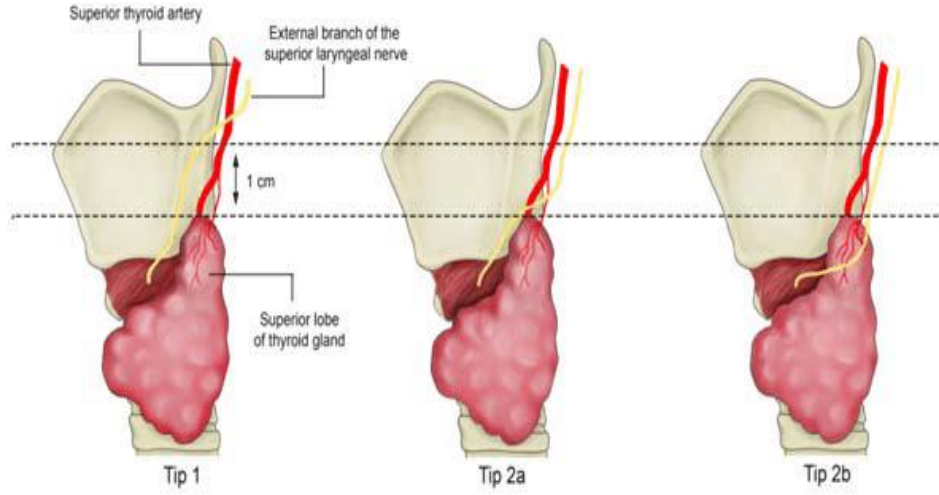
İnferior tiroid arterle her iki RLS arasındaki anatomik ilişki çeşitli varyasyonlarda karşımıza çıkmaktadır (Şekil 5).

Şekil 6. RLS İle İnferior Tiroid Arter Varyasyonları



Superior laringeal sinir (SLS) vagustan çıktıktan sonra arteria karotis boyunca seyreder ve hyoid kemik seviyesinde internal ve eksternal olarak iki dala ayrılır. İnternal dal larinksin supraglottik alanının duyu innervasyonunu sağlar ve tiroid cerrahisinde nadir olarak yaralanmaktadır. Yaralanmasında ise yemek sırasında aspirasyon riski artar. Eksternal dal superior tiroid arterleri boyunca aşağı inerek krikotiroid kasını innerve eder. Yaralanma riski internal daldan yüksektir. Yaralanmasında ise uzun süreli konuşmalarda ses yorgunluğu ortaya çıkar (Şekil 7).

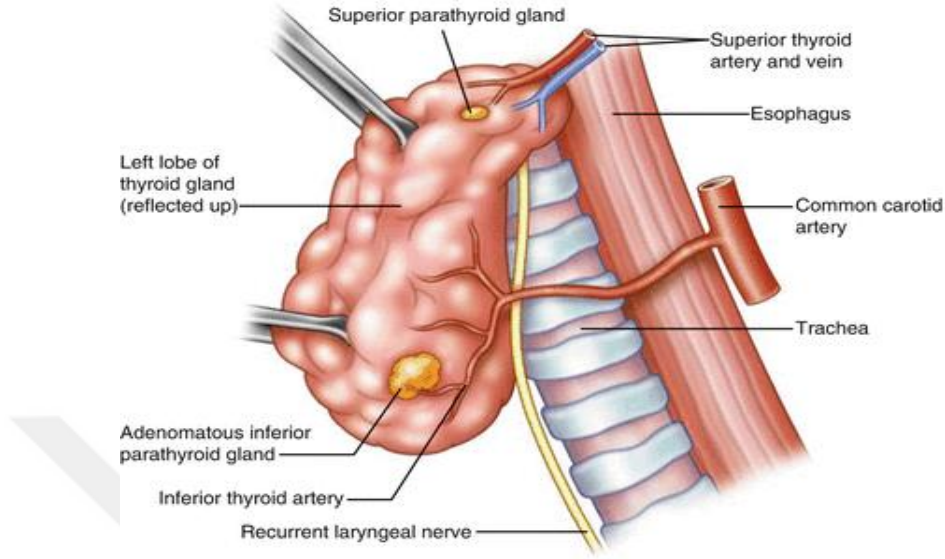
Şekil 7. Superior Tiroid Arterle Süperior Laringeal Sinirle Anatomik İlişkisi



2.3.4. Paratiroid Anatomisi

Paratiroid kemikle, bağırsaklar ve böbrekler üzerinden vücut kalsiyum düzeyini kontrol eden paratiroid hormon (PTH) üretimi yapan bezdir. Bu bezler üçüncü ve dördüncü faringeal poş endoderminden gelişen genellikle (%85) bir çift superior ve bir çift de inferior olmak üzere 4 adettir. Alt paratiroidler üçüncü faringeal bezin dorsal kısmından, üst paratiroidler ise dördüncü faringeal poştan gelişirler (47). Tiroid bezinin arkasında etraflarındaki yağlı dokuya gömük olurlar ve zorlukla seçilirler. Büyüklükleri ortalama 5-7 mm arasındadır. Paratiroid bezleri genellikle inferior tiroid arterden kanlanır. Ancak %20' sinde üst paratiroid bezleri superior tiroid arter dallarından kan almaktadır. Paratiroid bezleri tiroid bezi ile yakın ilişki içindedir ve tiroid bezinden bağımsız olarak işlev görür. Üst ve alt paratiroid bezlerinin tanımlanması, cerrahın, üst paratiroid bezinin önünde ve alt paratiroid bezinin arkasında yer alan RLS seyrini belirlemesine olanak tanır.

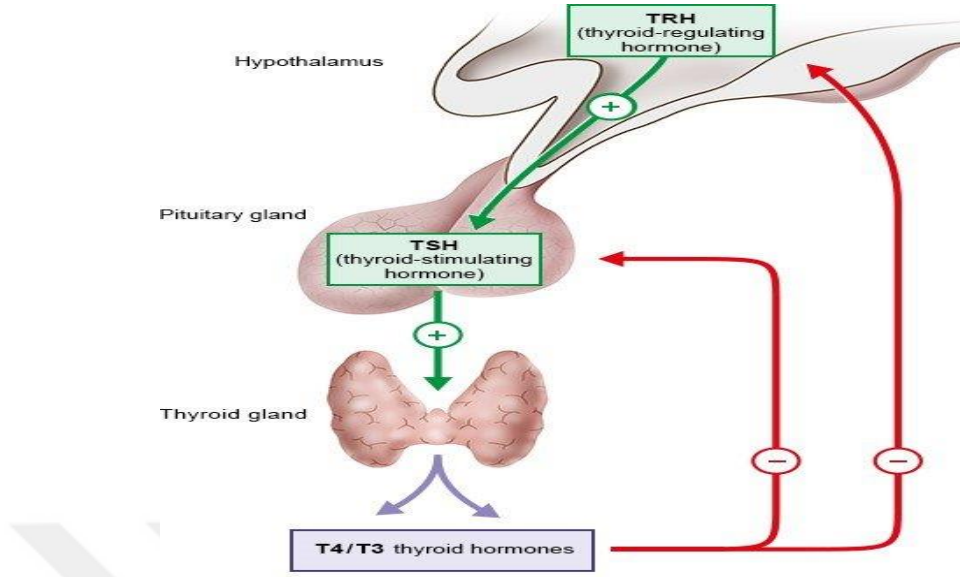
Şekil 8. Paratiroid ve Rekürren Laringeal Sinir



2.4. FİZYOLOJİ

Tiroid hormonlarına ‘tironamin’ler moleküler grubuna dahil, biyolojik olarak aktif iki hormon T3 (triiodotironin) ve T4 (tiroksin) dahildir. İyot, tiroid hormonu için önemli yapı taşıdır. Tiroid foliküllerinde apikal membranın lümen tarafında tiroglobulinin tiroid peroksidaz (TPO) tarafından iyotlanması ile T3 ve T4 oluşturulur ve foliküler lümende hormon rezervi olarak kullanılmak üzere depolanır. Gerekğinde T3 ve T4 bazolateral membrandan venöz kapiller yatağa geçerek dolaşıma salınır. Bu sentez, depolanma ve sekresyonun regülasyonu çok sayıda basamaktan oluşan hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından hassas bir şekilde düzenlenmektedir. Hipofiz bezinin ön lobundan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) diurnal ritimde pulsatil olarak salınır ve tiroid hormon üretim, salınım artıran ana düzenleyicisidir. TSH üretim, salınım ve biyoaktivitesi ise Tirotropin Releasing Hormon (TRH) tarafından ayarlanmaktadır. Tiroid hormonları doğrudan hipofizi ve dolaylı olarak hipotalamusu etkileyerek TSH ve TRH salınımını negatif-geri beslenme ile baskılar.

Şekil 9. Tiroid Hormon Üretimi Ve Negatif Geri Beslenme



Tiroid bezi tarafından salınan esas hormon T4'tür. T3 transkripsiyonel düzeyde aktif olan bir hormondur. Tüm T4'ün tamamı tiroidde yapılır, günlük üretim miktarı 80-100 mcg arasında olmaktadır. T4 tiroid bezi dışında iyodun tip 1 ve 2 selenodeiyodinaz tarafından parçalanması sonucu T3'e dönüşür. Bu dolaşımdaki T3'ün ana kaynağı olup tüm T3 ün %80'ini oluşturur. Kalan %20'lik kısım ise doğrudan tiroidden salınır (48).

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

2.5.1. Laboratuvar Yöntemler

Tiroid Fonksiyon Testleri: Tiroid fonksiyonunu değerlendirmede birçok farklı test vardır.

-Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH): Tiroid nodülünün ilk değerlendirilmesinde güçlü öneri ve kanıt düzeyi orta olan testtir. TSH düşük olduğunda Sintigrafi (I 123) çekilmelidir. TSH normal veya yüksek olduğunda ise sintigrafinin yeri yoktur.

-Serbest Hormon düzeyleri (sT3, sT4): Plazmadaki serbest hormon düzeyleri bezin fonksiyonunu gösteren en önemli parametredir.

Tiroid Antikorları: Anti-Tg antimikrozomal veya anti-TPO ve tiroid stimulan immunoglobulin (TSİ)'dir. Anti-Tg ve anti-TPO otoimmün tiroiditi gösterir.

Ameliyat sonrası stimüle tiroglobulin (sTg) seviyeleri: İlk değerlendirmede rutin Tg bakılmasının yeri yoktur. Normal ve neoplastik tiroid dokusundan salınan tiroglobulin diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde kullanılmaktadır.

2.5.2. Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografi

İnvaziv olmayan, ulaşımı kolay ve ucuz, taşınabilir, radyasyonsuz, fakat kullanılan cihaz donanım ve parametrelerine, operatörün pratik bilgilerine göre değişkenlik gösteren tanı yöntemidir. Nodülleri değerlendirmede, solid kistik ayrımının yapılmasında, boyut, multisentrisite hakkında bilgi vermede faydalıdır. Ek olarak eko, yapı, şekil, sınırlar, kalsifikasyon varlığı, vaskülarite gibi özellikler malignite açısından önemli olabilir. Ultrason servikal lenfadenopati değerlendirilmesinde önemlidir ve İİAB için kılavuzluk eder.

Tablo 1. Tiroid Nodülünde ATA Kılavuzuna Göre USG Malignite Kriterleri

Sonografik patern	USG özellikleri	Malignite riski	Biyopsi için nodül boyutu
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik alanı bulunan parsiyel kistik nodül: Düzensiz sınırlar (infiltratif, mikrolobule, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyu enden uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	> 1cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	%10-20	>1cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren parsiyel kistik nodül	%5-10	>1.5cm
Çok düşük risk	Yüksek, orta veya düşük risk tanımlarını içermeyen spongiform veya kısmen kistik nodül.	<%3	>2 cm
Bengin	Pür kistik nodül	<%1	Biyopsi gereksiz

Bilgisayarlı Tomografi (BT)/Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tiroid bezi ve komşu lenf bezleri görüntülenmesinde ve özellikle büyük ,fıkse veya substernal guatrda (ultrason ile değerlendirilemeyen) ve bunların hava yolu ve vasküler yapılar ile ilişkilerini göstermekte faydalıdır. Görüntüleme sonrası RAI tedavisi alması olası hastalarda kontrastsız BT kullanılmalıdır.

Tiroid Sintigrafisi

Radyoaktif madde kullanılarak elde edilen görüntülerle bezin fonksiyonel aktivite dağılımı hakkında da bilgi veren görüntüleme yöntemidir. Teknesyum 99 (Tc 99m), İyot-123 (I-123), İyot-131 (I-131) radyoaktif maddeleri esas olarak kullanılır. İlki düşük radyasyon yayar, yarı ömrü 12-14 saattir ve lingual tiroid veya guatrları görüntülemeye kullanılır. İyot-131 (I-131)'in yarı ömrü 8-10 gündür, daha fazla radyasyon maruziyeti olur. O nedenle bu izotop tarama ve diferansiye tiroid kanserli hastaların metastaz tedavisinde kullanılır.

Sintigrafi ile tiroid nodülünün fonksiyonel (sıcak nodül) veya %8-25 oranında malignite riski taşıyan nonfonksiyonel olduğunu (soğuk nodül) göstermede kullanılmaktadır.

Teknesyum 99 tiroid tarafından tutulduğu için en geç 5.dakikada tiroid aktivitesini değerlendirmeye izin vermektedir. I-123 oral alındıktan 4-24 saatten sonra I-131 ise 24-72 saat sonra görüntüleme yapılabilmektedir. Böylelikle I-123'i, tiroid bezinin 24 saatlik iyot tutulumunun saptanmasında, I-131 ise genellikle tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

2.5.3. Tiroid Biyopsisi

19. yüzyılın başlarından itibaren yapılmaya başlayan iğne biyopsisi zamanla geliştirilerek günümüzde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem haline gelmiştir. Tiroid İİAB'si tanı değeri yüksek, ucuz, kolay uygulanan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (49). İİAB'de 20-27 numara, dış çapı 0,4 – 0,9 mm olan ince iğneler kullanılır. Komplikasyon oranının düşük olması, daha küçük çaplı nodüllere uygulanabilir olması nedeniyle en çok tercih edilen biyopsi yöntemidir. İnce iğne

aspirasyonunun genel doğruluğu yüzde 95'i aşmaktadır. İyi huylu bir sonucun yanlış negatif oranı %0-3'tür (50-51). Oertel ve arkadaşlarının on binden fazla hasta ile geriye dönük yapılan çalışmasında sitolojik iyi huylu tanısı olan hastalarda iyi huylu hastalık olasılığı yüzde 90 olarak bulunmuştur (52). Tekrarlanan İİAB ile onaylandığında, olasılığın yüzde 98'e yükseldiği görülmüştür. Günümüzde İİAB tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında altın standart olup, gereksiz tiroidektomileri %25-30 oranında azaltmaktadır (53-54-55).

İİAB sitolojisi 2007'den bu yana Bethesda Sınıflaması kullanılarak değerlendirilir (Tablo 2).

Tablo 2. Bethesda Sınıflaması

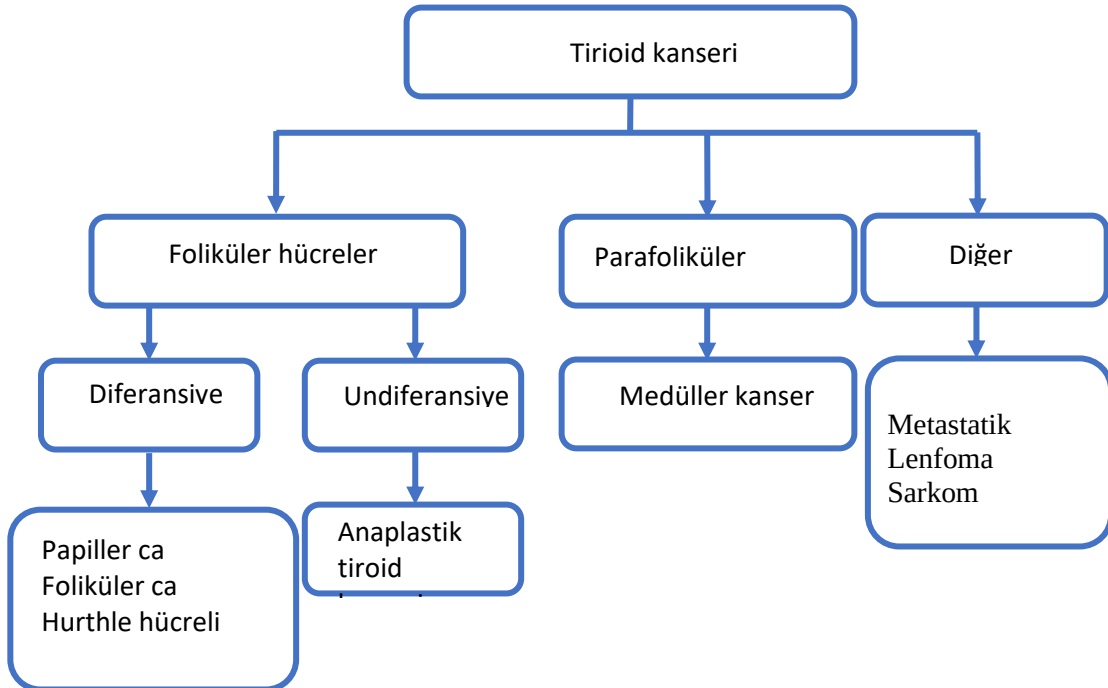
	Tanısal kategori	Malignite riski (%)	Cerrahi çıkarılan nodülün gerçek riski (%)
Bethesda 1	Tanısal olmayan/Yetersiz	1-4	20(9-32)
Bethesda 2	Bengin	0-3	2.5(1-10)
Bethesda 3	AUS/FLUS	5-15	14(6-48)
Bethesda 4	Foliküler Neoplazi	15-30	25(14-34)
Bethesda 5	Malignite Şüphesi	60-75	70(53-97)
Bethesda 6	Malign	97-99	99(94-100)

2.6. TİROİD KANSERİ

En sık görülen endokrin malignitesi olan tiroid kanseri %1 oranlarında ve çoğunlukla kadınlarda saptanmaktadır. Tiroid kanserleri tiroidi oluşturan, primer olarak foliküler ve parafoliküler hücrelerden kaynak almaktadır. Tiroid kanserleri %90-95 foliküler hücre kaynaklı diferansiye kanserleri olmakla birlikte %6'sında ise parafoliküler kökenli medüller kanser saptanır (56).

Sekonder tip tiroid kanserleri metastatik kanserlerdir ve tiroid dışı malignite sebebiyle ölenlerin otopsisinde %3-20 oranlarında saptanmıştır. En sık böbrek, meme, akciğer ve gastrointestinal kanserler tiroid bezine metastaz yapmaktadır (57). Primer tiroid lenfomaları ise tiroid kanserlerinin %1-5'ni oluşturur ki bu da ektranodal lenfomaların %2'si kadarıdır. En sık B hücrelerinden kaynaklanan non-Hodgkin lenfoma görülmektedir ve hastalarda ana semptom basıdır (58).

Tablo 3. Tiroid Kanserleri



Son 30 yılda dünya genelinde tiroid kanserinde artış vardır. Bunun sebebi radyasyon maruziyetinin artması ve ultrason kullanımının genişlemesidir (59). Yapılan otopsilerde tesadüfi rastlanan tiroid kanseri oranı %18'dir. Tiroid cerrahisinde bu oran 10,5 olarak saptanmıştır (60).

Kadınlarda tiroid kanserleri daha fazla görülse de mortalite erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazladır. Bunun sebebi erkeklerin hastane başvurusunun gecikmesi, geç tanı ve gecikmiş tedavidir (57).

Genetik ile ilgili kanserler genellikle medüller tip kanserlerdir. Nonmedüler tiroid kanserlerinin gen veya genlerle ilişkisi klinik olarak bilinmemektedir (61). Fakat bilinen birkaç sendromda BRAFV600, RET/PTK gen mutasyon ilişkili PTK (FAP, Carney sendromu), ve RAS, PAX/PPAR gen mutasyon ilişkili FTK (Cowden sendromu) görülmektedir. Genetik ilişkili tiroid nonmedüler tiroid kanserleri sporadik olmaz ve genç yaşlarda daha saldırgan karakterde görülürler (62). Sporadik kanserlere kıyasla tümör boyutu, lokal invazyonu ve makroskopik metastaz açısından farklılık olmasa da, tiroid içi yayılım, lokal metastaz ve nüks belirgin olarak daha fazladır. Uzak metastaz oraları arasında fark yoktur (63).

Tiroid kanserinde tümörün boyutu (T), lenf nodu yayılımı (N) ve uzak organ yayılımı (M) açısından kabul edilen sınıflama aşağıdaki gibidir (Tablo 4).

Tablo 4. Tiroid Kanserlerinde TNM Sınıflaması (AJCC/8.ci baskı)

T: Tümör

Tx: Primer tümör gösterilemiyor

T0: Tümör yok

T1a: Tümör <1 cm ve tiroid dokusu içerisinde

T1b: Tümör <2 cm ve tiroid doku içerisinde

T2: Tümör çapı 2-4 cm ve tiroid dokusu içinde veya küçük kısmı tiroid dışında

T3: Tümör çapı >4 cm ve tümörün küçük bir kısmı tiroid dışına yayılmış

T4a: Tümör çapı farklı olabilir, fakat tümör tiroid kapsülü dışında ve komşu organlara

invaze

T4b: Tümör prevertebral fasya veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş.

N: Lenf nodu metastazı

Nx: Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor

N0: Lenf metastazı yok

N1a: Level 6'da metastaz

N1b: Level 1.2.3.4.5 metastazı

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 5. Tiroid Kanserlerinde Evreleme

<55 yaş hastalarda tiroid kanser evrelemesi			
I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

>55 yaş hastalarda tiroid kanser evrelemesi			
I	T1a, T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a, T1b, T2, T3	N1a	M0
	T3	N0	M0
IVa	T1a, T1b, T2, T3	N1b	M0
	T4a,T4a	N0, N1a, N1b	M0
IVb	T4b	Herhangi bir N	M0
IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6.1. Tiroid Papiller Karsinom

İyot yeterli yaşam bölgelerinde %80 sıklıkla en sık rastlanan ve tiroidin en sık görülen kanseridir. Prognozu iyidir ve 10 yıllık ölüm oranı %7 olan tiroid kanseri tipidir. Tiroid karsinomları içinde en iyi seyirli diferansiye tiroid karsinomudur. Çocuklarda ve radyasyon maruziyeti olanlarda yaygın olan kanser tipidir. 2/1 kadın/erkek oranıyla kadınlarda daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 30-40'tır. Hastalar genellikle ötiroidtir, boyunda yavaş büyüyen, ağrısız kitle ile de başvurabilirler. Rekürren sinir bası maruziyetine bağlı dispne, disfoni, disfaji, ses kısıklığı gibi semptomları gelişir ki bunlar lokal ileri hastalığa işarettir.

PTK için yaş cinsiyet, tümör boyutu önemli prognostik faktördür ki Machens ve Ark'ları tarafından yapılan çalışmada lenf nodu metastazı yapmak için tümör boyutu 5 mm, uzak metastazı için 30-40 mm olması gerektiği görülmüştür (64).

PTK'nın %5-10 oranında tiroid kapsül dışına ve komşu organlara (boyun kaslarına, damarlara, RLS'ye, larenkse, farenkse ve özofagusa) invazyonu olur ki bu da lokal invazyonu olmayanlara kıyasla 5 kat daha fazla mortaliteyi ile ilişkilidir (65).

PTK'da bölgesel metastaz en yüksek oranda çocuklarda olmak üzere %50-80 oranında saptanmaktadır (66-67-68). Lenf nodu metastazlarının %15-40 oranda palpe edilirken neredeyse 2 katında palpe edilmektedir (69). En sık metastaz yeri %85 oranda santral (level 6), azalan sırasıyla orta juguler (level 3), supraklaviküler ve subdigastrik (level 2) lenf nodlarıdır (70). Metastatik lenf nodunu için daha duyarlı yöntem ise boyun USG'dir ki operatöre bağlı olarak %90'nın üzerindedir (71).

Papiller karsinomlarda %10 civarında uzak metastaza saptanmaktadır. Bunların yarısında metastaz ilk cerrahi sırasında vardır ve genellikle çocuk, genç ve 45 yaş üstü hastalardır. Metastaz genellikle sırasıyla akciğere, kemiğe ve santral sinir sistemine olmaktadır (72).

2.6.2. Papiller Kanserin alt grupları

Mikrokarsinom: Tümör boyutu 1 cm altında olan kanserlerdir. Genellikle rastlantısal olarak saptanmaktadır. İyi prognozludur.

Klasik PTK: Yaklaşık %55 oranında saptanır. Tipik olarak kapsülsüzdür ve kısmende kistik olabilmektedir. İyi prognozludur.

Foliküler varyant: %23 oranında saptanır. Bu alt tipin mikrofoliküler yapısal paterni foliküler neoplaziye benzediğinde cerrahi tedavi açısından her iki kansere farklı yaklaşımlar olması nedeniyle ciddi sıkıntıya neden olabilmektedir. Bazı patolojik özellikler, papiller kanserin tipik çekirdek özellikleri bunu ayırt etmeye yardımcı olur. Klassik tip'e bakıldığında saptandığında tümör boyutları daha büyüktür. Ancak yaş, cinsiyet, lokal ve uzak metastaz, cerrahi tedavi, RAI tedavisi ve prognoz olarak fark yoktur (73).

Difüz sklerozan varyant: PTK'nın yaklaşık olarak %6'sını oluşturmaktadır. Esasen genç kadınlarda bir veya her iki tiroid lobunun yaygın tutulumu olarak bir kitlesel lezyon olmaksızın tiroidin difüz büyümesi ile kendini gösterir. Serum antitiroid antikorları tespit edilebilir ve Hashimoto hastalığı ile karışabilir (74). Çernobil'deki çocuklarda en sık görülen PTK olarak bilinir ve agresif alt tiptir (75).

Kapsüllü varyant: PTK'nın %10 -15'ni oluşturmakta ve iyi sınırlı, hücreleri yakın dokulardan ayıran ve tümörün tamamen kaplayan fibröz bir kapsül ile karakterizedir. Belirgin bası semptomu olur ancak metastaz ve nüks daha azdır (76).

Uzun hücre varyantı: Papiller yapısında boyu eninin iki katı olması ile karakterizedir. Tanı için hücrelerin %70'ten fazlası böyle yapıda olması gerekmektedir. Daha yaşlılarda ve erkeklerde daha sık görülür ve lokal ve uzak metastaz oranı klasik tip PTK'dan 4 kat daha fazladır, agresif tiptir (77-78).

Kolumnar hücre varyantı: Nadir görülen bir varyanttır ve papillerleri olan kolumnar

hücrel yapıdan oluşmaktadır. Prognozu klasik tipe bakıldığında daha kötüdür ve agresif alt tip olarak değerlendirilir (79).

Solid varyant: Solid büyüme paterni olan ve hücrel olarak PTK'nın tipik hücrel özellikleri olan ancak prognozu klasik tipten biraz daha kötüdür (80).

2.6.3. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu Etkileyen Faktörler

Yaş: Yaş PTK'da önemli risk faktörüdür. Böyleki yaşa göre evreleme kanserlerden sadece tiroide kanserine özgüdür. 20 yaştan küçük ve 45 yaştan büyüklerde lenf nodu metastazı ve nüks yapma riski yüksektir. Yapılan çalışmalarda 60 yaş üzerindeki hastalarda yaşam süresinin %90'nın altına düştüğü gösterilmiştir (81).

Cins: Erkek cinsiyeti çoğu çalışmalarda yüksek risk olarak gösterilmiştir. Özellikle de >55 yaşlı erkek hastalarda nüks oranları ve mortalite yüksek olarak kaydedilmiştir (82).

Tümör boyutu: Tümör boyutu arttıkça lokal nüks artmakta ve sağkalım düşmektedir. Literatüre baktığımızda tümör boyutu 2 cm'den küçük olan hastaların nüks oranlarının tümör boyutu 4 cm'den büyük olanlarla kıyasla 8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (83).

Tiroid dışı yayılım: Prognozu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Tiroid invazyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla lokal nüks ve mortalite 5 kat daha fazladır (84).

Lenf nodu metastazı: Lenf nodu metastazı bölgesel nüks oranını arttıran önemli faktördür. Kırk beş yaş üstü %46 olarak artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (17).

Uzak metastaz: Metastaz bölgeleri genellikle akciğer ve kemiktir olarak karşımıza çıkar. Bir çalışmada tanı anında uzak metastaz saptanan hastalarda 5 ve 10 yıl sonraki mortalite oranları sırasıyla %65 ve %75 olarak görüldü (85).

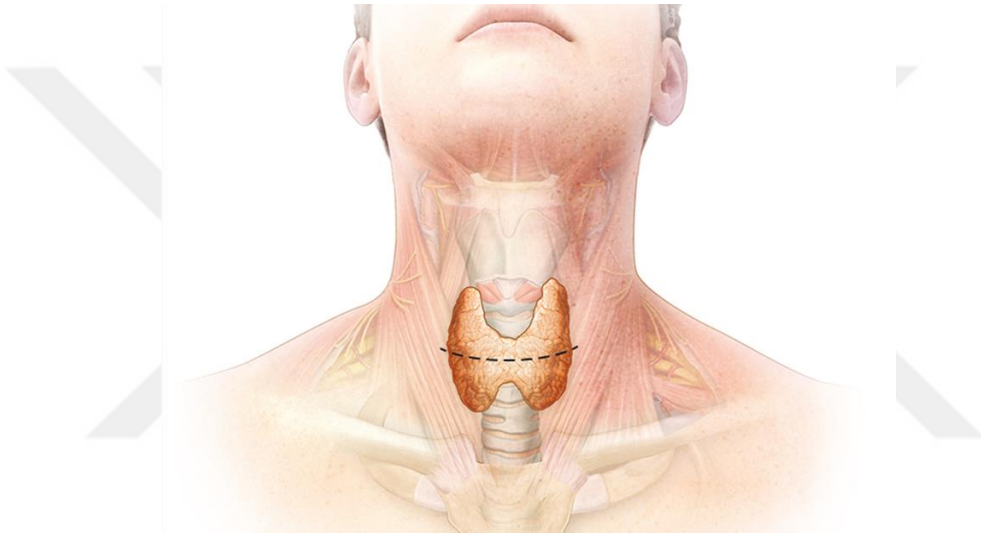
2.7. TİROİD CERRAHİSİ

2.7.1. CERRAHİ TEKNİK

Eksplorasyon açısından hasta pozisyonu önemlidir. Tiroid cerrahisinde hasta ameliyat masasında sırtüstü pozisyonda başı 15-30 derece yüksek olması önerilir. Cerrahi alan antiseptikle sinir ve örtülür. Sonrasında incisura jugularisin 2 cm üzerinde boyunda doğal hatlar olan transvers hatlar üzerinden yaklaşık 6-8 cm Kocher insizyonu yapılır (37). Cilt ve cilt altı yağlı dokular ve platizma açıldıktan sonra subplatizmal flepler üst kısımdan tiroid kartilaja ve alt kısımdan ise suprasternal çentiğe kadar diseke edilir. Strep kaslar orta hattın açılarak laterale doğru ekarte edilir ve tiroid bezine ulaşılır. Bez üst polden aşağı ve içe çekilerek süperior tiroid arterler bağlanır ve tiroid kapsülü üzerinden aşağıya doğru diseksiyona devam edilir. Üst pol serbestlendikten sonra kıkırdak seviyesinde, larinkse girdiği noktadan RLS diseke edilerek ortaya konur. Sonrasında sinir korunarak medial pol ve alt pol diseke edilir. İnferior tiroid arterler ve venler bağlanır. Paratiroid bezleri genellikle RLS ile inferior arterinin kesişme yerinin yaklaşık bir santimetre uzaklığında bulunur. Bazen insidental paratiroidektomi yapılırsa paratiroid bezi küçük parçalara ayrılıp SKM kası içerisine ekilmelidir. Tiroid trakeaden ‘Berry ligamanı’ diseke edildikten sonra ayrılır tiroidektomi tamamlanır. Hemostaz yapılır valsalva yapılarak tekrar kontrolü takiben loja aspiratif dren yerleştirilir. Strep kaslar orta hatta dikilir. Platizma, ciltaltı ve cilt sırasıyla dikilir ve ameliyat sonlandırılır.

Sinir yaralanması tiroid cerrahisi sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan olduğundan kurumumuzda intraoperatif sinir monitorizasyonu 2014 öncesi nüks ve zorlu vakalarda, 2014 yılından sonra tüm hastalarda standart olarak kullanıldı. Sinir monitorizasyonunun RLS bulmada ve yaralanmayı azaltmada birçok çalışma olsada halen tartışma konusudur (86).

Şekil 10: Kocherin Kolye İnsizyonu



2.7.2. Tiroid Cerrahisi Komplikasyonları

Tiroid ameliyatı sonrasında karşılaşılan önemli komplikasyonlar; Hipokalsemi-hipoparatiroidi, RLS hasarıdır. Her iki komplikasyonun da lenf nodu diseksiyonu ile kombine total tiroidektomiden sonra ortaya çıkması daha olasıdır (87).

Hipokalsemi ve Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidizm, total veya totale yakın tiroidektominin en sık görülen komplikasyonudur. Tiroid kanseri ameliyatından sonra hastaların yüzde 20'si kadarında geçici hipoparatiroidizm meydana gelir (88). Kalıcı hipoparatiroidizm total tiroidektomiden sonra hastaların %0,8-3'ünde görülür (87-89). Postoperatif hipokalsemi semptomlarının gelişimini azaltmak ve daha erken taburcu olmayı

sağlamak için hemen postoperatif dönemde (serum kalsiyum seviyelerine bakılmaksızın) rutin olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi tedavisi başlanır (90). Ameliyat esnasında kanlanması bozulmuş olarak görülen paratiroid bezinin sternokleidomastoid kas içerisine ekilmesi, ameliyat sonrası dönemde hipokalsemi gelişmesinden korumaktadır (91).

Rekürren ve Superior Laringeal Sinir Hasarı

Rekürren laringeal sinir hasarı %0,3-17 oranlarda oldukça değişik sıklıklarla karşılaşılmaktadır (92). Bu değişikliğin sebebi sinir hasar tespitindeki gecikmedir. Sinirin minimal manipülasyonu bile bazen geçici sinir felci yapabilmektedir. Sinirin tam kat kesiminde ise kalıcı vokal kord felci ortaya çıkar. Geriye dönük analizlerin kısıtlılığı nedeniyle bazı olgularda sinir yaralanması fark edilmez. Bazı vakalarda tek taraflı vokal kord paralizi olmasına rağmen semptomların basit dinlemeyle bile gerilediği görülmektedir. Hastaneye başvuru olmaması preop ve postop dönemlerde vokal kord muayenesi olmaması bu oranlardaki değişkenliği ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmada erkeklerde daha sık görülmekte ve en sık hayatın 5. ve 6. dekatlarında (93).

RLS yaralanmasında operatörün cerrahi tecrübesi çok önemlidir. Sinir hasarının %30-40'ı cerrahiye bağlıdır (94). Ameliyat esnasında büyütücü gözlük kullanımı olan çalışmalarda sinir hasarının 2 kat daha az olduğu raporlanmıştır (95).

Sinir hasarı riski genellikle 3 anatomik lokalizasyonda sık görülmektedir. Bunlar torasik giriş, inferior tiroid arterin çaprazlandığı yer ve Berry ligamanı bölgesidir (96).

Son yıllarda sinir monitörizasyonu kullanılması oldukça yoğun bir ilgi oluşturdu. Yapılan çalışmalarda RLS paralizi sinir monitörizasyonu yapılmayan

grupta %2,5, yapılan grupta %0,86 olarak saptanmıştır (97). İstatistiksel anlamlı olmasada azalma izlemiştir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin Cerrahisi kliniğinde Ocak 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında total tiroidektomi uygulanan ve nihai histopatolojik tanısı papiller tiroid kanseri gelen 18 yaş üzeri toplam 806 hasta alındı. Boyunda metastatik lenf nodu nedeni ile tiroidektomi ile beraber terapötik boyun diseksiyonu yapılan 66 hasta ve klinik ya da radyolojik olarak lenf nodu negatif olan fakat bilober tümör nedeni total tiroidektomi ve bilateral profilaktik santral bölge diseksiyonu uygulanan 22 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ameliyat öncesi dönemde yapılan klinik ya da radyolojik incelemede boyun santral ya da lateral bölgelerde patolojik lenf nodu olmayan veya ameliyat sırasında santral bölgede makroskopik patolojik lenf nodu saptanmayan (N0) total tiroidektomi uygulanmış, son histopatolojik tanısında tümör çapı 1-4 cm arasında papiller tiroid kanser olarak sonuçlanmış ve en az bir yıllık klinik takibi olan 718 hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastalar profilaktik santral bölge diseksiyon varlığına göre iki gruba ayrıldı. Ameliyat öncesi İİAB sonucunda Bethesda 5 ya da 6 patoloji tanısı olan, klinik ya da radyolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı bulunmayan ve total tiroidektomi ile beraber ipsilateral pSBD uygulanan 274 hasta grup 1 olarak tanımlandı. Grup 2'ye ise benign ya da malign nedenler ile sadece total tiroidektomi uygulanmış 444 hasta dahil edildi.

Ameliyat öncesi tüm hastalarda tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi, serum kalsiyum ve parathormon (PTH) düzeylerine bakıldı. Ameliyat öncesi TSH düzeyleri baskılı olan hastalara USG'ye ek olarak tiroid sintigrafisi çekilerek fonksiyonel görüntüleme yapıldı ve ötiroid sağlamak amacı ile antitiroid tedavi

düzenlendi. Hipertiroidi varlığı saptanan hastalara fonksiyonel görüntüleme yapıldı. Tiroid sintigrafi çekilerek iyot tutulum düzeyleri ve tutulum dağılımı bakıldı ve uygun antitiroid tedavisi başlandı, bu hasta grubuna ötiroidi sağlandıktan sonra ameliyat edildi.

Tiroid ultrasonografisi ameliyat öncesi tüm hastalarda Radyoloji Anabilim Dalında tecrübeli radyolog eşliğinde tekrar ettirildi. Sonografide tiroid bezinin anatomik özellikleri detaylı şekilde tarif edilerek malignite kriterleri her nodül için ayrı olarak raporlandırıldı. Radyolojik olarak metastatik lenf nodu varlığında İİAB ve tiroglobulin washout işlemleri gerçekleştirildi.

Hiperkalsemi ya da PTH yüksekliği saptanan hastalar hiperparatiroidi etyolojisi açısından değerlendirildi. Hiperkalsemi serum kalsiyum düzeyinin 10.5 mg/dl ve hiperparatiroidi ise serum PTH düzeyinin 65 pg/ml üzeri olması olarak belirlendi. Bu değerlerde yükseklik izlenen hastaların vitamin D düzeyleri, kemik mineral yoğunlukları ve direkt grafi ile osteopenik radyoloji bulgular ya da asemptomatik kırık varlığı, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri, görüntüleme yöntemleri ile nefrokalsinozis ya da nefrolitiazis varlığı, glomerüler filtrasyon hızları değerlendirilerek primer ya da sekonder hiperparatiroidi nedenleri araştırıldı.

Ameliyat öncesinde rutin olarak tüm hastalara vokal kord muayenesi yapılarak vokal kord fonksiyonları ve paralizi varlığı araştırıldı. Vokal kord muayenesi topikal anestezi sprey yardımı ile videolaringoskopi yöntemi ile Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniklerinde gerçekleştirildi ve hastane işletim sistemine muayene sonucu yazılarak kayıt altına alındı. Vokal kord paralizi, taraf belirterek (sağ/sol) vokal kordun median ya da paramedian hatta fikse olarak hareketsiz olduğu durumlar olarak belirlendi. Ameliyat sonrası hastalara rutin olarak vokal kord muayenesi yapılmadı. Ameliyat sonrası erken dönemde fonasyon problemi ya da sıvı gıda

aspirasyonu yaşıyan hastalarda vokal kord muayenesi tekrar edildi.

Çalışmamızda ameliyat sonrası komplikasyonlar hipoparatiroidi ve vokal kord paralizisi olarak belirlendi. Hastalar erken dönem komplikasyonları değerlendirmek amacı ile ameliyat sonrası 1. gün serum kalsiyum, albumin ve parathormon düzeyleri tetkik edildi ve fonasyon bozukluğu açısından değerlendirildi. Ameliyattan sonraki 6 ay içinde klinik semptomları olan ya da serum kalsiyum düzeyleri oral kalsiyum replasmanı yapılmadan 8,6 mg/dL'nin altında seyreden hastalar geçici hipoparatiroidi, daha uzun süre devam edenler ise kalıcı hipoparatiroidi olarak kabul edildi. Geçici hipoparatiroidide oral kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapıldı. Rekürren laringeal sinir paralizisi 6 aya kadar klinik olarak gerilerse geçici vokal kord paralizisi, daha uzun süre devam ederse kalıcı vokal kord paralizisi olarak değerlendirildi. Bu çalışma kapsamındaki hastalarda 2014 yılından önceki nüks ve zorlu vakalarda intraoperatif sinir monitorizasyonu uygulandı, 2014 yılından sonra tüm hastalarda standart olarak intraoperatif sinir monitorizasyonu kullanıldı. Hastaların takip süresi ortalama 28 (12-120) ay olduğu saptandı.

Ameliyat sonrasında agresif histopatolojik bulguları (tiroid dışı yumuşak doku invazyonu, damar invazyonu, agresif alt gruplar) olan ve lenf ganglionu metastazı olanlar RAI ablasyon tedavisine yönlendirildi. Yüksek silindirik, prizmatik veya diffüz sklerozan varyant PTK agresif alt grup tümörler olarak değerlendirildi. RAI ablasyondan 3 hafta öncesinde ve sonrasında TSH, Tg ve Anti Tg değerlerine bakıldı. Tedavi öncesi hormon tedavisi kesilerek TSH stimülasyonu yapıldı ve TSH düzeyleri en az 30 mIU/L olarak düzenlendi.

Ameliyat sonrası tedaviye yanıt ATA kılavuzunda tarif edilen dört başlık altında değerlendirildi. Mükemmel yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt olarak sınıflandırıldı.

Tablo 6. Tiroid Kanserlerinde tedaviye yanıt (ATA kılavuzu-2015)

Tedaviye yanıt	Tanımlar
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve Tg <0.2 ng/mLb veya stimüle Tg <1 ng/mLb
Biyokimyasal inkomplet	Negatif görüntüleme ve Tg $\geq$ 1 ng/mLb or Stimüle Tg $\geq$ 10 ng/mLb veya yükselmiş anti TG değerleri
Yapısal inkomplet	Her hangi bir Tg veya Anti Tg teğeri ile yapısal veya fonksiyonel hastalık.
İndetermine	Görüntülemelerde nonspesifik bulgular, RAI taramasında tiroid yatağında hafif tutulum, Tg saptanabilir ancak <1 ng/mL, Uyarılmış Tg saptanabilir ancak <10 ng/mL

Ameliyat sonrası klinik takip radyolojik ve biyokimyasal olarak yapıldı. Cerrahi girişim sonrası 3. haftada hasta hipotiroid durumda iken tiroid fonksiyon testleri, serum Tg ve Anti Tg düzeyi tayini yapıldı ve hastaya TSH baskılama amacıyla tetraiodotrionin (T4) hormon replasmanı başlandı. RAI ablasyonu planlanan hastalarda ablasyondan 3 hafta önce T4 replasman tedavisi kesildi ve RAI ablasyon tedavisinden bir gün önce hasta hipotiroid durumda iken serum Tg ve AntiTg düzeyleri incelendi. Tüm hastalarda ameliyattan 1 yıl sonra boyun USG ve TSH baskılama tedavisi altında iken serum Tg ve Anti Tg tayini yapıldı. Ameliyattan sonra 1. yıl kontrollerinde nüks lehine bulgu saptanmayan hastalar yıllık boyun USG ve 6 ayda bir serum Tg, Anti Tg düzeyleri ile takip edildi. Serum Tg ve Anti Tg düzeylerinde yükselme olan hastalarda T4 replasman tedavisi kesilerek 3 hafta sonra serum Tg ve Anti Tg tayini ve I 131 ile tüm vücut sintigrafisi yapıldı.

Takip süresince nüks olmaması aşağıdaki parametreler ile doğrulandı.

1. Klinik olarak tümöre ait bulgu olmaması
2. Radyolojik görüntülemede tümöre ait bulgu olmaması (RAİ tedavi sonrası)

tarama sintigrafisinde tutulum olmaması ve boyun USG’de normal olması)

3. Takipte bakılan suprese Tg<0. 2ng/ml veya stimüle Tg< 1 ng/ml olması

Bu çalışmanın amacı ilk girişim olarak total tiroidektomi yapılan hastalarda ipsilateral pSBD yapılan ve yapılmayan hastalarda demografik ve histopatolojik veriler, ameliyat sonrasında stimüle tiroglobulin değerleri, metastatik lenf nodu varlığı, ameliyat sonrası komplikasyonlar, lokal nüks, adjuvan RAI tedavi oranları ve tedaviye yanıtına etkileri araştırıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (min; maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) incelenmiştir. İstatistiksel yöntem olarak Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 718 hastanın 274'üne (%38) bilateral total tiroidektomi ile birlikte profilaktik ipsilateral santral boyun diseksiyonu uygulandı ve grup 1'e dahil edildi. Hastaların 444'üne ise (%61,8) sadece bilateral total tiroidektomi uygulandı ve grup 2'ye dahil edildi.

Grup 1'deki hastaların 230'u (%74,8) kadın, 44'ü (%25,2) ise erkekti. Grup 2'de ise hastaların 365'i (%82,2) kadın ve 79 (%17,8) erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşları grup 1'de 43.1 ± 8.3 , grup 2'de 46.8 ± 7.2 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.2 ve p: 0.4, sırasıyla) (Tablo 7).

Tablo 7. Demografik Veriler ve Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p:değeri
Yaş	43.1 ± 8.3	46.8 ± 7.2	p: 0.2
Cinsiyet K/E	230/44	365/79	p: 0.4

Çalışmamıza tümör çapı 1-4 cm arası olan hastalar dahil edildi. Tümör çapı grup 1'de ortalama 16 (11-65) mm' grup 2'de ise 15 (11-80) mm olarak saptandı ve benzer boyutlardaydı (p=0.4).

Tablo 8. Tümör Çapı Ve Karşılaştırılması

	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Tümör çapı (mm)	16 (11-65)	15 (11-80)	p=0.4

Hastalarda en sık görülen histopatolojik alt grup 661(%92) hastada foliküler ve klasik varyantlar oldu. Agresif histopatolojik alt gruplardan uzun hücre ve diffüz varyant toplam 37 (%20.7) hastada görüldü. Grup 1'deki hastaların 19(%7)'unda uzun

hücre varyantı, sadece 1'inde (%0.4) difüz varyant, grup 2'de ise 17(3.8%) hastada uzun hücre varyantı izlendi. Agresif histopatoloji alt gruplar açısından iki grup değerlendirildiğinde grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0.03).

Tablo 9. Agresif Histopatoloji Ve Karşılaştırılması

	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Agresif histopatoloji	20(%7.2)	17(%3.8)	0.03

Toplam 122(%16.9) hastada lenfovasküler invazyon, 27(%15.1) hastada perinöral invazyon görüldü. Hastaların 311(%43.3)'de tümörde kapsül mevcuttu ve bunların 117(%16.2)'sinde tümör kapsülüne invazyon yapmıştı. Yüz (%13.9) hastada tümör tiroid kapsülüne invaze olmuş, 23(%3.2) hastada ise tümör kapsül dışına invazyon göstermişti. Tümörde kapsül varlığı (p=0.3), kapsül invazyonu (p=0.3) ve kapsül dışına invazyon (p=0.7) bakımından gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi. Grup 1'de lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tiroid kapsül invazyonu sırasıyla 71 (%26), 17(%6,2), 56(%20,4), grup 2'de ise 51(%11.4), 10(%2.2), 44(%10) daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Gruplar arasında patolojik özelliklerin dağılımı aşağıdaki tabloda bulunmaktadır (Tablo 10) .

Tablo 10. Patolojik Özellikler ve Karşılaştırılması

Patolojik özellikler	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
LVİ	71(%25,9)	51(%11.4)	p=0.001
PNİ	17(%6,2)	10(%2.2)	0.03
Tümörde kapsül varlığı	99(%36,1)	212(%47.7)	0.3
Tümörde kapsül invazyonu	42(%15,3)	75(%16.8)	0.3
Tiroid kapsül invazyonu	56(%20,4)	44(%10)	p=0.001

Tiroid kapsül dışı invazyonu	13(%4.7)	10(%2.2)	0.7
Tiroid içi yayılım n=(%)	38(%15.3)	16(%3.6)	p=0.001
Multisentrisite	134(%48.9)	159(%35.8)	p=0.001

Toplam 718 hastanın 293'ünde (%41) papiller kanserin multisentrik olduğu gözlemlendi. Grup 1'de hastaların 134'ünde (%48.9), grup 2'dekilerin ise 159'unda (%35.8) multisentrik kanser saptandı. Tiroid içi yayılım grup 1'de 38(%15.3), grup 2'de ise 16(%3.6) saptandı. Grup 1'de yer alan hastalarda multisentrik tümör ve tiroid içi yayılma oranı grup 2'ye göre daha yüksek saptandı (p=0.001). Hastaların 143 (%48.8)'ünde toplam 2 odak olduğu gözlemlendi (grup 1: 58 (%22), grup 2:85 (%19)). (Tablo 11.)

Tablo 11. Odak sayısı

Odak sayısı	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)
2 odak	58	85
3 odak	41	35
4 odak	20	19
5 odak	6	10
6 odak	3	3
7 odak	3	1
8 odak	1	3
Multiple, difüz odaklar	2	6

Toplam hastaların 86'sında (%12) lenf nodu metastazı saptandı. Bunlardan 79 (%92) profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardı. Sadece total tiroidektomi yapılan grup 2'de ise 7 (0.1%) hastada rastlantısal olarak çıkarılan lenf nodlarında görüldü.

Tablo 12. Santral Lenf Nodu Metastazı

	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Santral LN metastazı	79 (%28)	7 (0.1%)	p=0.001

Her iki gruptaki metastatik lenf nodu sayıları dokümanite edildiğinde gruplar arasında dağılım aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Metastatik Lenf Nodu Sayısı

Metastatik lenf nodu sayısı	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)
0	112	437
1	32	4
2	20	3
3	13	-
4	7	-
5	2	-
6	3	-
7	1	-
13	1	-

Tüm hastalarda ameliyat sonrası 3. hafta incelenen serum TSH değeri 30mIU/L'nin üzerinde olup ortalama düzey medyan 55 (30-160) mIU/l bulundu. Her iki grup TSH açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Grup 1=64(30-160), Grup 2=50 (30-124), p=0.3). Ameliyat sonrası stimüle Tg değerleri her iki grupta benzerdi (7.5±57.5mIU/l ve 6.7±31.6 mIU/l, p=0.1). Eş zamanlı bakılan AntiTg düzeyleri ise sırasıyla 77.2 (10-430) ve 56.9(4-430) olarak saptandı ve gruplar arasında fark görülmedi (p=0.6). Histopatolojik inceleme sonucuna göre tüm hastaların 522'si (%72.7) RAI ablasyon tedavisi açısından kriterlere uygun

görülerek tedaviye yönlendirildi. Bu hastaların 263 (%74) grup 1’de, 259’u (%58) ise grup 2 de yer almaktaydı. İstatistiksel açıdan grup 1’de ki hastalar anlamlı olarak daha fazlaydı(p=0.001).

Tablo 14. Ameliyat Sonrası ve RAİ Sonrası Tg, Anti Tg ve RAİ Oranları

	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Ameliyat sonrası 3. hafta TSH	64 (30-160)	50 (30-124)	0.3
Stimüle TG değeri	7.5±57	6.7±31	0.1
Ameliyat sonrası 3.hafta AntiTG	77.2 (10-430)	56.9(4-430)	0.6
Tedavi sonrası TG değeri	0.7	0.7	0.5
RAİ ablasyon	263 (%74)	259 (%58)	0.001

Tedavi sonrasında her iki grupta TG değeri 0.7 mIU/l olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.5).(Tablo 14)

Ameliyat sonrası 1. gün gönderilen serum PTH grup 1’de ortalama 21.2±14.2 pg/mL, grup 2’de ise 26.5±17.8 pg/mL olarak saptandı. Hastaların 179 (%25)’de geçici hipoparatiroidi gelişti. Grup 1’de 82 (30%)’de, grup 2’de ise 97 (22%) hastada görüldü ki, bu istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (p: 0.01). Ancak kalıcı hipoparatiroidizm her iki grupta eşit olarak görüldü (grup 1:6 (2%), grup 2:7 (1,6%), p: 0.8).

Geçici rekürren laringeal sinir hasarı grup 1’de 8 (3%), grup 2’de 11 (2,4%), hastada ve kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı grup 1’de 3 (1%), grup 2’de 4 (0,9%) hastada saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. (p: 0.7, p: 0.8).

Tablo 15. Gruplar Arası Komplikasyonların Karşılaştırılması

Hipoparatiroidizm	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Geçici	82(%30)	97(%22)	0.01
Kalıcı	6(%2)	7(%1.6)	0.8
RLS paralizi			
Geçici	8 (3%)	11 (2,4%)	P: 0.7
Kalıcı	3 (1%)	4 (0,9%)	P: 0.8

Hastalar tedaviye mükemmel yanıt oranlarına göre değerlendirildi. Grup 1’de 262 (%95.6), grup 2’de 428(%96.3) hastada tedaviye mükemmel yanıt görüldü, ve istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0.2)

Tablo 16. Tedaviye Yanıt ve Karşılaştırılması

	Grup 1 (TT+pSBD)	Grup 2 (TT)	p:değeri
Tedaviye mükemmel yanıt	262 (%95.6)	428(%96.3)	0.2

İpsilateral pSBD yapılan 5 (%1,8) hastada lokal nüks saptandı ve ikincil cerrahi gereksinimi oldu. Diğer grupta ise 4 (%1) hastada lokal nüks görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.2).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak 2010 ve Aralık 2020 tarihleri arasında klinik ve radyolojik olarak lenf nodu metastazı olmayan hastalar geriye dönük olarak toplanan verilere dayanarak demografik özellikler, tümör histopatolojisi (cerrahi sınır, tümörün bulunduğu lob ve lobdaki lokalizasyonu, tümörün fokalitesi, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım) ve santral lenf nodu metastazı, RAI tedavisi, lokal nüks ve tedaviye yanıt açısından ve profilaktik ipsilateral SBD yapılan ve yapılmayan olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Geçici hipoparatiroidizm santral diseksiyon yapılan grupta anlamlı olarak daha fazla görüldü, ancak kalıcı hipoparatiroidizm ve vokal kord yaralanması açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Ameliyat sonrası serum Tg düzeyleri ve lokal nüks açısından fark saptanmadı. İpsilateral profilaktik SBD’nu sonuçlarında santral lenf nodlarında metastaz bulunması TNM sınıflamasına göre evrenin daha doğru değerlendirilmesini sağladı. Lenf nodu pozitif saptanan hastaların ileri evre olarak değerlendirilmesi ameliyat sonrası tedavi planını değiştirerek artmış RAI ablasyon tedavisi ile sonuçlandı.

PTK tiroid kanserleri arasında en yaygınıdır. Genel olarak prognozu iyi olsa da %20-40 oranda lenf nodu metastazı ile karakterizedir. PTK genellikle ipsilateral santral lenf nodlarına, ikinci sıklıkta ise ipsilateral lateral lenf nodlarına metastaz yapar (98). USG patolojik lenf nodunu değerlendirmede preoperatif olarak yaygın şekilde kullanılır. USG’nin patolojik santral ve lateral lenf düğümlerini tespit etmek açısından özgüllüğü yüksek olsa da, duyarlılığı sadece boynun lateral lenf nodlarını görüntülemek açısından yüksektir. Tiroid bezinin varlığı patolojik santral lenf düğümlerinin görüntülenmesini kısıtladığı için duyarlılığı %50’ye kadar düşmektedir (99). USG ile metastaz saptamadaki teknik zorlukların olması ve intraoperatif patolojik lenf nodunu tanımlamanın imkansızlığı halan devam etmektedir (9-18).

Tanımlanmamış lenf nodu metastazı ameliyat sonrası dönemde lokal nüksün ana faktörü olduğundan sağ kalımı etkileyebileceği düşünülmektedir. Ameliyat öncesi dönemde klinik, radyolojik ve patolojik olarak santral veya lateral bölgesel lenf nodu metastazı saptanan hastalara terapötik lenf diseksiyonu uygulanır. Lateral bölgede metastatik lenf nodu bulunan hastalarda yayılım olan tarafa boyun diseksiyonu ve aynı zamanda SBD endikasyonu vardır (100). Lateral bölgede lenfatik tutulum olmayan hastalarda lateral kompartmana profilaktik lenf diseksiyonu yapılma önerilmez. Ancak santral bölge lenfatik tutulumun ilk durağı olduğundan, metastaz şüphesi olan lenf nodu olmadığı halde profilaktik SBD seçeneği günümüzde PTK tedavisinde en tartışmalı konu olmaktadır. Güncel kılavuzda profilaktik SBD sadece çapı>4 cm veya lokal invazyon bulgusu olan PTK'lı hastalarda önerilmektedir.

PTK'nın prognozunu tahmin etmekte AGES, AMES ve birkaç sınıflama sistemleri vardır ki bunlarda yaş, agresif histoloji, tümör çapı, lokal invaziv tümör, uzak metastaz ve cerrahi girişimin yetersizliği prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak sıralanmışlardır. Ancak lenf nodu metastazı prognostik faktör olarak dahil edilmemiştir. Güncel olarak daha sık kullanılmakta olan TNM sınıflamasında ise lenfatik metastazın varlığı, 55 yaş üstü hastalarda sağkalım bakımından önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. Buna göre 55 yaş üstü hastalarda ipsilateral santral lenf nodu metastazı saptandığı zaman tümör evresi T1 bile olsa hastalık evresi evre III olarak değerlendirilir. Bu durumda profilaktik SBD uygulanmadıysa RAI ablasyon tedavisi uygulanmayacaktır. Diseksiyon yapıldığında ise santral metastaz saptandığı için RAI ablasyon endikasyonu doğmakta ve bazı hastalarda RAI tedavisinin dozu değişmektedir.

Literatürde ise bu konu ile alakalı birçok çalışma ve zıtlıklar mevcuttur. David T. Hughes ve Ark'ları, 2002 ile 2009 arasında ameliyat edilen, klinik olarak N0 olan

143 PTK tanılı hastayı, total tiroidektomi yapılan 65 ve tiroidektomi ile birlikte pSBD yapılan 78 hasta olarak karşılaştırmışlardır. Çalışmada gruplar arasında yaş, cinsiyet, tümör parametreleri açısından farklılık görmemişlerdir. Geçici hipoparatiroidizm diseksiyon yapılan grupta yaygın saptansa da kalıcı hipoparatiroidizm arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Rekürren sinir hasarı, lokal nüks açısından istatistiksel fark izlenmemiştir. Çalışmada rutin pSBD yapılması 45 yaş üstü hastaların %30 dan fazlasında patolojik ileri evreyi göstermiş ve böylece RAI ablasyon tedavisinin dozu değişmiştir. Diseksiyon yapılan ve patolojik lenf nodu metastazı olmayan (pN0) hastalarda, düşük doz RAI tedavisi ve ya hiç tedavi verilmemesinin de güvenli olduğu belirtilmiştir (101).

Aynı yıllarda Moo ve Ark'ları tarafından yapılan 206 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada ise 3 yıllık ortalama takipte diseksiyon yapılan ve yapılmayan N0 hastaları karşılaştırılmış ve diseksiyon yapılmayan hastalarda %16,7, yapılanlarda %4,4 nüks görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde raporlanmıştır. Gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar arasında ise anlamlı fark görülmemiştir (102).

Roh JL. ve arkadaşları prospektif olarak araştırdığı 184 hastayı içeren klinik olarak santral kompartman metastazı olmayan ve profilaktik boyun diseksiyonu yapılan hastaları kapsayan ve ortalama 46 aylık takip süresine sahip çalışmasında, hastaların %39,7 sinde tek taraflı santral lenf nodu metastazı saptamışlardır. Bilateral metastaz ise %9,8 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada PTK'lı hastaların, ilk tiroidektomi ameliyatı esnasında ipsilateral pSBD'nun yapılması gerekliliğini göstermişlerdir (99). Ancak daha yüksek volümlü çalışmaların gerekliliği aşıkardır.

Başka bir çalışmada Barczynski M. ve Arkadaşları pSBD'nin hastalığın lokal kontrolü ve sağkalım süresine etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladığı

retrospektif verilere dayanan 640 hastalık vaka serilerinde, pSBD'nin lokal nüksü azalttığı ve sağkalımı arttırdığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde saptamışlardır. Ayrıca morbidite oranları açısından pSBD yapılan grupla yapılmayan grup arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmadan alınan sonuçlar klinik olarak N0 PTK'ları tedavi eden yüksek hacimli merkezlerde rutin pSBD yapılması gerektiğini düşündürmektedir (103).

Yirmi iki çalışmayı meta analiz olarak derleyen Wan-Jun Zhao diseksiyon yapılan grupta 2381 vaka ve yapılmayan grubunda 4009 hasta olmak üzere toplam 6930 vaka içermektedir. Gruplar karşılaştırıldığında kombine gruptaki hastalarda lokal nüks önemli ölçüde düşük bulunmuştur (%5,9'a karşı %7,2). Geçici ve kalıcı hipoparatiroidizm kombine grupta daha fazla görülmüş (%3,7'ye karşı %2), geçici rekürren laringeal sinir hasarı kombine grupta daha fazla olarak görülse de (%4,2'ye karşı %2,89), kalıcı sinir hasarı arasında anlamlı fark görmemişlerdir. Risklere karşı faydaları yeterince dikkate alındığında lokal nüks geliştiğinde ikinci cerrahi sonrası komplikasyonlarda olabilecek artışlardan dolayı ilk ameliyatta pSBD önermişlerdir (22).

İncelenen çalışmalarda pSBD nüks üzerine ve sağkalıma etkisinin yanı sıra bölgesel lenf nodlarına yayılımı değerlendirerek RAI ablasyon tedavisi ve dozunun değiştiğini görmekteyiz. Lenf nodu metastazı saptanması evreyi yükseltir ancak TNM sınıflandırması makrometastaz (≥ 2 mm) ve mikrometastaz (<2 mm) arasında ayırım yapmamaktadır. Patolojik olarak santral mikrometastazın klinik olarak etkisi kanıtlanmadığı için diseksiyonun yararı tartışmalıdır.

Viola ve Ark'ları randomize kontrollü bir çalışmada 5 yıllık takip süresince pSBD yapılan ve yapılmayan hasta gruplarını karşılaştırıldığında hiçbir fark gözlemlenmemişlerdir. Hastaların %50'de santral bölgede mikrometastaz saptanmış

hastalığın seyrine etkisi ise gösterilememiştir. Bu sebeple mikrometastazın sık rastlanması ile birlikte, radyoaktif iyot kullanımında gereksiz bir artışa neden olabileceğinden, bir hastayı evrelerken dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Sonuç olarak çalışmada yaklaşık hastaların üçte birinde mikrometastazlar bulundu ki bu diğer çalışmalarla benzerdi ve genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve RAI tedavisi açısından önemli bir tutarsızlık bulunmamıştır (104).

Farklı bir çalışmada Kang JG, Kim YA ve Ark'ları klinik N0 olan 174 hastayı retrospektif olarak incelemiş kalıcı hipokalseminin diseksiyon yapılan grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Diseksiyon grubunda 8 yıl sonra paratrakeal lenf nodunda, yapılmayan grupta ise 3,5 yıl sonra lateral lenf nodunda nüks görülmüştür ve nüks açısından anlamlı fark saptanmamıştır (19).

Bir başka meta analizde Khaled M Al Subaie ve Ark'ları 5 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri ve 795 hastayı kapsayan çalışmada lokal nüks açısından pSBD yapılan hastalarda sadece bilateral total tiroidektomi yapılan hastalara kıyasla anlamlı bir fark görmemişlerdir. Hipoparatiroidizm, rekürren laringeal sinir yaralanması ve kanama açısından da her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Özet olarak her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamamışlardır (7).

Güncel bilgiler ışığında makroskopik santral lenf ganglionlarının varlığı dışında ameliyat öncesi veya ameliyat esnasında profilaktik SBD'den fayda görecektir hastaları tanımlayacak kesin klinik bulgu yoktur. Klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan PTK'lı hastalarda pSBD'nin klinik faydasının olması tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

6. SONUÇ

PTK'da tanı anında kanıtlanmış lenf gangliyon metastazı olan hastalarda terapötik santral lenf gangliyon diseksiyonu lokal nüks oranını azaltmaktadır. Ancak klinik olarak lenfatik tutulum olmayan hastalarda profilaktik SBD'nin hastalık seyrine olan etkisi konusunda net bir bilgi yoktur. Çalışmamızda klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan PTK hastalarında ipsilateral pSBD'nin tedaviye tam yanıt ve lokal nüks oranları üzerinde etkisinin olup olmadığını amaçladık. Alınan sonuçlarda hastaların %28'de evre yükselmesi ve tedavi yaklaşımında değişmeye yol açmakla birlikte, tam yanıt ve lokal nüks üzerine etkisinin olmadığını saptadık. Fakat patolojik evrenin daha net değerlendirilmesi sonucu evrenin yükselmesine bağlı olarak profilaktik diseksiyon yapılmış hastalarda RAİ tedavisi endikasyonunun arttığını gözlemledik.

7.KAYNAKLAR

1. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 1994. 97(5): p. 418-428
2. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Beenken SW, Byrd D, Clark OH, et al. Thyroid carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Jncn*. 2007;5:568-621
3. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:297-306
4. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer* 2006; 106: 524-531. 6
5. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjälling M, Jansson S et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; 20: 854-859.
6. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1153-1158.
7. Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzahrani FR, Alessa MA, Abdulmonem SK, Merdad MA, Al-Khatib T, Marzouki HZ, Algarni MA, Alherabi AZ. Prophylactic Central Neck Dissection for Clinically Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*. 2022 Jun;132(6):1320-1328. doi: 10.1002/lary.29912. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34708877.
8. Wang Y, Wang W. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in Shanghai, China, 1983-2007. *Asia Pac J Public Health*. 2012;27:223-9.
9. Pellegri G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212 (9-19)
10. Sieda B, Tawfik MM, Khatour H. Is routine dissection of central lymph nodes and radioactive iodine therapy, necessary for papillary thyroid carcinoma, T1-2 N0? A randomized controlled trial. *Int J Surg Open* 2020;24: 117-124.
11. Sippel RS, Robbins SE, Poehls JL, et al. A randomized controlled clinical trial: no clear benefit to prophylactic central neck dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2020;272: 496-503
12. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M. Et.al. immediate causes of death in thyroid carcinoma. Clinicopathological analysis of 161 fatal case. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4043-4049
13. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153-1158.
14. Koo BS, Choi EC, Yoon YH, Kim DH, Kim EH, Lim YC. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):840-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a40919. PMID: 19387316.
15. Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, et al. Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck*. 2017;39:1269e1279.
16. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2004;136:1183e1191.
17. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070-1077 (17-90)
18. Mazzaglia PJ. Surgeon-performed ultrasound in patients referred for thyroid disease improves patient care by minimizing performance of unnecessary procedures and optimizing surgical treatment. *World J Surg* 2010;34:1164-1170.
19. Kang JG, Kim YA, Choi JE, Lee SJ, Kang SH. The effectiveness of prophylactic ipsilateral central neck dissection in selected patients who underwent total thyroidectomy for clinically node-negative unilateral papillary thyroid carcinoma. *Yeungnam Univ J Med*. 2020

- Jul;37(3):202-209. doi: 10.12701/yujm.2020.00031. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32272009; PMCID: PMC7384906.
20. Kim BY, Choi N, Kim SW, Jeong HS, Chung MK, Son YI. Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:569–576.
 21. Vural A, Çağrı S, Yüce İ, Kokoglu K, Gündoğdu R. Does central lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma increase morbidity rates? A comparative study. *Gülhane Tıp Dergisi* 2018;60:51
 22. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol.* 2019;112:14-21
 23. Liu W, Cheng R, Su Y, Diao C, Qian J, Zhang J, Ma Y, Fan Y. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96
 24. J.Y. Fu, Y. Wu, Z.Y. Wang, Y. An, T.Q. Sun, J. Xiang, Clinical and pathological analysis of central compartment dissection in patients with papillary thyroid cancer with negative clinical lymph node metastasis, *Chinese Journal Surgery* 45 (7) (2007) 470-472.
 25. H. Liua, Y. Li a, Y. Mao, Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta-analysis, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(6):481-487
 26. Chéreau N, Buffet C, Trésallet C, et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma with lateral cervical node metastases: predictive factors and operative management. *Surgery* 2016;159:755–62
 27. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*. 2012 Feb;151(2):192-8. doi: 10.1016/j.surg.2011.02.004. Epub 2011 Apr 17. PMID: 21497873.
 28. Dismukes J, Fazendin J, Obiarinze R, Márquez GCH, Ramonell KM, Buczek E, Lindeman B, Chen H. Prophylactic Central Neck Dissection in Papillary Thyroid Carcinoma: All Risks, No Reward. *J Surg Res*. 2021 Aug;264:230-235. doi: 10.1016/j.jss.2021.02.035. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33838407; PMCID: PMC8222095.
 29. Slough CM, Johns R, Randolph GW, Lore JM, Jr, Romanchisen Anatoli P. History of thyroid and parathyroid surgery. In: Randolph GW, editor. *Thyroid and Parathyroid Surgery*. London: Saunders; 2003. pp. 3–11
 30. Welbourne RB. *The History of Endocrine Surgery*. New York: Greenwood; 1990
 31. Halsted WS. The operative story of goitre. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1920;19:71-257 (see p 169)
 32. Lahey FH. Exposure of recurrent laryngeal nerves in thyroid operations. *Surg Gynaecol Obstet*. 1944;78:293-44
 33. Brunnicardi 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
 34. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys*. 1985 Dec;49(6):1097-103. doi: 10.1097/00004032-198512000-00005. PMID: 4077513.
 35. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res*. 2004 Sep;36(9):645-9. doi: 10.1055/s-2004-825901. PMID: 15486817.
 36. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull*. 1990 Jun;37(3):249-63. PMID: 2192837.
 37. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg*. 2000 Aug;24(8):891-7.
 38. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat*. 2007 Feb;29(1):21-7.

39. Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg.* 1998 Sep;187(3):333-6.
40. 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
41. Xilin Nie, Zhou Tan, and Minghua Ge. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice. *BMC Cancer.* 2017; 17: 702.
42. Hollinshead W. *Anatomy for surgeons, vol 1. The Head and neck*, 2nd ed. New York: Harper&Row 1968
43. Lore JM. Surgery of the thyroid gland. In: Tenta LT, Keyes GR, eds, *Symposium on Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, vol13. Philadelphia: WB Saunders, 1980;69-83
44. Shindo ML, Wu JC, Park EE. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:514-519
45. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev.* 1984 Spring;5(2):151-84.
46. Henry JF, Audiffert J, Denizot A, Plan M. The nonrecurrent inferior laryngeal nerve review of 33 cases including two on the left side. *Surgery* 1988;104:977-984
47. Pearse AG, Polak JM. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. *Nature*, 1967. 214 (5091): p. 929-930.
48. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Brawerman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 109-133
49. Ali SZ. Thyroid cytopathology: Bethesda and beyond. *Acta Cytol.* 2011; 55: 4-12, Layfield LJ, Cibas ES, Baloch Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the
50. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nosé V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007 Dec 25;111(6):508-16. doi: 10.1002/cncr.23116. PMID: 17999413.
51. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1159-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274. PMID: 19888858.
52. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K. Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid.* 2007 Nov;17(11):1061-6. doi: 10.1089/thy.2007.0159. PMID: 17910525.
53. Miller JM, Hamburger JJ, Kini S. Diagnosis of thyroid nodules: Use of fine needle and needle biopsy. *JAMA.* 1979; 241: 481
54. Leenhardt L, Hejblum G, Farnic B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouez D. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 24-8.
55. K, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei Med J* 2003; 44: 635-40.
56. Hanks JB. Thyroid. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, *Textbook of Surgery*, 17th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2004; chap. 34:947-983.
57. Leenhardt, L., et al., Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology*, 2004. 150(2): p. 133-139.
58. Wells SA. Cancer of the Endocrine System. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed., Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ch 44 pp 1655-82
59. Davies, L. and H.G. Welch, Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973- 2002. *Jama*, 2006. 295(18): p. 2164-2167.
60. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. *U.S. and German Thyroid*

- Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000 Jul 1;89(1):202-17.
61. Brunaud L, Zarnegeat R, Wada N, et al. Chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization in thyroid tumors in patient familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2003;13:621-629
 62. Bevan S, Pal T, Greenberg CR, et al. A comprehensive analysis of MNG1, TC01, fPTK, PTEN, TSHR and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCOI. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3701-3704
 63. Ucino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrency rate in a large study population. *World J Surg* 2002; 26:897-902
 64. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269-2273
 65. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 1994. 97(5): p. 418-428
 66. Mazzaferri, E.L. Koos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 1441-1463
 67. Jarjab B, Handkiewicz JD, Wloch J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-841
 68. La Qualgia MP, Black T, Holcomb GW, et al. Differentiated thyroid cancer: Clinical characteristics, treatment and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2000;35: 955-959
 69. Watkinson JC, Franklyn JA, Olliff JF. Detection and surgical treatment of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:187-194
 70. Miralle E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodie MF, Paineu J. Localization of cervical nodes metastasis of papillary thyroid carcinoma *World J Surg* 1999;23:970-973
 71. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3668-3673
 72. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12:683-702
 73. Burningham AR, Krishnan J, Davidson BJ, Ringel MD, Burman KD. Papillary and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: initial presentation and response to therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:840-844
 74. Lam AK, Lo CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a 35 year comparative study at a single institution 1. *Ann Surg Oncol* 2006;13:176-181
 75. Nikiforov YE, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster: pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. *Cancer* 1994;74:748-766
 76. Moreno A, Rodriguez JM, Sola T, Parilla P. Encapsulated papillary neoplasm of the thyroid. Retrospective clinicopathological study with long term follow up *Eur J Surg* 1996;162:177-180
 77. Das DK. Age of patient with papillary thyroid carcinoma is it a key factor in the development of variants? 3. *Gerontology* 2005;52:149-154
 78. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:22-27
 79. Jayaram G. Cytology of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. 9. *Diagn Cytopathol* 2000;22:227-22
 80. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma. Incidence, clinicopathologic characteristics, molecular analysis and biologic behavior 4. *Am J Surg Pathol* 2001;25: 1478-1484

81. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract.* 2013 Nov-Dec;19(6):995-7.
82. Sipos JA, Mazzaferri EL (2010) Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables *Clin Oncol* 22:395 – 404
83. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J.* 2012;59(2):119-25. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0288.
84. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Department of Medicine, University of Chicago, Illinois 60637
85. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*
86. Erçetin C, Şahbaz A, Acar S, Tural F, Aksakal N, Sarı S, Erbil Y. Is intraoperative nerve monitoring useful for surgical training in thyroid surgery? *Turk J Surg.* 2019;35(4):259-264
87. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2007 Jan-Feb;77(1-2):15-9.
88. Flynn MB, Lyons KJ, Tarter JW, Ragsdale TL. Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 1994 Nov;168(5):404-7.
89. Richmond BK, Eads K, Flaherty S, Belcher M, Runyon D. Complications of thyroidectomy and parathyroidectomy in the rural community hospital setting. *Am Surg.* 2007 Apr;73(4):332-6.
90. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer.* 2009 Jan 15;115(2):251-8.
91. Guglielmetti L, Schmidt S, Busch M, Wagner J, Naddaf A, Leitner B, Harsch S, Zielke A, Smaxwil C. How Long Does It Take to Regain Normocalcaemia in the Event of Postsurgical Hypoparathyroidism? A Detailed Time Course Analysis. *J Clin Med.* 2022 Jun 3;11(11):3202.
92. Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(17):e6674.
93. Ahmad S, Muzamil A, Lateef M. A Study of incidence and etiopathology of vocal cord paralysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Oct;54(4):294-6.
94. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 Feb;37(1):25-44.
95. Testini M, Nocchiero M, Piccinni G, et.al. Total thyroidectomy is improved loupe magnification. *Microsurgery* 2004;24:39-42
96. Kennedy TL, Surgical complications of thyroidectomy . *Over Tech Otolaryngol Head Neck surg* 200;14:74-79
97. Robertson ML, Steward DL, Gluckman JL, Welge J. Continuous laryngeal nerve integrity monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Nov;131(5):596-600.
98. Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer. *Coll Antropol* 2012;36:59–62.
99. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8):2245-50 Roh JL, Kim JM, Park CI. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8):2245-50
100. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management

Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59.

101. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1100-6; discussion 1006-7.
102. Moo TA, McGill J, Allendorf J, Lee J, Fahey T 3rd, Zarnegar R. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1187-91.
103. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013 Feb;100(3):410-8.
104. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Torregrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1316-24.

