



T.C.

S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT

EĞİTİM VE ARAŐTIRMA HASTANESİ

KBB KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ

**PAPİLLER TİROİT KANSERLERİNDE
PRİMER TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN
LENF NODU METASTAZINA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Eser SANCAKTAR

ANKARA

2013



T.C.

S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT

EĞİTİM VE ARAŐTIRMA HASTANESİ

KBB KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ

**PAPİLLER TİROİT KANSERLERİNDE
PRİMER TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN
LENF NODU METASTAZINA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Eser SANCAKTAR

Tez Danıőmanı

Doç. Dr. Güleser SAYLAM

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Kliniğimizdeki köklü ve deneyimli hekim kadrosundan en üst düzeyde yararlanmamızı sağlayan, gerçekleştirdiği modern ve çok yönlü eğitim programları ile bugünüme ve yarınlarımıza ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Hakan KORÇMAZ' a ;

Eğitimime başladığım ilk günden beri desteğini esirgemeyen, birçok zorluğu birlikte aştığımız ve hep yanımda olduğunu hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Muharrem DAĞLI' ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Kendisini dinlemekten ve izlemekten büyük keyif aldığım, kendine has tarzı, felsefesi ve enerjisiyle birçok konuda bana yeni bakış açısı kazandıran sayın hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEK' e;

Birlikte yaptığımız ameliyatlarda bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocam Prof. Dr. İstemihan AKIN' a ;

Tez çalışmam boyunca ve birçok konuda danıştığım, en yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran ve titizlikle yol gösteren, beni cesaretlendiren ve bana güvenen ablam, Doç. Dr. Güleser SAYLAM' a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız ve hepsinden ayrı ayrı birçok şey öğrendiğim birbirinden değerli hocalarıma, başasistanlarıma, uzman abilerim ve ablalarıma, hepsi birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma, odyoloji birimindeki bütün arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personel arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Gösterdikleri sabır ve anlayış için eşim Özlem ve kızım Zeynep'e; hayatımın her safhasında yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anne ve babama sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Dr. Mehmet Eser SANCAKTAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroit Bezinin Genel Bakış	3
2.2. Tiroit Bezinin Embriyolojisi.....	4
2.2.1. Parafoliküler (C) Hücreler	5
2.2.2. Paratiroit Bez Embriyolojisi.....	6
2.3. Tiroit Bezinin Histolojisi.....	6
2.4. Tiroit Bezinin Fizyolojisi	7
2.5. Tiroit Bezinin Cerrahi Anatomisi.....	8
2.5.1. Tiroit Bezinin Fasya ve Bağları	9
2.5.2. Vasküler Anatomi ve Larengeal İnnervasyonla İlişkisi.....	10
2.5.3. Paratiroit Bezlerin Anatomisi	14
2.5.4. Venöz Drenaj.....	16
2.5.5. Lenfatikler.....	16
2.5.6. İnnervasyon	16
2.6. Tiroit Kanseri.....	17
2.6.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	17
2.6.2. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	17
2.6.3. Etiyopatogenez ve Genetik	18
2.6.4. Tiroit Kanseri ve Onkogenler	20
2.6.5. Klinik Özellikler	20
2.6.6. Tanı Yöntemleri	20
2.6.7. Tiroit Kanserlerinin Sınıflandırılması.....	29
2.6.8. Evreleme ve Prognostik Faktörler.....	30

2.6.9. Papiller Tiroit Karsinomu	33
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
4.BULGULAR.....	47
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ.....	61
7. ÖZET	62
7. ABSTRACT.....	64
8.REFERANSLAR	66
ÖZGEÇMİŞ.....	80



SİMGELER VE KISALTMALAR

PTK	: Papiller Tiroit Kanseri
MTK	: Medüller Tiroit Kanseri
MEN	: Multipl endokrin Neoplazi
FAP	: Familiyal Adenomatöz Polipozis
STA	: Süperior Tiroit Arter
SLS	: Süperior Laringeal Sinir
İTA	: İinferior Tiroit Arter
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
ITV	: İinferior Tiroit Ven
IJV	: İnternal Juguler Ven
İABB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
TT	: Total Tiroitektomi
SBD	: Santral Boyun Diseksiyonu
SLND	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
LBD	: Lateral Boyun Diseksiyonu
BLBD	: Bilateral Lateral Boyun Diseksiyonu
RAI	: Radyoaktif İyot
Tg	: Tiroglobulin
anti-Tg	: antitiroglobulin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TSH	: Trioid Stimüle Edici Hormon
DIT	: Diiyodotironin
MIT	: Monoiyidotironin
TBG	: Tiroit Binding Globulin (Trioid Bağlayıcı Globulin)
TBPA	: Trioid Binding Prealbumin (Tiroit Bağlayıcı Prealbumin)

SEER Cancer Statistics	: (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Surveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları araştıran ABD'de bir kanser istatistik merkezi.
Gy	: (Gray). Absorbe edilen radyoyot dozu birimi.1 gray = 1 Joule/kilogram ve 100 rad'a eşittir.
RET	: (rearranged during transfection) ,bir protoonkojen
TRK	: Tirozin kinaz reseptör ailesinden bir protoonkojen
TTF-1	: Tiroit Transkripsiyon Faktör-1
RAS	: Rat sarcoma'nın kısaltılması, hücre içinde bulunan bir protein ailesinin prototipi
BRAF	: V-raf mürin sarcoma viral onkogen homolog B1
PAX8/ PPARγ	: paired box (PAX) transkripsiyon faktör ailesinden/peroxisome proliferator-activated receptor γ
Tc-99m perteknetat	: Teknesyum-99m perteknetat
Tl²⁰¹	: Talyum ²⁰¹
Tc-99m MIBI	: Teknesyum-99m 2 metoksiizobutilizonitril
Ga-67	: Galyum-67
Tc-99m DMSA-V	: Teknesyum-99m dimerkaptosüksinik asit
FDG-PET	: 18-Floro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
ATA	: American Thyroid Association
UICC	: International Union Against Cancer, Kansere Karşı Uluslararası Birleşim
AJCC	: American Joint Commission on Cancer (Amerika Birleşik Kanser Komitesi)
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Servikal 5. vertebra hizasından geçen boyun transvers kesitinde tiroit bezinin komşulukları.....	3
Şekil 2. (A) 28 günlük embriyonun ve (B) 6.hafta sonundaki embriyonun farenks tabanı	4
Şekil 3. Berry ligamentinin yerleşimi.(sırtüstü yatar pozisyonda sağ lateral görüşü).....	10
Şekil 4. Tiroit bezinin vasküler anatomisi.....	11
Şekil 5. SLS ve STA'in majör anatomik varyasyonları.....	12
Şekil 6. RLS ve İTA arasındaki anatomik varyasyonlar	13
Şekil 7. Paratiroit bezlerin RLS ve Berry ligamanı ve İTA ile olan ilişkisi	15

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Klinik arşivimizden, sol lobdan kaynaklı piramidal lob görülmekte. 9
- Resim 2.** Paratiroit bezleri(karamel renginde), RLS ve trakea arasındaki ilişki, klinik arşivimizden. 15
- Resim 3.** Normal tiroit ultrasonografi görüntüsü. 22
- Resim 4.** USG'de tiroit nodüllerinin görünümü. Anekoik (A), izoekoik; düzenli halo ile çevrelenmiş (B) ve hipoekoik (C). 23
- Resim 5.** Doppler modunda tiroit glandında izlenen kanlanma paterni..... 23
- Resim 6.** Elastografide nodülün sertliğinin belirlenmesi 24
- Resim 7.** Tiroit sintigrafisi. (A) Normal fonksiyon gösteren tiroit. (B) Sağ lobda soğuk nodül, (C) Toksik adenom, (D) Multinodüler guatr 25
- Resim 8.** Trioid sintigrafisinde hipoaktif görünen, ancak artmış MIBI tutulumu gösteren malignite şüpheli nodül..... 26

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroit Sitopatolojisi Raporlama Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler.	28
Tablo 2. Tiroit Kanserlerinin Histolojilerine Göre DSÖ Sınıflandırması.....	30
Tablo 3. Tiroit karsinomlarının TNM Sınıflandırması	31
Tablo 4. Diferansiye tiroit kanserlerinde TNM evrelendirmesi	32
Tablo 5. Diferansiye tiroit karsinomlarında risk sınıflandırması	33
Tablo 6. AJCC evreleme sistemine göre RAI ablatif tedavi önerileri	41
Tablo 7. Yaş tanımlaması.....	47
Tablo 8. Değişkenlerin dağılımları	47
Tablo 9. Yaşın santral bölgeye metastaza olan etkisi.....	48
Tablo 10. Yaş ile Santral Metastaz Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	48
Tablo 11. Cinsiyet ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi)....	49
Tablo 12. Cinsiyet ile santral metastaz arasındaki ilişkinin papiller ve mikropapiller grupta incelenmesi	49
Tablo 13. Lokalizasyon ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi	50
Tablo 14. Santral Metastaz Olan Hastalarda Grup ile Lokalizasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	51
Tablo 15. Tarafın santral metastaza etkisi.....	52
Tablo 16. Grup ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	53

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser cerrahisinde hastalığın eradikasyonunu sağlayacak kadar radikal, en az morbidite oluşturacak kadar konservatif kalmak her zaman akılcı bir felsefe olmuştur. Uygulanacak cerrahi tedavinin gerekliliğinin belirlenmesi ve genişliğinin planlanabilmesi, preoperatif dönemdeki prognostik ve risk faktörlerinin detaylı incelenmesi ile mümkün olabilmektedir. Kanser cerrahisi ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunun amacı bu felsefe kapsamında cerraha yol gösterici verileri operasyon öncesi ortaya koyabilmektir.

Papiller tiroit kanseri (PTK) tüm tiroit kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. PTK'nin boyunda santral ve lateral kompartmanlardaki lenf nodlarına sıklıkla ve erken metastaz yapması ve prognozunun diğer tiroit kanserlerine göre daha iyi olması, önemli klinik özelliklerindedir. Bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma oranı bazı serilerde %80'lere varmaktadır. Kontralateral santral kompartmana daha az metastaz yapmakla beraber genel olarak santral bölgeye lateralden daha sık metastaz yapmaktadırlar.

Ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin geliştirilip çözünürlüklerinin artması ve tiroglobulin ölçümlerinin yüksek sensitivitesi sayesinde, rekürrensleri önlemek adına preoperatif dönemde hastalığın daha detaylı tanımlanmasının ve metastatik bölgesel hastalığın iyi değerlendirilmesinin önemini daha da arttırmıştır. Sağkalımı arttırmak ve rekürrensi azaltmak anlamında en iyi sonuçların hastalığın tamamen cerrahi olarak rezeke edilmesi ile alınabileceği bir gerçek olmasına rağmen olası mikroskobik nodal metastazlar için profilaktik santral ya da lateral boyun diseksiyonu yapmak halen tartışılmaktadır. Klinik olarak belirgin santral ya da lateral nodal hastalık varlığında terapötik boyun diseksiyonunun sağkalıma ve rekürrense olumlu etkilerinin birçok çalışmada gösterilmesi ve kabul görmesine rağmen, profilaktik nodal diseksiyonun klinik sonuçları iyileştirdiğine dair gösterilmiş hiçbir hasta grubunun olmaması da bu yöntemin savunucularının büyük sorunu olmaya devam etmektedir. Tiroit kanserlerinde, sağkalım ve rekürrens yapılan çalışmaların ana hedefi olmakla birlikte, bu parametrelere etkisi bakımından potansiyel cerrahi morbidite-

komplifikasyon riskleri, reoperasyon gerekliliği, hastanın postoperatif takibindeki zorluklar, hayat kalitesi, cerrahın deneyimi gibi konular yazarların tartiştığı diğer konular arasındadır. Profilaktik ya da terapötik nodal diseksiyon gerekliliği, tüm dünyada yapılan sayısız çalışmalar eşliğinde tiroit cerrahları tarafından tartişılmaya devam etmektedir. Tiroit cerrahları gerek hastaya ait, gerekse tümörün karakteristiklerine göre mevcut bütün prognostik verileri bütünsel olarak değerlendirip, kendi cerrahi deneyimini de hesaba katarak santral ya da lateral kompartman boyun diseksiyonu kararını gerektiğinde vermelidir.

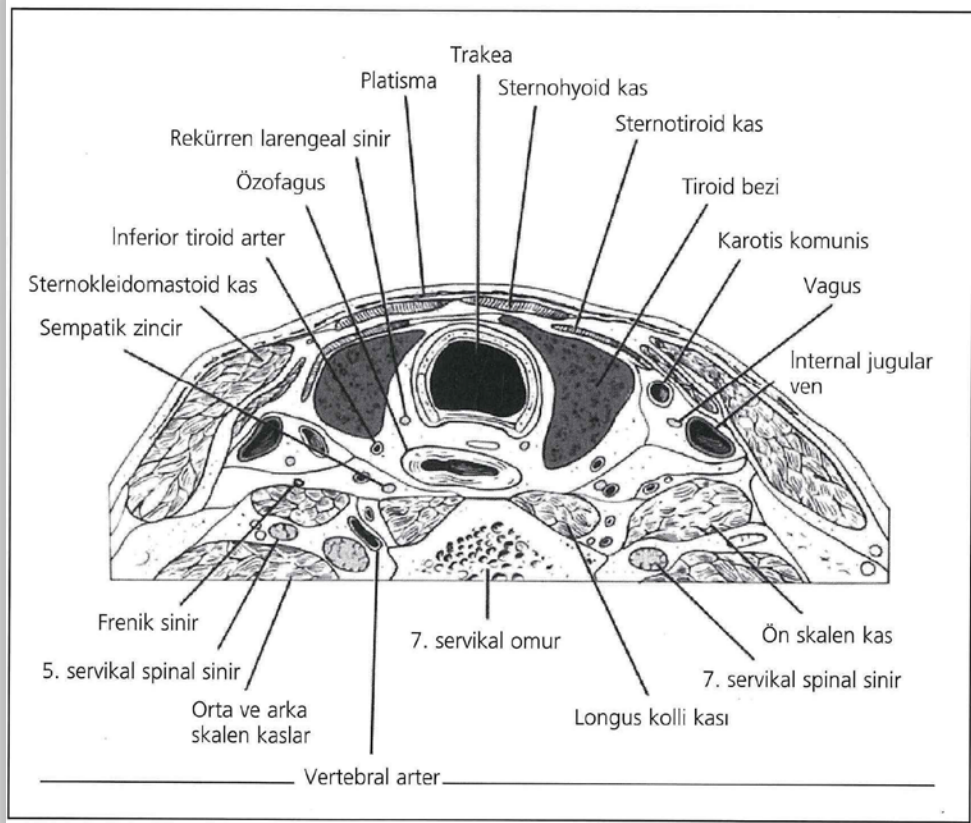
PTK'li hastalarda santral bölgeye ve lateral bölgeye olan metastazların sağkalım ve rekürrense olan etkilerinin yanında yaş, cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, tümörün boyutu, histopatolojisi, ekstrakapsüler yayılımı, gibi birçok prognostik faktörün de lenf nodu metastazlarına olan etkisi güncel çalışmaların konusu olmaya başlamıştır. Son dekatlarda primer tümörün lokalizasyonunun lenf nodu metastazına olan etkilerinin araştırılması ilgi çekici sonuçlar vermiştir. Bu çalışmaların birçoğunda, preoperatif hastayı değerlendirme aşamasında, cerraha operasyonun planlanmasında ve hastalığın prognozu hakkında katkı sağlayacak sonuçlara ulaşılmıştır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde cerrahi uyguladığımız PTK'lı hastalarda primer tümörün lokalizasyonunun bölgesel lenf nodlarına metastazına nasıl etki ettiğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Bezine Genel Bakış

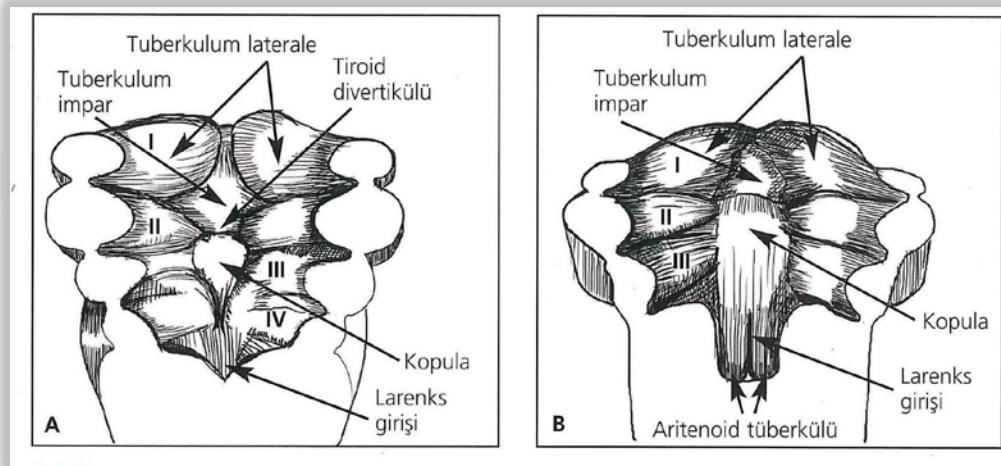
Tiroit bezi boynun ön tarafında, 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yerleşmiş kahverengi-kırmızı renkte damardan zengin bir organdır (Şekil 1). Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroit bezinin ağırlığı kişiden kişiye değişmekle birlikte, ortalama 15-30 gram kadardır. Tiroit bezi kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik dönemlerinde fizyolojik olarak büyür. Ayrıca diyet ile alınan iyotun yetersiz olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde de tiroit bezinin büyüklüğü ve ağırlığı belirgin olarak artar.^{1,2}



Şekil 1. Servikal 5. vertebra hizasından geçen boyun transvers kesitinde tiroit bezinin komşulukları

2.2. Tiroit Bezinin Embriyolojisi

Tiroit bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim bölgesi tüberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır.^{3,4} (Şekil 2)



Şekil 2. (A) 28 günlük embriyonun ve (B) 6.hafta sonundaki embriyonun farenks tabanı

Birinci ve ikinci brankiyal arklardan oluşan tüberkulum impar (median dil tomurcuğu) ve bunun lateralindeki iki adet lateral dil tomurcuğu (tüberkulum laterale) dilin ön 2/3'ünü oluşturur. Kopula ise (hipobrankiyal çıkıntı) 3 ve 4. arklardan gelişerek dilin posterior 1/3 'ünü oluşturur. Tiroit bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroit divertikülünü oluşturur. Bu, başlangıçta gelişmekte olan miyokardiyal hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirmeye başlar.^{4,5}

Bu primordial hücreleri dil kökü-farengeal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonra

içi dolar; iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Boyunda iniş sırasında bez hyoid kemiğin ve daha sonra da larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroit bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Tiroit 7. gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur.^{4,5}

Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmente olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3'ü ile anterior 2/3 'ü arasında ,orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroit dokusuna diferansiye olarak bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankiyal yapı ile temas eder ve tiroit bezinin içinde C hücrelerini geliştirir.⁶ Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz foliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde kolloid birikmeye başlar.⁶

Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler ancak iyodid konsantre etmeleri ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur.⁶

2.2.1. Parafoliküler (C) Hücreler

Bu hücreler tiroit bezi içinde yer alan ve kalsitonin sekresyonu yapan hücrelerdir. Parafoliküler hücreler ultimobrankiyal cisim adı verilen yapıdan oluşur. Bu cisim farengeal poşlardan gelişen son yapıdır. Ultimobrankiyal cisim 4. ve 5. brankiyal poşların füzyonu sonrasında ortaya çıkmış olan bilateral olarak bulunan bir yapıdır. Nöral krest bölgesinden göçen hücreler ultimobrankiyal cismi infiltre eder; yani 'C' hücreler nöral krest kaynaklıdır.^{4,5} Parafoliküler hücreler tiroit dokusunun lateral loblarının orta ve üst 1/3'lük kısımlarında daha çok dağılım göstermektedir. Bu bilgi medüller tiroit karsinomunun, tipik olarak lateral lobların üst ve orta 1/3'ünden köken alması ile de uyumludur.

2.2.2. Paratiroid Bez Embriyolojisi

İnferior paratiroid bezler üçüncü farengeal poşun dorsal kısmından köken alır. Üçüncü brankiyal poş gestasyonun 5-6. haftasında farklılaşmaya başlar ve ventral kısmı timusa dönüşür. Timus ve inferior paratiroidler farenksten gestasyonun 7. haftasında ayrılır. Timus daha sonra medial ve kaudal olarak ilerlerken paratiroid bezleri de beraberinde çeker; böylece inferior paratiroidler süperior paratiroidlerden daha yukarıda oluşmuş olmasına süperior paratiroidlerden daha alt seviyeye yerleşir. Daha sonra inferior paratiroid bezler timusla bağlantısını kaybeder ve tiroit bezinin dorsal yüzünde, bezin fibröz kapsülünün dışında yerleşir.^{4,5}

Süperior paratiroid bezler dördüncü farengeal poşun dorsal kısmından köken alır. Gestasyonun 5-6. haftalarında dördüncü poş farklılaşarak süperior paratiroid bezleri oluşturmaya başlar. 7. gestasyon haftasında bezler farenks ile bağlarından ayrılır ve kendisi de inferiora doğru yer değiştiren tiroit bezine yapışır. Migrasyonun daha az olması sebebiyle süperior paratiroid bezler tiroit bezi arkasında daha yüksekte ve inferior paratiroid bezlere göre daha sabit bir bölgede yer alır. Süperior paratiroidler inferior paratiroidlere göre daha posterior ve medialdedir ve genellikle tiroit bezinin dorsal yüzünde fibröz kapsülün dışında bulunur.^{4,5}

2.3. Tiroit Bezinin Histolojisi

Tiroit bezi bağ dokusundan oluşan ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Bu fibröz kapsülün etrafında pretrakeal fasyanın bir parçası olan yalancı bir kapsül yer alır. Cerrahi sırasında, gerçek tiroit kapsülü, yalancı kapsülden ayrılmalıdır. Gerçek kapsül tiroit bezinin parenkimine sıkıca bağlanmıştır ve parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık göstermektedir. Folikül, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen epitel tabakasından ibarettirler. Bu kolloid dokusu iyod içeren bir glikoprotein olan iyodotiroglobulin barındırmaktadır. İyodotiroglobulin tiroit hormonlarının öncüsüdür. Foliküllerin boyutu distansiyona bağlı olarak değişmektedir ve etraflarında zengin bir kapiller, lenfatik ve sinir ağı bulunmaktadır. Kolloidin etrafındaki epitel hücreleri iki tiptir: temel hücreler ve parafoliküler hücreler.

Temel hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu üretmektedir. Parafoliküler hücreler bazal lamina içinde foliküllere komşu olarak bulunurlar.^{3,6,7}

2.4. Tiroit Bezinin Fizyolojisi

Tiroit bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin (T4) ve %3'ü triiyodotironin (T3)'dir. Fakat T4'ün hemen tamamı dokularda T3'e dönüştürülür. T3, T4'ün yaklaşık 4 katı güçtedir, fakat kanda T4'den çok daha az miktarda bulunur ve kanda çok daha az süre kalır. Tiroksinin oluşumu için iyodür şeklinde her yıl yaklaşık 50 mgr veya yaklaşık 1 mgr/hafta iyot alınması gerekir. Oral yolla alınan iyodür sindirim kanalından klorürle aynı şekilde emilir. İyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, yaklaşık 1/5'i seçici olarak tiroit hücreleri tarafından alınır ve hormon yapımında kullanılır. Tiroit hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi bir yeteneği vardır. Buna iyodür pompası (iyodür tutulması) denir. Bu pompa sayesinde tiroit bezinde dolaşımdan 30 kat daha fazla iyot konsantre edilebilir. Bu pompanın çalışması TSH kontrolü altındadır. Tiroglobulin folikül hücresinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilip folikül lümenine salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoproteindir. 70 tirozin amino asidi içerir. Tiroit hormon oluşumunda ilk adım iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. Bu aşamaya iyodür iyonunun oksidasyonu denir. Bu işlemde peroksidaz enzimleri işlev görür. Peroksidaz sistemi bloke olursa hormon sentezi hızı sıfıra iner. İyodürün tiroglobulin ile bağlanması organikleşme aşamasıdır. Okside iyot direkt fakat yavaş olarak tirozin aminoasidine bağlanır. Bu işlemde iyodinaz enzimi işlev görür. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT), daha sonra da diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonraki süreçte iyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. İki DIT eşlendiğinde T4, bir DIT ve bir MIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroit hormonları tiroglobuline bağlı olarak kolloidde depolanır. Bu depo 1-3 aylık süre için yeterlidir.⁸ İhtiyaç halinde T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bağlanma eğilimi en

yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein tiroksin bağlayan globulindir (TBG). T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar. Tiroit hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. Hücre çekirdeğindeki tiroit hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.^{8,9} İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonu sonrası 1-3 güne kadar metabolizma hızı değişmez ve bu uzun bir latent dönemi olduğunu gösterir. Aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek değerine ulaşır. 15 günlük bir yarı ömürle azalır. T3'ün ise latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek aktiviteye 2-3 gün içinde ulaşır.⁸

2.5. Tiroit Bezinin Cerrahi Anatomisi

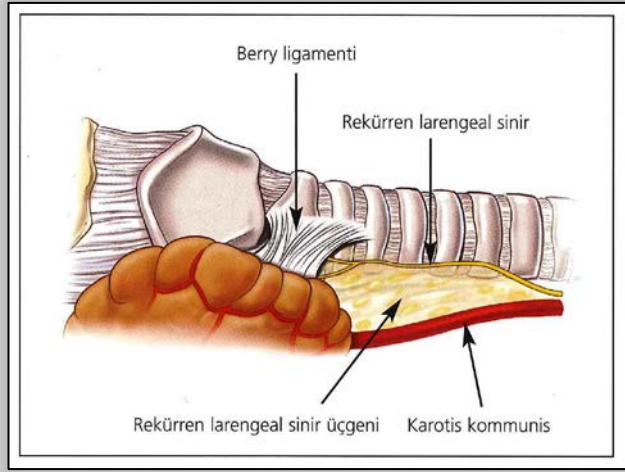
Kahverengi-kırmızı renkte ve oldukça vasküler bir yapı olan tiroit bezi boynun alt kısmında anteriorda, 5.servikal vertebra ile 1.torasik vertebra arasında bulunur. H veya U şeklinde olan bez 2 adet lateral lob ve bunları birbirine bağlayan median bir istmusdan oluşmuştur. İstmus 2. ve 4. trakeal halkalar arasında, yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde bir yapıdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroit bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir. Prelarengeal kasların derininde yer alan tiroit bezinin lobları 6. trakeal halkaya kadar uzanır. Ortalama 25 gram ağırlığında olan tiroit bezinin boyutlarında bireyler arasında büyük değişiklikler görülebilmektedir. Tiroit bezi kadınlarda genellikle erkeklere göre daha ağırdır ve menstruasyon ve gebelik dönemlerinde ağırlık daha da artmaktadır. Bazı bireylerde istmusdan yukarı doğru uzanan koni şeklinde bir piramidal lob bulunmaktadır. Piramidal lob embriyonik tiroglossal duktusun inferior parçasından kaynaklanmaktadır ve hastaların %40'ında görülmekte, orta hat dışında, sağ veya sol lobtan da kaynaklanabilmektedir^{3,6,10} (Resim 1)



Resim 1. Klinik arşivimizden, sol lobdan kaynaklı piramidal lob görülmekte.

2.5.1. Tiroit Bezinin Fasya ve Bağları

Tiroit bezi viseral fasya ile sarılmıştır. Bu fasya derin servikal fasyanın orta tabakasıdır ve larengeal kıkırdaklara sıkıca bağlıdır. Anterior asıcı bağ her bir tiroit lobunun süperior ve medial yüzünden başlayarak krikoid ve tiroit kıkırdağa ulaşır. Bezin posteromedial yüzü ise krikoid kıkırdak, 1 ve 2. trakeal halkalara posterior asıcı bağ(Berry Ligamenti) ile bağlanır(Şekil 3). Bu bağlantılar tiroit bezinin yutma sırasında bezin yukarı ve aşağı hareketine sebep olmaktadır. Bu hareket bir tiroit nodülünün ayırıcı tanısında önemli bir özellik oluşturmaktadır. Berry ligamenti tiroit kapsülünün bir parçası olarak kabul edilmektedir. Oldukça yoğun ve oldukça vasküler bir yapı olan Berry ligamenti komşu tiroit dokusu ile yakın ilişki içindedir. Tiroit dokusu bu ligamentin içine doğru girebilmektedir. Larenkse doğru ilerleyen rekürren larengeal sinir genellikle Berry ligamentinin derininde veya ligamanın içinde ve lateral yaprağının arasında bulunabilir. Berry ligamenti içinde yer alabilen tiroit dokusu, total tiroitektomi sonrasında tiroit yatağında kalarak, rezidüel doku olarak karşımıza çıkabilmektedir.^{3,7}

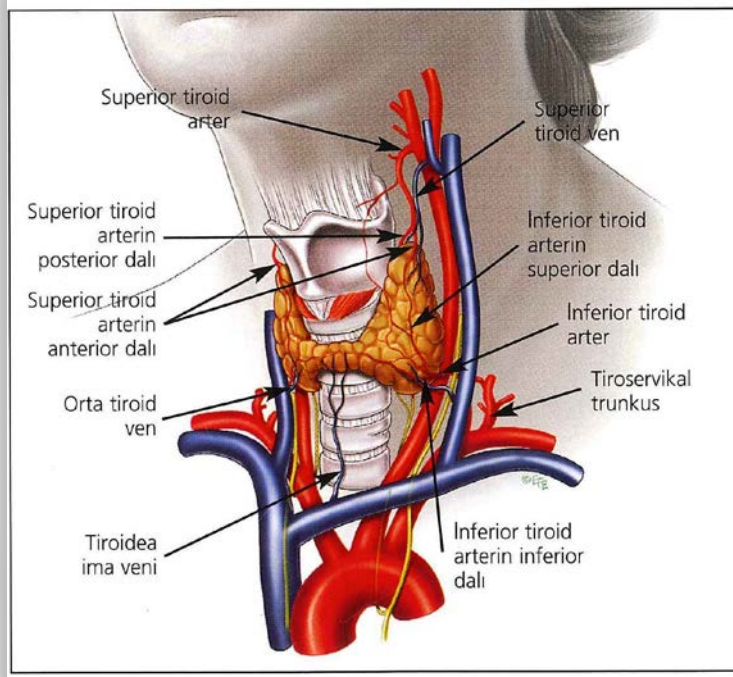


Şekil 3. Berry ligamentinin yerleşimi.(sırtüstü yatar pozisyonda sağ lateral görünüş)

Tiroit bezinin lateral yüzeyi sternotiroit kas ile kaplıdır ve bu kasın tiroit kıkırdağa oblik olan bağlantısı tiroit bezinin üst polünün tirohyoid kasın altından yukarıya doğru uzanmasına engel olur. Daha anteriorda sternohyoid ve omohyoid kasın üst karnı aşağıdan sternokleidomastoid kasın ön kenarı tarafından kapatılır. Sternohyoid ve sternotiroit kaslar orta hatta avasküler bir fasya ile birleşir. Tiroitektomi sırasında işte bu orta hattan girilerek beze ulaşılabilir. Eğer daha iyi bir ekspozisyon sağlanması için strep kaslar kesilecekse bu insizyonun boyunda olabildiğince yukarıda yapılmasında yarar vardır çünkü bu kasların motor innervasyonunu sağlayan ve ansa servikalisten gelen sinir lifleri kaslara inferiordan girer.^{7,11}

2.5.2. Vasküler Anatomi ve Larengeal İnnervasyonla İlişkisi

Tiroit bezinin damarları süperior ve inferior tiroit arterden ve nadiren de tiroitea ima(%10) arterinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4).Tiroit bezinin arterleri tiroitin kapsülü ve pretrakeal fasya (yalancı kapsül) arasında bulunmaktadır. Bu arterlerin arasında ipsilateral ve kontralateral çok yoğun anastomozlar mevcuttur. Tiroitea ima eğer mevcutsa aortik arkustan veya innominat arterden (brakiyosefalik trunkus) kaynaklanır ve tiroit bezine istmusun inferior kenarından girer.^{3,7,12}

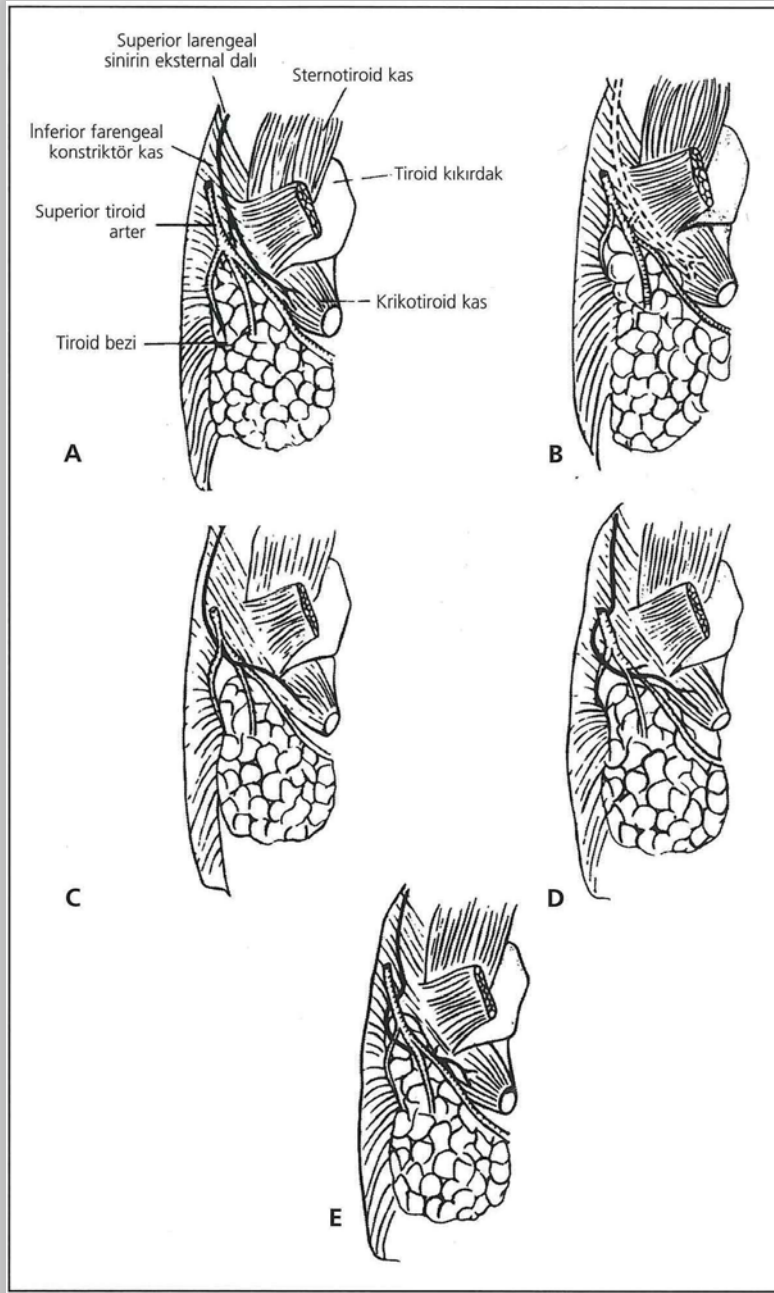


Şekil 4. Tiroid bezinin vasküler anatomisi

2.5.2.1. Süperior Tiroit Arter ve Süperior Larengeal Sinir

Süperior tiroit arter (STA) eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Nadir durumlarda STA karotis komünisten direkt olarak da ayrılabilir. STA omohyoid ve sternohyoid kasların altında larenkse doğru lateral yönde ilerler. Arter lateral lobun anterior kenarında yüzeyelleşir ve istmusa yönelmeden önce bezin derinine doğru bir dal vererek istmusa karşı taraftan gelen arterle anastomoz yapar.^{3,7,13}

Süperior polün sefalik kısmında süperior larengeal sinirin (SLS) eksternal dalı mediale dönüp krikotiroit kasa ulaşmadan önce STA ile birlikte yol alır (Şekil 5). Tiroitektomi sırasında STA' in yüksekte bağlanması ile SLS'in hasar görme riski vardır. STA' in bir dalı olan krikotiroit arter üst polün sefalik kısmında bulunur ve krikotiroit ligamanın üzerinde orta hatta doğru ilerler. Bu damar krikotiroitotomi sırasında zarar görebilir ve kanamaya sebep olabilir.^{7,10,13}



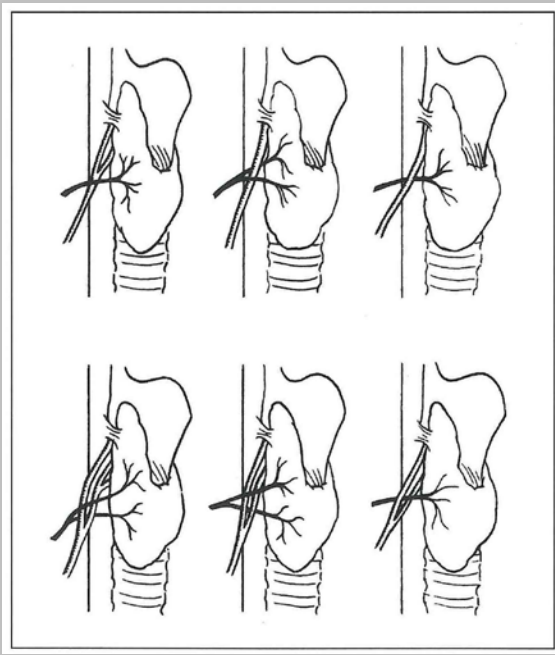
Şekil 5. SLS ve STA'nın majör anatomik varyasyonları. **(A)** Sinir arterin medialinde. **(B)** Sinir fasya ve inferior farengeal konstriktör kas içinde. **(C)** Sinir aritenoidin laterinde ve mediale doğru giderken arterin dalları arasında. **(D)** Sinir artere çok yakın ve dalları arasında. **(E)** Tiroidin apeksi çok yukarıda, STA tiroide apeksin altından giriyor; sinir tiroidin üzerinde, apeksin altında arterin dalları arasında.⁷

2.5.2.2. İnför Tiroit Arter ve Rekürren Lareneal Sinir

İnför tiroit arter (İTA) subklavian arterin bir dalı olan tiroservikal trunkusdan kaynaklanır. Arter vertikal olarak yukarıya doğru uzanırken trakeaözefageal oluğa girmek üzere karotis kılıfının posteriorunda mediale kıvrılır. Dallarının büyük kısmı lateral lobun posteriorundan beze girer.^{3,7}

İTA oldukça değişken bir dallanma paterni vardır ve rekürren larengeal sinir (RLS) de İTA gibi trakeaözofageal olukta ilerler ve larenkse tiroit kıkırdak inferior boynuzu ve krikoid kıkırdak arkusu arasından girer.¹⁴ RLS (sağdaki süperior torasik boşluktan çıktıktan sonra) boyun kökünde lateralde karotis komunis, medialde trakea ve süperiorda tiroit lobu ile oluşan bir üçgen içinde bulunabilir.¹⁵

RLS ile İTA arasındaki ilişki oldukça değişkendir. Reed 1943 yılında 28 adet varyasyon bildirmiştir. RLS %40 vakada İTA'in inferiorunda, %20 vakada yüzeğinde veya %35 vakada İTA'in dalları arasında bulunabilir. Ayrıca bir tarafta bulunan ilişki vakaların sadece %17 'sinde karşı taraftaki ile aynıdır. Bunun dışında İTA seviyesinde RLS'in dalları %5 vakada ekstralarengeal olabilir.¹⁶ (Şekil 6)



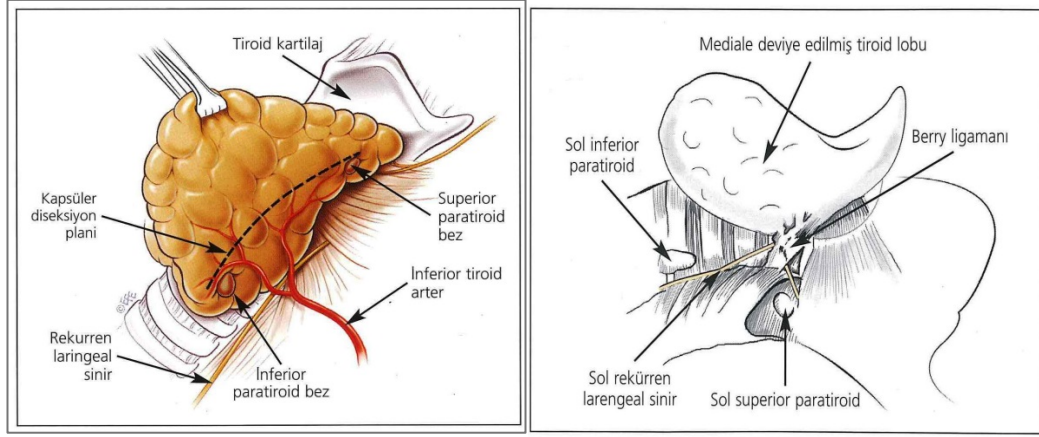
Şekil 6. RLS ve İTA arasındaki anatomik varyasyonlar

RLS' in bulunmasındaki bir diğer yol ise tiroitin Berry ligamanı yakınındaki Zuckerkandl tüberkülüdür.¹⁷ Nadiren de RLS STA'e yakın bir bölgede vagustan direkt olarak larenkse doğru ayrılır. Bu durum hemen hemen sadece sağ tarafta görülür ve retroözefageal subklavian arterle

birliktedir. Bu durum büyük damarların transpozisyonu durumunda sol tarafta da görülebilir.

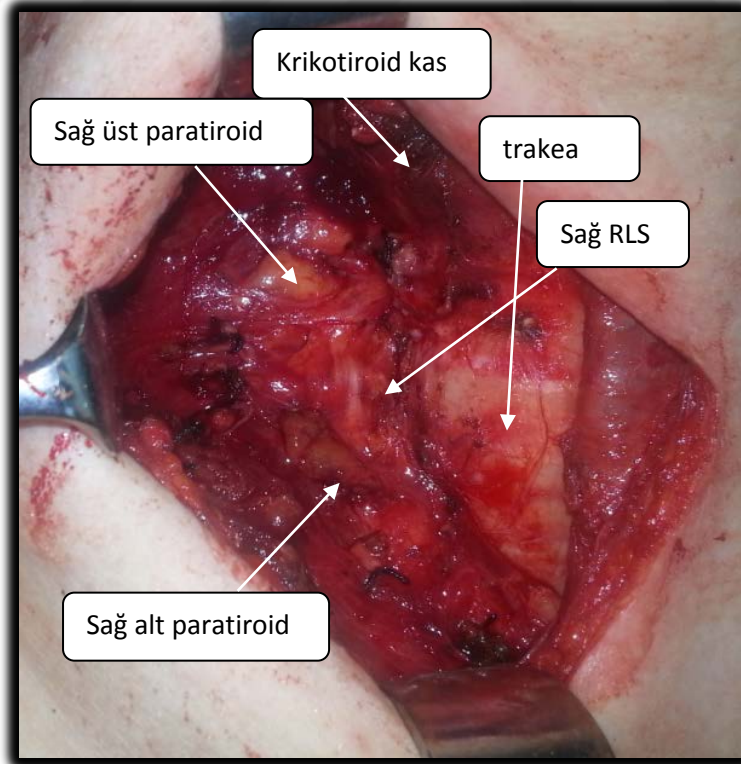
2.5.3. Paratiroid Bezlerin Anatomisi

Tiroit cerrahisi sırasında paratiroid bezlerin tanınarak korunması son derece önemlidir. Genellikle 4 tane paratiroid bezi bulunmakla birlikte sayıları 2-9 arasında değişebilir (Şekil 7). Süperior paratiroid bezleri 4. Brankiyal poştan, inferior paratiroid bezleri ise 3. Brankiyal poştan gelişir. Süperior paratiroid bezleri krikotiroit eklem posteriorunda tiroit bezinin posterior sınırına doğru migrasyon gösterirler. Süperior paratiroid bezleri olguların %80'inde İTA ve RLS'in kesişim noktası ile bu noktanın 1 cm yukarısı arasında kalan alanda (krikotiroit eklem yakınında) yer alırlar. RLS hemen daima süperior paratiroid bezlerin medialindedir. Ayrıca süperior paratiroid bezleri RLS boyunca çizilecek frontal bir düzleme göre, RLS 'nin dorsalinde yer alırlar. Inferior paratiroid bezlerin yerleşimi ise tiroitin alt polü ve timus ile birlikte yaptıkları migrasyon nedeni ile daha değişkendir. Olguların %45-61'inde inferior paratiroid bezleri tiroitin alt kutbunun inferior, lateral ve posteriorunda; İTA'e göre daha aşağıda yer alırlar. Olguların %28-35'inde tiroitin alt kutbunun hemen altında servikal timüs ile ilişkilidirler; %1 olguda ise ön mediastende yer alırlar. RLS boyunca çizilecek frontal bir düzleme göre inferior paratiroid bezler, RLS'e göre daha ventralde yer alırlar (Şekil 7). Paratiroid bezlerin kanlanmaları temel olarak İTA tarafından sağlanmakla beraber süperior paratiroid bezlerin kanlanması STA'nin posterior dalı tarafından da sağlanabilir.



Şekil 7. Paratiroid bezlerin RLS ve Berry ligamanı ve İTA ile olan ilişkisi

Paratiroid bezleri sarı-kahverengi karamel rengindedir. Bu renkleri ile genellikle daha sarı olan yağ dokusundan ve grimsi olan lenf nodlarından ayrılabilirler. Büyüklükleri kişiden kişiye değişebilmekle birlikte genellikle 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve 0,5 gr ağırlığındadırlar (Resim 2).



Resim 2. Paratiroid bezleri(karamel renginde), RLS ve trakea arasındaki ilişki, klinik arşivimizden.

2.5.4. Venöz Drenaj

Üç adet ven tiroitin venöz drenajını sağlar. Süperior tiroit ven (STV), STA ile birlikte seyrederek ve internal jugüler vene (İJV) dökülür. Orta tiroit ven ise doğrudan İJV'e dökülür. İnfierior tiroit ven (İTV) ise boynun her iki tarafında da farklı yollar izler. Sağ İTV innominat arterin (brakiyosefalik trunkus) önünden geçerek sağ brakiyosefalik vene ulaşır veya trakeanın önünden geçerek sol brakiyosefalik vene dökülür. Solda ise sol brakiyosefalik venedir. Nadiren her iki İTV, tiroitea ima veni olarak adlandırılan ortak bir trunkus oluşturur ve sol brakiyosefalik vene dökülür.^{3,7,12}

2.5.5. Lenfatikler

Tiroit bezinin lenfatik drenajı oldukça fazladır ve birden fazla seviyeye dökülür. Tiroit bezinin lenfatikleri kapsülden geçer ve RLS'i takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Lateralde ise lenfatikler STA'yi takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroit kanserlerinde rejyonel metastaz İJV boyunca daha yüksek ve lateral lenf nodlarına olabilmektedir. Bu durum tümörün pretrakeal ve paratrakeal nodları tutup lenf akımını tıkamaları ile açıklanabilir.^{3,7,12}

2.5.6. İnnervasyon

Tiroit bezinin ana innervasyonu otonom sinir sisteminden olmaktadır. Sempatik sinirleri süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan köken alır. Vagus sinirinin kardiyak ve larengeal dalları ile tiroit bezine ulaşan bu sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler. Otonom innervasyonun glandüler sekresyon üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammamaktadır ancak etkinin çoğu kan damarları üzerindeki düzenlemedir ve bu da bezin perfüzyonunu etkilemektedir.^{3,7,12}

2.6. Tiroit Kanserleri

2.6.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Tiroit kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve endokrin sistemin en sık görülen malign tümörleridir. Her yıl dünyada 122 000 yeni tiroit kanseri ortaya çıkmaktadır. Kanserlerin büyük çoğunluğu foliküler hücre kökenlidir ve bunların da çoğu yavaş seyirlidir. Foliküler hücre kökenli bu tip kanserlerin 10 yıllık sağ kalımları %90 civarındadır. Tiroitin diğer epitelyal olmayan tümörleri ve primer lenfomaları oldukça nadirdir.¹⁸

Tiroit kanserlerinin insidansı dünyanın değişik yerlerinde değişiklik göstermektedir. Erkeklerde görülme insidansı 0.8-5.0 arasında iken, kadınlarda 1.9-19.4 arasındadır. Ancak insidans değerlerinde, kadın/erkek oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede dahi bölgeye, etnik popülasyona ve yaşa göre farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar genetik, çevresel, diyet alışkanlıkları ve tıbbi uygulama farklılıklarına bağlı olabilir. Epidemiyolojik veriler iyot eksikliği olan ve olmayan bölgeler arasında farklılık göstermemektedir. Yetişkin bireylerde insidans yaşla doğru orantılı olarak artar. Tanı sırasındaki ortalama yaş 45 ile 50 yaş aralığındadır.¹⁹ Pek çok ülkede tiroit kanserine bağlı mortalite kadınlarda erkeklerin 1.5-2 katıdır.²⁰ Danimarka, Hollanda gibi ülkelerde çok düşükken Amerika, Japonya, Fransa ve Avustralya'da daha yüksektir. Türkiye bu dağılım içerisinde orta sıralarda yer almaktadır.²¹ 1970'lerden itibaren tiroit kanser tanısının oranı artarken bu hastalığa bağlı ölümler azalmıştır. ABD'de kadınlarda ömür boyu tiroit kanser geliştirme riski 1:120 iken, bu hastalıktan ölme riski 1:1700'dür (*SEER Cancer Statistics*). Bu da artan tanı yöntemleri sayesinde çok küçük tümörlerin bile erken dönemde tespit edilip tedavi edilmesine bağlıdır.

2.6.2. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Tiroit kanserleri genç ve orta yaş grubunda sık görülürken, çocuklarda nadirdir. Papiller kanserler daha çok 40'lı yaşların ortası ile 50'lerin başlangıcında sık görülürken, foliküler ve medüller kanserler 50'li yaşlarda, daha da nadir görülen az diferansiye ve anaplastik tümörler 60'lı yaşlarda

daha sıktır. Birçok çalışma tiroit kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Fakat bu cinsiyet ayrımı yaşlılarda ve çocuklarda ortadan kalkmaktadır. Bu farklılık akla seks hormonlarının ve reseptörlerinin etkinliğinin olabileceğini getirmekle birlikte bunu destekleyecek yeterli çalışma yoktur.²²

2.6.3. Etyopatogenez ve Genetik

Tiroit kanserlerin gelişmesinde çevresel, genetik ve hormonal faktörlerin etkileri mevcuttur. Çevresel faktörler genotoksik ve nongenotoksik olarak sınıflandırılabilir. Tiroit bezinin çevreden iyot ihtiyacı olması tiroit bezi üzerinde radyoaktif iyotun genotoksik (DNA hasarı) etkisine ve iyot eksikliğinde nongenotoksik etkisine (TSH stimülasyonu) neden olmaktadır. Papiller tiroit kanserler (PTK) eksternal ve internal radyasyonla çok yakından ilişkilidir. Radyasyon foliküler adenom ve karsinom için de risk faktörüdür.²³ Çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ilerideki tiroit malignansileri için risk oluşturmaktadır. 1986 Çernobil faciasından sonra Beyaz Rusya'daki çocuklarda tiroit kanser insidansının arttığı bildirilmiştir. Tüm dünyada çocuklarda tiroit kanserleri milyonda bir iken Beyaz Rusya'da faciayı takip eden dekatta 30 kat artmış ve özellikle Çernobil'in bulunduğu Gomel'de insidans 100 kat artmıştır.²⁴

II. Dünya savaşında atom bombası sonrasında tüm vücut radyasyona(gama ve nötron ışınları) maruz kalırken, Çernobil'de özellikle I¹³¹ ve I¹³² 'ye maruziyet söz konusudur. Tiroit dokusu vücudun diğer dokularına göre iyotu 1000 kat daha fazla tutmaktadır. Ayrıca 1 yaş altındaki çocukların facia sırasında tiroit kanser geliştirme olasılığı %37 iken, 10 yaş için bu risk sadece %6'dır. Bunun sebebi daha küçük çocukların iyot alımının daha fazla olması ve radyoaktif iyottan zengin süt ile beslenmeleridir. Süt radyoaktif iyodun vücuda ulaşmasında en önemli besin maddesidir. Ayrıca çalışmalar tiroitin eksternal radyasyona çocuklarda biyolojik olarak daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

Bir çalışmada 15 yaşın altındaki çocuklarda <0.10 Gy altındaki dozlarda dozla kanser insidansı arasında lineer bir ilişki saptanmasına rağmen kütatif kabul edilebilecek yüksek dozlarda (>10Gy) kanser gelişme riskinde bir azalma görülmektedir. Bu sonuç daha çok bu dozlarda hücre ölümünün yüksek olmasına bağlanmaktadır.²³

Radyasyon DNA'da çifte kırılmalara neden olmakta ve RET ve TRK'nın tekrar dizilimine neden olmaktadır. Bu da radyasyonu neden daha çok papiller kansere neden olduğunu açıklayabilir. Diyetteki iyot eksikliği ve genetik faktörler birlikte foliküler kanserlere neden olarak gösterilmektedir. Diyetteki iyot eksikliği ayrıca nodüler guatrın da önemli bir nedenidir. İyot eksikliği yüksek TSH ve TSH 'ın tiroit üzerinde büyütücü etkisine neden olmaktadır. Bu büyüme genellikle foliküler tarzıdır.²⁵ Adenomdan karsinoma geçiş bu dishormonogenezden kaynaklanabilir. Cowden Sendromu'nda multipl adenom ve yanı sıra foliküler karsinom görülmesi bu şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır.²⁶ İyot alımının yeterli ya da fazla olduğu yerlerde PTK gelişme riski iyot eksikliği görülen bölgelerden göreceli olarak daha yüksektir. İyot eksikliği olan bölgelerde iyot replasmanı yapıldıktan sonra PTK riski de yükselmiştir. Bu artış göreceli olarak foliküler karsinom görülme olasılığının azalmasına da bağlı olabilir.²⁷

PTK ayrıca lenfositik tiroitle de yakından ilişkilidir. Otoimmün reaksiyonlar karsinom patogeneğinde suçlanmaktadır.²⁸

Medüller tiroit kanserlerinin (MTK) ailesel olma özelliği bilinmektedir. MTK'nin %25'i MEN 2A ve MEN 2B ve ailesel MTK sendromlarıyla birlikte. Tüm bu vakalarda RET onkogeninde mutasyon söz konusudur. PTK'da da açıklanamamakla birlikte güçlü bir aile öyküsü mevcuttur. Etkilenen bireylerin çocuklarında PTK görülme olasılığı genel popülasyona göre 4 kat artmaktadır.²⁹ Benzer şekilde foliküler kanser de Cowden Sendromu'nda görülmektedir. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) hastalarında ve Multipl Oksifil Karsinom ailesinde de histolojik olarak oldukça tipik bir foliküler karsinom görülmektedir.

2.6.4. Tiroit Kanserleri ve Onkogenler

Son 10 yılda tiroit kanserlerinin moleküler temeli daha iyi anlaşılmıştır. PTK'da radyasyona bağlı DNA hasarı sonucu oluşan RET ve TRK rearanjmanları görülmektedir. Bu onkogenlerin görülmediği olgularda ise BRAF mutasyonuna rastlanmıştır. Bu mutasyon RET sinyal yolakda etkilidir.^{30,31} Foliküler neoplazmlarda (adenom ve karsinomlar) çoğunlukla RAS mutasyonu görülmektedir. Az bir kısmında ise PAX8/ PPAR γ rearanjmanları tesbit edilmiştir.³² Diğer yandan MTK'de RET geninin rearanjmanı yerine mutasyonları görülmektedir. Bu mutasyonlar daha çok noktasal veya küçük silinmeler şeklindedir. Andiferansiye karsinomlarda en çok görülen moleküler özellikse P53 mutasyonudur. Kötü veya andiferansiye tümörlerin bir kısmında BRAF mutasyonunun olması bunların orijininin PTK olduğunu düşündürmektedir.³¹

2.6.5. Klinik Özellikler

Tiroit kanserleri karşımıza değişik şekillerde çıksa da en çok kendini tiroit içinde nodül olarak gösterir. Büyük nodüller hasta için geliş yakınmasını oluştururken, küçük nodüllerin çoğu rutin muayene ve radyolojik incelemelerle tespit edilir. Hastaların %21'inde başlangıçta guatr da mevcuttur. Patolojinin tipine göre boyunda lenf nodu, ses kısıklığı, dispne, disfaji, boyunda bası etkisi, gerginlik ve ağrı gibi şikayetler de görülebilir.

2.6.6. Tanı Yöntemleri

Tiroit kanserlerinin tanısında anamnez ve fizik muayene ile birlikte çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır.

2.6.6.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tiroit karsinomlu hastaların çoğunda tiroit bezinde nodül mevcuttur. Bilinen en önemli risk faktörü boyuna alınan radyasyondur. En büyük risk gama veya X ışınlarına maruz kalma ile oluşur. Kansere oluşma riski maruz kalınan doz ile doğru, yaş ile ters orantılıdır. Çocukları daha fazla etkiler.

Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü, ailede tiroit kanseri öyküsü, TSH süpresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroit hastalığı varlığı, Gardner Sendromu, Familyal Polipozis Koli, Carney Kompleksi, Cowden Hastalığı, son zamanlarda hızlı büyüme gösteren nodül gibi durumlar iyi sorgulanmalıdır.

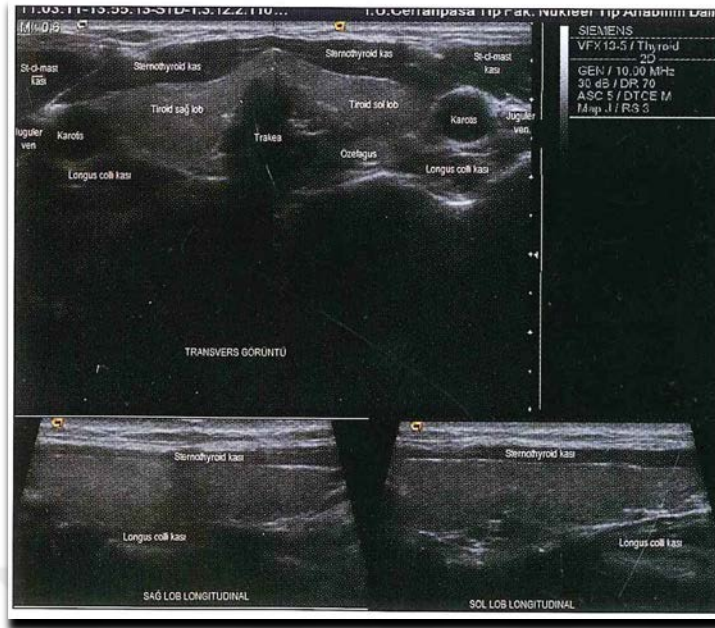
Fizik muayenede, tiroit kanserini belirleyebilecek bazı özellikler saptanabilir. Boyunda lenfadenopati varlığı, tiroit kitlesinin boyutu, kıvamı, çevre organlara fiksasyonu muayene ile tespit edilebilir. Malign lezyonlar genelde sert ve fiske olur. Ayrıca vokal kord fonksiyon bozukluğuna bağlı ses kısıklığı ve solunum sıkıntısı olabilir. Soliter nodüller, sintigrafide “soğuk” nodül, fikse ve servikal lenfadenopati ile birlikte bulunan tiroit nodülleri yüksek risklidir. Nodüler guatrılı bir hastada uzun süre büyümeden sebat eden bir nodülde birden hızlı bir büyüme saptanması ve ses kısıklığı eşlik etmesi ciddi malignite belirtisidir.³³

2.6.6.2. Serum TSH Ölçümü

Serum TSH seviyesi bu nodüllerde yapılması gereken ilk ölçümdür. Tiroit patolojisi olan bir hastada metabolik durumu belirlemek için ideal testtir. Ötiroit bir hastada TSH seviyesi 0.3-5.0 mU/L'dir. Tiroit malignansilerinde genellikle normal TSH seviyeleri bekleriz.³⁴ Serum kalsitonin değerleri ise ancak aile öyküsü varsa veya İİAB 'de MTK şüphesi varsa istenmektedir.

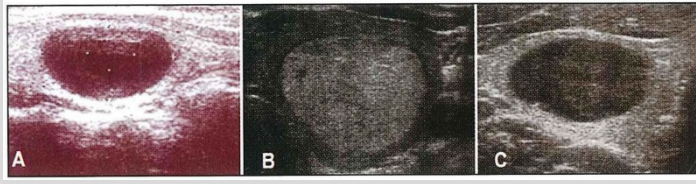
2.6.6.3. Ultrasonografi (USG)

Yüksek rezolüsyonlu boyun ultrasonografisi, günümüzde tiroit ve paratiroit hastalıklarına yaklaşımda en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Yüzeysel yerleşimli olması ve akustik direnç özellikleri nedeniyle tiroit glandı USG incelemesi için ideal yapılardan birisidir(Resim 3).



Resim 3. Normal tiroid ultrasonografi görüntüsü.

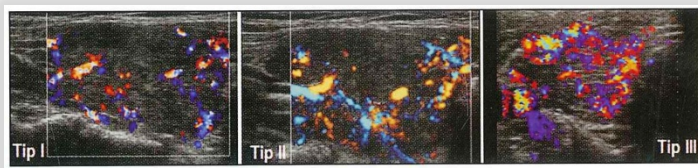
USG tiroit patolojisi şüphesinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Kistik ve solid yapıları ayırt etme yeteneği çok yüksek bir yöntemdir. USG ile boyutu 3 mm kadar olan palpe edilemeyen nodüller bile saptanabilir. USG ile genel olarak tiroitin morfolojik yapısı ortaya konmakla beraber; bezin boyutları, içerisindeki yer kaplayıcı lezyonlar ve bunların bez içerisindeki lokalizasyonları, lezyonların(nodüllerin) ve dokunun eko yapısı, çevre dokularla ilişkisi, kalsifikasyon paterni, kistik dejenerasyon, sınır düzensizlikleri, kanlanma özellikleri, sertliği ve boyunda patolojik lenf nodlarının varlığı incelenir. Lezyonlar solid, kistik veya mikst karakterde olabilir. Doku ile aynı ekoya sahip olanlar izoekoik, yüksek olanlar hiperekoik, düşük olanlar hipoekoik olarak isimlendirilir(Resim 4). Nodülleri çevreleyen düşük ekolu bölgenin varlığına “halo belirtisi” denir. Genellikle benign lezyonlarda izlense de ayırt edici bir bulgu değildir.



Resim 4. USG'de tiroid nodüllerinin görünümü. Anekoik (A), izoekoik; düzenli halo ile çevrelenmiş (B) ve hipoeikoik (C).

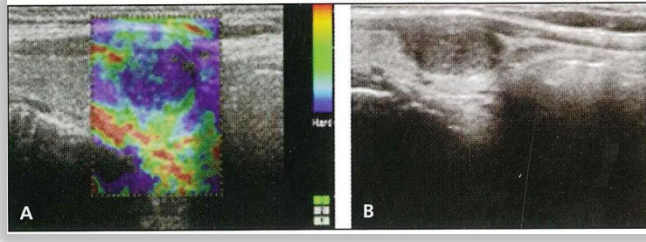
Sonografik olarak malign özellikte bir tiroit nodülü; hipoeikoik (%63) ve izoekoik (%26), halosu bulunmayan, içerisinde mikrokalsifikasyonlar bulunan ve sınır düzensizliği gösteren, oval şekilli, takiplerde büyüme gösteren, çevre dokulara invazyon sonucu çevre yağ planlarının silinmesi gibi özellikler gösterir.^{35,36,37} Foliküler karsinomlarda çevre dokuya invazyon papiller karsinomdan daha fazladır. USG tiroit malignitelerinde ayrıca boyun lenf nodu metastazlarını belirlemede oldukça duyarlıdır.³⁸

Doppler modunda dokunun ve nodülün kanlanma paternleri tespit edilebilmektedir. Buna göre hiç kanlanma olmaması Tip I, periferik kanlanma olması Tip II, ve periferik ve santral kanlanma olması Tip III olarak kategorize edilir (Resim 5). Malign nodüllerde genelde hem santral, hem de periferik kanlanma artışı izlenir.³³



Resim 5. Doppler modunda tiroid glandında izlenen kanlanma paterni

Yeni nesil USG cihazlarında mevcut olan elastografi tekniği ile dokunun sertliği ortaya konabilmektedir (Resim 6). Elastografide nodülün yüksek sertlik skoru göstermesi malignite için destekleyici bir bulgudur.³⁸



Resim 6. Elastografide nodülün sertliğinin belirlenmesi

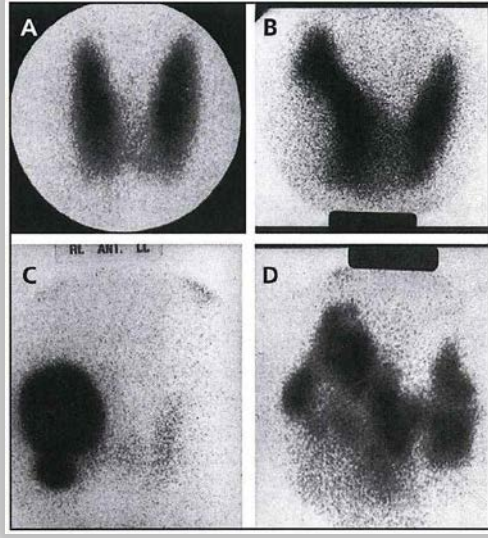
Gereken olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB), doğru yerden örnekleme amacıyla etkin bir şekilde rehberlik etmesi de USG'nin önemini arttıran diğer bir özelliğidir.

USG, doku planlarındaki değişiklikler ve gelişen fibrozis nedeniyle önceden boyun cerrahisi yapılmış hastalarda teknik olarak daha zordur ve adenom tespitindeki duyarlılığı azalmaktadır. Reoperatif hastalarda USG duyarlılığı %72 olarak bildirilmiştir.³⁹

2.6.6.4. Tiroit Sintigrafisi

Tiroit sintigrafisi için genelde üç radyonüklid kullanılır. Bunlar Tc-99m perteknetat, I^{123} ve I^{131} dir. I^{131} beta partikül ışınması, yüksek enerjisi ve uzun yarı ömrü nedeniyle günümüzde rutin görüntüleme için kullanılmamaktadır. Ektopik tiroit dokusunun araştırılması için öncelikle I^{123} tercih edilir. Ancak I^{123} çok pahalıdır. I^{131} ise yüksek enerjili ve uzun yarı ömürlü olması sayesinde 24 ya da 48 saatte hedef/zemin aktiviteli görüntüler elde edilebilmesi sayesinde özellikle I^{123} 'ün bulunmadığı durumlarda ektopik tiroit dokusu ve substernal guatr araştırmasında tercih edilir.

Sintigrafik olarak tiroit kanseri tanısı konamaz. Sadece tiroit nodülleri radyoaktif maddeyi uptake paternine göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise dedekte edilebilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, foliküler adenom, tiroit kisti ve tiroit kanseri akla gelir (Resim 7).

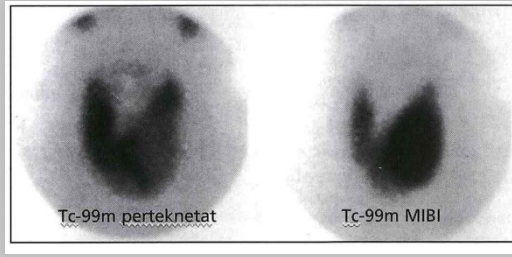


Resim 7. Tiroid sintigrafisi. (A) Normal fonksiyon gösteren tiroid. (B) Sağ lobda soğuk nodül, (C) Toksik adenom, (D) Multinodüler guatr

Yapılan pek çok çalışmada tiroit sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ile %8'inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1'in altında olduğu bildirilmektedir.⁴⁰

Diğer sintigrafik yöntemlerden de kısaca bahsetmek gerekirse; Talyum 201 (Tl^{201}) malign nodüllerde daha fazla tutulur. I^{131} sintigrafisi ile tespit edilemeyen lezyon Tl^{201} ile saptanabilir. Tc-99m MIBI özellikle metastaz taramada kullanılır. Andiferansiye tiroit kanser tespitinde Ga-67 ve Tc-99m DMSA-V kullanılmaktadır.³³

Tl^{201} ve Tc-99m MIBI metabolik olarak aktif dokularda tutuldukları için malignitelere birikme potansiyeli taşırlar. Bu nedenle bazı malignitelerin tanısında ve metastazlarının aranmasında alternatif sintigrafik ajanlar olarak kullanılırlar. Trioidde de malignite riski taşıyan nodüllerin varlığında bu radyofarmasötikler ile boyun sintigrafisi yapılarak tiroitdeki bir nodülün malignite potansiyeli araştırılabilmektedir (Resim 8).



Resim 8. Trioid sintigrafisinde hipoaktif görünen, ancak artmış MIBI tutulumu gösteren malignite şüpheli nodül.

2.6.6.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroit parenkiminde fazla iyot bulunduğu için kontrastlı çekimlerde çevre dokudan daha hiperdens görülür. Tiroit içi lezyonlar ise hipodens görülür. Genellikle mediastinel/servikal lenf nodu tesbitinde, lezyonun çevre dokulara invazyonunu göstermede, trakea ve komşu vasküler yapılara bası olup/olmadığını, lezyonların sınırlarının tesbitinde, evrelemede, retrosternal uzanımı göstermede kullanılır.³³

2.6.6.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR'ın diferansiye tiroit kanserini tespit etmede yeri BT ile benzerdir. T1 ve T2 kesitlerde kanser açısından spesifik bir görüntü elde edilemez. MR daha çok diğer yöntemlerle gösterilen lezyonun çevre dokular ile olan ilişkisini yansıtmak için kullanılır. Tümör ile kas arasında tespit edilen kontrast, invazyonu belirtir ve bu kaslar hiperintens olarak görülür. Ayrıca postoperatif rezidü, nüks tümör ve fibrozis ayırımında etkin olabilir.³³

2.6.6.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB tiroit malignitelerinin tanısında çok önemli bir yere sahiptir. İİAB sayesinde cerrahi sonrası spesmenlerde kanser saptanma oranı %15'ten %40'a çıkmıştır.⁴¹ Benign ve malign tiroit nodüllerinin preoperatif ayırıcı tanısında sensitivite, spesifite ve doğruluğu yüksek oranda olan en iyi yöntemdir.⁴² Esas hedef tiroit nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir.

İİAB sensitivitesi %65-%98 (ortalama %83), spesifisitesi %72 ile %100 (ortalama %92) arasında değişmektedir. Pozitif prediktif değeri %50-96, yanlış negatiflik %1-11 ve yanlış pozitiflik oranı %0-7 dir.⁴³

İİAB sonuçları Bethesda Sistemine göre raporlanır(Tablo 1)⁴⁴ ve bize genel olarak; malign, şüpheli, benign ve non-diagnostik tanıları verir. Malign ve şüpheli sonuçlar cerrahiye yönlendirilirken, benignler takip edilir. Tanısal olmayanlarda İİAB mutlaka tekrar edilmelidir. Sitolojik yeterlilik için en az 2 aspirattan, en az 6 foliküler hücre grubunun elde edilmesi ve bunlardan her birinin 10-15 hücreyi içermesi gerekmektedir. İlk non-diagnostik sonuçtan sonra İİAB'si mutlaka USG eşliğinde yapılmalıdır. Tekrara rağmen sonuç aynı ise malignite olabilir. Özellikle kistik nodüllerde yakın izlem veya cerrahi, solid nodüllerde ise cerrahi tercih edilebilir.⁴⁵

Sitolojik incelemeyle foliküler adenom ve karsinom ayırımı (onkositik olanlarda dahil) yapmak mümkün olmadığından foliküler neoplazmlar şüpheli (insignificant) grubunda yer alır. Foliküler veya Hurtle cell malignensi (malignensi riski %15-30), foliküler lezyon lezyon veya sellüler atipi (malignensi riski %5-10) tam belirlenemezse; BRAF, RAS, RET/PTC, Pax8-PPAR γ , galektin-3 gibi moleküler belirleyicilerin malignensi açısından araştırılması önerilmektedir⁴⁶. Ayrıca FDG-PET scan'i de öneren çalışmalar vardır⁴⁷.

İlk biyopsiden sonra benign ise 6-18 ay boyunca aralıklarla USG yapılmalıdır. Eğer bu süre sonunda nodül stabil ise her 3-5 yılda bir USG tekrarlanmalıdır. Büyüyen nodüller için ise tekrarlayan İİAB'leri gereklidir. En uygun yaklaşım nodül boyutunun %20 arttığı⁴⁸ veya nodül volümünün %50 değiştiği⁴⁹ durumlarda biyopsi yapılması gerektiğidir.

Tablo 1. Tiroit Sitopatolojisi Raporlama Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler.⁴⁴

I. Nondiagnostik veya yetersiz Kist sıvısından ibaret Hemen tamamen/aslında asellüler spesmen Diğer (yoğun kanama, pıhtı artefaktı, vb.)
II. Benign Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül, vb. dahil) Uygun klinik durumda lenfositik (Hashimoto) tiroititis ile uyumlu Granülomatöz (subakut) tiroititis ile uyumlu Diğer
III. Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
IV. Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi için kuşkulu Hürthle hücreli (onkositik) tip belirtilmeli
V. Malignite için kuşkulu Papiller tiroit karsinoma için kuşkulu Medüller tiroit karsinoma için kuşkulu Metastatik karsinoma için kuşkulu Lenfoma için kuşkulu Diğer
VI. Malign Papiller tiroit karsinomu Az diferansiye karsinoma Medüller tiroit karsinomu Andiferansiye (anaplastik) karsinoma Skvamöz hücreli karsinoma Mikst özellikte karsinoma (belirtilmeli) Metastatik karsinoma Non-Hodgkin lenfoma Diğer

2.6.7. Tiroit Kanserlerinin Sınıflandırılması

Geleneksel olarak tiroit kanserleri papiller, folüküler, medüller ve undiferansiye(anaplastik) kanserler olarak dört majör gruba ayrılmaktadır. Bunun nedeni bu grupların farklı morfolojik ve klinik özelliklerinin olması ve de moleküler düzeyde farklı gen gruplarının altta yatmasıdır. Fakat bazı kanser tipleri daha yakından incelendiğinde bu ana gruplardan ayrıldığı görülmektedir. Papiller kanserin folüküler varyantının foliküler tümörlerle aynı onkogen değişikliğini göstermesi veya Ailesel Adenomatöz Polipozis(FAP) hastalarında diğer tiroit tümörlerinden farklı klinik seyreden tiroit kanserleri görülmesi bu sınıflandırmanın yetersiz kaldığını işaret etmektedir.

Zayıf diferansiyasyon gösteren karsinomların bazıları papiller veya folüküler karsinom hücrelerinin dediferansiyasyonu gibi görülmekte ise de klinik seyri bu kanserlerden farklılık gösterdiği için tedavi yaklaşımı da tamamen ayrıdır.

Onkositik tiroit kanserleri sınıflandırma açısından zorluk göstermektedir. Geleneksel olarak folüküler tümör grubu içerisinde sayılırlar. Histolojik olarak çoğunlukla foliküler yapı gösterdiğinden foliküler kanserler grubuna dahil edilirken, eğer papiller yapılar gösterirlerse papiller karsinom olarak da adlandırılabilirler. Bunun yanı sıra foliküler karsinom hücrelerinin bazıları da onkositik değişiklik göstermektedir. Günümüzde hala onkositik tümörler için ayrı bir genetik özellik saptanamamıştır. Bu nedenle foliküler alt tipi olarak sınıflandırılmaya devam edilmektedir.

Kalıtsal non-medüller tiroit kanserlerse tamamen farklı genetik özellikler göstermekte ve bir grup sendromlarla birlikte görülmektedir. Tiroit tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması en sık kullanılan histolojik sınıflandırmadır.

Tablo 2. Tiroit Kanserlerinin Histolojilerine Göre DSÖ Sınıflandırması

Tiroit Karsinomları	Diğer tiroit tümörleri
Pailler karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve
Az diferansiye karsinom	plazmasitom
Undiferansiye(Anaplastik) karsinom	Ektopik timoma
Skuamöz hücreli karsinom	Anjiyosarkom
Mukoepidermoid karsinom	Düz kas hücreli tümör
Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri
Musinöz karsinom	Paragangliom
Medüller karsinom	Soliter fibröz tümör
Mikst medüller ve foliküler karsinom	Foliküler dendritik hücreli tümör
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren spindl hücreli tümör	Langerhans hücreli histiyositoz
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	Sekonder tümör
Tiroit Adenomları ve İlgili Tümörler	
Foliküler adenom	
Hyalinizan trabeküler tümör	

2.6.8. Evreleme ve Prognostik Faktörler

TNM sistemi, UICC (International Union Against Cancer) ve AJCC (American Joint Commission on Cancer) tarafından daha önceden belirtildiği şekilde kabul edilmektedir. 45 yaşından küçük hastalar evre I olarak kabul edilirken (herhangi bir T ve N,M0), 45 yaş üstü hastalar evre I-IV arasında sınıflandırılmaktadır (Tablo 3 ve 4)

Tiroit kanserli hastaları EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) yaş, cinsiyet, tümör tipi, ekstratiroital yayılım ve uzak metastaza göre skorlamaktadır. EORTC dışında en çok kullanılan

prognostik skorlamalar AGES (yaş, grade, uzanım, büyüklük), AMES (yaş, uzak metastaz, yayılım, büyüklük) ve MACIS'tır (uzak metastaz, yaş, rezeksiyon tamlığı, lokal invazyon, büyüklük). Tüm bunlar EORTC ile benzer olmakla birlikte hepsinde tümör büyüklüğü eklenmiştir. Farklılık olarak AMES'te cinsiyet, AGES'te grade ve MACIS'te inkomplet rezeksiyon üzerinde durulmaktadır. Bu şemalardan hiçbirinde nodal metastaz prognostik faktör olarak düşünülmemiştir. Fakat yapılan çalışmalarda bilateral boyun ve mediasten lenf nodu tutulumu olan hastalarda ölüm oranları olmayanlara göre 3 kat fazladır.⁵⁰

Tablo 3. Tiroit karsinomlarının TNM Sınıflandırması

T:	Primer tümör
TX:	Primer tümör değerlendirilememekte
T0:	Primer tümörler ilgili kanıt yok
T1:	Tümör tiroit içerisinde 2 cm veya < 2 cm
T2:	Tümör tiroit içerisinde > 2 cm fakat < 4 cm
T3:	Tümör tiroit içerisinde >4 cm veya herhangi büyüklükte ama minimal tiroit dışına uzanım mevcut (örn: sternohyoid kas, peritiroit yumuşak doku)
T4a:	Tümör tiroit kapsülünün dışına taşarak subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özafagus veya rekürren larengeal sinir tutulumu
T4b:	Prevertebral fasya tutulumu veya karotid arter tutulumu veya mediastinal damar tutulumu
	*Multifokal tümörler (m) olarak belirtilir ve en büyüğünün çapı sınıflandırmada kullanılır. *Tüm anaplastik tümörler T4 olarak kabul edilir
T4a	İntratiroital anaplastik karsinom-cerrahi olarak çıkarılabilen
T4b	Ekstratiroital anaplastik karsinom-cerrahi olarak çıkarılamayan
N:	Bölgesel lenf nodları (Santral kompartman, lateral servikal, üst mediastinal lenf nodları)
NX:	Değerlendirilemiyor
N1:	Bölgesel lenf nodu yok
N1a:	Seviye VI'ya metastaz
N1b:	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal lenf nodlarına veya üst mediastinal lenf nodlarına metastaz
M:	Uzak metastaz
MX:	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0:	Uzak metastaz yok
M1:	Uzak metastaz mevcut

Tablo 4. Diferansiye tiroit kanserlerinde TNM evrelendirmesi

TNM evresi	45 yaş altı	45 yaş üstü
I	Herhangi bir T ve N, M0	T1N0M0
II	Herhangi bir T ve N, M1	T2N0M0
III		T3N0M0 T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVA		T4aN0M0 T4aN1aM0 T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4aN1bM0
IVB		T4b Herhangi bir N, M0
IVC		Herhangi bir T,N, M1

Prognostik farkların bilinmesi yüksek ve düşük risk taşıyan hastaların tespit edilmesinde ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Belirtildiği üzere; yaş (< 20 yaş, >60 yaş), tümörün büyüklüğü (>4 cm), ekstrasitroital yayılım, diferansiyasyon, uzak metastaz, nodal tutulum, tedavi sonrası nüks veya rezidü kalması belli başlı risk faktörleridir.

Yaş, tiroit kanserlerinde evrelemeyi de etkileyen çok önemli bir faktördür. PTK ileri yaşlarda daha agresif seyrederek. Kadınlarda bu sınır 50 iken erkeklerde 40'tır.⁵¹

Cinsiyet önemli bir prognostik faktördür. Tiroit kanserlerinin kadınlarda daha az nüks ve daha uzun bir yaşamla seyrettiği gösterilmiştir.⁵²

Tümörün büyüklüğü de prognozu belirler. Mikrokarsinomlar (<1 cm) daha iyi seyirli iken, > 4 cm 'nin üzerindeki tümörlerde kötü prognoz görülür.⁵³

Multifokalite, aynı tiroit lobunda birden fazla tümör odağını, multisentrisite ise her iki lobda da tümör odakları bulunmasını ifade etmek için kullanılır. Multifokalite anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur.⁵⁴ Diferansiye tiroit karsinomlarında tiroit glandının seri kesitlerinde %87,5 oranında multifokalite saptanmıştır.⁵⁵ Multifokal tümör insidansı %17 ile %37

arasında bildirilmiştir.⁵⁶ Multifokal hastalığın yüksek insidansına rağmen rezeke edilmemiş lobda rekürrens insidansı %4,6 ile %8 arasındadır.⁵⁷

Ekstratiroital tutulum da kötü prognozun göstergesidir. Böyle hastalarda nüks oranları %39'a kadar çıkmaktadır.⁵⁸

Tümörün cinsi ve gradi hiç şüphesiz prognozu etkilemektedir. Papiller tiroit kanserler diğerlerine oranla daha iyi prognaza sahipken, örneğin uzun hücreli alt tipinin prognozu oldukça kötüdür.⁵⁹

Uzak metastazın varlığı prognozu etkilemektedir. Uzak metastazın yeri, sayısı, radyoaktif madde tutup tutmadığı prognozu ayrıca etkilemektedir.⁵⁰

Prognozu belirlemede bir diğer yöntem de DNA analizleridir. Bu analizler İİAB materyalinde de çalışılmaktadır. Benign malign ayırımını tam yapmamakla birlikte özellikle anöploidi görülen olgularda prognozun daha kötü seyrettiği bilinmektedir. Her ne kadar bu tip moleküler uygulama rutin kullanılsa da ilerisi için umut vericidir.⁶⁰

Genel olarak bu prognostik faktörler birleştirildiğinde aşağıdaki gibi bir risk tablosu elde edilebilir (Tablo 5)

Tablo 5. Diferansiye tiroit karsinomlarında risk sınıflandırması

Düşük risk grubu	Orta risk grubu	Yüksek risk grubu
<ul style="list-style-type: none">◆ 45 yaş altı◆ Tümör çapı küçük◆ Ekstratiroital yayılım yok◆ Uzak metastaz yok	<ul style="list-style-type: none">◆ 45 yaş altı ama yüksek risk grubundaki diğer faktörler(+)◆ 45 yaş üstü ama ama düşük risk grubundaki faktörler (+)	<ul style="list-style-type: none">◆ 45 yaşından büyük◆ Tümör çapı >4 cm◆ Ekstratiroital yayılım(+)◆ Uzak metastaz(+)

2.6.9. Papiller Tiroit Karsinomu

PTK tüm tiroit kanserleri arasında en sık görülen epitelyal kökenli tümördür. Tüm tiroit kanserlerinin %80'ini oluşturur.⁶¹ PTK 15 yaşın altında nadir olsa da en sık görülen çocukluk çağı tiroit kanseridir. PTK 'ların çoğu yetişkinlerde ve 20-50 yaş arasında görülür. Bu yaş grubunda K/E oranı 4/1

dir ve toplumlara göre bu sıklık değişkenlik gösterir. 50 yaş üzerinde bu fark azalmaktadır. Genel sağkalım oranı özellikle 45 yaş altında %100'e yakın ve 45 yaş üzerinde %90'ın üzerindedir.⁶²

Tanısal yöntemlerin artmasıyla birlikte görülme insidansı her geçen yıl artmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık 22,000 PTK olgusu saptanmıştır. Otopsi materyallerinde prevalansı %5-35 arasında değişmektedir.⁶³

Etiyolojisinde çocukluk çağında radyasyona maruz kalma çok önemli rol oynar. PTK normal yerleşimli tiroit bezi dışında ektopik tiroit dokularında da görülebilir.

PTK genellikle kendini tiroitte kitle olarak veya boyunda servikal lenfadenopati olarak ile gösterir. Sintigrafide soğuk olarak izlenir. PTK nadiren ailesel geçiş gösterir. Diyetle ve çevrede iyot miktarı arttıkça papiller tiroit kanserinin diğer tiroit kanseri türlerine göre oranı artar.⁶⁴ İyot eksikliğinin olduğu bölgelerde PTK multinodüler guatr içinde ayrı bir nodül olarak, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde ise normal tiroit dokusunun içerisinde soliter bir nodül olarak görülür. Görüntüleme yöntemleri sayesinde insidental olarak birçok nodül saptanabilir. Tiroit fonksiyon testleri öncesinde guatr öyküsü yoksa PTK'lerde normaldir. PTK'lerine Basedow hastalığı, Hashimoto hastalığı, adenomlar, nodüller eşlik edebilir, aralarındaki ilişki kesin değildir.⁶⁵ PTK'de anaplastik karsinoma transformasyon %0-9 arasındadır ve p53 onkogen ekspresyonu ile ilişkilidir.^{66,67,68}

Soliter nodüllerin tanısı İİAB ile konulur. Benign sitoloji hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Paplpasyonla ele gelen lenf nodlarında İİAB' si yapılmalıdır. Genç hastaların %25'inde PTK'in büyüklüğüne bakmaksızın servikal lenf nodu tutulumu olmaktadır. PTK, hem tiroit bezi içerisinde yayılmaya hem de tiroit kapsülü ve çevre yumuşak dokuları invaze etmeye eğilimlidir. Genellikle lenfatik sistem yoluyla yayılır.⁶⁹ Sıklıkla lateral ve santral boyun lenf nodlarına ya da mediasten lenf nodlarına metastaz yaparlar. USG ve/veya klinik muayene ile hastaların %15-30'unda lenf nodu metastazı saptanır.⁶² Japonya'dan bildirilmiş bir çalışmada mikroskopik olarak hastaların %84'ünde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazı oranı da artmaktadır ve kötü prognoz kriterleri

arasındadır.⁷⁰ Lenfatik yayılımın yanında hematojen olarak da yayılabilir. Özellikle kemik ve akciğer olmak üzere uzak metastaz yapmaya eğilimlidir.⁶⁹ Uzak metastaz oranı tanı sırasında %5'den daha azdır.⁷¹

PTK tiroit follikül hücrelerinden köken alır. Mikroskopik olarak büyük veziküller arasında düzensiz nükleus yapıları vardır. Sitopatolojilerinde dallanma gösteren papiller fragmanlar, nükleer palizadlar görülür. Tümör hücreleri genelde küboidal olmakla birlikte kolumnar, poligonal, spindle, skuamöz de olabilir. Papiller kanserlerde, papillaların fibrovasküler stroma bölgelerinde "psammom cisimcikleri" olarak adlandırılan kalsifiye depositler bulunur. Radyolojik tetkiklerde kitle içinde psammom cisimlerinin görülmesi patognomoniktir.⁷² Bu cisimcikler tümörün içinde, lenfatik boşluklarda ve tümör stromasının içerisinde görülebilir. İntratümöral skleroz, peritümöral lenfosittik infiltrasyon sıktır. Mikroskopik olarak papiller tiroit kanseri çekirdekteki ayırt edici oluşumlar ile karakterizedir. Hücreler soluk, geniş sitoplazmalı, oluklu, çok sayıda nükleus ve intranükleer sitoplazmik içeriklerle küboidal yapıdadır (şeffaf, buzlu cam, Orphan Annie çekirdek). Çekirdekçik kenara itilmiştir. Çekirdek içi inklüzyonlar karakteristiktir .

Makroskopik incelemede lezyonların çoğunun gri-beyaz görünümde, düzensiz sınırlı, hatta çevre dokulara yapışık olduğu görülür. Bazı tümörlerde distrofik kalsifikasyon, nadir de olsa kemik formasyonu görülebilir. Büyüklüğü < 1 mm ile santimetreleri bulabilir. Multisentrisite sık görülür. PTK olgularının yaklaşık % 20-80'i multisentrik ve 1/3'ü de bilateral olarak bildirilmiştir.^{62,73,74} Birçok tümörde kistik oluşumlar olabilir. Bazı tümörlerde primer tümör solid, nodal metastazlar kistik olabilir. Nadiren tiroglossal duktus kisti içerisinde gelişebilir. Çevre organlara yayılım gösterebilir.

İmmünohistokimyasal olarak PTK sitokeratin, tiroglobulin ve tiroit transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ile boyanır, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanmaz. Moleküler düzeyde, birçok markır kullanılır. S 100, HLA-DR, CK-19, RET, HBME-1, Galektin-3 kullanılan markırlardır. CK-19 PTK'da sıklıkla (+)' dir ama lenfosittik tiroititte de (+) olabilir. Metastatik PTK tipik olarak p27'nin kaybı ve siklin D-1'in artışıyla karakterize iken, metastatik olmayan tümörlerde p27 (+), siklin D-1 (-)' dir.⁷⁵

PTK'nin akciğer metastazları TTF-1 ve tiroglobulin için (+) iken primer akciğer tümörleri TTF-1 için (+) ama tiroglobulin (-)' dir. PTK' leri tiroit ve akciğer dışına metastaz yaptığıında buralarda her iki markır için (-) olurlar.

2.6.9.1. Papiller Tiroit Kanseri Varyantları

Papiller mikrokarsinom:

Tümör boyutu <1 cm olduğu zaman mikropapiller karsinom olarak adlandırılmaktadır. Çoğu mikropapiller karsinomlar okkült olup başka bir benign tiroit hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. İnsidental mikropapiller karsinomların insidental olmayanlara göre daha düşük persistans ve nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Otopsi serilerinde papiller mikrokarsinom insidansı %25-35 olarak bulunmuştur.⁷⁷ Papiller mikrokarsinomun prognozu klasik papiller karsinomdan daha iyidir.⁷⁸

Foliküler varyant:

Tüm papiller kanserlerin yaklaşık %10'undan sorumludur. Genellikle kapsülsüzdür. Tam olarak Chem ve Rosai tarafından tanımlanmıştır.⁷⁹ Bu alt tipin mikروفoliküler yapısal paterni foliküler kanserden ayırt edilemez; ancak papiller kanserin tipik çekirdek özellikleri ayırt etmeye yardımcıdır. Metastazı da psammom cisimcikleri içerir, papiller kanserin tipik özelliklerini gösterir. Prognozu alışılmış PTK ile benzerdir, standart papiller kanser gibi davranış sergiler ve tedavi yönetimi aynı olmalıdır.⁸⁰ Diffüz veya multinodüler foliküler varyant agresif klinik seyir gösterir.

Uzun hücreli(tall cell) varyant:

PTK' nin yaklaşık %30'unu oluşturur. Alışılmış papiller tiroit kanseri hücrelerine göre daha uzun hücrelerden oluşur. İki dekat daha geç görülür (ortalama yaş 50) ve erkeklerde sık görülür. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Bu tümörde sıklıkla p53 tümör süpresör gen mutasyonları tespit edilir. Bir çalışmada bu varyantta c-Met protoonkogeninin papiller kanser ve folliküler varyanta göre daha fazla

eksprese edildiği belirtilmiştir.⁸¹ Tiroit dışına invazyon, vasküler invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Hücreleri I¹³¹'i daha az konsantre ederler. Uzun dönemdeki mortalitesi tipik papiller kansere göre daha fazladır.^{71,80,82}

Diffüz sklerozan varyant:

Papiller tiroit kanserlerinin %2'sini oluşturur.^{83,84} Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Genellikle her iki tiroit lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanları, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroital yayılım ve uzak metastazlar daha sık olduğundan biyolojik olarak agresif bir alt tipdir. Lenf nodu metastazları çok sıktır ve akciğer metastazlarına rastlanabilir. Tümörsüz kısımların sitolojisini kronik lenfositik tiroitten ayırmak zordur. Hastaların çoğunda otoantikolar (+)'dir. Alishılmış PTK ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir.⁸²

Şeffaf hücreli(clear cell) varyant:

Hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır. Prognozu kötü olan papiller kanser tiplerindedir. Bu tipin metastazlarında primerin tiroit olduğunu saptamak çok zordur.

Kolumnar hücreli varyant:

Papiller tiroit kanseri ile ilişkili olabilecek nadir varyantlardan birisidir. İlk olarak Evans tarafından 2 hastada tanımlanmıştır.⁸⁵ Papiller ve trabeküler yapıların yanı sıra, oval şekilli, içi boş folliküler yapıları içerir ve respiratuar epitelyum hücrelerine benzerlik gösterir. Metastazlarını diğer adenokarsinomlardan ayırmak zordur. Kapsüllü olduğu zaman prognozu daha iyidir. Erkeklerde daha sıktır.⁸³ Uzak metastazlara sıklıkla rastlanır. Genellikle radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir.^{71,82} Papiller tiroit kansere göre prognozu daha kötüdür.

Onkositik varyant:

Küçük ya da büyük poligonal onkositik (Hürthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller kansere özgüdür, dar ya da geniş folliküler yapılar içerir.⁸⁶ Gros olarak kahverengi görünümde Hashimoto tiroititi ile sık görülür.

Solid trabeküler varyant:

Özellikle radyasyona maruz kalmış çocuklarda görülen tiroit kanserleri bu tiptedir. Vasküler invazyon ve ekstratiroital yayılım hastaların 1/3'ünde görülür. Hücrelerinin yapısı alışılmış papiller tiroit kanseri hücrelerine benzer. Tiroit dışına yayılım ve akciğer metastazı yapmaya meyillidir.

Kribriform varyant:

Ailesel adenomatozis polipoziste ve Gardner Sendromu'nda sık görülür, multifokalite siktir, genç kadınlarda sık görülür.

PTK+fasit benzeri stroma:

Çok nadirdir.

PTK+fokal insüler komponent:

Az görülür, TTF-1 ve tiroglobulin (+)' dir.

PTK+skuamöz veya mukoepidermoid karsinom:

PTK (özellikle tall cell) skuamöz ve mukoepidermoid karsinomla eş zamanlı olabilir.

PTK+ spindle ve dev hücreli karsinom:

Kombine papiller ve medüller karsinom:

PTK minör komponenti oluşturur.(<%25)

İnsüler varyant:

Alışılmış papiller tiroit karsinomu ile kıyaslandığında ortalama tanı yaşı daha ileri, tümör boyutu daha büyük, servikal lenf metastazları daha az, uzak metastazları (akciğer, kemik) daha fazla, kansere spesifik mortalite hızı daha yüksek olma eğilimindedir.⁸² Kadınlarda 2 kat fazla görülür ve tiroit kanserlerinin %1'den daha azını oluşturur.

PTK'da tümörün gradinin çok önemi yoktur. %95' den fazla olguda iyi diferansiyasyon gösterir. Bununla beraber nekroz, vasküler invazyon, artmış mitoz, belirgin nükleer atipi kötü prognoz belirtileridir.⁸⁷

2.6.9.2. Papiller Tiroit Kanserlerinde Tedavi

Papiller tiroit kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı primer tümör ile birlikte etkilenmiş lenf nodları ve varsa tiroit kapsülü dışına taşan hastalığın tümüyle eksizyonudur. Malignite tanısı konmuş hastada; 1 cm'nin üzerindeki tümörlerde önerilen tedavi, total veya totale yakın (Berry ligamanı yanında, rekürren laringeal sinire komşu 1 gramdan daha az tiroit dokusu bırakarak tüm tiroit dokusunun çıkarılması) tiroitektomidir.⁸⁸ Çapı 1 cm'den büyük PTK' de sadece lobektomi yapılması hem nüks hem de mortalite riskini artırmaktadır.^{88,89} Çapı 1 cm'den küçük enkapsüle, lokal invazyon ve multisentirisite göstermeyen mikropapiller kanserlerde lobektomi yeterli bir girişim olabilir. Lobektomi sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonrası agresif alt grup veya tiroit dışı mikroskopik invazyon saptanması durumunda tamamlayıcı tiroitektomi uygulanması önerilir.^{88,90,91,92} Çapı 1 cm'nin altında olmasına rağmen daha önce baş-boyun bölgesine radyasyon hikayesi veya klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalarda total tiroitektomi yapılmalıdır. Makroskopik santral veya lateral metastaz saptanan hastalarda santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır.⁸⁸ USG ile veya ameliyat esnasında santral bölgede patolojik lenf nodu saptanan papiller kanserli hastalar veya lateral bölgede kanıtlanmış metastatik lenf nodu olan hastalarda total tiroitektomi ile birlikte terapötik boyun diseksiyonu önerilmektedir. Klinik olarak N0 olan hastalarda ise profilaktik santral lenf diseksiyonu tartışmalı bir konudur ve

profilaktik diseksiyonun lokal nüks ve sağkalım üzerine etkisi hakkında henüz kesin bir veri yoktur.^{93,94,95} Sadece klinik olarak T3 ve T4 tümörlerde makroskopik santral lenf nodu tutulumu olmasa bile profilaktik SBD önerilmektedir.^{88,90,91,92} Lateral servikal bölgede USG ile patolojik olduğu saptanan ve İİAB ile metastatik olduğu doğrulanan PTK'lı hastalarda lateral bölgeye yönelik modifiye radikal boyun diseksiyonu endikasyonu vardır. Lateral bölgede radyolojik ve histolojik olarak metastatik lenf nodu şüphesi olmayan hastalarda profilaktik lateral diseksiyon önerilmez.⁸⁸

2.6.9.2.1. Radyoaktif İyot Ablasyon Tedavisi

Radyoaktif iyot tedavisinin özellikle 45 yaş sonrası, tümör evresi ileri olan (T3-T4), tiroit dışı yayılım veya uzak metastazı bulunan hastalarda sağkalım üzerine olumlu etkisi olup, düşük riskli hastalarda prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır.^{96,97,98}

ATA 2009 klavuzuna göre uzak organ metastazı varlığında, 4 cm'den büyük tümörlerde, 1-4 cm arasında nüks açısından orta ve yüksek riskli hastalarda RAI ablasyonu önerilmiştir. Ayrıca 1 cm' den küçük tümörlerde, tüm tümörlerin 1 cm' den küçük olması şartı ile çok odaklı tümörlerde bile RAI E öneri derecesi ile uygulanmaması gerektiği vurgulanmaktadır (Tablo 6).

RAI tedavisi veya tanısal testler için LT4 tedavisi en az 2-3 hafta veya LT3 tedavisi 2-4 hafta kesilerek ve tedavi veya test zamanlamasını belirlemek için serum TSH seviyeleri kontrol edilerek (TSH>30mU/L), LT3'ün 2 hafta kesilmesi ile sağlanabilir. Tiroksin tedavisi (7-10 gün LT3 ile birlikte veya LT3 olmadan) RAI uygulamasından 2 ve 3 gün sonra tekrar başlanabilir (Öneri derecesi B).

Tablo 6. AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri

Faktör	Tanım	Beklenen fayda			RAİ genellikle önerilmekte	Kanıt derecesi
		Azalmış ölüm riski	Azalmış nüks riski	İlk evreleme ve takibe yardımcı		
T1	1 cm veya küçük, intratiroidal veya mikroskopik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	I
T2	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
T3	>4 cm					
	<45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Evet	B
	≥45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Yetersiz veri	Evet	Seçici kullanım	I
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx, N0	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	< 45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>45 yaş	Çelişkili veri	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

Tedavi öncesi tarama ve/veya tiroit yatağı tutulum ölçümü, ameliyat raporu veya boyun ultrasonografisi ile bakiye tiroit dokusu büyüklüğü değerlendirilemezse veya sonuçlar tedavi kararı veya uygulanacak RAİ dozunu etkileyecekse kullanışlı olabilir. Eğer uygulanırsa, tedavi öncesi taramayı [I^{123} (1.5-3 mCi) veya düşük doz I^{131} (1-3mCi)] takiben 72 saat içinde tedavi edici doz uygulanmalıdır (Öneri derecesi C).

2.6.9.2.2. TSH Baskılama Tedavisi

Farklılaşmış tiroit kanserlerinin tedavisinde foliküler hücre büyümesi için uyarıcı olan TSH, L- tiroksin ile baskılanmaktadır. TSH düzeylerinin baskılı olmasının, nüks riskini azalttığı bilinmektedir. Ancak bu faydanın özellikle evre 3-4 hastalığı olanlarda görüldüğü bildirilmektedir. Evre 1 hastalarda TSH baskılmasının faydası olmadığı, Evre 2 hastalığı olanlarda TSH düzeylerinin 0,1-0,5/ml olacak şekilde baskılanmasının yeterli olduğu, Evre 3-4 hastalığı olanlarda ise TSH düzeyinin 0,1 μ U/ml'nin altına indirilmesinin faydalı olduğu bildirilmektedir.^{88,99}

2.6.9.3. Gebelerde Papiller Tiroit Kanseri

Gebelikte şüpheli nodüllerde malignite oranı fazla tesbit edilmiştir¹⁰⁰. Gebelerde tiroit nodülüne yaklaşım protokolü çocuk ve erişkin

protokolleri ile aynıdır, sadece sintigrafi yapılması kontrendikedir. Kesin malignite saptanırsa operasyonun doğum sonrasına kalması sağkalımı etkilemediği düşünülmektedir. Ayrıca operasyonun 2. Trimesterde yapılabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur¹⁰¹. Şüpheli veya kesin malignite durumunda LT4 ile süpresyon tedavisi verip doğum sonrası operasyon önerenler de vardır¹⁰².

Gebelikte transplasental ve süte geçiş bulunduğundan, fetusta da tiroit ablasyonuna yol açabileceğinden I¹³¹ gebelik ve emzirme sürecinde kesin kontrendikedir. Tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde gebelikten kaçınılmalı ve premenopozal kadınlarda tedavi öncesi gebelik testi uygulanmalıdır.

2.6.9.4. Papiller Tiroit Kanserlerinde İzlem

PTK'nde izlem protokolleri hastanın risk grubuna göre değişir. Total tiroitektomi uygulanan bir hastada nüks veya uzak metastaz takibi bakımından serum Tg ölçümü önemli bir biyokimyasal parametredir.^{103,104} Antitiroglobulin (anti-Tg) düzeyinin yüksek olması Tg ölçümünü olumsuz etkileyerek yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Serum Tg düzeyi düşük olan bir hastada anti-Tg yüksekliği inatçı veya nüks papiller kanseri gösterebilir.¹⁰⁵ Chung ve ark. Tg düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük ve anti-Tg pozitif olan hastaların %49'unda nüks saptamıştır.¹⁰⁶ Cerrahi ya da cerrahi+RAI tedavisi sonrasında total tiroit ablasyonu gerçekleştiğinde serum Tg konsantrasyonlarının ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında uyarılmış Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Serum Tg değeri cerrahi ve RAI tedavi sonrası düşen bir hastada takip sırasında TSH uyarısı altında ya da TSH baskılı iken Tg düzeylerinin yükselmesi nüks göstergesidir.¹⁰⁵ Serum anti-Tg antikoları negatif olan hastalarda uyarılmış Tg düzeyinin <1 ng/mL bulunması tam ablasyona işaret eder ve biyokimyasal kür olarak kabul edilir. Serum anti-Tg antikoları negatif olan hastalarda uyarılmış Tg düzeyinin <0,5 ng/mL bulunması %98-99,5 oranında takipte tümör olmadığına işaret eder.⁸⁸ Uyarılmış Tg düzeyinin >2ng/mL bulunması nüks açısından daha ileri incelemeleri gerekli kılar.¹⁰⁷

ATA 2009 klavuzunda tedavi sonrası nüks riskleri üç seviyeli olarak belirtilmiştir.

Düşük riskli hastalar: 1) lokal veya uzak metastaz olmaması, 2) tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş olması, 3) lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması, 4) tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması, 5) cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroit yatağında tutulumun olmaması.

Orta riskli hastalar: 1) İlk cerrahide peritiroital yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması, 2) servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroit ablasyonu sonrası I¹³¹ taramasında tiroit yatağında tutulum olması, 3) agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon olması.

Yüksek riskli hastalar: 1) makroskopik tümör invazyonu olması, 2) tam olmayan tümör rezeksiyonu, 3) uzak metastaz veya ihtimalinin olması, 4) tedavi sonrası taramalarla orantısız Tg yüksekliği olması.

İlk evreleme klinik ve patolojik faktörlere bağlı olduğundan tanı ve ilk tedavi sonrası hastanın evresi zamanla değişmektedir. Bununla birlikte, hastalığın klinik süreci ve tedaviye yanıtı bağlı olarak nüks ve ölüm riski zamanla değişmektedir. Uygun yönetim, takip sırasında nüks ve hastalığa spesifik mortalite riskinin tekrar tekrar yeniden hesaplanmasını gerektirir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Klinik arşivimiz kurumsal sorumlumuzun onayından sonra tiroit cerrahisi hasta takip formları kesitsel olarak tarandı. Ocak 2008-Haziran 2013 tarihleri arasında tiroit cerrahisi uyguladığımız 467 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Postoperatif histopatolojik tanısı papiller ya da mikropapiller tiroit kanseri olan 222 hastadan revizyon cerrahi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Primer olarak total tiroitektomi+santral lenf nodu diseksiyonu (TT+SLND) ve TT+SLND'na lateral boyun diseksiyonu (LBD) ilave edilen 117 hasta medikal öykü, fizik muayene, yaş-cinsiyet bilgileri, preoperatif USG raporları, İİAB raporları, operasyon notları, postoperatif histopatoloji raporları ve varsa ilaveten sintigrafi, bilgisayarlı boyun tomografi (BT) görüntülemesi, intraoperatif frozen örnekleme sonuçları detaylı olarak incelendi ve toplam 65 papiller 45 mikropapiller olmak üzere 110 hasta ($n=110$) araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınmayan 7 hastadan 3' ünün USG raporunda tümör lokalizasyonu belirtilmemiş sadece taraf olarak belirtilmişti. Geri kalan 4 hastanın kayıtlarında da İİAB yapılan şüpheli nodül ile USG arasında tümör lokalizasyonu açısından korelasyon sağlanamadığı için çalışma dışında bırakıldı.

Cerrahi kararı

Kurumumuzda endokrinolog, nükleer tıp uzmanı, genel cerrah, beyin cerrahı, patolog ve kulak burun boğaz hekimlerinden oluşan ve düzenli toplanan endokrin tümör cerrahisi konseyi yapılmaktadır. Tiroit cerrahisi uyguladığımız hastalar preoperatif ve postoperatif bu konseyde değerlendirilmekte, uygulanacak cerrahi planı ve takibi tartışılarak karar verilmektedir. İİAB'sinde malignite tanısı olan hastalarımıza total tiroitektomiye profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunu da eklemekteyiz. Lateral boyun diseksiyonu kararı ise klinik veya radyolojik lenf nodu metastazı şüphesi durumunda biyopsi ile tanısı doğrulanarak verilmektedir.

Lokalizasyon tayini

Primer tümörün lokalizasyonu preoperatif yapılan son USG raporu esas alınarak tayin edildi. Bu raporda soliter, multinodüler ya da bilateral olsun nodüllerin vertikal düzlemde alt pol, orta pol, üst pol, istmus ve tüm lobda yaygın bulunmalarına göre tarif edilip edilmedikleri incelendi. Buna göre bir lokalizasyonda tariflenen nodülün horizontal düzlemde arka, ön, lateral ve medial gibi yerleşim paternleri dikkate alınmadı. İstmus yerleşimli tümörler orta pol lokalizasyonuna dahil edilerek analiz edildi. Eğer USG'de soliter bir nodül tariflenmişse taraf ve lokalizasyonu İİAB'sinin alındığı taraf ve lokalizasyonla doğrulandı. USG'de birden fazla tariflenen nodül varlığında tariflenmiş malignite kuşkusu en kuvvetli olan (kenar düzensizlikleri, mikrokalsifikasyon, periferik halo, eko, boyut (dominant nodül), periferik kanlanma, elasto ve strain index skorları gibi paternleri dikkate alınarak) nodül, İİAB'sinin yapıldığı nodül ile doğrulanarak lokalize edildi. Tüm preoperatif verilerin postoperatif histopatolojik boyut gibi tümör makroskopik özellikleri ve karakteristikleri ile korelasyonu ayrıca değerlendirildi.

Postoperatif değerlendirmede tümör birden çok odakta ise multifokal, karşı lobda da odak tariflenmişse multisentrik kabul edildi. Bu durumda en büyük odağın boyutu ve lokalizasyonunun preoperatif lokalizasyonu ile korelasyonu göz önünde bulunduruldu.

Santral ve lateral kompartman cerrahisi, metastaz paterni

Santral bölge kapsamında prelaringeal (delphian), pretrakeal, paratrakeal peritiroital lenf nodu metastazları değerlendirildi ve ipsilateral ya da kontralateral olarak ayırılmadı. Lateral yerleşimli lenf nodlarının preoperatif USG ve BT'sindeki şüpheli pozitif radyolojik görüntüleri (kistik değişiklik, santral nekroz, kalsifikasyon, kortikal genişleme, yoğunluğu gibi) olup olmadığı, İİAB sonuçları (metastaz, malignite lehine, tiroglobulin >250 ng/mL gibi) değerlendirildi.

Cerrahi esnasında santral diseksiyon sınırlarımızı rutin olarak aşağıda innominate ven, üstte hyoid üstü, varsa piramidal lob etrafı ve lateralde karotis arter oluşturmaktadır. Rutin olarak trakeaözofageal oluk ve rekürren

sinir sirkumferansiyel olarak krikotiroit membrana kadar sinir monitorizasyonu eşliğinde diseke edilmektedir. Lateral boyun diseksiyonu kararı verildi ise seviye IIa-III-IV-Vb rutin olarak diseke edilmektedir ve her seviye ayrı ayrı işaretlenerek patoloğa gönderilmektedir. Bu seviyelerde belirgin lenfadenopati varlığında seviye IIb ve Va diseksiyona dahil edilmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda herhangi bir seviyeye olan metastaz lateral metastaz olarak kabul edilmiş olup çalışma kapsamında lateral metastaz sayısının yetersiz olması nedeniyle seviye farklılıkları gözetilmedi.

İstatistiksel analiz

Çalışma 110 papiller tiroit karsinomlu hasta üzerinden gerçekleştirildi. Ayrıca bazı değişkenler 45 mikropapiller karsinomlu hasta ve diğer 65 papiller karsinomlu hastalarda ayrı ayrı karşılaştırılarak incelendi. Veriler excel ortamından IBM SPSS Statistics 20 programına aktararak analizler tamamlandı. Analize başlamadan önce sürekli değişkenler için normallik testi ($50 >$ ise Kolmogorov Smirnow, $50 <$ ise Shapiro Wilk normallik testi) uygulandı.

Test sonucunda yaş değerleri her iki grupta da normallik varsayımını sağladığı için karşılaştırmalarında parametrik test olan bağımsız örneklem t testi uygulandı. Santral ve lateral bölgelere metastaza etkisi araştırılan yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, taraf, mikropapiller ve papiller oluşu gibi kategorik değişkenler için ise Pearson'un ki-kare testi %95 güven düzeyi ile uygulandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 65 papiller ve 45 mikropapiller olmak üzere toplam 110 hasta mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması 43,8 (19-85 yaş arası) idi (Tablo 7), ve %87'si kadın (n=96), %13'ü erkekti (n=14).

Çalışma kapsamında değerlendirilen cinsiyet, tümör lokalizasyonu, taraf, santral bölgeye ve lateral bölgeye metastaz yapması gibi değişkenlerin papiller karsinom ve mikropapiller karsinomlardaki tanımlayıcı dağılımları Tablo 8'de belirtilmektedir. Ayrıca uygulanan cerrahi tiplerinin dağılımları da her iki grup için istatistiksel olarak analiz edilmemekle birlikte tanımlayıcı olması açısından belirtildi.

Tablo 7. Yaş tanımlaması

	Papiller			Mikropapiller		
	N	Min-Max	Ort	N	Min-Max	Ort
Yaş	65	19 - 85	45,2	45	21 - 74	42,4

Tablo 8. Değişkenlerin dağılımları

		Papiller		Mikropapiller	
		N	%	N	%
Cinsiyet	Kadın	55	84,6	41	91,1
	Erkek	10	15,4	4	8,9
Lokalizasyon	Alt	17	26,2	16	35,6
	Orta	37	56,9	27	60,0
	Üst	11	16,9	2	4,4
Taraf	Sağ	31	47,7	21	46,7
	Sol	29	44,6	24	53,3
	İstmus	5	7,7	0	0,0
Cerrahi Tipi	TT+SLND	53	81,5	44	97,8
	TT+SLND+LBD	7	10,8	1	2,2
	TT+SLND+BLBD	5	7,7	0	0,0
Santral Metastaz	Yok	35	53,8	32	71,1
	Var	30	46,2	13	28,9
Lateral Metastaz	Yok	53	80,0	44	97,8
	Var	12	20,0	1	2,2
Toplam		65	100	45	100

Yaşın etkisi

Santral bölgeye metastaz yapan hastaların yaş ortalaması 43,76 yaş idi (papiller 44,67 mikropapiller 42,85). Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda yaş ortalamasının papiller ve mikropapiller karsinomlu hastalarda santral bölgeye metastaz yapma açısından bir anlamı yoktu. (Tablo 9)

Tablo 9. Yaşın santral bölgeye metastaza olan etkisi

	Santral metastaz	N	Ort	t	P
Papiller	Yok	35	45,80	0,324	0,747
	Var	30	44,67		
Mikropapiller	Yok	32	42,31	-0,129	0,898
	Var	13	42,85		

45 yaş ve altı hastaların %38,3'ü santral metastaz yaparken, 45 yaş üstü hastaların %40'ı santral metastaz yapmaktadır ($p>0,05$), (Tablo 10).

Tablo 10. Yaş ile Santral Metastaz Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (ki-kare)

p: 0,858			Santral Metastaz		Toplam
			Yok	Var	
Yaş	45 yaş ve altı	N	37	23	60
		%	61,7	38,3	100
	45 yaş üstü	N	30	20	50
		%	60,0	40,0	100
Toplam		N	67	43	110
		%	60,9	39,1	100

Cinsiyetin etkisi

Kadın hastalar %37,5 oranında santral bölgeye metastaz yaparken, erkek hastalar %50 oranında yapmaktadır. Erkek hastalardaki yüksek metastaz oranı göze çarpmakla birlikte santral bölgeye metastaza göre kadınlar ile erkekler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$), (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyet ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi (ki-kare)

p : 0,371			Santral Metastaz		Toplam
			Yok	Var	
Cinsiyet	Kadın	N	60	36	96
		%	62,5	37,5	100
	Erkek	N	7	7	14
		%	50,0	50,0	100
Toplam		N	67	43	110
		%	60,9	39,1	100

Papiller ve mikropapiller karsinomlu hastalar ayrı ayrı incelendiğinde mikropapiller karsinomlu kadınların ve papiller karsinomlu erkeklerin santral bölgeye daha fazla metastaz yapmaktadır. Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Cinsiyet ile santral metastaz arasındaki ilişkinin papiller ve mikropapiller grupta incelenmesi (ki-kare)

			Papiller				Mikropapiller			
			Santral Metastaz		Toplam	p	Santral Metastaz		Toplam	p
			Yok	Var			Yok	Var		
Cinsiyet	Kadın	N	31	24	55	0,493	29	12	41	1,000
		%	56,4	43,6	100		70,7	29,3	100	
	Erkek	N	4	6	10		3	1	4	
		%	40,0	60,0	100		75,0	25,0	100	
Toplam		N	35	30	65	32	13	45		
		%	53,8	46,2	100	71,1	28,9	100		

Lokalizasyonun etkisi

Papiller karsinomlu hastalarda alt pol lokalizasyonlu tümörler %58,8 oranında, orta pol lokalizasyonlu tümörler %51,4 ve üst pol lokalizasyonlu tümörler ise %9,1 oranında santral bölgeye metastaz yapmaktadır. Buna göre papiller karsinomlu hastalarda üst pol lokalizasyonlu tümörler santral bölgeye anlamlı derecede daha az metastaz yapmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 13).

Mikropapiller karsinomlarda ise alt polde lokalize tümörler %37,5 oranında, orta polde lokalize olanlar %22,2 ve üst polde lokalize tümörler %50 oranında santral bölgeye metastaz yapmaktadırlar (Tablo 13). Mikropapiller grupta 2 tane üst polde lokalize tümörden biri santrale metastaz yapmaktadır. Bu sayının yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 13. Lokalizasyon ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi (ki-kare)

			Papiller				Mikropapiller			
			Santral Metastaz		Toplam	p	Santral Metastaz		Toplam	p
			Yok	Var			Yok	Var		
Lokalizasyon	Alt	N	7	10	17	0,023	10	6	16	-
		%	41,2	58,8	100		62,5	37,5	100	
	Orta	N	18	19	37		21	6	27	
		%	48,6	51,4	100		77,8	22,2	100	
	Üst	N	10	1	11		1	1	2	
		%	90,9	9,1	100		50,0	50,0	100	
Toplam		N	35	30	65	32	13	45		
		%	53,8	46,2	100	71,1	28,9	100		

Santral bölgeye metastaz yapan 43 hastanın tümör lokalizasyonu ile grup ilişkisi incelendiğinde papiller karsinomlu hastalarda üst polde lokalize tümörlerin oranı %3,3 ve mikropapiller karsinomlarda ise %7,7 idi (Tablo 14)

Tablo 14. Santral Metastaz Olan Hastalarda Grup ile Lokalizasyon Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Grup		Toplam
			Papiller	Mikropapiller	
Lokalizasyon	Alt	N	10	6	16
		%	33,3	46,2	37,2
	Orta	N	19	6	25
		%	63,3	46,2	58,1
	Üst	N	1	1	2
		%	3,3	7,7	4,7
Toplam		N	30	13	43
		%	100	100	100

Papiller karsinomlu hastalardan istmusa lokalize tümörü olan 5 hasta mevcuttu. İstmusta lokalize tümörü olan hastalardan 2'si sadece santral bölgeye, 2'si santral ve lateral bölgeye birlikte metastaz yapmıştı, 1 tanesi ise metastaz yapmamıştı. Sayıları az olmasına rağmen oranlarına baktığımızda istmus yerleşimli tümörlerin daha sık lenf nodu metastazı yaptığını gördük.

Tarafın etkisi

Papiller karsinomlarda sağ lobda lokalize tümörlerin %51,6'sında santral metastaz görülmekte iken, sol lobda lokalize olan tümörlerin ise %35,5'inde santral metastaz görülmekteydi. Mikropapiller karsinomlarda sağ lobda lokalize tümörlerin %23,8'inde, sol lobda lokalize olan tümörlerin ise %33,3'ünde santral metastaz görülmekteydi. İstmus lokalizasyonlu tümörler sadece papiller karsinomlarda vardı ve bunların %80' inde santral metastaz görülmekteydi(Tablo 15).

Tablo 15. Tarafın santral metastaza etkisi

			Papiller			Mikropapiller		
			Santral Metastaz		Toplam	Santral Metastaz		Toplam
			Yok	Var		Yok	Var	
Taraf	Sağ	N	15	16	31	16	5	21
		%	48,4	51,6	100	76,2	23,8	100
	Sol	N	19	10	29	16	8	24
		%	65,5	34,5	100	66,7	33,3	100
	İstmus	N	1	4	5	-	-	-
		%	20,0	80,0	100	-	-	-
Toplam		N	35	30	65	32	13	45
		%	53,8	43,2	100	71,1	28,9	100

Grup ile santral metastaz arasındaki ilişki

Papiller karsinomlu (>1 cm) hastalar %46,2 oranında santral lenf nodlarına metastaz yaparken, mikropapiller karsinomlu hastalar %28,9 oranında santral lenf nodu metastazı yapmaktaydı (p>0,05), (Tablo 16).

Tablo 16. Grup ile santral metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesi (ki-kare)

p:0,068			Grup		Toplam
			Papiller	Mikropapiller	
Santral Metastaz	Yok	N	35	32	67
		%	53,8	71,1	60,9
	Var	N	30	13	43
		%	46,2	28,9	39,1
Toplam		N	65	45	110
		%	100	100	100

Lateral bölgeye metastaz

Papiller karsinomlu hasta grubunda 12 hastada lateral bölgeye (seviye 2-3-4) metastaz mevcuttu, bunlardan 7'sinde santral bölgeye de metastaz eşlik ediyordu. Diğer 5 hastada ise santral bölgeye uğramadan lateral bölgeye skip metastaz mevcuttu. Lateral bölgeye skip metastaz yapan hastaların sayıları yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirmeye dahil edilemedi. Lateral bölgeye skip metastaz yapan tümörlerden 2'si üst pol, 2'si orta pol, 1'i de tüm lobda yaygın lokalize idi. Mikropapiller karsinomlu hastalarda ise sadece 1 hastada santral bölgeye metastaza eşlik eden lateral bölge metastazı vardı. Lateral kompartmana metastaz yapan toplam 13 hastadan sadece 2'si üst polde lokalize idi ve 2'si de laterale skip metastaz yapmıştı.

5.TARTIŞMA

PTK tüm tiroit kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır ve bölgesel lenf nodu metastazı oranları literatürde %80'lere varmasına rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerinde bildirilmiştir.¹⁰⁸ PTK' lerinde boyunda ilk lenfatik durak santral kompartmandır (seviye 6) ve yüksek oranda (%20-90) santral kompartman ve lateral kompartmanda okült metastazlar tespit edilmiştir.^{109,110,111} Mikrokarsinomlarda dahi santral metastaz oranı %15-65 olarak bulunmuştur.^{112,113}

Bizim çalışmamızda papiller karsinomlarda santral bölgeye metastaz yapma oranı %39 olarak bulundu. Lateral kompartmana metastaz oranı ise %12 idi. Mikropapiller karsinomlarda santrale metastaz oranı ise %29 idi. Lateral boyun diseksiyonu yaptığımız 13 hastadan 5'inde santral metastaz olmaksızın laterale skip metastaz mevcuttu.

Lenf nodu metastazının sağkalım ve prognoza olan etkisi yıllardır tartışılan bir konu olmuştur, sayısız çalışmalar yapılmıştır ve lenf nodu metastazlarının sağkalıma bir katkısı olmadığını gösteren araştırmalar kadar, özellikle son zamanlarda sağkalımı ve prognozu olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Mazzaferri ve Jhiang yapmış oldukları çalışmada bölgesel lenf nodu metastazının sağkalımı olumsuz yönde etkilediği sonucuna varmışlardır.¹¹⁴ Noguchi ve arkadaşları 2966 hasta üzerinde yapmış oldukları araştırmalarında lenf nodu metastazının bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır.¹¹⁵ Tisell ve arkadaşları santral kompartman diseksiyonundan sonra sağkalımda iyileşme olduğu sonucuna varmışlardır.¹¹⁶

PTK'de bölgesel rekürrens önemli bir sorundur. Rekürrens geliştiğinde hastanın sekonder cerrahiye bağlı morbidite riski artmakta ve hayat kalitesi düşmektedir. Lenf nodu metastazının rekürrens üzerindeki etkisi daha az tartışılmıştır ve bir çok araştırmacı lenf nodu metastazının lokorejyonel rekürrensi anlamlı ölçüde arttırdığını ortaya koymuştur.^{108,117,118,119} Bu gelişmeler ışığında bölgesel hastalığın tedavisinin önemi daha da artmıştır.

Santral ya da lateral boyunda klinik ya da radyolojik olarak kanıtlanmış metastatik lenf nodu varlığında lenf nodu diseksiyonu endikasyonu konusunda büyük bir görüş birliği mevcuttur.¹²⁰ Fakat klinik ya da radyolojik N0 boyunların profilaktik ya da selektif olarak tedavi edilip edilemeyeceği konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Selektif SLND'nunu savunanlar bu yöntemin, bölgesel hastalığın kontrolünü sağladığı, hastaliksız sağkalımı arttırdığı ve oluşabilecek rekürrens varlığında tümörün çevre yapılarına (trakea, özofagus, ana damarlar) bası/invazyonuna engel olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹²¹ Böylece ileride oluşabilecek olası metastaz için uygulanacak cerrahi sırasındaki morbiditenin (RLS hasarı, hipoparatiroidi vs) bir ölçüde azaltılmış olacağını savunmuşlardır. Mikrometastazların RAI ile tedavi edilebileceği halde cerrahinin olası yan etkilerini göze alıp selektif SLND yapmak her zaman tartışılan diğer bir konudur. Tüm dünyada özellikle batı ülkelerinde çoğu cerrah selektif SLND'nu tercih etmektedir.¹²² Profilaktik SLND hakkında kabul edilmiş ortak bir görüş yoktur. Özellikle Japonya gibi doğu ülkelerinde postoperatif RAI tedavisinin yasal olarak sınırlandırılmış olması cerrahların profilaktik SLND'nu tercih etmelerine neden olmuştur. Tümörün doğru evrelendirilmesi, postoperatif düşük tiroglobulin seviyelerinin sağlanabilmesi, düşük rekürrens oranı sağlanması profilaktik SLND'nun gerekçeleri olarak savunulmuştur.¹²³ 40 yaş üzeri hastalarda metastatik alanlarda radyoaktif iyoda cevabın %53 olarak tesbit edilmesi yaşlılarda PTK'lerinin farklı biyolojik davranış gösterdiğini ortaya koymuştur.¹²⁴ Böyle hastalarda cerrahi kritik bir öneme sahiptir. Diğer yandan santral metastazı olan N0 hastalara lateral boyun diseksiyonu uygulamak ile uygulamamak arasında sağkalım açısından bir fark gözlenmemiştir. PTK'lerinde elektif lateral boyun diseksiyonu yararını kanıtlayan bir veri yoktur. Okült metastazları varsa bile bunların ilerleyen yıllarda klinik hale dönüşmediğini ve herhangi bir morbiditeye yol açmadığını gösteren yayınlar mevcuttur. ATA 2009 klavuzu klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte tedavi edici santral kompartman (seviye VI) diseksiyonunu öneri derecesi B olarak belirtilmiştir. Yine aynı klavuzda klinik N0, özellikle T3 ve

T4 primer papiller kanserli hastalarda, profilaktik santral kompartman (ipsilateral veya bilateral) lenf nodu diseksiyonunu öneri derecesi C olarak belirtilmektedir. Küçük (T1 ve T2) tümörler, noninvazif, klinik N0 papiller kanserlerde ve çoğu folliküler kanserde profilaktik santral boyun diseksiyonu olmadan total veya totale yakın tiroidektominin uygun olabileceği öneri derecesi C olarak belirtmiştir. Bu önerilerinden sonra klavuz ayrıca cerrahın deneyimine de dikkat çekmiştir.

Lateral boyun diseksiyonunun klinik N(+) hastalarda nüksü azalttığı ve sürviye olumlu etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir.^{116,125,126} Lateral boyun diseksiyonu yapılacak N(+) hastalarda seviye 2a-3-4-5b'nin rutin olarak temizlenmesi gerektiği savunulmuştur. Seviye 2b ve 5a'nın daha az metastaza uğraması ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle rutin diseksiyonu önerilmemektedir.¹²⁷

Biz kliniğimizde İİAB sonucu malign olan hastalarda total tiroidektomiye profilaktik santral kompartman diseksiyonunu da ilave ediyoruz. Belirsiz sitoloji ve malignite kuşkulu hastalarda ise düşük riskli hasta grubunda (yaş<45,M0,<4cm,papiller), preoperatif tetkiklerinde lenf nodu metastazı gösterilememişse ve intraoperatif santral bölgede lenf nodu ile karşılaşılmasa profilaktik SLND yapmıyoruz. Eğer hasta yüksek risk grubunda ise (>45 yaş,M1,>4 cm) profilaktik SLND yapıyoruz. Boyunda palpabl lenf nodu varlığında USG'deki karakterlerini de (yağlı hilusun kaybı, ovalden çok yuvarlak şekil, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülarite) dikkate alarak İİAB yapıyoruz. İİAB sonucu malignite lehine değilse intraoperatif olarak lenf nodu örneklemesinden frozen inceleme yapıyoruz, frozen ile de tanı konamazsa kalıcı patolojik sonuca göre gerektiğinde lateral boyun diseksiyonu yapıyoruz. Eğer preoperatif varlığı kanıtlanmış lateral lenf nodu metastazı varsa SLND'ye lateral boyun diseksiyonunu da ekliyoruz. Lateral boyun diseksiyonu kararı verdiğimizde rutin seviye 2a-3-4-5b diseksiyonu yapıyoruz ve seviye 2a'da lenf nodu varsa 2b, seviye 5b'de lenf nodu varsa 5a' yı da diseksiyona dahil ediyoruz. Bizim çalışmamızda 13 hastaya santral boyun diseksiyonuna lateral boyun

diseksiyonu da ilave edildi, ve bunlardan 5' inde santrale metastaz yapmaksızın laterale skip metastaz tesbit edildi.

Son 2 dekatda lenf nodu metastazının etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar daha iyi yorumlanmaya başlanmıştır ve bu çalışmaların eksiklikleri ortaya konmuştur. Lenf nodu metastazlarının sağkalıma etkisi araştırılırken ve lenf nodu diseksiyonu kararı verirken prognostik risk faktörlerinin de dikkate alınması gerektiği yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda lenf nodlarına yayılım paternine etki eden primer tümöre ait karakteristiklerin prediktif değerleri ile ilgili araştırmalar yaygınlaşmaya başlamış ve cerrahi tedaviye yön verebilecek ilgi çekici sonuçlara ulaşılmıştır. İleri yaş (>45 yaş), büyük tümörler(>4 cm) ve ekstratiroital yayılım olduğunda lenf nodu metastazının sağkalımı kötü yönde etkilediği ortaya konmuştur.^{128,129} Hastanın yaşının genç olması, primer tümör boyutunun papiller karsinom için >5mm, foliküler karsinom için >2 cm olması, histolojisinde papiller karsinom olması (papiller>foliküler/hurtle hücreli) ve genotipik özelliklerinden BRAF pozitifliğinin nodal metastaz için yüksek riskli olduğu gösterilmiştir.¹²⁷ Machens ve Dralle lenf nodu sayısının >20 olmasının akciğer metastazı için yüksek riskli olduğunu¹³⁰, İto ve arkadaşları >3 cm metastatik lenf nodlarının, ekstranodal yayılımın ve 5'den fazla sayıda klinik pozitif lenf nodunun prognoz açısından yüksek riskli ve hastalısız sağkalım üzerinde bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.¹³¹ Ayrıca bir çalışmada lateral boyuna metastazların santrale olan metastazlardan daha yüksek rekürrens oranlarına sahip olduğu bulunmuştur.¹³²

Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada orta ve alt polde lokalize tümörlerin, >0.5cm tümörlerin, <45 yaş ve kapsül invazyonunun santral bölgeye metastaz yapmasında yüksek riskli olduğu sonucuna varmışlardır. Yine aynı çalışmada cinsiyet ve multifokalitenin santral bölgeye metastazla korelasyon göstermediği sonucuna varmışlardır.¹³³

Hunt ve arkadaşları PTK'de intratiroital tümör lokalizasyonunun lenf nodu yayılım paternine olan etkisini araştırmış ve tiroit üst polünde yerleşen tümörlerin lateral boyuna daha çok metastaz yaptıklarını saptamıştır. Bu çalışmada Hunt preoperatif değerlendirme aşamasında USG'de üst polde

tariflenen lezyon varlığında lateral boyunun daha detaylı incelenmesi gerektiğini belirtmiştir.¹³⁴ Lee ve ark. 131 PTK'lu hastaya uyguladıkları santral ve lateral boyun diseksiyonu neticesinde 9 hastada lateral boyuna skip metastaz saptamışlardır ve bunların hepsinde primer tümör lokalizasyonunun ultrasonografik bulgulara göre tiroit üst pol yerleşimli olduklarını belirtmişlerdir.¹³⁵ İto ve ark. PTK'da üst pol lokalizasyonlu tümör hücrelerinin süperior tiroit arter boyunca lateral lenf nodlarına, orta-alt pol yerleşimlilerin ise trakeoözofageal oluğa doğru yayılmaya meyilli olduklarını belirtmişlerdir.¹³⁶ Primer tümör lokalizasyonunun lateral lenf nodu yayılım paterni ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da olmuştur.^{137,138} Zhang ve ark. primer tümör lokalizasyonu ve nodal metastaz riski arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmalarında 829 soliter tümörlü hastayı dahil etmiştir ve üst pol lokalizasyonunun santral bölge için düşük riskli, lateral bölge metastazı için ise yüksek riskli olduğu sonucuna varmışlardır.¹³⁹

Bizim serimizde papiller karsinomlu hastalarda alt pol lokalizasyonlu tümörler %58,8 oranında, orta pol lokalizasyonlu tümörler %51,4 ve üst pol lokalizasyonlu tümörler ise %9,1 oranında santral bölgeye metastaz yapmaktadır. Buna göre papiller karsinomlu hastalarda üst pol lokalizasyonlu tümörler santral bölgeye anlamlı derecede daha az metastaz yapmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 13). Santral bölgeye metastaz yapan hastalarda tümör lokalizasyonu ile grup ilişkisi incelendiğinde ise papiller karsinomlu hastalarda üst polde lokalize tümörlerin oranı %3,3 ve mikropapiller karsinomlarda %7,7 idi (Tablo 14).

Her iki grupta da primer tümörün sağ ya da sol lobda olması ile santral ya da lateral bölgeye metastaz yapması arasındaki ilişki incelendiğinde hem papiller hem mikropapiller grupta primer tümörün sağ ya da sol lobda olmasının santral metastaza etkisinin olmadığı görüldü. Sayılarının azlığı nedeniyle analiz edilemeyen istmus lokalizasyonlu 5 tümörden 4'ünün santrale metastaz yapması(%80) dikkat çekiciydi (Tablo 15).

Bizim verilerimize göre lateral bölgeye metastaz yapan hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle benzer çalışmalara göre çok iddialı sonuçlar elde

edilemese de 13 hastadan sadece 2 tanesinde üst pol lokalizasyonlu primer tümör olması ve bu 2'sinin de laterale skip metastaz yapması literatürdeki benzer çalışmaları destekliyordu.

Çalışmamızdaki üst pol lokalizasyonlu primer tümörlerin santral bölgeye %9.1 gibi çok düşük oranda metastaz yapması, santral bölge metastazlarının daha çok orta-alt pol lokalizasyonlu primer tümörlerde görülmesi, üst pol lokalizasyonlu tümörlerin farklı bir biyolojik davranış ve neticesinde farklı bir nodal metastaz paterni sergilediğini bizim sonuçlarımızda da gördük.

Bizim çalışmamızda, PTK'lerinde yaş ile santral bölgeye metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 9-10). Kadın hastalar %37,5 oranında santral bölgeye metastaz yaparken, erkek hastalar %50 oranında yapmaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 11). Papiller ve mikropapiller karsinomlu hastalar ayrı ayrı incelendiğinde ise mikropapiller karsinomlu kadınların ve papiller karsinomlu erkeklerin santral bölgeye daha fazla metastaz yaptığı görülmekteydi. ($p>0,05$) (Tablo 12). Erkeklerdeki bu yüksek santral metastaz oranlarının görülmüş olmasını kadınlarda daha çok tarama yapılmasına ve erken tanı almalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Mikropapiller karsinomun prognozu ve sağkalımının >1 cm üzerindeki papiller karsinomlu hastalardan daha iyi olduğu ve daha az bölgesel lenf nodu metastazı yaptığı bilinmektedir.⁷⁸ Papiller karsinomlu (>1 cm) hastalar bizim serimizde %46,2 oranında santral lenf nodlarına metastaz yaparken, mikropapiller karsinomlu hastalar %28,9 oranında santral lenf nodu metastazı yapmaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 16)

Bizim serimizde mikropapiller karsinomlu hastalardaki üst pol yerleşim oranının(%0,4), papiller karsinomlu hastalardaki üst pol lokalizasyon oranına(%17) göre belirgin düşük olması, lateral bölgeye neden daha az metastaz yaptığı ile ilişkili olabileceği gibi bu özelliğin direkt olarak tümör boyutu ile de ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Primer tümörün lokalizasyonunun nodal metastaz paternine etkisinin araştırıldığı, bizim çalışmamız da dahil yukarıda tartıştığımız çalışmaların çoğunda, primer tümörün lokalizasyonunun tayininde belirli bir

standardizasyonun olmaması, PTK 'lerinde boyuna yaklaşımın bölgesel farklılıklar göstermesi, bu çalışmaların güvenilirliğini azaltan temel sorunlardandır. Her ne kadar preoperatif değerlendirmede USG primer tümör karakteristiklerini belirlemede ucuz, noninvaziv, İİAB' ne eş zamanlı olarak sağlaması gibi özelliklerinden dolayı altın standart kabul edilse de yapan kişiye bağlı olarak doğruluğunun değişmesi ve santral bölgedeki lenf nodlarını belirlemede azalan spesifitesi ve sensitivitesi de göz ardı edilmemelidir.¹⁴⁰ Soliter tümörlerin lokalizasyon çalışmaları daha kolay yapılabilmekle birlikte, multifokal ya da multisentrik tümörlerin lokalizasyonuna preoperatif olarak karar vermenin zorlukları önemli bir sorun olmaktadır. Aynı zamanda preoperatif sonografik olarak lokalize edilen primer tümörlerin özellikle multinodüler olgularda histopatolojik makroskopik özellikleriyle korelasyonunun önemli olduğunu düşünmekteyiz. Biz bu sorunu tüm hastaları preoperatif değerlendirme aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla, tüm hastalara aynı ekip ve felsefeyle yapılan USG, İİAB ve histopatolojik değerlendirme yaparak kompanse ettiğimizi düşünüyoruz. Yapılan çalışmalarda eğer nodal metastaz paternini predikte edebilecek ve böylece uygulayacağımız cerrahiye yön verecek bulgular arıyorsak, lateral boyun kompartmanlarında olduğu gibi santral bölgenin de kendi içindeki kompartmanlarının(paratrakeal, pretrakeal, prelaryngeal vs) ve lateralitesinin belirtilmesinin daha spesifik sonuçlar vereceğini ve böylece daha az morbiditeye yol açacak cerrahiler planlanabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamız da dahil, lokalizasyonla ilgili çalışmalarda primer tümörün lokalizasyonun papiller karsinomun histolojik alt tipleri ile olan ilişkisi incelenmemiş olup bunun lenf nodlarına yayılım paternine etkilerinin farklı olacağını düşünmekteyiz. Yine lokalizasyonun lenf nodu metastazına etkisini araştıran bundan sonraki çalışmalarda foliküler karsinom ve kötü diferansiyasyon gösteren medüller ve anaplastik karsinomlarda da etkisinin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Sonuç olarak tiroit bezi üst polünde lokalize primer tümörlerin lenf nodlarına yayılım davranışları orta ve alt pole göre farklılık göstermektedir. Üst pol yerleşimli tümörlerin santral bölgeye metastazları düşük, lateral bölgeye metastazları ise daha yüksek riskli gibi görünmektedir. Mikropapiller karsinomlar daha az sıklıkta üst pol yerleşimi göstermektedirler. Preoperatif değerlendirmede üst pol lokalizasyonlu tümörlerin lateral boyun diseksiyonu açısından daha dikkatli değerlendirilmesi ve bu hastalarda santral boyun diseksiyonunun diğer prognostik risk faktörleri yoksa rutin yapılmayabileceğini düşünmekteyiz. Prognostik çalışmaların daha geniş hasta serileriyle, prospektif ve tümör lokalizasyonlarının daha tanımlayıcı, histolojik alt tiplerin de dikkate alınarak, spesifik ve standardize edilmiş yöntemlerle yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: PTK tüm tiroit kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. PTK' nin bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma oranı bazı serilerde %80'lere varmaktadır. Genel olarak santral bölgeye(Seviye 6) lateralden(seviye 2-3-4) daha sık metastaz yapmaktadırlar. PTK'li hastalarda nodal metastazın sağkalım ve rekürrense olan etkilerinin yanında yaş, cinsiyet, primer tümör lokalizasyonu, tümörün boyutu, histopatolojisi, ektrakapsüler yayılımı gibi birçok prognostik faktörün de nodal metastaza olan etkisi güncel çalışmaların konusu olmaya başlamıştır. Son dekatlarda primer tümör lokalizasyonunun lenf nodu metastazına olan etkisinin araştırılması, hastalığın prognozuna ve operasyonun planlanmasında cerraha katkı sağlayacak sonuçlar vermiştir. Biz bu çalışmamızda PTK'li hastalarda primer tümör lokalizasyonunun lenf nodu metastazına nasıl etki ettiğini araştırdık.

Gereç ve yöntemler: Primer olarak 97 TT+SLND, 8 TT+SLND+LBD ve 5 TT+SLND+BLBD uygulanan toplam 110 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi ve preoperatif USG ile İİAB ve postoperatif histopatoloji sonuçları karşılaştırılarak primer tümör lokalizasyonu üst, orta ve alt pol olarak tayin edildi. Ayrıca yaş, cinsiyet, taraf gibi değişkenlerin lenf nodu metastazına etkisi papiller ve mikropapiller karsinomlarda ayrı ayrı incelendi. Yaş karşılaştırmalarında parametrik test olan Bağımsız Örneklem T Testi; diğer kategorik değişkenler için ise Pearson'un ki-kare testi %95 güven düzeyi ile uygulandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 43,87 (19-85) olup, %87'si kadın (96), %13'ü erkekti (14). Santral bölgeye metastaz yapan hastaların yaş ortalaması ise 43,76 idi (papiller 44,67 mikropapiller 42,85) ($p>0,05$). Erkek hastalar (%50), kadınlardan (%37,5) daha sık santral bölgeye metastaz yapmaktaydı ($p>0,05$). Papiller karsinomlu(>1 cm) hastalar %46,2 oranında santral lenf nodlarına metastaz yaparken, mikropapiller karsinomlu hastalar %28,9 oranında santral lenf nodu metastazı yapmaktaydı($p>0,05$). Papiller

karsinomlu hastalarda üst pol lokalizasyonlu tümörler, alt ve orta polde lokalize olan tümörlere göre, santral bölgeye daha az(%9,1) metastaz yapmaktaydı ($p<0,05$). Santral bölgeye metastaz yapan 43 hastanın tümör lokalizasyonu ile grup ilişkisi incelendiğinde papiller karsinomlu hastalarda üst polde lokalize tümörlerin oranı %3,3 ve mikropapiller karsinomlarda ise %7,7 idi. Bizim verilerimizde lateral bölgeye metastaz yapan hasta sayısı yetersizdi fakat 13 hastanın sadece 2'si üst polde lokalize idi ve bu 2'sinin de laterale skip metastaz yapması literatürdeki benzer çalışmaları desteklemekteydi. Primer tümörün sağ ya da sol lobda oluşunun santral metastaza bir etkisi yoktu fakat İstmus lokalizasyonlu tümörler sadece papiller karsinomlarda vardı ve bunların %80' inde santral metastaz görülmekteydi.

Sonuç: Üst polde lokalize tümörlerin santral bölgeye metastazları düşük, lateral bölgeye metastazları ise daha yüksek riskli görünmektedir. Preoperatif değerlendirmede üst pol lokalizasyonlu tümörlerin lateral boyun diseksiyonu açısından daha dikkatli değerlendirilmesi ve bu hastalarda santral boyun diseksiyonunun diğer prognostik risk faktörleri yoksa rutin yapılmayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Papiller tiroit kanseri, lenf nodu metastazı, tümör lokalizasyonu*

7. ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid carcinoma(PTC) accounts for approximately 85% of all thyroid malignancies. Regional lymph node metastase rates of PTC raise up to 80% in some studies. The metastases to the central neck lymph nodes (level 6) are more common than the lateral compartment (level 2-3-4) of the neck, generally. Although the nodal metastases predict the survival and recurrence in PTC, age, sex and also tumor characteristics such as primary tumor location, size, histopathology and extracapsular spread have been the goal of current studies if they predict the lymph node metastase patterns. In last decads, the interesting results of studies searching the prediction of tumor location for the lymph node metastase yielded the surgeons for decision making about operation and patient prognosis.

Objective: Our aim was to investigate the effect of primary tumor location to the lymph node metastase pattern in PTC.

Materials and methods: Medical records of the total number of 110 patients, 97 of those who had total thyroidectomy and central lymph node dissection(TT+CLND) only, 8 had TT+CLND and lateral lymph node dissection(LLND) and 5 had TT+CLND and bilateral LND were investigated retrospectively. According to the comparement of preoperative USG, FNAB and histopathologic reports in each patient's medical record, the primary tumor location was determined as upper, middle and lower pole. The affects of the variables such as age, sex and side of the tumor on lymph node metastase were also analized for both papillary and micropapillary carcinoma group. Independent-Sample t-test for age and pearson's chi square test were performed for the other variables with a confidence level of 95%.

Results: Of the enrolled patients 87% were women(96), and 13% men (14) Mean patient age was 43,8 (range 19-85) years. Mean age of the patients who had central lymph node metastasis was 43,7(44,6 for papillary, 42,8 for micropapillary) ($p>0,05$). Central lymph node metastase was found more

frequently at men population(50%) than women(37,5%) ($p>0,05$). While the patients with papillary carcinoma(>1 cm) had central neck metastase at a rate of 46,2 %, of the micropapillary had 28,9 % ($p>0,05$). Primary tumors located in the upper pole metastasizes to the central lymph nodes at a significant lower rate(9,1%) than those located in the middle or lower poles in PTC($p<0,05$). When we just focused on the patients who metastasized to the central compartment(43 patients), the rate of the upper pole located tumors was 3,3% in papillary carcinomas and 7,7% in micropapillary carcinomas. The number of the tumors metastasized to the lateral compartment was inadequate in our results(13 patients), and only 2 of 13 tumors were located in the upper pole and both skip metastasized to the lateral neck. This result was correlated with the other related researches in literature, interestingly. The side of the tumor had no affect on central neck metastase but tumors located in isthmus were metastasized to the central kompartment at a rate of 80%(5 patients).

Conclusion: Metastases to the central compartment of the primary tumor located in the upper pole of the thyroid seems to be lower risk, but higher risk for lateral neck compartment. We consider the primary tumors located in the upper pole of the thyroid gland needs to be evaluated more carefully in terms of lateral neck dissection, and surgeons do not have to perform central neck dissection routinely for this patients if the other prognostic risk factors are absent.

Key Words: *Papillary thyroid cancer, lymph node metastase, tumor location*

8.REFERANSLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güven Kitabevi;2001.p.349-351
2. Wennerberg J,Gertzen H.Surgery of the thyroid gland. In: Arnold W,Anniko M,Anniko M et al. ,editors. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. New York: Springer-Verlag;2010.Chapter 8.8, p.601-9.
3. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger;1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
4. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. E-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology.2010.
5. Collins P. Embryology and Development. In:Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. ,editors. Gray' s Anatomy. 38 th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1999.p.176
6. Larsen ID, Dvies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. :Henry M. Kronenberg HM, Melmed S,Polonsky KS,Larsen PR,editors. Williams Textbook of Endocrinology.11 th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10,p.299-301.
7. Dorion D,Lemaire D.Thyroid anotomy. e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anotomy.2008.
8. Guyton AC: Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Arthur C (ed).Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. Nobel/W.B.Saunders. İstanbul. 2001; 2: 1293–1309.
9. Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. In: Sayek İ.(ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523–1524.
10. Rohen JW, Yokochi C,Lütjen –Drecoll E.İnsan Anatomisi Fotoğraflı Diseksiyon Atlası(Çev. Akkın SM).İstanbul: Deomed;2009.p.175.
11. Cochard L.Head and Neck, In: Netter's Atlas of Human Embryology. Philadelphia: Saunders;2002. Chapter 9,p.215-218

12. Schumacher GH, Aumüller G. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. (7. baskıdan Türkçe çeviri, Çev. Ed Akkın SM, Marur T). İstanbul: Deomed; 2010. p. 159-160.
13. Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ, Becker PJ, van Schoor AN. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. *Clin Anat* 2007;20: :516-20.
14. Skandalakis JE, Droluias C, Harlaftis N, et al. The recurrent laryngeal nerve. *Am nSurg* 1976;42: 629-34.
15. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43: 221-7.
16. Reed AF. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. *Anat Rec* 1943;85: 17.
17. Gravante G, Delogu D, Rizello A, Filingeri V. The Zuckerkandl tubercle. *Am J Surg* 2007;193:484-5.
18. Randolph GW. Follicular Carcinoma of the Thyroid. Philadelphia: Saunders; 2005
19. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A national cancer database report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S 1985-1995. *Cancer* 1998; 82: 2638-48.
20. Levy F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1990-1994 and an overview of trends from 1955-1994. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1477-1516.
21. Tai P, Mould RF, Pryszyzhnyuk AY, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology* 2003;10;54-65.
22. Negri E, Dal Maso L, Ron E et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999;10:143-55

23. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
24. Williams D. Cancer after nuclear fallout. lessons from Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002;2:543-9.
25. Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4162-6.
26. Ruben Harach H. Familial nonmedullary thyroid neoplasia. *Endocr Pathol* 2001;12:97-112.
27. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol* 2002;13:175-81.
28. Takahashi MH, Thomas GA, Williams ED. Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas. *Br J Cancer* 1995;72:813-7.
29. Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer* 2003;103:105-9.
30. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancers: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7.
31. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
32. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. Ras point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318-26.

33. Mete D, Tiroit Kanseri. İn: Diferansiye tiroit kanserlerinde preoperatif tanı yöntemleri, Nobel Tıp.2005; 9-14.
34. Mazzaferi EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
35. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalance and distrubution of carcinoma in patients with solitary and multipl thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
36. Rago T, Vitti P, Vhiovato L, et al. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2002;138:41-6
37. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, et al. Ultrasonic evaluation of benign and malignat nodules in echographically multinodular thyroids. *J Clin Ultrasound* 1994;22:71-6.
38. Wang Y, Dan HJ, Dan HY, et al. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 2010;38:466-72
38. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-94
39. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg* 2008;32:774-81
40. Thyroid Nodule Task Force. AACE clinical practice guidelines for the diagnostic and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1996;2:78-84.
41. Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodüle: results of North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2493-8.

42. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endoc Med* 2001;86:4:1447-1463.
43. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid. A 12 year experience with 11000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993;13:699-709
44. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2009.
45. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2004 Mar;14(3): 207-15
46. Nikiforov YE, Steward DL et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2092-8.
47. Sebastianes FM, Cerci JJ et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4485-8.
48. Alexander EK, Hurwitz S et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 18;138(4):315-8.
49. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid*. 2005 Mar;15(3):274-8
50. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-94
51. Cady B. Surgery of thyroid cancer. *World J Surg* 1982;5:3-14.

52. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53
53. Goldman ND, Coniglio JU, Falk SA. Thyroid cancers. I. Papillary, follicular, and Hurtle cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:593-609.
54. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585.
55. Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986;119 (Suppl):1-15.
56. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-1040; discussion 1040-1041.
57. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972;124:468-472.
58. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976 184:541-53.
59. Paterson IC, Greenlee R, Adams JD. Thyroid cancers in Wales 1985-1996: a cancer registry based study. *Clin Oncol* 1999;11:245-51.
60. Cusick EL, Machintosh CA, Krukowski ZH, et al. Comparison of flow cytometry with static densitometry in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:913-6.
61. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. *Schwartz's Principles of surgery*, 7th ed. McGraw-Hill. New York. 1999;36:1661-1687.
62. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp HR. Tiroit ve paratiroid cerrahisi atlası. Ekspres Basımevi, İstanbul: 2010;101-116.

63. Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP, Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytol* 1983;27:337-40.
64. Wartofsky L: Papillary carcinoma: clinical aspects In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Totowa New Jersey: Humana Press,2000:16;185-192.
65. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control*. 2000;7(3):276-287.
66. Mazzaferri E.L: Radioiodine and other treatment and outcomes: 'Werner and Ingbar's the Thyroid, Ed.: LE Braverman, RD Utiger, 8. baskı 2000;904-929.
67. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest*. 1993;91(1):179-184.
68. Sata MA, Nanni S, Della Casa S, Pontecorvi A. Molecular biology of thyroid neoplasms. *Rays*. 2000;25(2):151-161.
69. Jameson J.L, Weetman A.P: Thyroid Cancer . 'Harrison's Principles of internal Medicine, Ed.: E Braunwald, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, DL Longo, JL Jameson. 15.baskı 2001;2079-2083.
70. Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H, Miyazaki I: Regional Lymph node metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg* 1987;72:100-103.
71. Becker KL, ed. *Thyroid Cancer: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd Edit. Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferri EL pp: 382-402.
72. Clark OH, Lal G. Thyroid, parathyroid and adrenal. Brunicaardi FC, et al, ed. *Principles of Surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005;1445-1525.

73. Mackenzie E.J, Mortimer R.H: Thyroid nodules and thyroid cancer. *MJA* 2004;180:242-247.
74. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338; 297-306.
75. Ozaki O,Ito K, Sugino K, et al.Sold cell nests of the thyroid gland: precursor of mucoepidermoid carcinoma. *World J Surg* 1992;16:685-8
76. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma Outcomes and Implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3710-3712.
77. Erol V, Makay Ö, Ertan Y, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M, Yetkin E. Tiroit papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2010;26(4):199-202.
78. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999;46:209-216.
79. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol.* 1977;1(2):123-130.
80. McDougall IR. Thyroid Nodules, in Thyroid Disease In Clinical Practice. Oxford Press; 1992.
81. Nardone HC, et al. c-Met expression in tall cell variant papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 2003;98(7):1386-1393.
82. Mazzaferri EL: Thyroid cancer. In: Becker KL eds.: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;40:382-396.
83. Biersack HJ, Grünwald F(ed). Thyroid Cancer. Second edition, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2005:1-21.

84. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):331-348.
85. Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid. A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(1):77-80.
86. Dizdaroglu F. WHO 2004 Tiroit Tümörleri Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide diyalog.* 2004;1:170-173.
87. LiVolsi Va. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426-34.
88. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-1214
89. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. (2007) Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246: 375-381
90. Suliburk J, et al. Surgical Management of Well-differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. *Surg Clin North Am,* 2009 Oct,89(5):1171-91
91. Reiners C, et al. Radio-iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Procedures. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2008 Dec,22(6):989-1007.
92. Dralle H, et al. Surgical Approaches in Thyroid Cancer and Lymph-node Metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,* 2008 Dec;22(6):971-87.
93. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245:604–610.

94. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:654–658.
95. Lee YS, Kim SW, Kim SW, et al. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:1954–1959
96. Sipos JA, Mazzaferri EL (2010) Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables *Clin Oncol* 22:395 – 404
97. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 414 – 424
98. Sciuto R, Romano L, Rea S, et al. (2009) Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution *Ann Oncol* 20; 1728 – 1735
99. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. (2006) Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 16: 1229 – 1242
100. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med.* 1996 Nov 11;156(20):2317-20.
101. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM .Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Mar;24(1):41-71.
102. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Mar;40(1):81-9.
103. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5047-57.

104. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rh-TSH-aided 131I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:659–63.
105. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. (2008) Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4683 – 4689
106. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2): 215-21.
107. Türk endokrin metabolizma derneği 2012 Tiroit kılavuzu sf:72
108. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
109. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006;141(5):489-496.
110. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996 Jan;5(1):43-63.
111. Dzodic R, Markovic I, Inic M et al. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2006 May;30(5):841-6
112. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev*. 2005 Oct;31(6):423-38.
113. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases

- observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992 Dec;112(6):1139-46; discussion 1146-7
114. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28
115. Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M, Kawamoto H. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. *Arch Surg*. 1998 Mar;133(3):276-80.
116. Tisell LE, Nilsson B, Mölne J et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg*. 1996 Sep;20(7):854-9.
117. Harwood J, Clark OH, Dunphy JE. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1978;136(1):107-112.
118. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*. 2003;237(3):399-407.
119. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck*. 1998;20(1):26-30.
120. Bardet S, Malville E, Rame JP et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008 Apr;158(4):551-60. doi: 10.1530/EJE-07-0603.
121. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):753-78,

122. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol.* 2010 Jun;19(2):e57-70.
123. Ohshima A, Yamashita H, Noguchi S. Indications for bilateral modified radical neck dissection in patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Surg.* 2000 Oct;135(10):1194-8; discussion 1199
124. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(4):598-605.
125. Simon D, Goretzki PE, Witte J, Röher HD. Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996 Sep;20(7):860-6; discussion 866.
126. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug;18(4):559-67; discussion 567-8
127. Nixon IJ, Shaha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer. *Oral Oncol.* 2013 Jul; 49(7): 671-5.
128. 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(3):524-531.
129. SimonD,GoretzkiPE,WitteJ,Ro"herHD.Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996;20(7): 860-866.
130. Machens A, Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012.

131. Ito Y et al. Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment. *Endocr J* 2009;56(6):759–66.
132. de Meer SG et al. Not the number but the location of lymph nodes matters for recurrence rate and disease-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2012.
133. Wang W, Gu J, Shang J, Wang K. Correlation analysis on central lymph node metastasis in 276 patients with cN0 papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(3):510-5.
134. Hunt JP, Buchmann LO, Wang L, et al. An analysis of factors predicting lateral cervical nodal metastases in papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Nov;137(11):1141-5.
135. Lee YS, Shin SC, Lim YS, et al. Tumor location dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2013 Jun 4. doi: 10.1002/hed.23391.
136. Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004;28:1115-1121.
137. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970;26:1053-1060.
138. Wada N, Duh QY, Sugino K, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399-407.
139. Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1250-7.
140. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):487-91. doi: 10.1002/lary.21227. Epub 2010 Dec 1.

ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: Mehmet Eser SANCAKTAR

Doğum tarihi ve yeri: 17.11.1978/ Kırıkhan-HATAY

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Medeni hali: Evli

Görev yerleri: Çamlıçatak Merkez Sağlık Ocağı, Ardahan

112 Acil İstasyonu, Ardahan Devlet Hastanesi

Bölge Jandarma Komutanlığı, Diyarbakır

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi,Ortopedi ve Travmatoloji ABD

Özel Şifa Hatsanesi, Isparta

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, KBB Kliniği

Adres: Basınevleri mah. Selçuklu cad. No: 24 Selçuklu Sitesi A Blok Kat 13

No: 54 Keçiören/ Ankara

Telefon: 0535 609 1178

Yabancı Diller: İngilizce