



**T.C.**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI**

**TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM**

**TANISI ALAN HASTALARDA BOYUN**

**METASTAZLARININ RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Barış TIRMAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. MAHMUT BAŞOĞLU**

**Samsun, 2016**



**T.C.**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI**

**TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM**

**TANISI ALAN HASTALARDA BOYUN**

**METASTAZLARININ RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Barış TIRMAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. MAHMUT BAŞOĞLU**

**Samsun, 2016**

## TEŞEKKÜR

Cerrahi sanatını ve disiplinini öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerini bana aktararak benim eğitimimde büyük emeği olan saygıdeğer hocam anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Kenan Erzurumlu'ya,

Cerrahi sanatının yanında pek çok konuda bilgisini ve tecrübesini severek bana aktaran, her konuyu danışabildiğim saygıdeğer tez hocam Sn. Prof. Dr. Mahmut Başoğlu'na, ve çok değerli hocam, Ağabeyim Yrd.Doç.Dr.Kaan Karabulut'a, verdiği tüm yardım ve desteklerinden dolayı, Endokrinoloji Yan.Dal.Uzm. Dr. F. Gökosmanoğlu'na, yardımlarından dolayı,

Bilgi birikimine hayranlık duyduğum, titiz disiplinli ve azimli çalışma konusunda kendisinden çok şey öğrendiğim ve daima örnek alacağım, neşesi ve azmiyle birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarıma,

Saygı ve sevgi dolu çalışma ortamı yaratmış, desteklerini benden hiç esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim aileme,

Asistanlık hayatımın ve tez çalışmalarımın zorlu günlerinde hep yanımda olan eşim, Uzm. Dr. Esra Tırman' a,

Ve hayatımdaki en güzel varlık, sevgili oğlum Doruk'a

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Barış Tırman

## ÖZET

**TIRMAN B. Tiroidpapiller mikrokarsinom tanısı alan hastalarda boyun metastazların risk faktörlerinin analizi. Uzmanlık Tezi. Samsun, 2016.**

Bölümümüzde yaptığımız bu çalışmada Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilimdalı'nda Tiroid papiller mikrokarsinom tanısı almış hastalardaki boyun metastazlarının analizi yapılmıştır. Toplam 558 hasta dosyası incelenmiştir. Kliniğimize başvuran tiroid papiller mikrokarsinom tanısı almış 123 hastanın laboratuvar ve cerrahi verileri toplanmıştır. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikor, Tiroid stimulan hormon (TSH), Tiroid stimulan hormon supresyonda iken tiroglobulin (TSH supresyonda iken Tg) değerleri, tümör boyutu, ekstratiroidal tutulumun varlığı, kapsüler invazyon olup olmadığı, santral lenf nodu metastazı varlığı, vasküler invazyon olup olmadığı, multifokalite, bilateral tutulumu, preop nodülün büyüklüğü, hastalık süresi, radyoaktif iyot alanlar, lateral boyun metastazı, tüm boyun metastazları, uzak metastaz ve histopatolojik tipi araştırılmıştır.

Vakaların, 19'u erkek, 104'ü kadındır. K/E oranı 5,49'dur. Ortalama yaşı 48,60 dır (range, 17-76; SD, 12,05). Tüm boyun metastazı hastaların %11,4'de olup, %88,6 sında tespit edilmemiştir. Anti-TPO antikor ortalama değeri 21,26 IU/mL dir (range, 5-371,50; SD, 40,53). Hastaların Anti-Tg ortalama değeri 30,13 IU/mL dir (range, 9,73-49,76; SD, 49,76). TSH degerinin ortalaması 11,00 mIU/mL dir (range, 0,01-100; SD, 27,21). TSH supresyonda iken Tg değerinin ortalaması 8,56 ng/mL dir (range, 0,04-265,70; SD, 40,52). Preop nodülün büyüklüğü ortalama olarak 12,74 mm olarak bulunmuştur (range, 1-90; SD, 14,87). Hastaların hastalık süresi değerlendirildiğinde, ortalama değer 35,16 ay dir (range, 9-264; SD, 30,36). Tüm boyun metastazı olanların ortalama yaş degeri 50,21 yaş (range, 35-72; SD, 11,90). Olmayanların ortalama yaş degeri 48,40 yaş dir (range, 17-76;SD, 12,11). Cinsiyet ve tüm boyun metastazı karşılaştırılması sonucu arada anlamlı fark saptanmamıştır (**p=0,69**). Tüm boyun metastazı ve tümör boyutu karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır (**z=-0,665, p=0,619**). Anti-TPO değeri tüm boyun metastazı ile karşılaştırıldığında tüm boyun

metastazı olmayanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi ( $z=-2,53$ ,  $p=0,011$ ). Anti-Tg değeri tüm boyun metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-0,008$ ,  $p=0,993$ ). TSH değeri tüm boyun metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,001$ ,  $p=0,317$ ). TSH supresyonda iken Tg değeri tüm boyun metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,392$ ,  $p=0,164$ ).

Kapsüler invazyon varlığı hasta yaşından bağımsızdır ( $z=-0,804$ ,  $p=0,421$ ). Cinsiyet, kapsüler invazyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,462$ ). Kapsüler invazyon varlığının tümör boyutunu etkilemediği görülmüştür ( $z=-1,880$ ,  $p=0,060$ ). Kapsüler invazyon varlığı ile lateral boyun metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,637$ ). Kapsüler invazyon varlığı ile tüm boyun metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Kapsüler invazyon varlığı ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,128$ ). Kapsüler invazyon olan hastalardaki santral lenf nodu metastazı oranının farklı olmadığı saptanmıştır ( $p=1$ ). Santral lenf nodu metastazı varlığının tümör boyutunu etkilemediği bulunmuştur ( $z=-0,782$ ,  $p=0,434$ ). Santral lenf nodu metastazı varlığının yaş ile ilişkisi olmadığı görülmüştür ( $z=-0,705$ ,  $p=0,481$ ). Hastaların cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, her iki grupta kadın sayısı fazla bulunmuştur. Fark saptanmamıştır ( $p=0,299$ ). Kapsüler invazyon varlığı ile anti- TPO arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,896$ ). Aynı şekilde kapsüler invazyon ve Anti- Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,356$ ). TSH değeri ve kapsüler invazyon varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-0,776$ ,  $p=0,438$ ). TSH supresyonda iken Tg ve kapsüler invazyon arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $z=-2,379$ ,  $p=0,017$ ). Hasta yaşı ve lateral boyun metastazı karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,053$ ,  $p=0,292$ ). Cinsiyet ile lateral boyun metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1$ ). Tümör boyutu ve lateral boyun metastazı karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-0,455$ ,  $p=0,649$ ). Lateral boyun metastazı varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,012$ ). Lateral boyun metastazı ve anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,745$ ). TSH değeri ve lateral boyun metastazı varlığı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,808$ ,  $p=0,071$ ). TSH supresyonda iken Tg değeri ve lateral boyun metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-3,022$ ,  $p=0,003$ ). Yapılan

lojistik regresyon analizinde cinsiyet, yaş, anti-TPO, TSH, TSH supresyonda iken Tg ve bunlara ek olarak RAI değişkenlerinin tüm boyun metastazı için bir risk teşkil etmediği tespit edildi.

Sonuç olarak Anti-TPO değeri tüm boyun metastazı ile karşılaştırıldığında tüm boyun metastazı olmayanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Kapsüler invazyon varlığı ile tüm boyun metastazı arasında anlamlı bir fark bulundu. TSH supresyonda iken Tg ve kapsüler invazyon arasında anlamlı bir fark bulundu, Lateral boyun metastazı varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptandı. Tiroid Papiller Mikrokarsinomlarda metastazların az sayıda görülmesi nedeniyle daha geniş vaka serilerinde çalışmaların yapılmasının daha uygun sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelime:** Tiroid Papiller Mikrokarsinom, TSH, Kapsüler invazyon, Lateral Boyun Lenf nodu metastazı, Tiroglobulin.

## SUMMARY

**TIRMAN B. Analysis of risk factors of neck nodal metastases on Papillary thyroid microcarcinom patients. Thesis of General Surgery. Samsun, 2016.**

In our study, on January 2012 and December 2014, at Department of General Surgery Ondokuz Mayıs University, we aimed to investigate the analysis of risk factors of neck nodal metastases thyroid papillary microcarcinom patients. Totaly, 558 patient files examined. In our hospital 123 patient diagnosed with thyroid papillary microcarcinoma. The patient's laboratory and surgical data have been collected. Patients gender, age, anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) and anti-thyroglobulin (Anti-Tg) antibody, Thyroid stimulating hormone (TSH), TSH suppressed Thyroglobuline values, the size of the tumor, the presence of capsular invasion, extrathyroidal extension, Central lymph node metastasis, vascular invasion, multifocality, bilaterality involvement, preop node size, disease duration, radioactive iodine therapy, lateral neck nodal metastasis and histopathological type is investigated.

In the majority of cases, 19 male, 104 women. F/M ratio 5.49. The average age is 48.6098 years (range, 17-76; SD, 12,05). 11.4% of it was total neck lymph node metastasis, %88,6 of the patients do not have total neck nodal metastasis. Anti -TPO antibodies mean value 21.26 IU/mL (range, 5-371,50; SD, 40,53). The patients average value is 30.13 IU/mL of anti tiroglobulin (range, 9,73-49,76; SD, 49,76). TSH, the mean value is 11.00 mIU/mL (range, 0,01-100; SD, 27,21). In supressed TSH, Thyroglobulin value is the average of the 8.56 ng/mL (range, 0,04-265,70; SD, 40,52). The average size of thyroid nodule is found as 12.74 mm as preop (range, 1-90; SD, 14,87). Disease duration of patients was evaluated, the average value is 35.16 month (range, 9-264; SD, 30,36). The average age of total neck node metatstasis value 50.21 year (range, 35-72; SD, 11,90), the average age of patients that don't have total neck nodal metastasis value is 48.40 years (range, 17-76;SD, 12,11). In the meantime, there is no significant difference between gender and total neck lymph node metastasis (**p=0,69**). There is no significant difference between total neck lymph node metastasis and size of the tumor (**z=-0,665, p=0,619**). Anti-TPO value with total lymph node metastasis were found to be higher in the group of patients that dont have total neck lymph node metastasis (**z=-2,53, p=0,011**). In the meantime compared Anti-Tg value with total lymph node

metastasis, there was no significant difference ( $z=-0,008$ ,  $p=0,993$ ). TSH value with total lymph node metastasis was no significant difference in comparison ( $z=-1,001$ ,  $p=0,317$ ). TSH suppressed thyroglobulin with total lymph node metastasis was no significant difference ( $z=-1,392$ ,  $p=0,164$ ). Capsular invasion was independent of the age of patient's ( $z=-0,804$ ,  $p=0,421$ ). No significant difference was found between gender and capsular invasion ( $p=0,462$ ). Does not affect the size of the tumor, the presence of capsular invasion. Capsular invasion with the presence of lateral neck metastases, there is no significant differences between those ( $p=0,637$ ). The presence of significant differences have been found between capsular invasion with total neck lymph node metastasis ( $p=0,002$ ). There was no presence of significant differences between capsular invasion with extrathyroidal extension ( $p=0,128$ ). The presence of central lymph node metastasis was not affect the size of the tumor ( $z=-0,782$ ,  $p=0,434$ ). The presence of central lymph node metastasis was not relation age ( $z=-0,705$ ,  $p=0,481$ ). The presence of lateral lymph node metastasis of patients with gender, more than the number of women in both groups were found ( $p=0,299$ ). Capsular invasion with Anti-TPO, there was no significant difference ( $p=0,896$ ). In the same way as capsular invasion and Anti-Tg was found a meaningful comparison between values ( $p=0,356$ ). There was no difference, TSH value with presence of capsular invasion ( $z=-0,776$ ,  $p=0,438$ ). TSH suppressed thyroglobulin with capsular invasion, no significant differences were found ( $z=-2,379$ ,  $p=0,017$ ). We compared patient age and lateral neck lymph node metastasis there was no significant difference ( $z=-1,053$ ,  $p=0,292$ ). There was no significant difference between sex with lateral neck lymph node metastasis ( $p=1$ ). The size of the tumor with lateral neck lymph node metastasis was no significant difference in comparison ( $z=-0,455$ ,  $p=0,649$ ). The presence of lateral neck metastasis with Anti-TPO identified significant differences between ( $p=0,012$ ). Lateral neck lymph node metastasis and anti-Tg is not detected significant differences between values ( $p=0,745$ ). There was no significant difference between TSH value with presence of metastasis to the lateral neck lymph node ( $z=-1,808$ ,  $p=0,071$ ). There was significant difference between TSH suppressed Tg value with lateral neck lymph node metastasis ( $z=-3,022$ ,  $p=0,003$ ). Logistic regression analysis of gender, age, made Anti-TPO, TSH, TSH suppressed Tg and in addition RAI therapy are not risk factors for the total neck lymph node metastasis.



In conclusion There is significant difference between The presence of lateral neck metastasis with Anti-TPO values. The Anti-TPO values is higher in noninvasive thyroid papillary microcarcinom patients. The presence of significant differences have been found between capsular invasion and total lymph node metastasis. There is significant difference between capsular invasion and TSH suppressed Tg values. Between Anti-TPO and lateral neck lymph nodal metastasis, significant difference has been identified. Because of the small number of cases about Thyroid papillary microcarcinom patients, it is thought that working in a wider series of cases will give more appropriate results.

**Key Word:** Thyroid papillary microcarcinom, TSH, Capsulate Invasion, Lateral neck lymph Noel Metastasis,

## KISALTMALAR

<b>AACE</b>	The American Association of Clinical Endocrinologists
<b>Anti TG ab</b>	Anti-Tiroglobulin Antikoru
<b>Anti TPO ab</b>	Anti-Tiroidperoksidaz Antikoru
<b>ATA</b>	The American Thyroid Association
<b>AUS/FLUS:</b>	Önemi Belirlenemeyen Sitolojik Atipi/Foliküler Lezyon
<b>BTA</b>	The British Thyroid Association
<b>ETA</b>	The European Thyroid Association
<b>FN:</b>	Foliküler Neoplazi ya da Foliküler Neoplazi Şüphesi
<b>İ.İ.A.B:</b>	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>L-T4:</b>	Levotiroksin
<b>MAP kinaz yolağı</b>	Mitogen Activated Protein Kinase Yolağı
<b>MEN:</b>	Multipl Endokrin Neoplazi
<b>MNG:</b>	Multi Nodüler Guatr
<b>NCI:</b>	National Cancer Institute (A.B.D. Ulusal Kanser Enstitüsü)
<b>ND:</b>	Nondiagnostik
<b>Tg:</b>	Tiroglobulin
<b>TRH:</b>	Thyrotropin-Releasing Hormon
<b>TSH:</b>	Thyroid Stimulating Hormone

**T4:** Tiroksin  
**T3:** Triiyodotironin  
**WHO** Dünya Sağlık Örgütü



# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>4</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>7</b>
<b>ŞEKİLLER.....</b>	<b>10</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>11</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>12</b>
2. 1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	12
2. 2. Embriyoloji ve Histolojisi.....	12
2. 3. Anatomisi.....	13
2. 4. Fizyolojisi.....	15
2. 5. Tiroidin neoplastik lezyonları.....	17
2. 6. Tanı.....	31
2.6.1. Anamnez ve fizik muayene.....	31
2.6.2. Laboratuvar tanı.....	31
2.6.3. Görüntüleme yöntemleri.....	33
2.6.4. İnce iğne aspirasyon biyopsisi.....	34
2. 7. Prognostik faktörler.....	37
2. 8. Tedavi.....	38
2. 8. 1. Cerrahi.....	38
2. 8. 2. İyot 131 tedavisi.....	38
2. 8. 3. Levotiroksin tedavisi.....	38
<b>3.MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>40</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>68</b>

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Tiroid bezi anatomisi

**Şekil 2.** Tiroid folikül hücresinde tiroid hormon sentezinin şematik görünümü

**Şekil 3.** Tiroid kanseri gelişiminde etkilenen MAP kinaz (Mitogen activated protein kinase) yolağı

**Şekil 4.** Hastalardaki Total boyun lenf nodu metastatazı dağılımı

**Şekil 5.** Hastaların Total boyun lenf nodu metastazı ve yaş dağılımı

**Şekil 6.** Total Lateral boyun lenf nodu metastazı ve cinsiyet

**Şekil 7.** Total boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu karşılaştırılması

**Şekil 8.** Total boyun lenf nodu metastazı ve Anti-TPO degeri karşılaştırılması

**Şekil 9.** Total boyun lenf nodu metastazı ve Anti-Tg değerinin karşılaştırılması

**Şekil 10.** Total boyun lenf nodu metastazı ve TSH değerlerinin karşılaştırılması

**Şekil 11.** TSH supresyonda iken Tg ve Total boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması

**Şekil 12.** Kapsüler invazyon ve santral lenf nodu metastazı karşılaştırılması

**Şekil 13.** Cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılması

**Şekil 14.** Kapsüler invazyon ve Lateral boyun metastazı karşılaştırılması

**Şekil 15.** Kapsüler invazyon ve Anti-TPO degeri karşılaştırılması

**Şekil 16.** Kapsüler invazyon ve Anti-Tg degeri karşılaştırılması

**Şekil 17.** TSH ve kapsüler invazyon karşılaştırılması

**Şekil 18.** TSH supresyonda tiroglobulin ve kapsüler invazyon karşılaştırılması

**Şekil 19.** Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ve Anti-TPO degeri karşılaştırılması

**Şekil 20.** Lateral boyun metastazı varlığı ve Anti-Tg degeri karşılaştırılması

**Şekil 21.** TSH degeri ile Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılması

**Şekil 22.** TSH supresyonda Tg ve Lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması

# 1. GİRİŞ

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Endokrin organlardan kaynaklanan tümörlerin en sık olanıdır. Genellikle genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Yaklaşık olarak dünyada her yıl 122.000 yeni vaka tanı almaktadır (1).

Papiller karsinom tiroid karsinomlarının en yaygın tipidir (2). Papiller karsinom prevalansı bölgesel farklılık, çevresel ve genetik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir.

Tiroid mikropapiller karsinom, papiller kanserlerin bir alt grubu olarak sınıflandırılan ve en büyük boyutu 1 cm ya da daha küçük olan kanserlerdir. Bazı araştırmacılar bu büyüklüğün 1.5 cm'e kadar olduğunu kabul etmişlerdir (3). 2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması bu tanımlamayı daraltarak rastlantısal olarak bulunan 1 cm den küçük tümörleri bu sınıflamaya almış, klinik bulgu veren küçük boyutlu Tiroid Papiller Karsinom'ları tanımlamadan çıkartmıştır (1,4).Tiroid Papiller Mikrokarsinom, Tiroid Papiller Karsinomun en yaygın formudur. Klinik olarak sıklıkla sessiz olmasına rağmen, hastalar nadiren lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile gelirler (1, 4-6).

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda tiroid mikropapiller karsinomu tanısı almış 123 hastanın boyun ve uzak metastazlarının risk faktörlerinin analizi, geriye dönük olarak incelenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri insanlarda görülen kanserlerin %2'sinden azını oluştursa da en çok ölüme neden olan endokrin malignitesidir. Ortalama tanı yaşı 45'tir. Yaklaşık olarak dünyada yıllık 200.000 kişiye yeni tanı konulup bunların 35.000'inin bu hastalıktan öleceği tahmin edilmektedir. Kadınlarda 2008'de tanı konulan ilk 7 kanserden birisidir ve kadınlarda tüm kanserlerin %3'ünü, erkeklerde %1'ini oluşturur. Çocukluk çağı kanserlerinin ise %1.4'ünden sorumludur. Kadın/Erkek oranı bazı ülkelerden Japonya gibi 5/1 olarak yüksek bildirilse de, 2/1 olarak A.B.D. gibi ülkelerde düşük düzeylerde bildirilmiştir; ancak genel ortalama 3-4/1'dir. 15 yaşından küçük çocuklardada çok nadir olmakla beraber beş yaş gibi küçük çocuklarda görülebilir. Geçtiğimiz yüzyılda dünya çapında 2-3/100.000 olarak bildirilen tiroid kanseri insidansı son 20 yılda 2-5 kat artmıştır (7).

Tiroid kanserinin son yıllardaki artışı yalnızca Türkiye'de değil, iyi kanser kayıdı yapan pek çok ülkede de bildirilmektedir. İnsidanslar arasında ciddi farklılıklar olmasına rağmen mortalite oranlarında anlamlı farklılık olmaması da asemptomatik olabilen tiroid kanserinin epidemiyolojisi hakkında fikir vericidir. Yani son yıllarda artan tiroid kanserinin gerçek bir artışı değil de tanı ve kayıt başarısını yansıttığı düşünülebilir (7).

### 2.2. Embriyoloji ve Histolojisi

Tiroid glandı, 1. ve 2. faringeal ceplerin arasında, farinks ön yüzünde, orta hatta endodermden kaynaklanan median bir divertikül şeklinde ortaya çıkar. Median tiroid divertikülü zamanla büyür ve tiroglossal duktus olarak isimlendirilen ve aşağı doğru uzanan içi boş bir tüp teşkil eder. Bu duktus dil kökündeki foramen çekumdan doğar, aşağıda hiyoid kemik tarafından sarılır ve daha sonra öne doğru yer değiştirir. Orta

hatta aşağı doğru inen median tiroid divertikülü, embriyonun yedinci haftasında, tiroid kartilajı hizasına gelince her iki yana doğru gelişmeye başlar ve bu gelişme sonucu tiroid glandının lopları oluşur. Normal olarak tiroglossal duktusun epiteli dejenere olarak atrofiye uğrar ve kaybolur. Tiroid folikülleri embriyolojik üçüncü ayda kolloid içerirler, dördüncü ayın sonunda ise bölünme ve dallanma ile yeni foliküller oluşur. Primordial tiroidi çevreleyen mezenkim diferansiye olarak glandın stromasını ve onun ince fibroelastik kapsülünü oluşturur. Nöral krest kalsitonin salgılayan parafoliküler hücrelerin veya C hücrelerin kaynağıdır. Olguların bir kısmında tiroglossal duktusun distal ucu piramidal lob şekline dönüşebilir. Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibroz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek glandda lobülasyonlara neden olur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Her bir folikül içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epitel çevreleyen bazal membrandan oluşur (8).

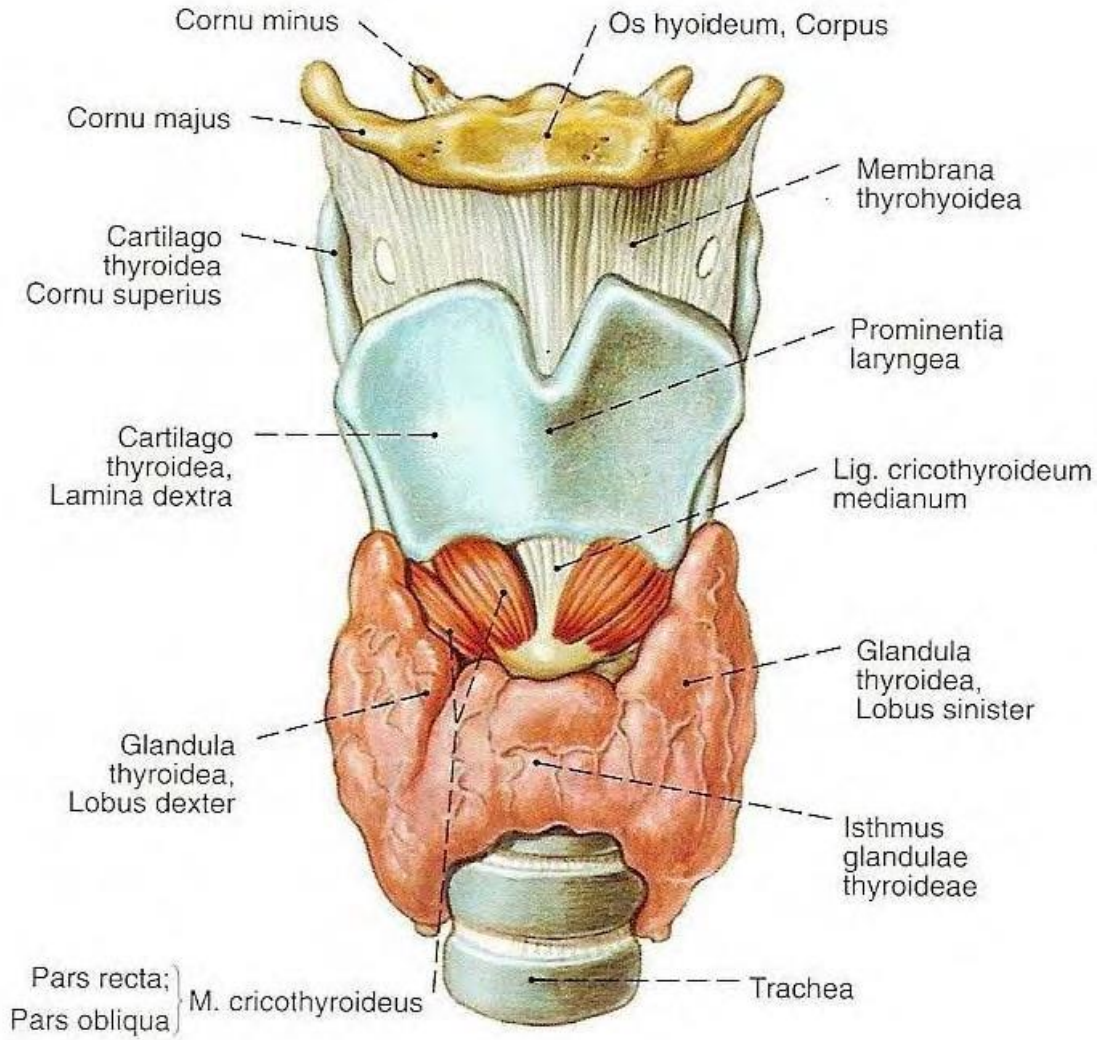
### **2.3.Anatomisi**

Tiroid bezi servikal 5 ve torakal 1 vertebraları seviyesinde boynun ön tarafında, kelebek şeklinde ortasından istmus ile birbirine bağlı sağ ve sol lobtan oluşur (9-11) (şekil 1). İnsanların % 40'ında tiroglossal duktus kalıntısı olarak istmus üst kenarından yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunabilir (11,12) .

Sağ ve sol lobun arka iç yüzleri aşağıda trakea ve özofagus, yukarıda krikoid kıkırdağın yan kısımları ile komşudur. Arka dış yüzünde damar ve sinir paketleri bulunur. Önde hiyoid altı kaslar ile örtülüdür. Arka yüzünde iki fasya arasında paratiroid bezleri yer alır (10). Tiroid bezinin erişkindeki ağırlığını ortalama 15-20 g (13) olarak bildiren yayınların yanı sıra 8-30 g (10) arasını normal kabul eden yayınlar da vardır. Sağ ve sol tiroid lobu ortalama uzunluğu 5-6 cm, transvers çapı 2-2,5 cm, anteroposterior çapı 2 cm'dir. Ancak tiroidin boyutu ve ağırlığı yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum ve iyot alımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (14). Tiroid bezinin kanlanması a. carotis externa'dan çıkan a. thyroidea superior ile truncus thyrocervicalis'in dalı a. thyroidea inferior'dan sağlanır. Venöz kan ise v. thyroidea superior ve media ile v. jugularis interna'ya, v. thyroidea inferior ile de v.



brachiocephalica'ya dökülür. Lenfatik dolaşımı nodi lymphatici prelaryngeales, nodi lymphatici pretracheales, nodi lymphatici paratracheale, nodi lymphatici cervicales profundi'ye direne olur. Bezin sempatik sinir lifleri ganglion cervicale superius, medius ve inferius'dan gelir. Parasempatik sinir lifleri ise n. vagus ile organa ulaşır (10,12). Tiroid bezinin bir dış, bir de iç kapsülü vardır. Dış kapsül Fascia pretrachealis'in bir oluşumudur ve bezin kolayca soyulup çıkarılmasını sağlar. Tunica fibrosa adını alan iç kapsül bezi sıkıca sarar. Buradan oluşan bağ doku trabekülleri kan ve lenf damarları ile sinirleri de beraberinde sürükleyerek organın içerisine girip onu farklı büyüklükte düzensiz lopçuklara ayırır (15).



Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi (9).

## 2.4. Fizyolojisi

Tiroid bezi vücut metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki önemli hormonu salgılar; tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Bu hormonların sentez ve salgılanması, hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) ve sekonder olarak da hipotalamus kaynaklı, hipofizi uyaran tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından kontrol edilir (16,17).

Tiroid hormonları çeşitli aşamalardan geçerek sentezlenir. Tiroid hormonlarının sentez basamakları şunlardır (Şekil 2).

1-Oral olarak alınan iyodürler gastrointestinal sistemden absorbe edilir. İyodun beşte dördü idrarla atılır, beşte biri ise tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır,

2-İyodür iyonları hidrojen peroksitle birlikte peroksidaz ile folikül apikal hücre membranında okside olur,

3-Folikül epitel hücrelerinde tiroglobulin sentezlenir. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu amino asitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır,

4-Tiroglobulin molekülü Golgi apareyinden serbestleşerek hücrenin apikal ucundan folikül içine salgılandığında okside iyot, derhal tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntıları ile bağlanıp mono ve diiyodotirozinleri meydana getirirler,

5-İki diiyodotirozinin birbiriyle bağlanması sonucu tiroksin, bir monoiyodotirozin ile diiyodotirozinin bağlanması ile triiodotironin oluşur,

6-Kolloidde tiroglobulin molekülüne bağlı olarak depolanan T3 ve T4 folikül hücrelerine pinositoz yoluyla alınır,

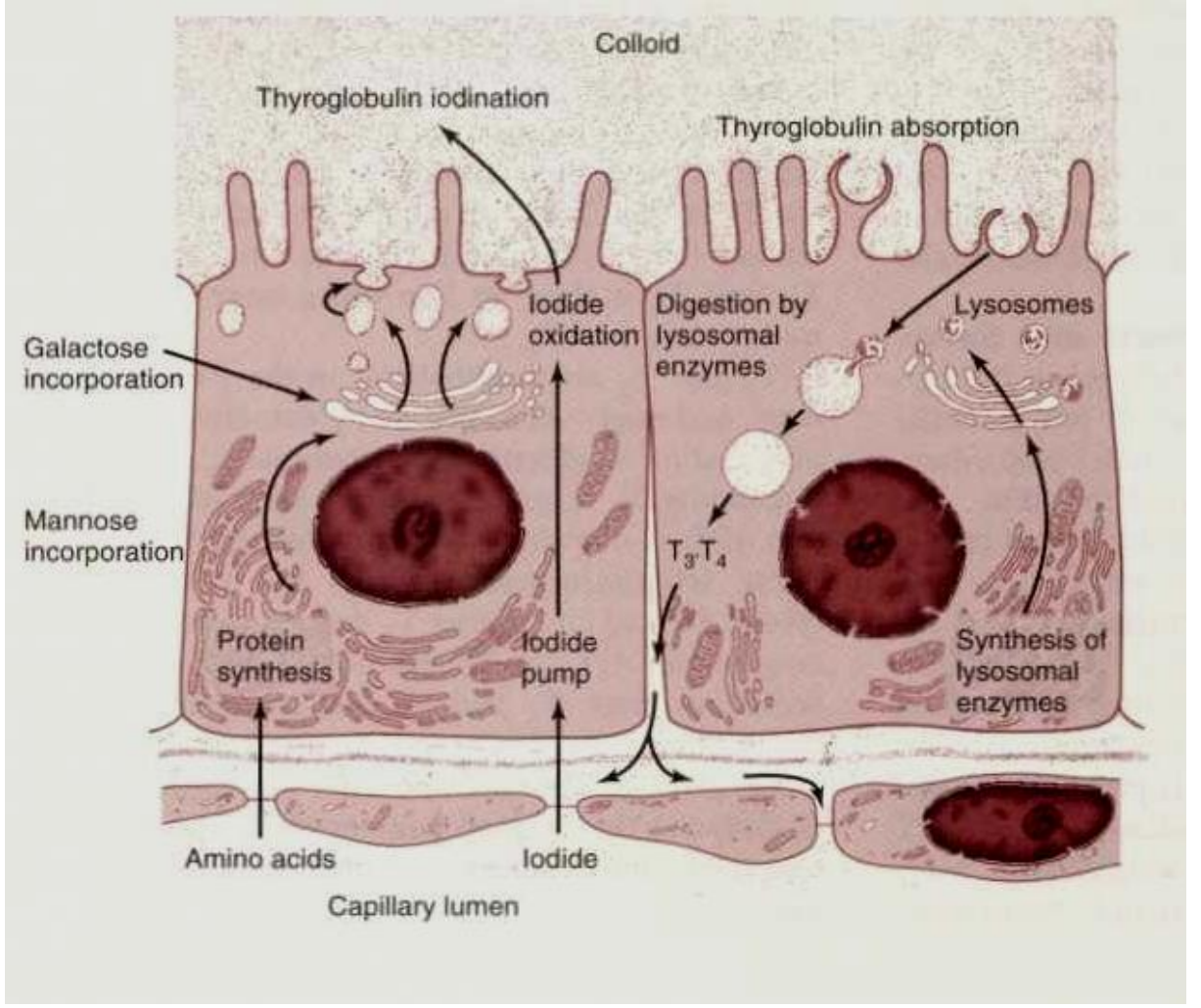
7-Tiroglobulin hormon kompleksine sahip pinositik veziküllerin lizozomlarla birleşip hidrolize olmasıyla açığa çıkan T3 ve T4 kana verilir (17, 18).

Tiroid hormonları kanda bir glikoprotein olan tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin ile taşınırlar. Hormonların bu proteinlerden

serbestleşmesi hedef dokularda olur. Serbest T3, T4 hücre membranını diffüzyonla geçerek hücre içine girer. Hücre içinde spesifik reseptörüne bağlanır (16). Tiroidden salgılanan hormonların %90 kadarı tiroksin, %10'u ise triiyodotironin şeklindedir. Bununla beraber tiroksinin önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T3'e çevrilir. Bu çevrilme işlemi fonksiyonel açıdan çok önemlidir. Her iki hormonun fonksiyonu kantitatif olarak aynı olmakla birlikte, etki hızları ve şiddetleri bakımından farklıdır. T3, T4'den yaklaşık dört kat daha güçlüdür. Hormonların inaktivasyonu deiyodinizasyon ile olur (17,18).

Kalsitonin tiroid bezinde salgılanan, 32 aminoasitten oluşan peptid yapısında diğer bir hormondur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu yükseldiğinde parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) salgılanır. Kalsitonin kan kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Etkisini üç ayrı yol ile gösterir:

- 1- Tüm kemiklerde osteositik membranın osteolitik etkisini azaltır,
- 2- Osteoblastik aktiviteyi artırır,
- 3- Osteoprogenitör hücrelerden yeni osteoklast oluşumunu azaltır (18).



**Şekil 2.** Tiroid folikül hücresinde tiroid hormon sentezinin şematik görünümü (17).

## 2.5.TİROİDİN NEOPLASTİK LEZYONLARI

**1.Tiroid karsinomları :** 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tiroid karsinomları şu şekilde sınıflandırılmaktadır (1) ;

Papiller karsinom

Foliküler karsinom

Az diferansiye karsinom

Andiferansiye(anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom  
Mukoepidgermoid karsinom  
Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom  
Müsinöz karsinom  
Medüller karsinom  
Medüller-foliküler mikst tümör  
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren içsi hücreli tümör  
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

**2. Tiroid adenomu ve benzeri tümörleri:** İki başlık altında incelenmektedir;

Foliküler adenom  
Hyalinize trabeküler tümör

**3. Diğer tiroid tümörleri:** Teratom, primer lenfoma ve plazmasitom, ektoptik timoma, anjiosarkom, düz kas tümörleri, periferik sinir kılıfı tümörleri, paraganglioma, soliter fibröz tümör, foliküler dendritik hücreli tümör, langerhans hücreli histiyositozis, sekonder tümörler vb. şeklinde sınıflanmaktadır.

## **PAPİLLER KARSİNOM**

Karakteristik nükleer özelliklere sahip papiller karsinom tiroidin en sık görülen malign epitelyal tümürüdür (1, 19). Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır, kadın-erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (20). En sık 20-50 yaş arasında görülür. Kadınlarda 4. ve 5. dekatta, erkeklerde 6. ve 7. dekatta pik yapar (19). Onbeş yaş altında nadir görülmesine rağmen bu yaş grubunda en sık görülen tiroid karsinomudur (1).

Dünyada papiller karsinom insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda papiller karsinom prevalansı %0,45-35,6 arasında bildirilmiştir (21,22). Papiller karsinom insidansı; ultrasonografi kullanımı ve ince iğne aspirasyonunun yaygınlaşması, papiller karsinom histopatolojik tanı kriterlerinin değişmesi, iyottan zengin beslenme, radyasyon maruziyetinin artması nedeniyle giderek artmaktadır (19). Tiroid papiller karsinomunun etiyolojik faktörleri

tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte gelişiminde farklı hücrel ve genetik mekanizmalar rol oynamaktadır (20). Avrupa, Pasifik Adaları, Japonya gibi endemik guatr görülen bölgelerde diyete iyot eklenmesi ile foliküler karsinom riski azalırken papiller karsinom insidansının arttığı tespit edilmiştir (19, 20).

İyonize radyasyon maruziyeti tiroid papiller karsinomu gelişiminde bilinen en büyük risk faktörüdür (10). Geçmişte infantlarda ve çocuklarda, reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş-boyun bölgesi lezyonlarında radyoterapi uygulanmaktaydı. Çocuklukta bu şekilde tedavi gören bireylerin %9 kadarında radyasyon tedavisinden birkaç dekat sonra tiroid papiller karsinomu geliştiği görülmüştür (2). Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir, ancak bu süre değişkendir. 1986'da Çernobil nükleer kazasından sonra Rusya ve Ukrayna'da tiroid papiller karsinomu insidansında büyük bir artış olmuştur. Artış özellikle bu bölgedeki radyasyona maruz kalan küçük çocuklarda görülmüştür. Bildirilen çok sayıdaki vaka, ekstrakapsüler yayılım ve vasküler invazyon gösteren agresif tümörlerdir (2,20).

## **PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ RİSK FAKTÖRLERİ**

- 1-Yaş
- 2-Cinsiyet
- 3-Ailesel geçiş
- 4-Aile öyküsü
- 5-Düşük iyotlu beslenme
- 6-Radyasyon

**American Thyroid Assosiation'a göre (ATA) tiroid kanserleri düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (23) .**

### **Düşük (Low) Risk**

***Aşağıdakilerden hepsinin olmasında:***

Lokal ve uzak metastaz yok

Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş

Lokal invazyon yok

Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri)

Damar invazyonu yok

I-131 tutulumu tiroid yatağının dışında yok

### **Orta (Intermediate) Risk**

*Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında:*

Peritiroidal yumuşak dokuya invazyon

Servikal lenf nodu metastazı veya postop I-131 verilmesinin tiroid yatağının dışında tutulması

Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri)

veya damar invazyonu

### **Yüksek (High) Risk**

*Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında:*

Makroskopik tümör invazyonu

Tamamen tümörün çıkartılmaması

Uzak metastaz

### **Diferansiye tiroid kanserlerinde risk sınıflaması (24).**

**AGES**

Age	Metastases	Extent	Size
-----	------------	--------	------

**AMES**

Age	Metastases	Extent	Size
-----	------------	--------	------

**MACIS**

Metastases	Age	Completeness of resection
------------	-----	---------------------------

### **DAMES**

Diploid                      Age                      Metastases      Extent      Size

### **GAMES**

Grade                      Age                      Metastases                      Size

### **TNM/UAC**

Tumor size  
Extent

Nodal status

Metastases

Daha önceden var olan benign tiroid nodülü / adenom veya multinodüler guatr hikayesi, tiroid karsinomu için diğer bir risk faktörüdür. Benign tiroid nodülleri / adenom nontoksik guatrdan daha yüksek riske sahiptir. Tiroid karsinomu riski benign tiroid hastalığı tanısından sonraki ilk 10 yıl boyunca artar, sonraki 10 yılda da aynı yüksek seviyede kalmaktadır. Guatr tanısı alan bireylerde tiroid papiller ve foliküler karsinom karşılaştırıldığında foliküler tipin görülme riski daha yüksektir (19).

Tiroid karsinomu ile Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı otoriteler, tedavi amacıyla cerrahi eksizyon yapılan Graves ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda tiroid papiller karsinom insidansının daha yüksek olduğuna inanmaktadır. Çok sayıda araştırma, tiroid papiller karsinomların 1/3'ünün kronik tiroidit zemininden geliştiğini göstermiştir. Ancak papiller karsinom olgularında önceden lenfositik tiroidit zemini olup olmadığını gösteren serolojik kanıt bulunamamıştır. Tiroidit ve tiroid papiller karsinomu yaygın görülen durumlardır. Her ikisinin birarada bulunması, bu iki antite arasındaki neden-sonuç ilişkisinden daha olasıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfositik tiroiditteki atipik folikül



epitel odaklarında RET/ PTC (Rearranged during transfection/ Papillary thyroid carcinoma) gen rearajmanı gösterilmiştir (19, 20).

Tiroid papiller karsinomunun kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi endojen hormonal faktörlerin etiolojide rol oynamasına bağlanmaktadır. Kadınlarda reproduktif yaşlarda daha sık görülmesine karşın menopoz sonrası sıklığının azalması hormonal etiyojolojiyi desteklemektedir. Yapılan çalışmalar artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, oral kontraseptif kullanımı ve yapay menopoz ile tiroid kanser insidans artışı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir (19, 20).

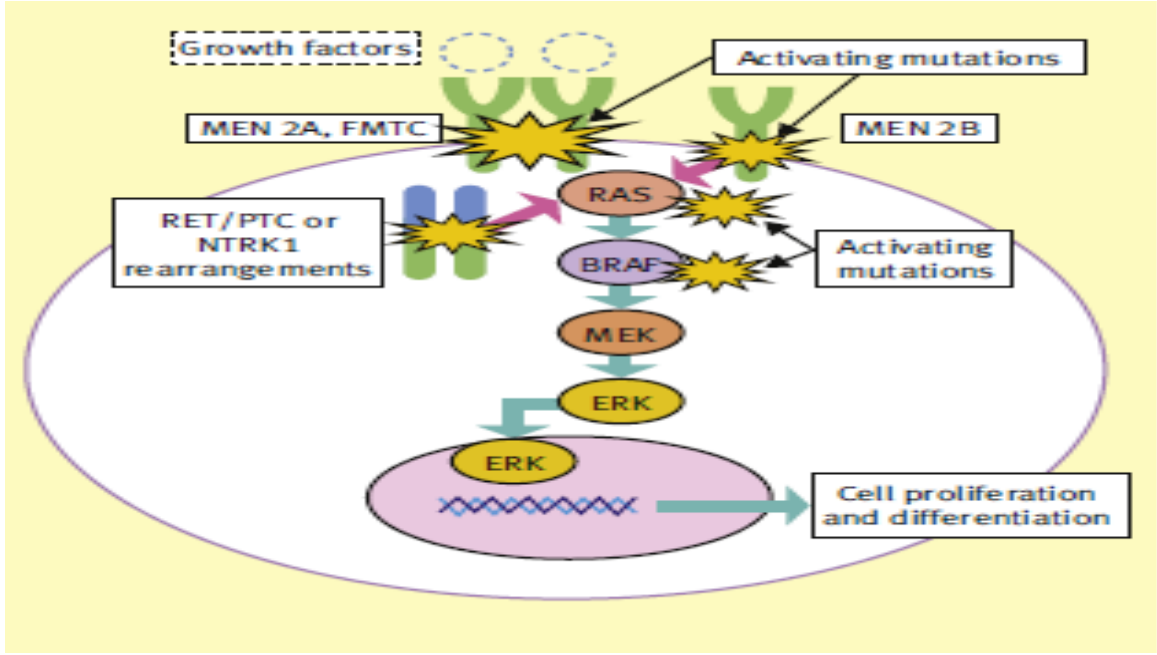
Familyal adenomatöz polipozis koli, Cowden Sendromu, Non-polipozis kolon kanser Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu ve Ataksia telanjiektazili hastalarda tiroid papiller karsinomu tanımlanmıştır (19).

Papiller karsinom patogenezinde etkili birçok genetik faktör vardır. Bunlardan biri tirozin kinaz reseptörleri RET (Rearranged during transfection) veya NTRK1 (Nörotrofik tirozin kinaz reseptörü 1) genlerinin yeniden düzenlenmesidir. Diğer BRAF (Raf murine sarcoma B) onkogeninin aktivasyonuna yol açan mutasyonlardır. Üçüncü bir yolak ise RAS (Rat sarcoma) mutasyonlarına bağlı defektir (25).

Rat sarcoma (RAS) proteinleri hücrede plazma membranının sitoplazmik tarafına bağlıdır. İnaktifken guanozin difosfata (GDP) bağlıdır. Büyüme faktörleri veya diğer reseptör ligand etkileşimi ile uyarıldığında RAS GDP'yi guanozin trifosfata dönüştürerek aktive olur. Aktive RAS sitozolik protein RAF (Raf murine sarcoma) ile birleşerek MAP Kinaz (Mitogen activated protein kinase) yolağını aktive eder. MAP Kinaz nükleer transkripsiyon faktörlerini hedef alır ve mitogenezi uyarır. MAP kinaz yolağındaki genetik mutasyonlar ile papiller karsinom yanı sıra diğer tiroid kanserleri ortaya çıkmaktadır (2,9). (Şekil 3).

Papiller karsinom klinik olarak çoğu zaman travma, karotisin vasküler hastalıkları ve benzeri diğer endikasyonlar nedeniyle yapılan ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans incelemeleri sırasında, başka bir hastalık nedeniyle çıkarılmış tiroidektomi materyallerinde, otopsilerde semptom vermemiş tiroid nodülleri şeklinde insidental olarak saptanır. Nadiren servikal lenf nodunda kitle, ses kısıklığı, disfaji, öksürük gibi semptomlar görülebilir. Sintigrafide soğuk nodüller şeklinde görülür. Mükemmel bir prognoza sahiptir. 20 yıllık sağkalım oranı %98'in üzerindedir (1).

Makroskopik olarak papiller karsinom farklı görünümlere sahiptir. Kirli beyaz renkli, nispeten düzensiz sınırlı kapsüle, kistik, nodüler yapıda olabileceği gibi, invaziv, fibrotik görünümde de olabilir. Kesit yüzünde granüler veya papiller yapılar seçilebilir. Soliter veya çok odaklı lezyonlardır. Kalsifikasyon (psammom cisimcikleri) görülebilir ( 1, 2, 19).



**Şekil 3.** Tiroid kanseri gelişiminde etkilenen MAP kinaz (Mitogen activated protein kinase) yolağı (25).

Papiller karsinom tanısı için mikroskopik olarak karakteristik bazı özelliklerin görülmesi gerekir. Bu özelliklerin başında nükleer değişiklikler ve yapısal büyüme paterni gelir. Papiller karsinomun değişik varyantları vardır ve yapısal paterni varyantlarına göre farklılık göstermektedir (14, 19).

Klasik papiller karsinomda fibrovasküler kor etrafında sıralanmış tek veya birkaç sıralı küboidal hücrelerden oluşan, dallanan, kompleks yapıda gerçek papillalar görülür. Papillaların stroması ödemli ya da hiyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfositler, köpüksü makrofajlar, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir (9). Tiroidin nodüler ya da diffüz hiperplazisinde de papiller değişiklikler görülebilir. Hiperplazide

görülen papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitel ile döşelidir (19, 20).

Papiller karsinomun kesin tanısı için nükleer irileşme, yığılma ve kalabalıklaşma, kromatinde berraklaşma, nükleer konturlarda düzensizlik, nükleer psödoinklüzyon ve nükleer yarıklanma gibi karakteristik nükleer değişikliklerin görülmesi gereklidir. Nükleer özellikler nonneoplastik tiroid folikül epitel hücreleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir;

Tümöral hücrelerin nükleusu non-neoplastik hücrelerden 2-3 kat daha büyüktür. Ancak Hashimoto tiroiditi gibi benign reaktif değişikliklerde de nükleer irileşme görülebilir.

Neoplastik papillalarda nükleer kalabalıklaşma ve yığılma görülür, ancak tanjansiyel geçen kesitlerde yanıltıcı nükleer yığılma görünümü konusunda dikkatli olunmalıdır.

Nükleer kromatinin marginasyonu ile nükleer membran belirginleşir ve nükleus berraklaşır. Bu nükleuslar buzlu cam nükleus veya “Orphan Annie” nükleus şeklinde tanımlanmaktadır. Bu nükleer görünüm fiksasyon sonrası hazırlanmış parafine gömülü materyallerde dikkati çekerken, frozen kesitlerde ve sitolojik materyallerde daha az belirgindir ya da hiç izlenmez.

Papiller karsinomların çoğunda nükleer membranda düzensizlik sonucu nükleusun uzun eksenine paralel (kahve çekirdeği görünümü) yarıklar şeklinde katlantılar (groove) görülür. Nükleuslarda derin sitoplazmik invaginasyonlar sonucu keskin sınırlı, asidofilik yuvarlak yapılar şeklinde psödoinklüzyonlar görülür. Tiroid papiller karsinomunda mitoz seyrekdir ya da yoktur (1,2,14,19,20,26,27).

Berrak nükleus olguların %80’inde, intranükleer psödoinklüzyon %80-85’inde, nükleer yarıklanma ise hemen hemen tamamında görülür. Bu özelliklerden biri fokal olarak birçok benign tiroid lezyonlarında bulunabilir. Berrak nükleuslar otoimmün tiroiditlerde (özellikle Hashimoto tiroiditi), nükleer yarıklanma, foliküler adenom, diffüz hiperplazi, adenomatöz hiperplazi ve Hashimoto tiroiditinde de görülebilir (1,2,14,19,20,26).

Papiller karsinomların diğer bir özelliği psammom cisimcikleridir. Papiller yapıların uçlarında, stromasında, lenfatik kanallarda neoplastik foliküller arasında görülen lameller yapıda konsantrik kalsifiye yapılardır. Vakaların %40-50'sinde görülür. Psammom cisimcikleri foliküllerin lümeninde görülmez. İntraluminal kalsifikasyonlar foliküler adenom ve foliküler karsinomda da görülebilir. Lenfatik kanallarda, lenf nodlarında, normal tiroid dokusunda izole psammom cisimcikleri görüldüğünde tiroid bezinin başka bir yerinde papiller karsinom odağının araştırılması önerilmektedir (19, 20).

Papiller karsinomda neoplastik foliküllerdeki kolloid, çevredeki non-neoplastik foliküllere göre daha dens, eozinofilik görünümündedir. Papillalar arasında neoplastik foliküllerde köpüksü makrofajlar ve multinükleer dev hücreler görülebilir. Vakaların %20'sinde skuamöz metaplazi izlenebilir. Tümör stroması ve çevre tiroid dokusunda belirgin lenfositik infiltrasyon olguların %25-40'ında, multifokal tümör odağı ise %22-35'inde görülmektedir (19).

Lenfatik kanallar aracılığıyla intraglandüler tümör disseminasyonu olabilir, lenfatik yayılım sıktır. Papiller karsinom ilk tanı aldığı anda bölgesel lenf bezlerine metastaz %30-50 oranındadır, kan damarı invazyonu (%7) ise nadirdir. Ekstratiroidal yayılım %25 oranında görülür. En sık akciğere ve daha az oranda kemik dokuya metastaz yapar (19).

İmmünohistokimyasal incelemede papiller karsinomlarda sitokeratinler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif reaksiyon görülürken sinaptofizin ve kromogranin ile reaksiyon izlenmez. Yapılan çalışmalarında papiller karsinomda diğer tiroid karsinomlarına göre sitokeratin-19, galektin 3 ve HBME-1 (Mesothelial cell ) antikorlarının daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (28).

Papiller karsinomun birçok subtipi vardır;

1) Klasik papiller varyant: Klasik kitaplarda konvansiyonel papiller karsinom olarak tanımlanmaktadır. Fibrovasküler kor etrafında sıralanmış tek veya birkaç sıralı küboidal hücrelerden oluşan, dallanan, kompleks papiller büyüme paternine sahiptir. Hücrelerde papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri mevcuttur (19).

2) Foliküler varyant: Tüm papiller karsinomların %15-20'sini oluşturur. Papiller yapı yoktur, tamamen foliküler yapıdadır ve papiller karsinom nükleer özelliklerine sahiptir. Üçte biri kapsülsüzdür. Bir kısmı tamamen kapsül içermesine rağmen lenf nodu metastazı ve hematojen metastaz görülebilir ve metastazlarında iyi gelişmiş papiller yapılar izlenebilir. Prognozu klasik papiller karsinomlar ile aynıdır (1,19).

Foliküler varyant papiller karsinomlar, diğer foliküler lezyonlardan ayrılamayabilir. Nükleer özellikler ve kapsül yapısına göre farklı tanımlamalar yapılmıştır. Belirgin papiller karsinom nükleer özellikleri varsa kapsül durumuna bakılmaksızın “tiroid papiller karsinom foliküler varyant” tanısı konur. Lezyonda şüpheli nükleer özellikler ve belirgin kapsül invazyonu varsa “iyi diferansiye karsinom, sınıflandırılmayan” olarak tanımlanmalıdır (1,19,26). Bazı kaynaklara göre makrofoliküler, solid, diffüz (multinodüler) ve kapsüllü varyant foliküler varyantın subtipi olarak belirtilmiştir (26).

Kapsüllü varyant, foliküler varyantın bir subtipidir. Tümöral kitleyi tamamen çepeçevre saran kapsülü vardır. Kapsül invazyonu ve papiller yapılanma yoktur. Foliküler adenom ve hiperplastik nodüllerden ayrımı önemlidir. Papiller karsinom karakteristik nükleer özelliklere ek olarak düzensiz, elonge foliküller, polarizasyon kaybı gösteren düzensiz aralıklı nükleuslar, nodül içinde fibrozis, dens eozinofilik kolloid periferinde taraksı görünüm, folikül lümeninde multinükleer dev hücreler görülmesi kapsüllü tip papiller karsinom lehinedir (19, 26).

3) Makrofoliküler varyant: Tüm papiller karsinomların % 1'ini oluşturur. Tümörün %50'sinden fazlasında makrofoliküller mevcuttur. Genellikle kapsüllüdür. Hiperplastik nodüller veya makrofoliküler adenomlar ile karışabilir (1,19, 26).

4) Diffüz sklerozan varyant: Tüm papiller karsinomların %2-3'ünü oluşturur. Çocuklarda, genç erişkinlerde ve özellikle kadınlarda sıktır. Bir veya iki tiroid lobunda diffüz tutulum, dens sklerotik fibrozis, yaygın lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammom cisimciği ve yaygın skuamöz metaplazi ile karakterizedir. Yaygın skuamöz morul içeren papiller ve solid paterndedir. Lenfatikler içinde tümör odakları sıktır, %80 vakada lenf nodu metastazı görülür. Ekstratiroidal yayılım sıklıkla izlenir (1,19, 20).

5) Onkositik varyant: Papiller karsinomların %1'den az bir kısmını oluşturur. Poligonal şekilli, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, papiller karsinom nükleer

özelliklerine sahip hücrelerden oluşur, nadirdir. Sıklıkla papiller, daha az oranda foliküler veya solid paternde, kapsüle veya invaziv olabilir (1).

6) Warthin benzeri varyant: Papiller karsinomların %1'ini oluşturur. Tükürük bezinin Warthin tümörüne benzer, ağır lenfositik infiltrasyon içeren stromaya sahip onkositik hücrelerle döşeli papiller yapılardan oluşur (1,19, 26).

7) Berrak hücreli (Clear cell) varyant: Klasik papiller ya da foliküler paternde, berrak sitoplazmalı, papiller karsinom nükleer özelliklerine sahip hücrelerden zengin tümörlerdir. Bazılarında onkositik hücreler de bulunabilir. Hücre içi veya hücre dışı alcian-blue ile pozitif reaksiyon veren mürsin içerebilir. Metastazlarının tanısı zordur (1,19).

8) Uzun hücreli (Tall cell) varyant: Tüm papiller karsinomların %5-10'unu oluşturmaktadır. Eozinofilik sitoplazmalı yüksek kolumnar epitelle döşeli hücrelere sahip genellikle papiller, trabeküler paternde tümörlerdir. Tümör hücre yüksekliği sitoplazma genişliğinin iki katı kadardır. Tanı için yüksek silindirik hücrelerin %50'den fazla olması gerekmektedir. Genellikle yaşlı erkeklerde görülen büyük çaplı (>6 cm) tümörlerdir. Ekstratiroidal yayılım, mitoz oranı ve vasküler invazyon sıklığı klasik papiller karsinomdan daha yüksektir. Prognozu klasik papiller karsinoma göre kötüdür (1,19, 20).

9) Kolumnar hücreli varyant: Erken sekretuar fazda endometriuma benzer şekilde supra ve subnükleer vakuoller içeren, psödostratifeye nükleuslu, berrak, dar sitoplazmalı kolumnar hücrelerden oluşan nadir bir varyanttır. Nükleus elonge, sıklıkla hiperkromatiktir, fokal alanlarda papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri izlenir. Papiller, foliküler, trabeküler, solid paternde olabilir. Mitoz görülebilir. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz yaygındır. Metastazlarını diğer adenokarsinomlardan ayırmak zordur (1,19).

10) Solid varyant: Tüm papiller karsinomların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Tümörün %50'den fazlasında solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni mevcuttur. Sıklıkla çocuklarda görülür (1).

11) Papiller mikrokarsinom: Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1 cm ve daha küçük çaptaki tümörler için tanımlanmıştır. Ancak bazı otörler 15 mm'nin altındaki tümörler için bu terimi kullanmaktadır. Bu tümör önceleri okült papiller karsinom, okült sklerozan karsinom, minimal papiller karsinom, kapsülsüz sklerozan tümör olarak

adlandırılmaktaydı. Papiller karsinomların %30-40'ını oluşturur. Küçük olduğundan makroskopik incelemede gözden kaçabilir. Okült papiller karsinom otopsi serilerinde 0,45-35,6 cerrahi tiroidektomi materyallerinde %5-17 oranında görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Genellikle tiroid kapsülüne yakın, sklerozan ve kapsülsüzdür ancak kapsüllü formları da bulunur. Histolojik olarak papiller, foliküler paternde, bazen de sklerozan karakterde olabilir. Olguların %22-35'inde birden fazla tümöral odak (multifokal) vardır. Nadiren lenf nodu metastazı bildirilmiştir (1,19,20,26).

12) Kribriform karsinom: Bazı yazarlar tarafından farklı bir antite olarak kabul edilen kribriform karsinom, fokal papiller yapılar, kribriform yapılar, solid ve içsi alanlar ve skuamoid moruller ile karakterizedir. Tipik olarak Familial adenomatöz polipozis koli ve Gardner Sendromu olan hastalarda görülür. Genellikle multifokaldır ve genç kadınlarda görülür. Fokal olarak berrak nükleuslar ve nükleer çentikler izlenir, ancak çoğu nükleus hiperkromatiktir. Tiroglobulin genellikle fokal pozitiflik gösterir (1,19, 20).

13) Nodüler fasiitis tipinde stroma içeren papiller karsinom: Fasiit ve fibromatozis benzeri yaygın stromal reaksiyon izlenen nadir bir varyanttır. İzlenen yoğun stromal reaksiyon nedeniyle neoplastik epitelyal komponent fark edilemeyip yanlışlıkla nodüler fasiit tanısı verilebilir (1).

14) Fokal insüler komponent içeren papiller karsinom: Papiller karsinomların küçük bir bölümünde fokal insüler komponent ve solid trabeküler büyüme paterni görülebilir. Fokal insüler paternin klinik önemi bilinmemektedir (1,26).

15) Papiller karsinom ile mukoepidermoid veya skuamöz hücreli karsinom birlikteliği: Bu kombine tip, skuamöz metaplazi alanları içeren papiller karsinom ile karıştırılmamalıdır, çünkü prognozu daha kötüdür (1, 10). Kombine papiller ve medüller karsinom: Kombine tiroid karsinomunun bu formunda papiller karsinom genellikle minör komponenti (< %25) oluşturur (1).

17) İçsi ve dev hücreli karsinom içeren papiller karsinom: Nadiren papiller karsinomlar minor veya fokal olarak andiferansiye komponent içerebilir. Bu komponent belirginse andiferansiye karsinom olarak sınıflandırılmalıdır (1).

**Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması. American Joint Commission on Cancer Sınıflamasına göre tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) temel alınarak belirlenmiştir (29).**

### **Primer Tümör (T)**

TX Primer tümör gösterilemiyor

T0 Primer tümöre ait bulgu yok

T1 Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde

T1a Tm <1 cm ve tiroid dokusu içinde

T1b Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde

T2 Tm çapı 2-4 cm ve tiroid dokusu içinde veya tümörün küçük bir kısmı tiroid dışında

T3 Tm >4 cm ve tümörün küçük bir kısmı tiroid dışına yayılmış

T4a Tm çapı farklı olabilir, fakat tümör tiroid kapsülünün dışında yumuşak doku veya komşu organlara invaze

T4b Tümör prevertebral fasyayı veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş

### **Anaplastik kanserler (T4 kabul edilir)**

T4a İntratiroidal anaplastik kanser

T4b Ekstratiroidal anaplastik kanser



### **Bölgesel Lenf Nodu (N)**

NX Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor

N0 Lenf metastazı yok

N1 Bölgesel lenf noduna metastaz

N1a Level 6'da metastaz

N1b Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal bölgeye metastaz (Level 1,2,3,4,5) veya retrofaringeal, superior mediastinal lenf nodlarına metastaz

### **Uzak Metastaz**

M0 Uzak metastaz var

M1 Uzak metastaz yok

### **TNM Sınıflamasına Göre Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Evreleme (29).**

EVRE	> 45 YAŞ	< 45 YAŞ
Evre 1	T1,N0,M0	T(herhangi bir), N(herhangi bir), M0
Evre 2	T2,N0,M0	T(herhangi bir), N(herhangi bir), M1
Evre 3	T3,N0,M0; T1-3, N1a, M0	
Evre 4a	T4a,N0-1a ,M0; T1-4a, N1b, M0	
Evre 4b	T4b,N(herhangi bir), M0	
Evre 4c	T(herhangi bir), N(herhangi bir), M1	

## **2. 6. Tanı**

10 mm ve daha küçük boyuttaki tiroid nodülü olan hastaları değerlendirirken, USG eşliğinde yapılan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), tiroid mikropapiller karsinom tanısında kesin tanı yöntemidir (30) . Amerikan Tiroid Birliği (ATA) (23) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) (31) , sadece şüpheli USG bulguları, özgeçmişinde boyun bölgesinde radyoterapi öyküsü ve ailede tiroid kanseri öyküsü olması durumlarında, 10 mm den küçük nodüllerde USG eşliğinde İİAB önermektedir (31). Ultrason Radyologlar Birliği Klavuzu sadece mikrokalsifikasyonlu 10 mm den küçük olan nodüllere İİAB önermektedir (32).

### **2.6.1 Anamnez ve fizik muayene**

Tiroid nodülü değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Her hastanın anamnezi alınırken çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu için tüm vücut ışınlanması, tiroid kanseri aile öyküsü (MK veya PTK) veya birinci derece akrabalarında tiroid kanser sendrom öyküsü (örn. Cowden Sendromu, Familial Polipozis, Gardner Sendromu, Multiple Endokrin Neoplazi-MEN vs.), çocukluk veya adölesan çağda iyonize radyasyon etkisi altında kalma sorgulanmalıdır (23). Nefes darlığı, nodülün hızlı büyümesi, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve öksürük şikayetleri hekimi uyarmalıdır. Anamnezde hipotiroidi veya hipertiroidi hikayesi bulunmasının kişinin tiroid kanseri olma riskini değiştirmedığı düşünülmektedir (33). Hasta yaşının 20 den küçük 70 den büyük olması, erkek cinsiyet, fizik muayenede anormal servikal lenfadenopati (LAP), vokal kord paralizi varlığı, fıkse nodül olması tiroid nodülünde artan malignite riskiyle birlikte (34,35).

### **2.6.2 Laboratuvar tanı**

Tiroid nodülü olan hastaların değerlendirilmesinde serum TSH düzeyi mutlaka çalışılmalıdır. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), ve European

Thyroid Association (ETA), guideline 2010'da (AAC/ETA Guidelines 2010) TSH seviyesi düşük bulunan hastalarda malignite olasılığının düşük olduğunu bildirilmiştir (34). ATA 2009'da serum TSH düzeyi düşük bulunan hastalara tiroid sintigrafisi yapılarak sıcak, soğuk ve ılık nodül ayırımı yapılması tavsiye edilir. Sıcak nodüllere medikal tedavi uygulanırken soğuk ve ılık nodüllere tanısal USG yapılması tavsiye edilir (23).

Serum kalsitonin seviyesinin de rutin olarak her hastada ölçülmesinden ziyade; ailesel Medüller kanser öyküsü veya MEN öyküsü bulunanlarda çalışılması tavsiye edilmektedir (23).

Tiroid bezi hastalıklarını teşhiste tiroid antikorları denen Anti-TPO (Anti-Tiroid peroksidaz antikor, diğer adı anti-mikrozomal antikor) ve anti-tiroglobulin antikorları da ölçülür. Bu antikorların yüksek olması tiroid hastalığının otoimmün hastalık denilen bağışıklık sistemi bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığını gösterir. Otoimmün hastalık vücudun kendi dokusunu (burada tiroid bezini) yabancı bir doku olarak algılayıp onu yok etmeye çalışmasıdır. Bu nedenle bağışıklık sistemimiz tiroid bezini yok etmek amacıyla anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikorları üretir. Bu antikorlar tiroid bezine yapışarak tahrip eder.

Tiroid folikül epitel hücrelerinde sentezlenen Tiroglobulin Glikoprotein yapısındadır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu amino asitler, tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır, Tiroglobülin molekülü Golgi apareyinden serbestleşerek hücrenin apikal ucundan folikül içine salgılandığında okside iyot, derhal tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntıları ile bağlanıp mono ve diiyodotirozinleri meydana getirirler, İki diiyodotirozinin birbiriyle bağlanması sonucu tiroksin, bir monoiyodotirozin ile diiyodotirozinin bağlanması ile triiodotironin oluşur, Kolloidde tiroglobülin molekülüne bağlı olarak depolanan T3 ve T4 folikül hücrelerine pinositoz yoluyla alınır, Tiroglobülin hormon kompleksine sahip pinositik veziküllerin lizozomlarla birleşip hidrolize olmasıyla açığa çıkan T3 ve T4 kana verilir.

Tiroidin papiller ve foliküler kanserlerinde, subakut tiroidit, selim tiroid tümörlerinde serum Tiroglobulin seviyeleri yükselir. Tirotoksikozis factitia da seviyeleri düşer. Differansiye tiroid papiller ve foliküler kanserlerin takibinde , hipertiroidizm teşhisinde kullanılır. Tedavi ile remisyonlarda Tg düzeyi azalırken, metastazlarla artar.

Tiroglobulin ölçümü ise Tiroidin papiller ve foliküler kanserli olup Total tiroidektomi uygulanan hastaların izlenmesinde kullanılır. Tiroglobulin düzeyinin gittikçe artması tiroid kanserinin nüks ettiğini gösterir. Başarılı operasyonlar sonunda Tg düzeyleri tespit edilemez hale gelir. Çoğu metastatik tiroid kanserli hastaların kan düzeyi yüksek olarak bulunur. Semptomların azalması veya tümör çapının azalması ile beraber çoğu metastatik tiroid kanseri TSH supresyonuna ( $TSH < 0,1$  mIU/mL) cevap verir. Metastatik tiroid kanserli total tiroidektomili hastaların TSH stimülasyonu ile serum tiroglobulin seviyesi yükselir. Metastatik tiroid kanserinin Tg üretimi TSH supresyonuna cevap veririr. TSH cevaplı kanserler daha az agresiftir. Total tiroidektomi uygulanmış differensiyel tiroid karsinomlu hastalarda serum Tg seviyesi TSH supresyonlularda daha düşüktür. L-T4 (Levotiroksin) tedavisi alanların TSH düzeyi normal olanlarında, TSH değeri suprese olanlara göre Tg seviyeleri daha yüksektir. TSH değeri normalin altında olduğu zaman Tg ve TSH değer değişiklikleri arasında bir ilişki yoktur. Aktif hastalığı olanlarda TSH normalin altına düşürülmelidir (36).

### 2.6.3 Görüntüleme yöntemleri

Tiroid nodül şüphesinde, nodüler guatrda veya bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve benzeri yöntemlerle insidental olarak bulunan tiroid nodüllerinde tanısal tiroid USG yapılması önerilir (37). USG tiroid lezyonlarını tespit etmek, boyutlarını ölçmek, yapısını belirlemek ve tiroid bezindeki diffüz değişiklikleri değerlendirmek için en hassas tetkiktir (38,39). Tiroid sintigrafisi iyot ( $I-131$ ) veya Teknesyum ( $Tc 99$ ) kullanılarak yapılabilir, ancak  $Tc 99$  tiroid sintigrafisi için daha çok tercih edilen bir maddedir (40). Tiroid sintigrafisine göre soğuk ve indeterminate (ılık) nodüllerde tiroid kanseri riski %3 ile %15 arasında iken, sıcak nodüller klinik olarak malign lezyonlara işaret etmediği düşünülmektedir (41,42). Özellikle son dekatta tiroit USG ve İİAB nin artan kullanımı ile Tiroid sintigrafisi'nin, nodüllerin karakterizasyonundaki kullanımı belirgin azalmıştır (43).

AACE/ETA Guideline 2010 nodüler tiroid hastalıklarında MRG ve BT'nin rutin olarak kullanılmasını tavsiye etmemiş; bunların ileri durumdaki malign lezyonlarda, çok

nadiren tanısal olabileceğini bildirmiştir. MRG ve BT ancak nodüler guatrın substernal uzantısı veya nodülün boyut değerlendirmesinde klinik olarak değeri olabilir (34).

#### **2.6.4 İnce iğne aspirasyon biyopsisi**

Tiroid nodülleri sık rastlanan ve klinik olarak tanı güçlüğü olan lezyonlardır. Palpasyonla muayenede normal olan bezlerin çoğunda USG ile küçük nodüllerin saptanması nodüler guatrın yaygınlık ve önemini gösterir. Klinik pratikte tiroide bir nodül saptandığında en çok korkulan bunun malign olabileceğidir. İİAB nin tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesinde en uygun maliyetli ve en az invaziv yöntem olduğu kabul edilmiştir (34,44). İİAB'nin rutin kullanımından önce cerrahi olarak rezeke olan tiroid nodüllerinin kötü huylu olanlarının oranı %14 iken; mevcut İİAB yöntemi ile kötü huylu olan nodüllerin oranı %50'yi geçmiş olduğu bildirilmiştir (45,46).İğnenin doğrudan istenilen bölgeye gönderilmesi, major damar sahalarından uzak durulması, biyopsinin santral nekroz alanlarından uzak bölgelerden alınmasını sağlaması nedeniyle son yıllarda USG eşliğinde İİAB tercih edilmektedir (47).

Retrospektif çalışmalarda USG eşliğinde yapılan İİAB'leri, palpasyonla yapılanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük oranlarda tanısal olmayan (nondiagnostik) ve yanlış negatif sitolojik sonuçlar bildirilmiştir (48,49). Mikrokalsifikasyon içeren 1 cm ve üzeri nodüllere; 1cm'den büyük hipoeoik solid nodüllere; şüpheli USG bulguları olan 1,5 cm ve üzeri miks kistik solid nodüllere; ATA 2015'de İİAB yapılması tavsiye edilmiştir. Bununla beraber yüksek risk öyküsü olan (aile/tiroid kanser öyküsü, radyoterapi öyküsü vs.) ve şüpheli USG bulguları olan 5 mm üzeri nodüllere ve anormal servikal lenf nodu bulunan hastalarda İİAB yapılması tavsiye edilmiştir (23).

Sitopatologların İİAB tanılarını hekimlere kısa ve öz, belirsizliğe yer vermeden ve klinik yönden işe yarar bir biçimde aktarması önemlidir. Bethesda sınıflaması öncesi, tiroid İİAB terminolojisi laboratuvarlar arasında kayda değer farklılıklar göstermekteydi. Bazen karışıklıklar ortaya çıkmakta ve çok sayıdaki enstitüler arasında klinik yönden anlamı olan bilgilerin paylaşımında sorun olmaktaydı. National Cancer Institute (NCI), 2007 yılında Bethesda'da yapılan konferansta ortak bir terminolojinin geliştirilmesi kararlaştırıldı. İlk olarak 1988'de NCI konferansında; servikal sitoloji

tanıların raporlanmasında kullanılmak üzere geliştirilen Bethesda Sistemi örnek oldu. Bu sistemde İİAB sonuçları 6 farklı tanısal kategoride toplanmış, olası malignite riskleri ve genel yaklaşım belirtilmiştir (50,51) İİAB ile malign lezyonların yaklaşık üçte birine tanı konulamadığı bundan dolayı hastaların yakın takip edilmesi, klinik olarak malignite şüphesi devam ediyor ise İİAB'nin tekrarlanması önerilmiştir (52). İİAB'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçları İİAB'nin zayıf noktalarıdır. Bethesda sınıflamasında; İİAB sitopatolojik incelemesinde benign olarak raporlanmasına rağmen histopatolojik incelemede malign sonuç ortaya çıkması (Yanlış negatif) oranı en fazla %3 bildirilmiştir. Yine yanlış pozitif oranının %1-3 arası olabileceği bildirilmiştir (50).

## **TİROİD SİTOPATOLOJİ RAPORLAMADA BETHESDA SİSTEMİ: ÖNERİLEN TANI KATEGORİLERİ (51).**

### **1. Tanısal olmayan yada Yetersiz**

Sadece kist sıvısı

Hücre içermeyen örnek

Diğerleri (yoğun kan içeriği, pıhtılaşma artefaktları vs.)

### **2. Benign**

Benign foliküler nodül ile uyumlu (adenomatoid nodül, kolloid nodül vs.)

Lenfositik (Hashimoto) Tiroidit ile uyumlu (klinik bulguların uyumluluğu koşuluyla)

Granulomatöz (Subakut) Tiroidit ile uyumlu

Diğerleri

### **3. Önemi Belirsiz Atipi yada Önemi Belirsiz Foliküler Lezyon**

### **4. Foliküler Lezyon yada Foliküler Lezyon Şüphesi**

Hurtle Hücreli (Onkositik) tip ise belirtilir

### **5. Malignite Şüphesi**

Papiller Tiroid Kanseri şüphesi

Medüller Kanser şüphesi  
Metastatik Kanser şüphesi  
Lenfoma şüphesi  
Diğer

## **6. Malign**

Papiller Tiroid Kanseri  
Az Diferansiye Kanser  
Medüller Kanser  
Anaplastik Kanser  
Squamöz Hücreli Kanser  
Metastatik kanser  
Non-Hodgkin Lenfoma  
Diğer

## **TİROİD SİTOPATOLOJİ RAPORLAMASI İÇİN BETHESDA SİSTEMİ ATFEDİLEN MALİGNİTE RİSKİ VE ÖNERİLEN KLİNİK YAKLAŞIM (51).**

<b>KATEGORİ</b>	<b>SIKLIK%</b>	<b>MALİGNİTE RİSKİ %</b>	<b>TEDAVİ</b>
<b>ND</b>	10-30	1-4	Tekrar/Takip
<b>Bening</b>	60-70	<1	Takip
<b>AUS/FLUS</b>	3-18	5-10	Tekrar
<b>FN şüphe</b>	10	15-30	Lobektomi
<b>FN Şüphe(Hurtle)</b>		15-45	Lobektomi
<b>Malignite şüphesi</b>	3-5	60-75	Lobektomi/Total
Tiroidektomi			
<b>Maling</b>	3-5	97-99	Total Tiroidektomi

ND:Nondiagnostik

FN:Foliküler neoplazi ya da folliküler neoplazi şüphesi

AUS/FLUS: Önemi belirlenemeyen sitolojik atipi/foliküler lezyon (AUS/FLUS)

## **2. 7. Prognostik Faktörler (23).**

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Primer Tümör boyutu
4. Tümör lokalizasyonu
5. Ekstratroidal yayılım
6. Tümörün histopatolojik tipi
7. Mikroskopik varyant
8. Tümörde kapsül invazyonu
9. Tümörde kapsül varlığı
10. Fokalite
11. Bilateral tutulum
12. Vasküler invazyon
13. Lenfatik invazyon
14. Perinöral invazyon
15. Rejyonel lenf nodu tutulumu
16. Uzak metastazlar
17. Nekroz
18. Mitoz
19. Kalsifikasyon
20. Cerrahi sınırlar



## **2. 8. Tedavi**

### **2. 8. 1. Cerrahi**

ATA klavuzuna göre; Tümör boyutu 1,5 cm üzerinde olan hastalara total/near total tiroidektomi önerilmektedir (23). Servikal lenf nodu metastazı olmayan, küçük düşük riskli izole intratiroidal papiller karsinom tanılı hastalarda tiroid lobektomi yeterli tedavi olabilir. Eğer hastanın başa veya boyuna radyoterapi hikayesi varsa, veya 45 yaşın altında ise veya pozitif kontrolateral tiroid nodülü varsa, veya rejyonel veya uzak metastazı varsa papiller tiroid mikrokarsinom tedavi seçeneği total/near total tiroidektomi önerilmektedir.

Avrupa Tiroid Birliği (ETA) (53) ve İngiliz Tiroid Birliği (BTA)' ne göre (54) ise boyun radyasyon öyküsü olmayan N0M0 tiroid mikropapiller karsinomlu hastalarda, sırasıyla parsiyel tiroidektomi ve lobektomi önerilmektedir.

AAEC 'e göre ise, lenf nodu tutulumu olmayan papiller tiroid mikrokarsinomlu olgularda cerrahi seçenek lobektomi + istmektomi önerilmektedir.

### **2. 8. 2. İyot 131 tedavisi**

ATA klavuzuna ve TNM'in (55) 6. diferansiye tiroid kanser sınıflamasına göre; I 131 tedavisi, <45 yaş (stage2) olan, papiller tiroid mikrokarsinomlu (herhangi N,M1) hastalar ve >45 yaş olan N1a,Mo (stage3) ve N1b,Mo (stage 4a) ve herhangi N,M1 (stage 4c) olduğu olgularda endikedir.

ETA 'ya göre; lenfnodu metastazı olmayan ve kapsüler invazyon olmayan unifokal tiroid mikropapiller karsinomlu (<1 cm) hastalar I131 tedavisinden fayda göremezler. Ameliyat sonrası rekürrens riski yüksek olan hastalarda I131 tedavisi, rekürrens oranını azaltıp, surveyi uzatır.

BTA'ya göre I131 tedavisi tümör boyutu >1cm olan hastalara uygulanmalıdır.

### **2. 8. 3. Levotroksin tedavisi**

Baskılayıcı L-T4 tedavisi için görüş birliği sağlanamamıştır.

ATA; düşük riskli hastalara erken takip süresinde, sTSH düzeyi=0,1mU/l değerine ulaşana dek L-T4 ile tedavi önermektedir. İdame tedavideki hedef, sTSH değerini 0,1-0,5 mU/l düzeyinde tutmak ve uzun süreli takiplerde de sTSH değeri 0,3-2,0 mU/l arasında tutulmalıdır.

BTA ise aksine, lobektomi ile tedavi edilmiş lenf nodu tutulumu olmayan ve tümör çapı <1cm olan hastalara TSH baskılayıcı dozlarda L-T4 tedavisi önermektedir.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bizim çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı 'nda 2012 Ocak- 2014 Aralık tarihleri arasında tiroid papiller mikrokarsinom tanısı alan ve total tiroidektomi yapılan hastalarda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.04.2015 tarihinde alınan OMÜ KAEK 2015/145 kararı sonrası boyun metastazlarının risk faktörlerinin analizi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya patolojik bulguları tiroid mikropapiller karsinom olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma dışı bırakma kriterleri

1-18 yaş altı hastalar

2-Gebe hastalar

3-Tümör Çapı 1 cm den büyük olan hastalar

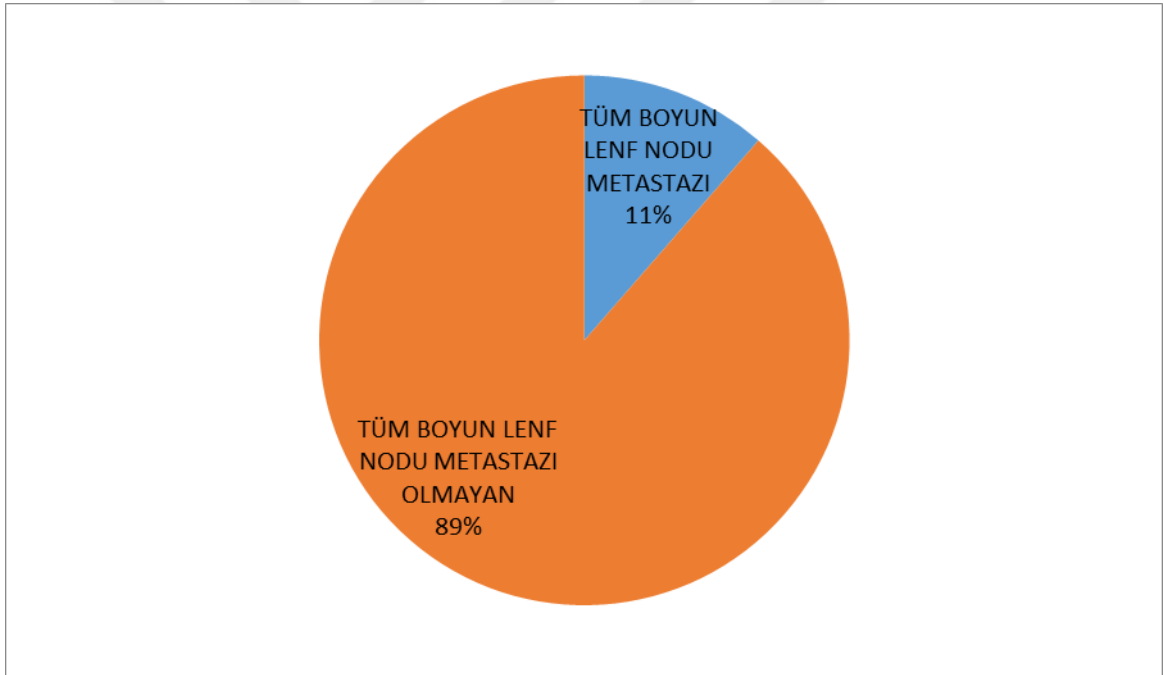
Hastaların cinsiyetleri, yaşları, total boyun lenf nonu metastazı olup olmadığı, tümör boyutu, ekstratiroidal tutulum varlığı, Anti-TPO antikoru, antitiroglobulin antikoru, TSH değerleri, TSH supresyonda iken tiroglobulin, kapsüler invazyon varlığı, santral lenf nodu metastazı, vasküler invazyon varlığı, multifokalite, bilateral tutulum varlığı, preop nodülün büyüklüğü, hastalık süresi, radyoaktif iyot tedavisi alıp almadığı, histopatolojik tipi, santral metastaz, Lateral boyun metastazı, uzak metatstazlara ait veriler toplanmıştır.

Verilerin özetlenmesinde nitel değişkenler için sayı ve yüzde, nicel değişkenler için normal dağılıma uyum olması durumunda aritmetik ortalama ve standart sapma, istatistikleri kullanılmıştır. Gruplar Likelihood Ratio testleri değerlendirilmiştir. Gruplar arasında nicel değişkenler açısından fark olup olmadığı, parametrik test varsayımları sağlanamadığında Mann Whitney U, Wilcoxon W varyans analizi ile varsayımlar sağlandığında bağımsız gruplarda t testi, Pearson Chi-Square, Fisher's Exact testleri ile değerlendirilmiştir. Hipotezlerin test edilmesinde,  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda papiller tiroid mikrokarsinom tanısı alan 123 hastanın bulguları incelenmiştir.

Hastaların 19'u (%15,4) erkek, 104'ü (%84,6) kadındır. K/E oranı 5,49'dur. Vakalar yaşlara göre incelendiğinde ortalama yaşı **48,60** yaş olarak bulundu (range, 17-76; SD, 12,05). Hastaların Tüm boyun lenf nodu metastazı olup olmadığına bakıldığında, 14 (%11,4) hastada Tüm boyun lenf nodu metastazı olduğu, 109'u (88,6) Tüm boyun lenf nodu metastazı olmadığı tespit edildi. Hastalarda tüm boyun lenf nodu metastazı oranları şekil 4 de gösterilmiştir.



**Şekil 4.** Hastalardaki Tüm boyun lenf nodu metastazı dağılımı

Hastaların Anti-TPO antikor değerine bakıldığında ortalama değer 21,2682 IU/mL olarak bulunmuştur (range, 5-371,50; SD, 40,53).

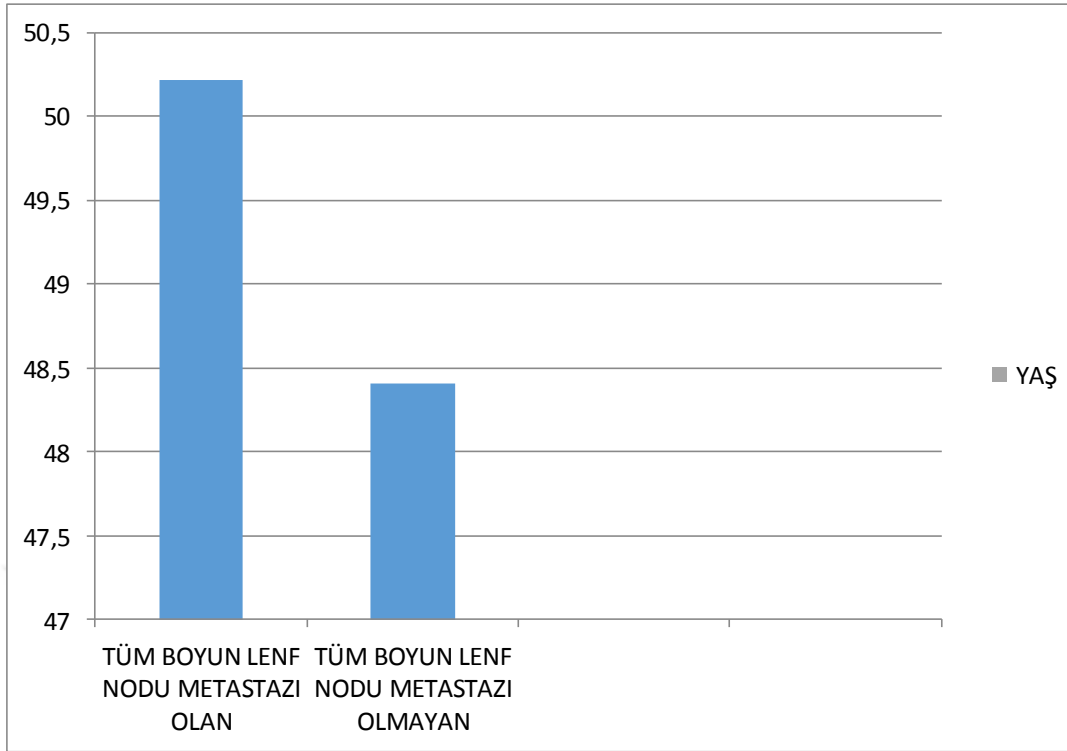
Hastaların Anti-Tg değerlerine bakıldığında ise ortalama değer 30,13 IU/mL olarak bulunmuştur (range, 9,73-49,76; SD, 49,76).

Laboratuvar değerlerinden TSH değerinin ortalaması 11,00 mIU/mL bulunmuştur (range, 0,01-100; SD, 27,21). TSH supresyonda iken Tg değerinin ortalaması 8,56 ng/mL dir (range, 0,04-265,70; SD, 40,52).

Preop nodülün büyüklüğü ortalama olarak 12,74 mm olarak bulunmuştur (range, 1-90; SD, 14,87).

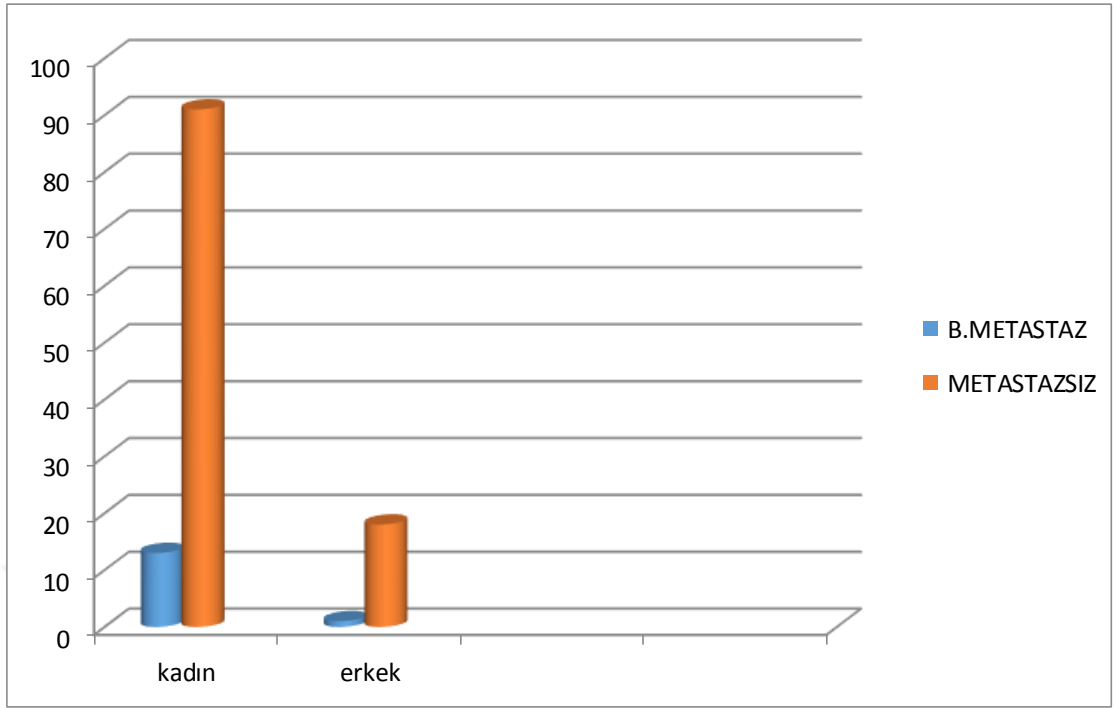
Hastaların hastalık süresi değerlendirildiğinde, ortalama değer 35,16 ay dır (range, 9-264; SD, 30,36).

Hastalarda Tüm boyun lenf nodu metastazı ve yaş karşılaştırılmasına bakıldığında, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların ortalama yaş değeri 50,21 yaş bulunmuştur (range, 35-72; SD, 11,90). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanların ortalama yaş değeri 48,40 yaş olarak bulunmuştur (range, 17-76;SD, 12,11). Yaş ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış olup, arada anlamlı fark saptanmamıştır (**z=-0,219, p=0,827**). Hastaların Tüm boyun lenf nodu metastazı ve yaş dağılımı şekil 5 de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Hastaların Tüm boyun lenf nodu metastazı ve yaş dağılımı

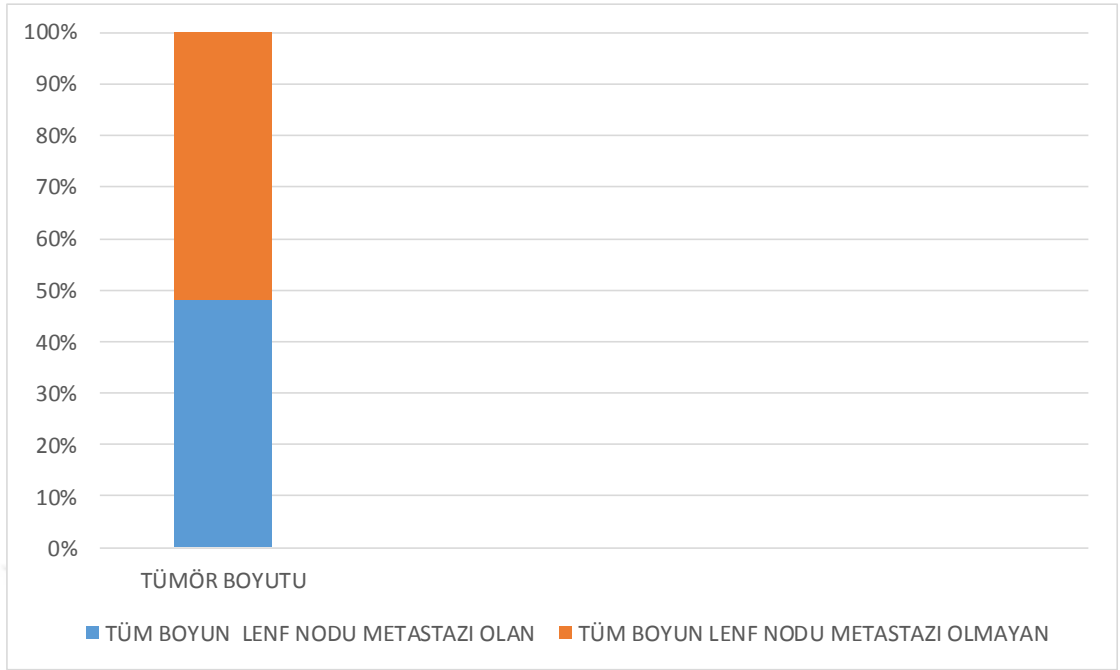
Hastaların Tüm boyun lenf nodu metastazı ve cinsiyet dağılımına bakıldığında 19 erkek hastanın 1'inde (%5,3) Tüm boyun lenf nodu metastazı mevcut olup, 18'inde (%94,7) Tüm boyun lenf nodu metastazı bulunmadı. Kadınların ise 13'ünde (%12,5) , Tüm boyun lenf nodu metastazı mevcut olup, 91'inde (%87,5) Tüm boyun lenf nodu metastazı tespit edilmedi. Hastaların cinsiyet ve Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların dağılımları şekil 6. da gösterilmiştir. Cinsiyet ve Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar Ki Kare testi ile karşılaştırılması yapılmış olup anlamlı bir fark bulunmamıştır (**p=0,694**).



**Şekil 6.** Tüm boyun lenf nodu metastazı ve cinsiyet

Vakaların tümör boyutu ortalaması 6,06 mm dır (range, 1-10; SD, 2,63).

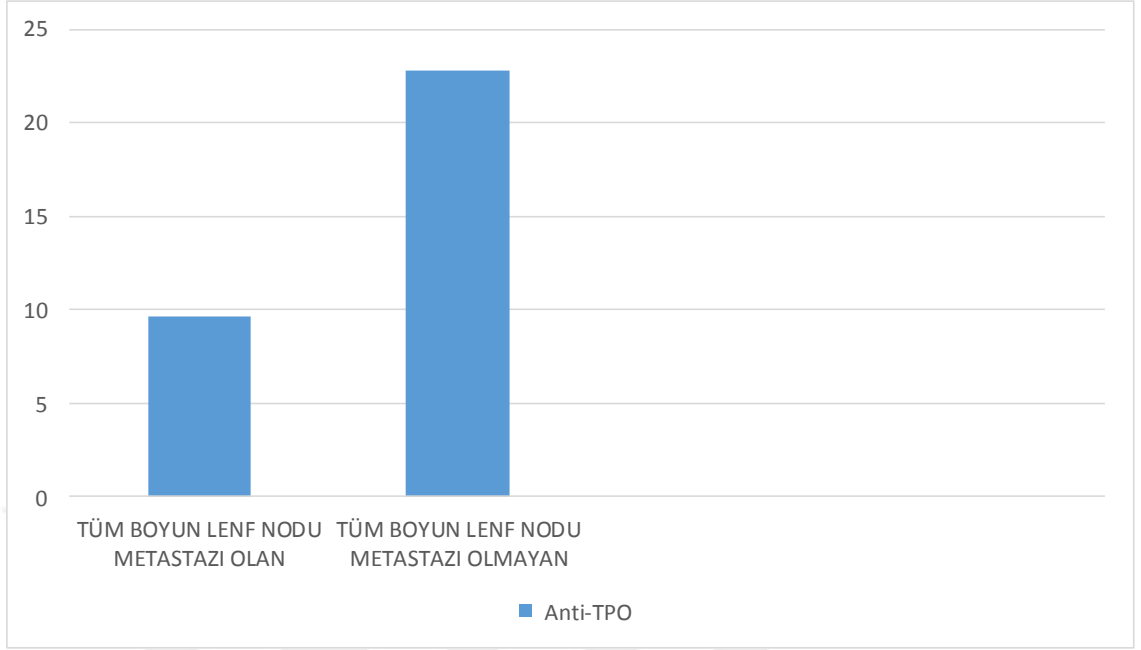
Hastaların Tüm boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu oranlarına bakıldığında Tüm boyun lenf nodu metastazı olan hastaların tümör boyutu 6,46 mm dır (range, 2-10; SD, 2,63). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanların ise ortalama değeri 6,01 mm dır (range,1-10; SD, 2,34). Tüm boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $z=-0,665$ ,  $p=0,619$ ).



**Şekil 7.** Tüm boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu karşılaştırılması

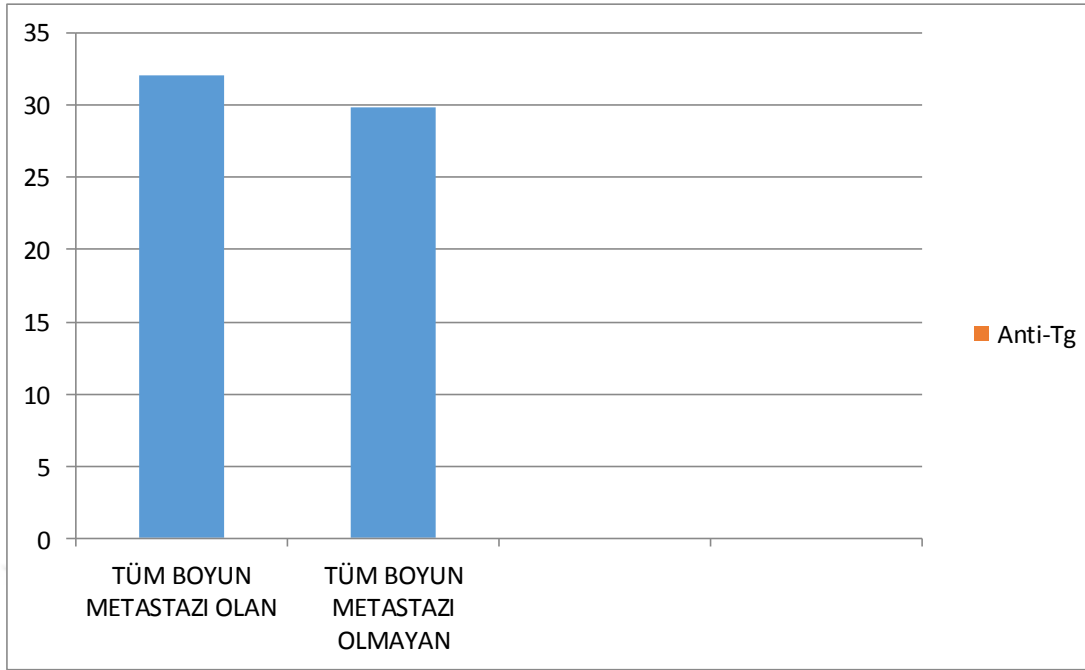
Vakaların Anti-TPO ve Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar grubunun Anti-TPO değeri 9,66 IU/ml dir (range,5-22,77; SD, 5,44). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlar grubunun ise Anti-TPO değeri 22.82 IU/mL dir (range5-371,50; SD, 42,92). Yani Anti-TPO değeri Tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Arada anlamlı bir fark saptandı ( $z=-2,53$ ,  $p=0,011$ ) (şekil 8).





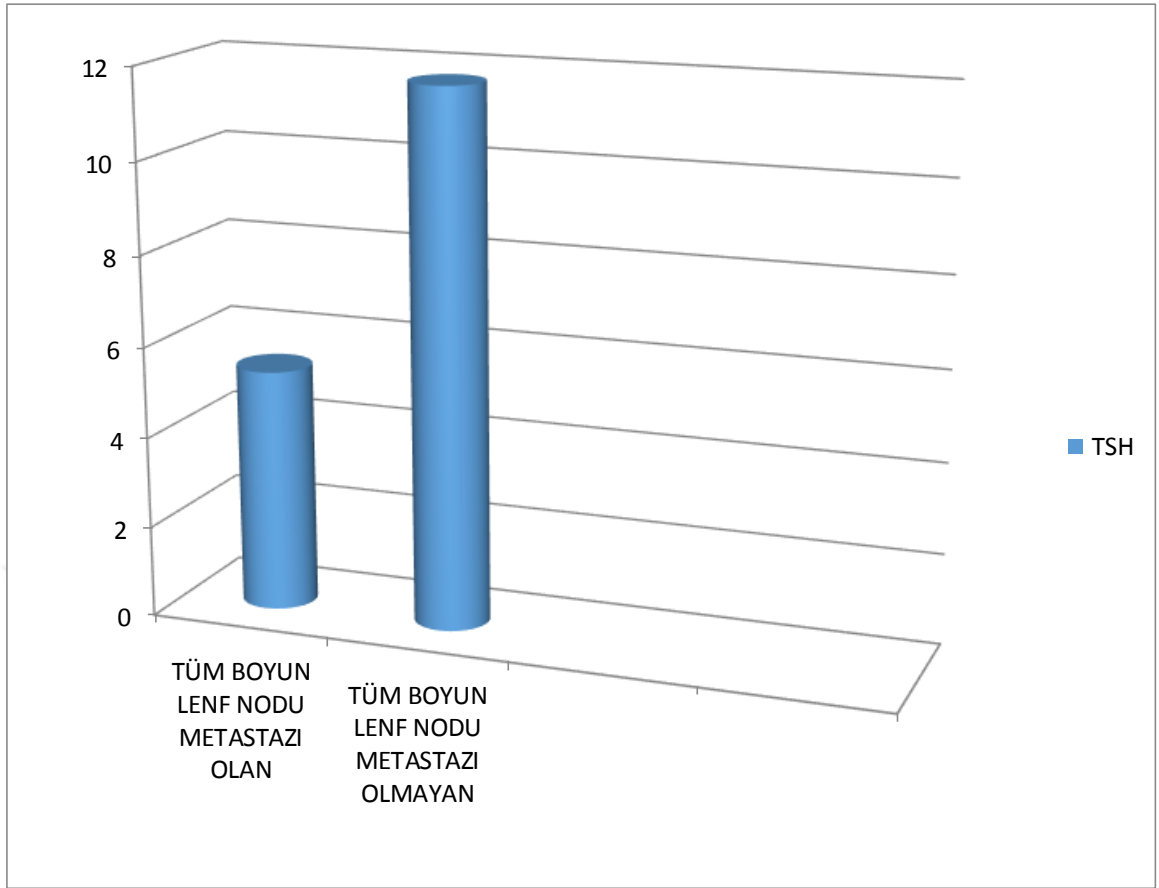
**Şekil 8.** Tüm boyun lenf nodu metastazı ve Anti-TPO değeri karşılaştırılması

Hastaların Anti-Tg ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar grubunun Anti-Tg değeri 32,10 IU/MI dır (range,10-169,30; SD, 42,30). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlar grubunun ise Anti-Tg değeri 29,87 IU/mL dır (range, 9,73-343,90; SD, 50,86). Yani Anti-Tg değeri Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-0,008$ ,  $p=0,993$ ) (şekil 9).



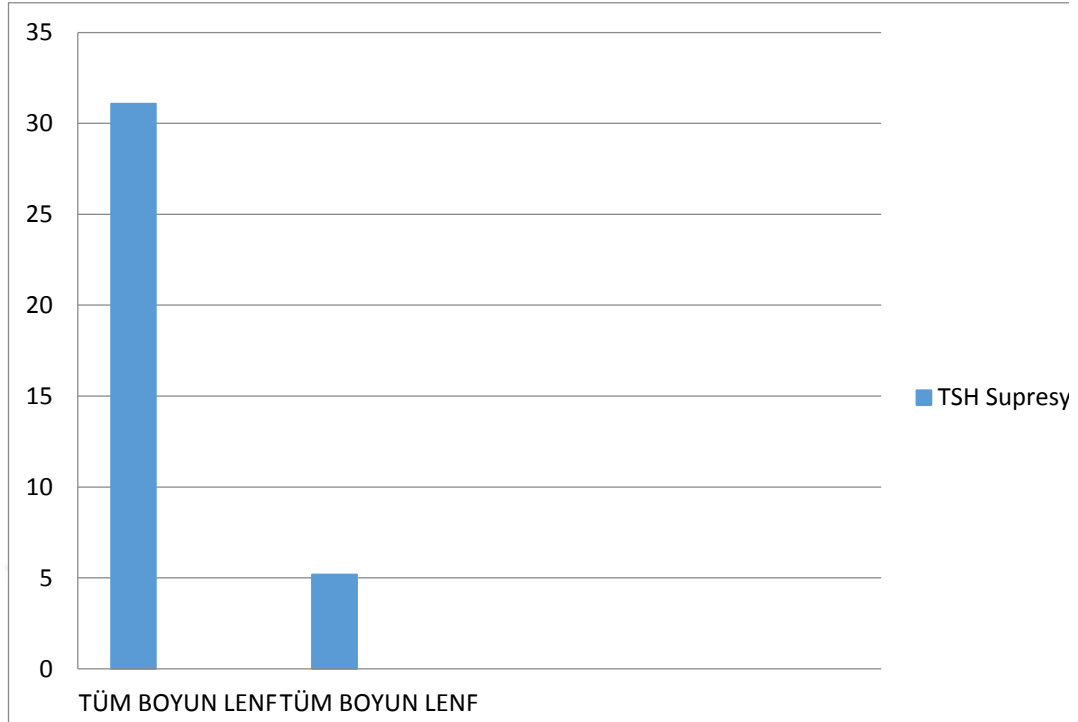
**Şekil 9.** Tüm boyun lenf nodu metastazı ve Anti-Tg değerinin karşılaştırılması

Hastaların TSH ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar grubunun TSH değeri 5,35 mIU/mL dir (range, 0,01-67,20; SD, 17,82). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlar grubun ise TSH değeri 11,74 mIU/mL dir (range, 0,01-100; SD, 28,18). TSH değeri Tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı saptanmadı ( $z=-1,001$ ,  $p=0,317$ ) (şekil 10).



**Şekil 10.** Tüm boyun lenf nodu metastazı ve TSH değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların TSH süpresyonda iken Tg ve Tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar grubunun TSH süpresyonda iken Tg değeri 31,07 ng/mL dır (range, 0,04-265,70; SD, 88,04). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlar grubunun ise TSH süpresyonda Tg değeri 5,18 ng/ML dır (range 0,04-206; SD, 27,44). TSH süpresyonda Tg değeri Tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,392$ ,  $p=0,164$ ) (şekil 11).



**Şekil 11.** TSH supresyonda iken Tg ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması

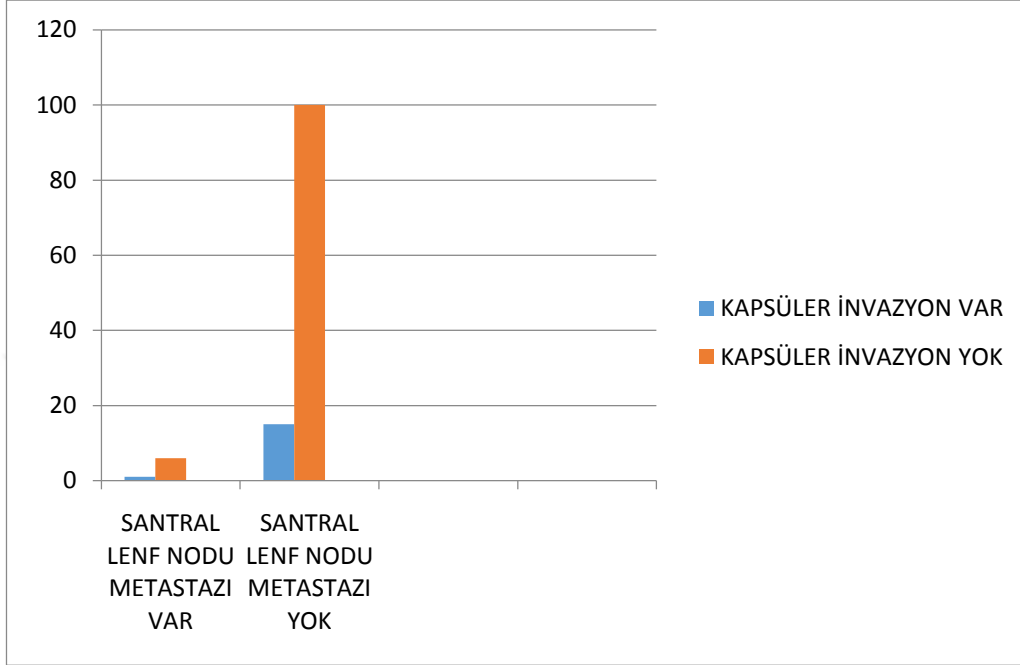
Hasta yaşı ve kapsüler invazyon varlığı değerlendirildiğinde invazyon olanların ortalama yaş değerleri 47,25 yaş dır (range, 35-72; SD, 9,70). Kapsüler invazyon olmayan grubun yaş ortalaması 48,66 yaş dır (range, 17-76; SD, 12,35). Kapsüler invazyon varlığı hasta yaşından bağımsızdır. Anlamli fark saptanmamıştır ( $z=-0,804$ ,  $p=0,421$ ).

Hastaların cinsiyete göre kapsüler invazyon varlığına bakıldığında 19 erkekten 1'inde (%5,3) kapsüler invazyon saptanmıştır. 103 kadının ise 15'inde (%14,6) kapsüler invazyon olduğu görülmüştür. Cinsiyet kapsüler invazyon nezdinde arada anlamli fark saptanmamıştır ( $p=0,462$ ).

Vakaların tümör boyutu ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan grubun tümör boyutu ortalaması 7,09 mm dır (range, 3-10; SD, 2,23). Kapsüler invazyon olmayan hastalardaki tümör boyutu ortalaması 5,91 dır (range, 1-10; SD, 2,35). Kapsüler invazyon varlığının tümör boyutunu etkilemediği görülmüştür ( $z=-1,880$ ,  $p=0,060$ ).

Vakaların santral lenf nodu ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan grupta santral lenf nodu metastazı olan 1 (%14,3) kişi vardır. Kapsüler

invazyon olan hastalardaki santral lenf nodu metastazı oranı farklı değildir ( $p=1$ ) (şekil 12).

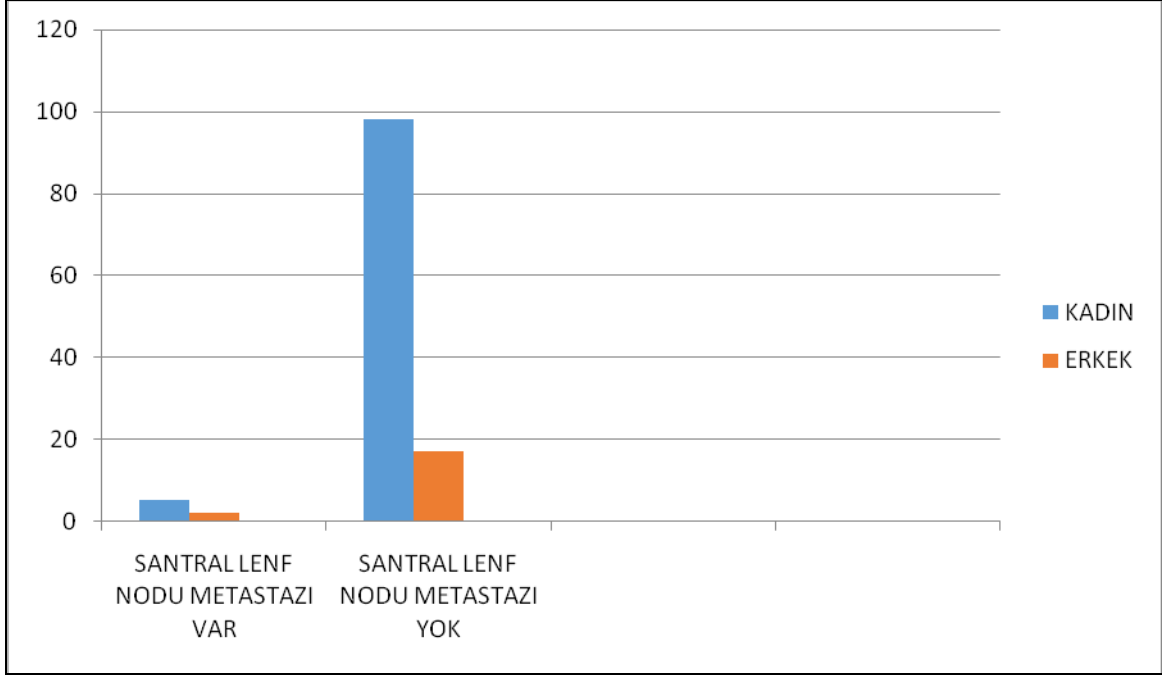


**Şekil 12.** Santral lenf nodu metastazı ve Kapsüler invazyon karşılaştırılması

Hastaların tümör boyutu ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun tümör boyutu ortalaması 5,42 mm dir (range, 3-9; SD, 2,50). Santral lenf nodu metastazı olmayan grubun tümör boyutu ortalaması 6,10 mm dir (range, 1-10; SD, 2,36). Santral lenf nodu metastazı varlığının tümör boyutunu etkilemediği bulundu ( $z=-0,782$ ,  $p=0,434$ ).

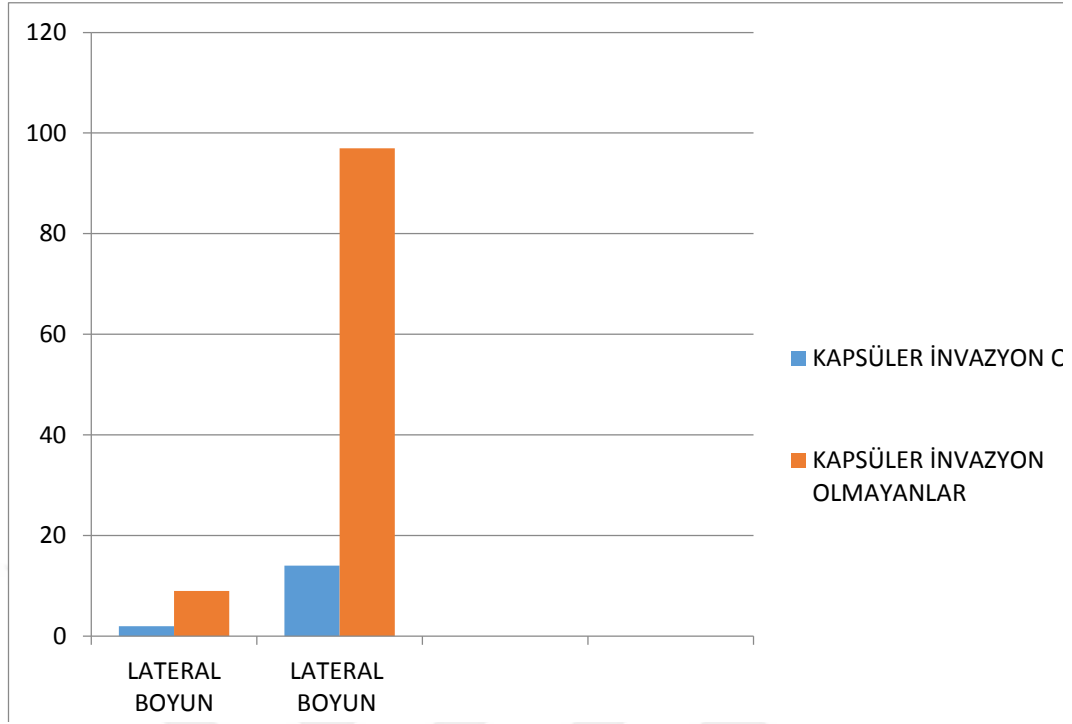
Hastaların yaş ortalaması ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun yaş ortalaması 51,71 dir. Santral lenf nodu metastazı varlığının yaş ile ilişkisi olmadığı görüldü ( $z=-0,705$ ,  $p=0,481$ ).

Hastaların cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun %71.4 ü kadındır. Olmayan grubunda %85.2'si kadındır. Yani her iki grupta kadın sayısı fazla bulunmuştur (**p 0,289**) (Şekil 13).



**Şekil 13.** Cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılması

Hastaların Lateral boyun metastazı ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan hastalardaki lateral boyun metastazı oranı %18.2 dir. Geri kalan %12,6 oranındaki hastada kapsüler invazyon olduğu halde lateral boyun metastazı yoktur. Kapsüler invazyon varlığı ile lateral boyun metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (**p=0,637**) (Şekil 14).



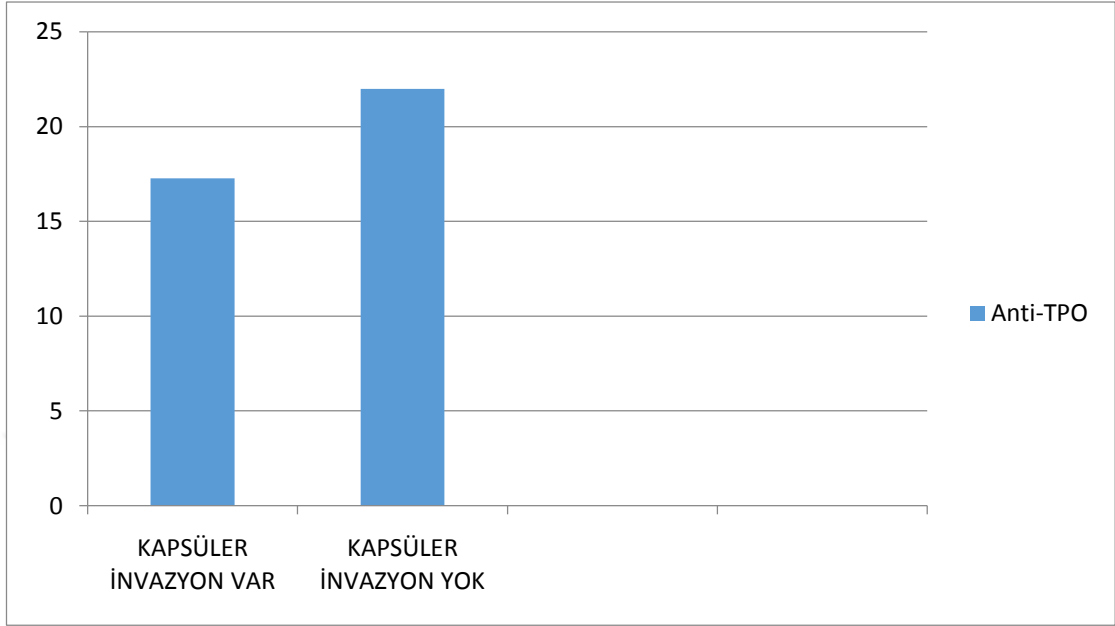
**Şekil 14.** Kapsüler invazyon ve Lateral boyun metastazı karşılaştırılması

Vakaların Tüm boyun lenf nodu metastazı ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan hastalardaki Tüm boyun lenf nodu metastazı oranı %37,5 dir. Kapsüler invazyon varlığı ile Tüm boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,02$ ).

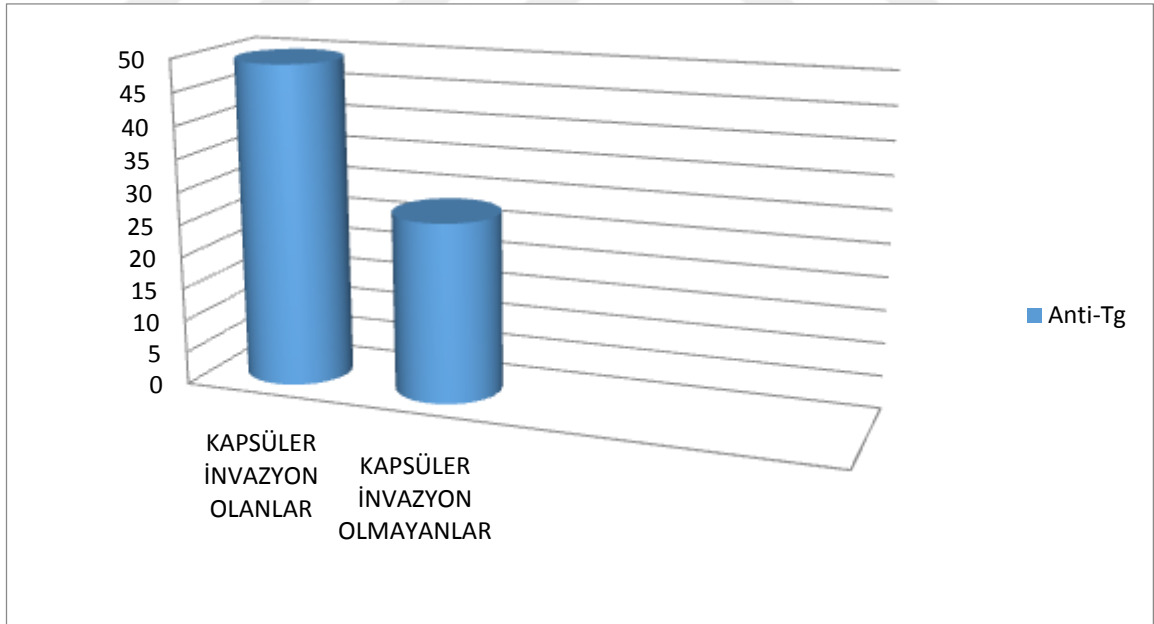
Vakaların ekstratiroidal yayılım ve kapsüler invazyon oranına bakıldığında, ekstratiroidal yayılım gösteren 5 hastanın 2'sinde (% 40) kapsüler invazyon görülmüştür. Kapsüler invazyon varlığı ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,128$ ).

Hastalardaki Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırılmış, kapsüler invazyon olanlardaki Anti-TPO değeri ortalaması 17,27 IU/mL (range, 5-70,73; SD, 16,72), Anti-Tg değeri 49, 26 IU/mL olarak bulunmuştur (range, 10-320,50; SD, 84,78). Kapsüler invazyon saptanmayanların ise ortalama Anti-TPO değeri 21,98 IU/MI (range, 5-371,50; SD, 43,13), Anti-Tg değeri ise 27,52 IU/mL dir (range, 9,73-343,90; SD, 42,51). Yani kapsüler invazyon varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-0,130$ ,  $p=0,896$ ) (şekil 5). Yine aynı şekilde

kapsüler invazyon ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-0,923$ ,  $p=0,356$ ) (şekil 16).



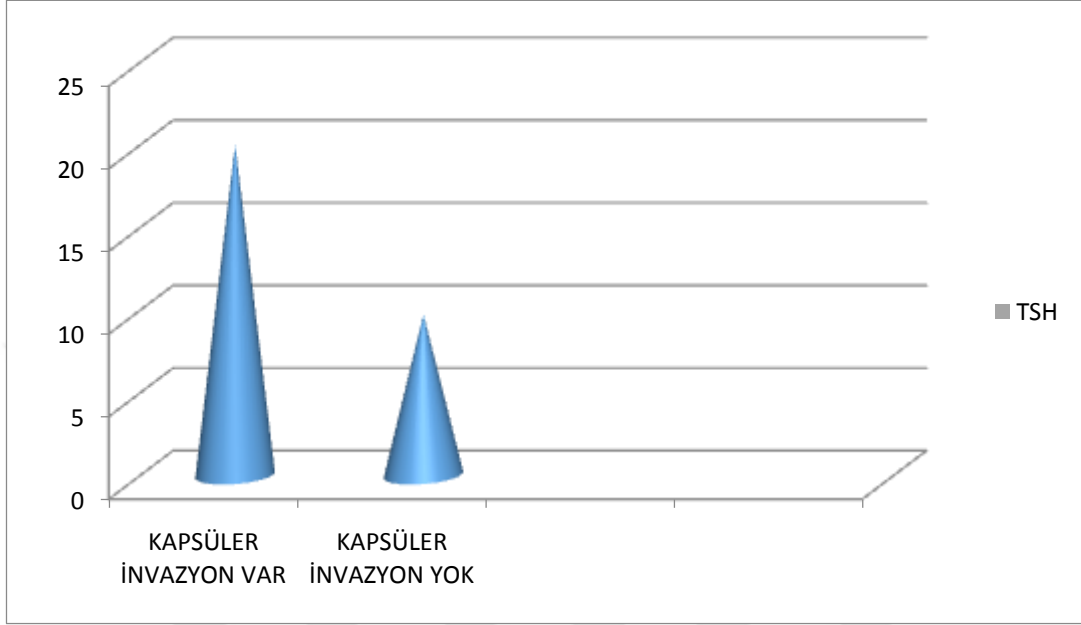
şekil 15. Kapsüler invazyon ve Anti-TPO değeri karşılaştırması



şekil 16. Kapsüler invazyon ve Anti-Tg değeri karşılaştırması

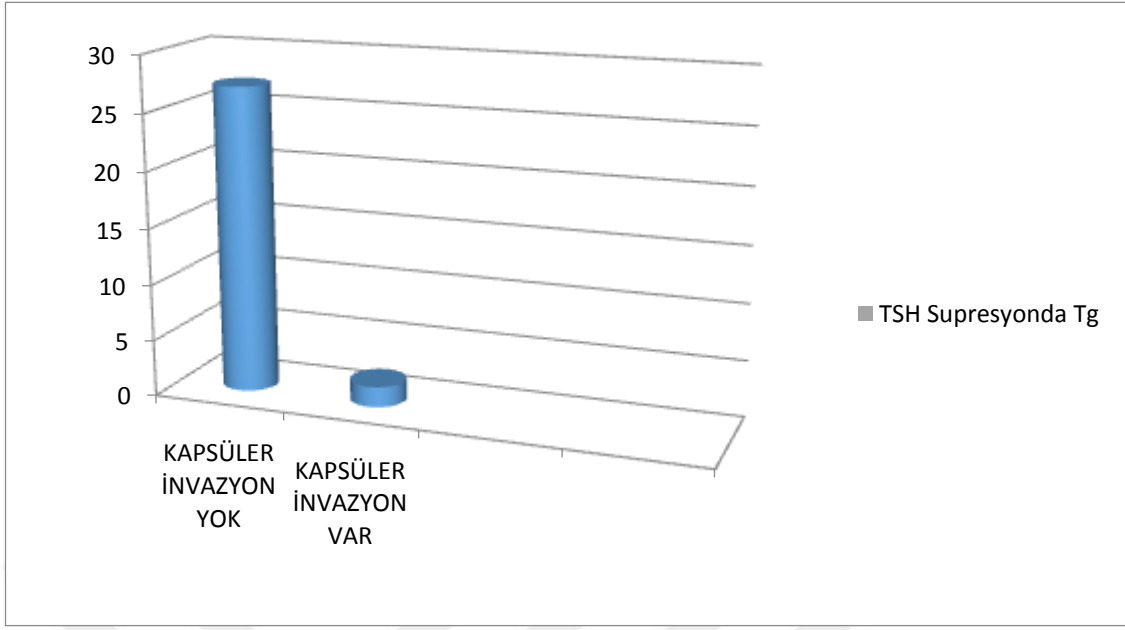


Hastalardaki TSH değeri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırıldığında, kapsüler invazyon olan gruptaki TSH değeri ortalaması 20,02 mIU/mL dir (range, 0,01-100; SD, 36,51). Kapsüler invazyon olmayan gruptaki TSH değeri ortalaması ise 9,72 mIU/mL dir (range, 0,01-100; SD, 25,55). Yani, TSH değeri ve kapsüler invazyon varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-0,776$ ,  $p=0,438$ ) (şekil 17).



Şekil 17. TSH ve kapsüler invazyon karşılaştırılması

Hastalardaki TSH supresyonda iken Tg değeri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırıldığında, kapsüler invazyon olan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortalaması 27,10 ng/mL dir (range, 0,04-206; SD, 72,36). Kapsüler invazyon olmayan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortalaması ise 1,80 ng/mL dir (range, 0,04-51,40; SD, 7,62). Yani, TSH supresyonda iken Tg değeri, kapsüler invazyonu olan hastalarda daha yüksek değerde saptandı. TSH supresyonda iken Tg ve kapsüler invazyon arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $z=-2,379$ ,  $p=0,017$ ) (şekil 18).



**Şekil 18.** TSH supresyonda iken Tg ve kapsül invazyon karşılaştırılması

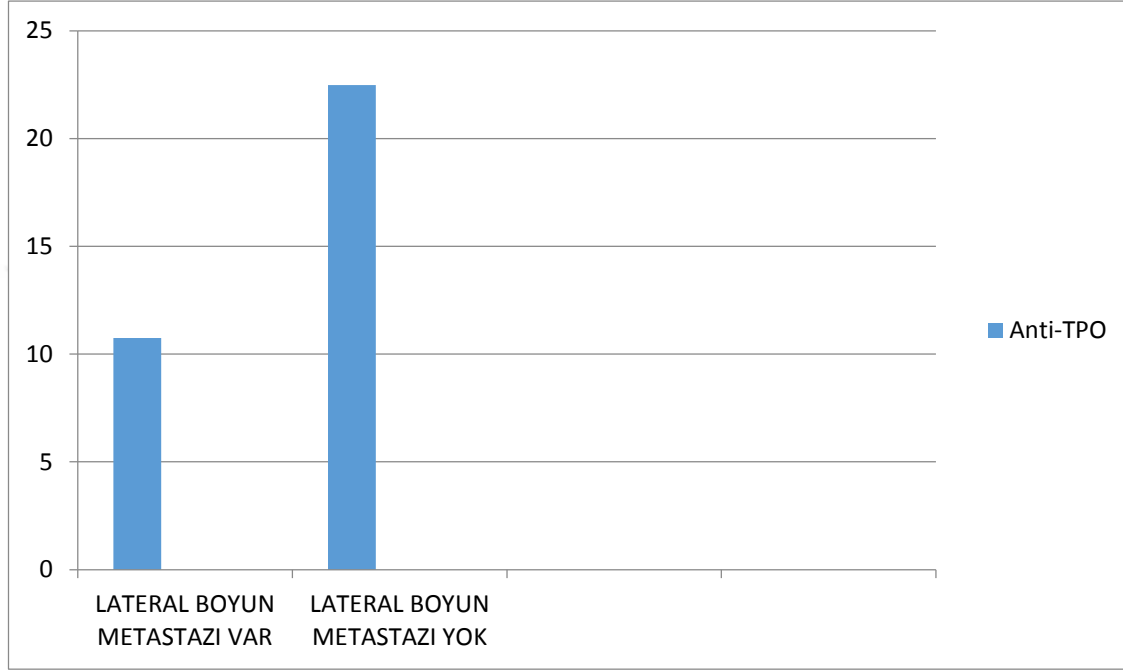
Vakalardaki Lateral boyun metastazı varlığı ve hastaların yaş ortalamasına bakıldığında, lateral boyun metastazı olan gruptaki yaş ortalaması 45,08 yaş dır (range, 26-65; SD, 12,52). Olmayan gruptaki yaş ortalaması 48,99 yaş dır (range, 17-76; SD, 12,00). Hasta yaşı ve lateral boyun metastazı karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,053$ ,  $p=0,292$ ).

Hastaların cinsiyet ve Lateral boyun metastaz varlığı karşılaştırıldığında, 19 erkek hastanın 2 sinde (%10,5) lateral boyun metastazı saptanmıştır. 104 kadın hastaların ise 10 unda (%9,6) lateral boyun metastazı saptanmıştır. Cinsiyet ile lateral boyun metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1$ ).

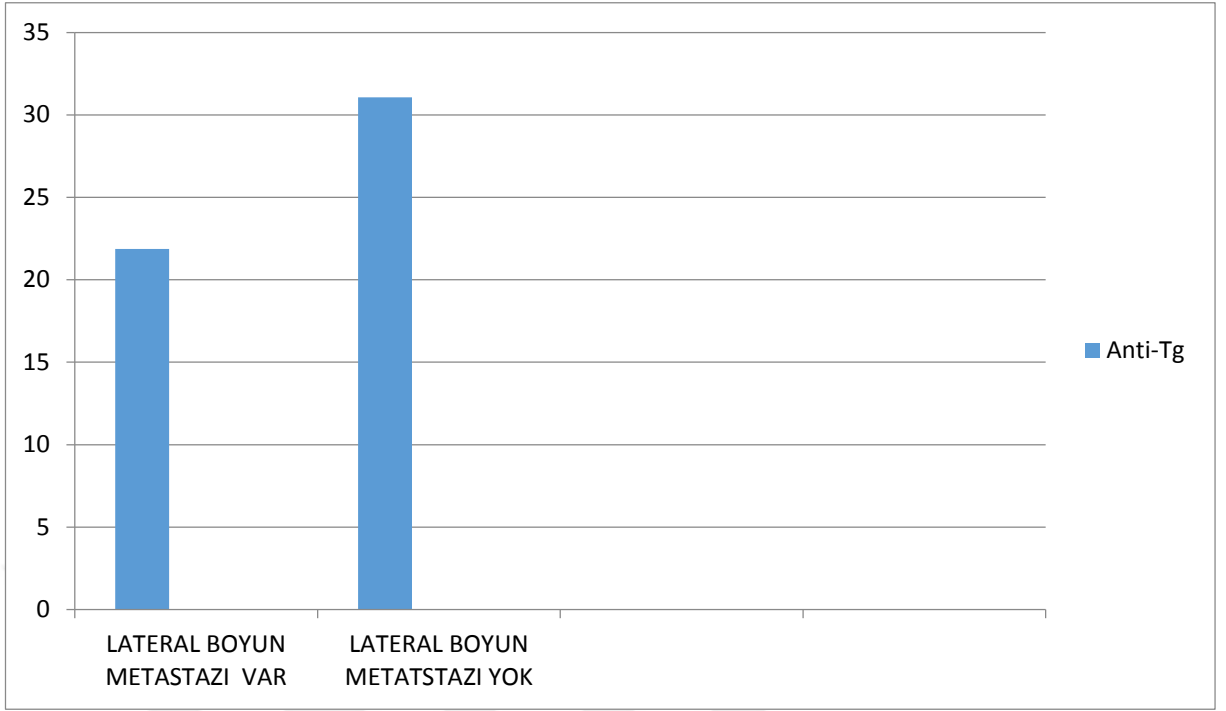
Vakalardaki tümör boyutu ve Lateral boyun lenf nodu metastaz varlığı karşılaştırıldığında, lateral boyun lenf nodu metastazı olanlardaki tümör boyutu ortalaması 6,27 mm dır (range, 2-9; SD, 2,90). Olmayan grupta ise tümör boyutu ortalaması 6,04 mm dır (range, 1-10; SD, 2,32). Tümör boyutu ve lateral boyun metastazı karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-0,455$ ,  $p=0,649$ ).

Hastalardaki Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri ile Lateral boyun metastazı varlığı karşılaştırıldı. Lateral boyun metastazı olanlardaki Anti-TPO değeri ortalaması 10,52 IU/mL (range, 5-29,16; SD, 8,26). Anti-Tg değeri 21,87 IU/mL olarak bulundu (range, 10-50,30; SD, 15,13). Lateral boyun metastazı saptanmayanların ise ortalama Anti-

TPO değeri 22,48 IU/MI (range, 5-371,50; SD, 42,53), Anti-Tg değeri ise 31,07 IU/mL dir (range, 9,73-343,90; SD, 52,22). Lateral boyun metastazı varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $z=-2,51$ ,  $p=0,012$ ) (şekil 19). Lateral boyun metastazı ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-0,326$ ,  $p=0,745$ ) (şekil 20).

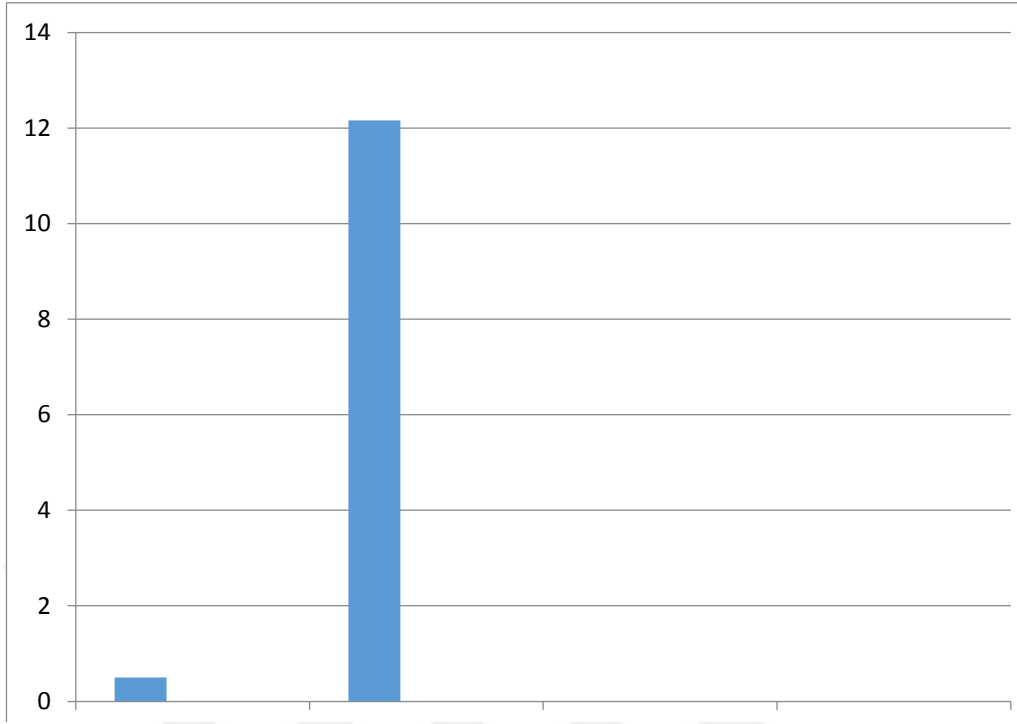


Şekil 19. Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ve Anti-TPO değeri karşılaştırılması



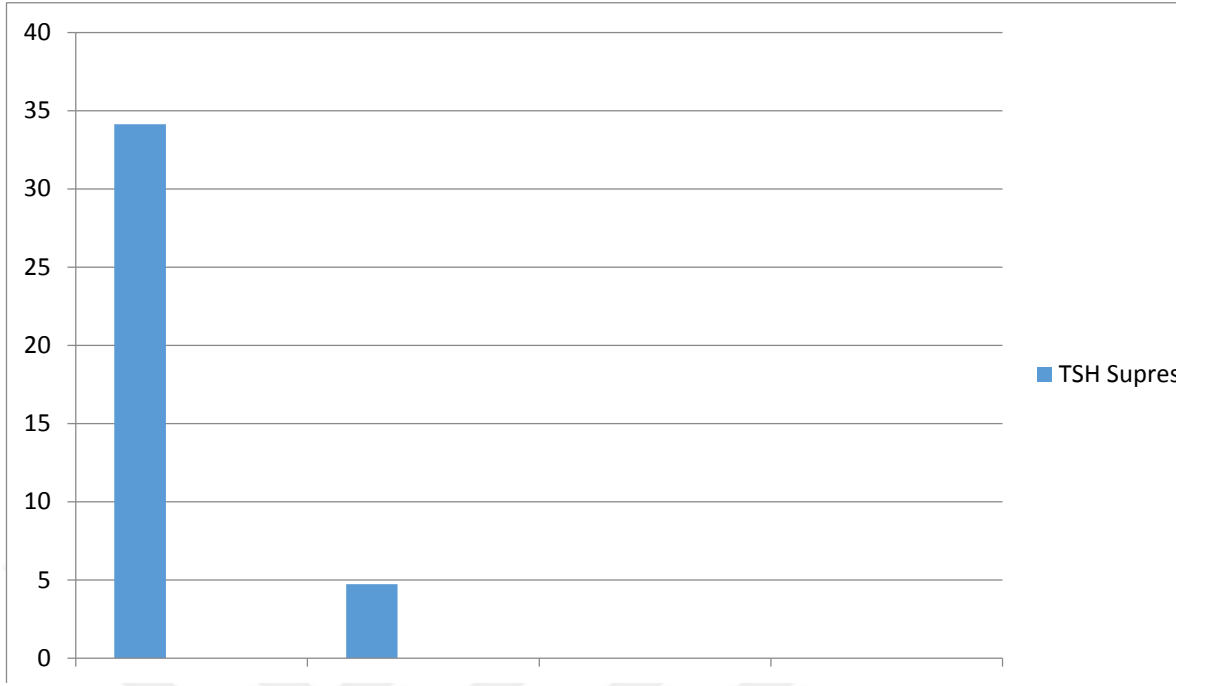
**Şekil 20.** Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ve Anti-Tg değeri karşılaştırılması

Hastalardaki TSH değeri ile Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırıldığında, Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı olan gruptaki TSH değeri ortalaması 0,49 mIU/mL dir (0,01-1,90; SD, 0,75). Lateral boyun lenf nodu metastazı olmayan gruptaki TSH değeri ortalaması ise 12,16 mIU/MI dir (range, 0,01-100; SD, 28,44). Yani, TSH değeri ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $z=-1,808$ ,  $p=0,071$ ) (şekil 21).



**Şekil 21.** TSH değeri ile Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılması

Hastalardaki TSH supresyonda iken Tg değeri ile Lateral boyun metastazı varlığı karşılaştırıldığında, lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı olan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortalaması 34,13 ng/mL dir (range, 0,04-265,70; SD, 87,31). Lateral boyun lenf nodu metastazı olmayan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortalaması ise 4,72 ng/mL dir (range, 0,04-206; SD, 27,28) Yani, TSH supresyonda iken Tg değeri ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $z=-3,022$ ,  $p=0,003$ ) (şekil 22).



**Şekil 22.**TSH supresyonda iken Tg ve Lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması.

Yapılan lojistik regresyon analizinde cinsiyet, yaş, Anti-TPO, TSH, TSH supresyonda iken Tg ve bunlara ek olarak RAI değişkenlerinin Tüm boyun lenf nodu metastazı için bir risk teşkil etmediği tespit edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Kliniğimizde yaptığımız çalışmada (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda) papiller tiroid mikrokarsinom tanısı alan 123 hastanın bulguları incelenmiştir. Hastaların 19'u erkek, 104'ü kadındır. K/E oranı 5,49'dur. Danimarka'da 2012 yılında European Thyroid Journal dergisinde yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 340 hastanın 282'sini kadınlar oluşturmaktadır (56). Yine 2012 yılında Journal of Thyroid Research dergisinde yayınlanan İspanya 'da yapılan bir çalışmada 95 hastanın 71'i kadındı (57). Bizim çalışmamızla uyum göstermektedir.

Vakaların büyük kısmının genç yaşta olduğu görüldü. Bizim çalışmamızdaki yaş dağılımının Avrupada yapılan çalışmaların yaş ortalaması ile benzer olduğu saptandı (56-57).

Hastalarımızın 14'ünde (%11,4) tüm boyun lenf nodu metastazı saptanmış olup, 109'unda (%88,6) tüm boyun lenf nodu metastazı saptanmadı. Geçmiş yıllarda Mayo Clinic tarafından yapılmış 535 vakalık bir çalışmada hastaların % 98 inde Tüm boyun lenf nodu metastazı saptanmıştır. (58). Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Hastalarda tüm boyun lenf nodu metastazı ve yaş karşılaştırılmasına bakıldığında, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların ortalama yaş değeri 50,21 yaş olarak bulunmuştur (range, 35-72; SD, 11,90). Avrupa Endokrinoloji dergisinde yayınlanan bir çalışmada metastatik tiroid papiller mikrokarsinomlu hastaların yaş ortalaması 54 yaş olarak tespit edilmiştir (59).

Hastaların tüm boyun lenf nodu metastazı ve cinsiyet dağılımına bakıldığında 19 erkek hastanın 1'inde (%5,3) tüm boyun lenf nodu metastazı olup, 18'inde (%94,7) tüm boyun lenf nodu metastazı saptanmamıştır. 104 kadın hastanın ise 13'ünde (%12,5) tüm boyun lenf nodu metastazı mevcut olup, 91'inde (%87,5) tüm boyun lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Cinsiyet ve tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması sonucu arada anlamlı fark saptanmamıştır (**p=0,69**). 2016 yılında yayınlanmış Çinde yapılmış olan bir çalışmada tüm boyun lenf nodu metastazı ve erkek cinsiyet arasında

anlamli bir iliŒki bulunmuŒtur (60). Hasta sayımızın az olması nedeniyle alıŒmamız literatür ile uyumsuz olduğu düşünölmüŒtür.

Hastalarımızın tümör boyutu ortalaması 6,06 mm dır (range, 1-10; SD, 2,63). 2012 yılında Amerika'da yapılan çok merkezli bir alıŒmada tiroid papiller mikrokarsinom tümör boyutu ortalaması 7 mm dır (61).

Hastaların tüm boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu oranlarına bakıldığında tüm boyun lenf nodu metastazı olan hastaların tümör boyutu 6,46 mm dır (range, 2-10; SD, 2,63). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanların ise ortalama değeri 6,01 mm dır (range,1-10; SD, 2,34). Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların ve tümör boyutu karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıŒtır (**p=0,619**). İspanyada Vigo Üniversitesi hastanesinde yapılmıŒ bir alıŒmadada tümör boyutu ile tüm boyun lenf nodu metastazı olanlar arasında anlamlı bir iliŒki olmadığı görölmüŒtür (57).

Vakaların Anti-TPO ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlarda Anti-TPO değeri 9,66 IU/mL dır (range,5-22,77; SD, 5,44). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda ise Anti-TPO değeri 22.82 IU/mL dır (range, 5-371,50; SD, 42,92). Yani Anti-TPO değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Arada anlamlı bir fark saptandı (**z=-2,53, p=0,011**). 2016 yılında Çinde Tiroid papiller mikrokarsinomlu hastalarda yapılan bir alıŒmada Anti-TPO değeri Tüm boyun lenf nodu metastazı olan tiroid papiller mikrokarsinomlu hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuŒtur (62). alıŒmamızın hasta sayımızın az olması nedeniyle literatür ile uyumlu olmadığı düşünölmüŒtür. Haymart ve arkadaşlarının yaptığı alıŒmada tiroid otoimmunitesi ile tiroid malignitesi arasında bir iliŒki olduğu belirtilmiŒtir (63). Otoimmünite ile malignite arasındaki iliŒikinin incelenmesi için daha ileri alıŒmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların Anti-Tg ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlarda Anti-Tg değeri 32,10 IU/mL dır (range,10-169,30; SD, 42,30). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda ise Anti-Tg değeri 29,87 IU/mL dır (range, 9,73-343,90; SD, 50,86). Yani Anti-Tg değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı (**p=0,993**). 2016 yılında Çinde Tiroid papiller karsinomlu hastalarda



yapılan bir çalışmada Anti-Tg değeri tüm boyun lenf nodu metastazı olan tiroid papiller karsinomlu hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (62).

Hastaların TSH supresyonda iken tiroglobulin ve Tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması değerlendirildiğinde, Tüm boyun lenf nodu metastazı olanlarda TSH supresyonda iken tiroglobulin değeri 31,07 ng/mL dir (range, 0,04-265,70; SD, 88,04). Tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda ise TSH supresyonda iken tiroglobulin değeri 5,18 ng/mL dir (range 0,04-206; SD, 27,44). TSH supresyonda iken tiroglobulin değeri, tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( $z=-1,392$ ,  $p=0,164$ ). 1985 yılında Avrupa Nükleer Tıp dergisinde yayınlanan iyi differansiye tiroid kanserleri ile ilgili 429 hastadan oluşan bir makalede TSH supresyonda iken tiroglobulin değerinin tüm boyun lenf nodu metastazı olan grupta, tüm boyun lenf nodu metastazı olmayan gruba oranla daha yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir (64). Çalışmamız literatür ile uyumlu değildir. Vaka sayımızın az olması nedeniyle literatür ile uyumlu olmadığı düşünülmüştür.

Hasta yaşı ve kapsüler invazyon varlığı değerlendirildiğinde invazyon olanların ortalama yaş değerleri 47,25 yaş dır (range, 35-72; SD, 9,70). Kapsüler invazyon olmayan grubun yaş ortalaması 48,66 yaş dır (range, 17-76; SD, 12,35). Kapsüler invazyon varlığı hasta yaşından bağımsızdır ( $z=-0,804$ ,  $p=0,421$ ). Yunanistanda Heraklion hastanesinde 2013 yılında yayınlanan 1979 hastadan oluşan bir makalede 45 yaş altı ve 45 yaş üstü hastalardaki kapsüler invazyon arasındaki farklılık değerlendirmiş olup arada anlamlı bir fark görülmemiştir (65).

Vakaların tümör boyutu ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan grubun tümör boyutu ortalaması 7,09 mm dir (range, 3-10; SD, 2,23). Kapsüler invazyon olmayan hastalardaki tümör boyutu ortalaması 5,91 mm dir (range, 1-10; SD, 2,35). Kapsüler invazyon varlığının tümör boyutunu etkilemediği görülmüştür ( $z=-1,880$ ,  $p=0,060$ ). 2006-2012 yılları arasında Kolombiya'da yapılmış olan bir tiroid papiller karsinomla ilgili bir çalışmada da tümör boyutu ortalaması 20.8 mm den büyük olan hastalarda %78 oranında kapsüler invazyon saptanmıştır (66).

Bizim çalışmamızda p değerimiz sınırdadır görülmektedir. İleri çalışmalar yapılarak vaka sayımız artarsa ise çalışmamız literatür ile uyumlu olabilir.

Vakaların santral lenf nodu metastazı ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan grupta santral lenf nodu metastazı olan 1 (%14.3) hasta vardır. Kapsüler invazyon olan hastalardaki santral lenf nodu metastazı oranı farklı değildir (p=1). Çinde yapılan 1928 vakadan oluşan araştırmada ise kapsüler invazyon olan vakalarda santral lenf nodu metastazı daha yüksek oranda bulunmuştur (58). Bizim çalışmamızda anlamlı bir fark olmamasının sebebi bizim vaka sayımızın yaklaşık 10 kat daha az olmasından ileri geldiği, çalışmamızda bir adet santral lenf nodu metastazı olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilemeyeceği düşünülmüştür.

Hastaların tümör boyutu ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun tümör boyutu ortalaması 5,42 mm dir (range, 3-9; SD, 2,50). Santral lenf nodu metastazı varlığının tümör boyutunu etkilemediği bulundu ( $z=-0,782$ ,  $p=0,434$ ). 2012 yılında İspanyada yapılan bir çalışmada, santral lenf nodu metastazının tümör boyutunu etkilemediği bulunmuş olup, bizim çalışmamızla uyumlu olduğu tespit edilmiştir (57). Fakat 2012 yılında Avrupa otolaryngoloji dergisinde yayınlanan makalede tümör boyutu > 5 mm olan olguların daha yüksek riskte santral lenf nodu tutulumu ile birlikteliği olduğu saptanmıştır. Santral lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların tümör çapı < 5 mm olanların % 16 sı, >5 mm olanlarda % 37 sinde santral lenf nodu metastazı saptanmıştır (34). Chow ve arkadaşları ve Wada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tümör boyutu < 5 mm olan olgulara göre, tümör çapı >5 mm büyük olanların santral lenf nodu metastazı sıklığında önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır (57). Bizim çalışmamız ile bu çalışmalar arasındaki farklılık ya metodolojik yaklaşım ya da vaka sayımızın az olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Hastaların yaş ortalaması ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun yaş ortalaması 51,71 yaş dir. Santral lenf nodu metastazı varlığının yaş ile ilişkisi olmadığı görüldü ( $z=-0,705$ ,  $p=0,481$ ). 2014 yılında uluslararası patoloji dergisinde yayınlanan makalede yaş ve santral lenf nodu metastazı karşılaştırılmasında, tiroid papiller mikrokarsinom olgularının randomize yaş

analizlerinde <45 yaş ve > 45 yaş gruplar arasında santral lenf nodu metastazı arasında önemli bir fark saptanmamıştır (67).

Hastaların cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, santral lenf nodu metastazı olan grubun %71.4 ü kadındır. Olmayan grubun ise %85.2 si kadındır. Yani her iki grupta kadın sayısı fazla bulunmuştur (**p 0,289**). Cinsiyet ile santral lenf nodu karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmamıştır. Uluslararası klinik patoloji dergisinde yayınlanan makalede de cinsiyet ile santral lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (67).

Hastaların kapsüler invazyon ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, lateral boyun lenf nodu metastazı olan hastaların %18.2 sinde kapsüler invazyon saptanmıştır. Yüzde 81.8 inde kapsüler invazyon saptanmamıştır. Lateral boyun lenf nodu metastazı olmayan hastalarında %12,6 sinde kapsüler invazyon saptanmıştır. % 87,4 ünde kapsüler invazyon saptanmamıştır. Kapsüler invazyon varlığı ile lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (**p=0,637**). Türkiyede yapılmış 475 hastadan oluşan bir çalışmada çok değişkenli analizlere göre Tiroid kapsüler invazyonu lateral boyun lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörüdür (36).

Tüm boyun lenf nodu metastazı ve kapsüler invazyon varlığına bakıldığında, kapsüler invazyon olan hastalardaki tüm boyun lenf nodu metastazı oranı %37,5 dir. Kapsüler invazyon varlığı ile tüm boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (**p=0,02**). Avrupa Otorinolaryngoloji dergisinde yayınlanan bir makalede tüm boyun lenf nodu metastazı olan tiroid papiller mikrokarsinom tanılı 41 hastanın, 24 tanesinde kapsüler invazyonun mevcut olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızla uyumludur (68).

Vakaların ekstratiroidal yayılım ve kapsüler invazyon oranına bakıldığında, ekstratiroidal yayılım gösteren 5 hastanın 2'sinde (%40) kapsüler invazyon görülmüştür. Kapsüler invazyon varlığı ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (**p=0,128**). Kore'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ekstratiroidal yayılımı olan hastalardaki kapsüler invazyon oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızla uyumlu olmaması hasta sayımızın az olması nedeni ile olabilir.

Hastalardaki Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırılmış, kapsüler invazyon olanlardaki Anti-TPO değeri ortalaması 17,27 IU/mL (range, 5-70,73; SD, 16,72), Anti-Tg değeri ortalaması 49,26 IU/mL olarak bulunmuştur (range, 10-320,50; SD, 84,78). Kapsüler invazyon saptanmayanların ise ortalama Anti-TPO değeri 21,98 IU/mL (range, 5-371,50; SD, 43,13), Anti-Tg değeri ise 27,52 IU/mL dır (range, 9,73-343,90; SD, 42,51). Yani kapsüler invazyon varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( **$z=-0,130$ ,  $p=0,896$** ). Yine aynı şekilde kapsüler invazyon ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( **$z=-0,923$ ,  $p=0,356$** ). 2016 da Çinde yapılan bir çalışmada Kapsüler invazyonlu Tiroid papiller mikrokarsinomlu hastalarda Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri kapsüler invazyon olmayan tiroid papiller mikrokarsinomlu hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (62).

Hastalardaki TSH değeri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırıldığında, kapsüler invazyon olan gruptaki TSH değeri ortalaması 20,02 mIU/mL dır (range, 0,01-100; SD, 36,51). Kapsüler invazyon olmayan gruptaki TSH değeri ortalaması ise 9,72 mIU/mL dır (range, 0,01-100; SD, 25,55). Yani, TSH değeri ve kapsüler invazyon varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( **$z=-0,776$ ,  $p=0,438$** ). 2016 da Çinde yapılan bir çalışmada Kapsüler invazyonu olan Tiroid mikropapiller mikrokarsinomlu hastalarda TSH değeri ortalaması, kapsüler invazyon olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (62).

Hastalardaki TSH supresyonda iken Tg değeri ile kapsüler invazyon varlığı karşılaştırıldığında, kapsüler invazyon olan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortalaması 27,10 ng/mL dır (range, 0,04-206; SD, 72,36). Kapsüler invazyon olmayan gruptaki TSH supresyonda iken Tg değeri ortlaması ise 1,80 ng/mL dır (range, 0,04-51,40; SD, 7,62). Yani, TSH supresyonda iken Tg değeri ve kapsüler invazyonu olan hastalarda daha yüksek değerde saptandı. TSH supresyonda iken Tg ve kapsüler invazyon arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ( **$z=-2,379$ ,  $p=0,017$** ). 1985 yılında Avrupa Nükleer Tıp dergisinde yayınlanan iyi differansiye tiroid kanserleri ile ilgili 429 hastadan oluşan bir makalede TSH supresyonda iken tiroglobulin değerinin kapsüler invazyon olan grupta, kapsüler invazyon olmayan gruba oranla daha yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir (64). Çalışmamız literatür ile uyumludur.

Vakalardaki lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ve hastaların yaş ortalamasına bakıldığında, metastaz olan gruptaki yaş ortalaması 45,08 yaş dır (range, 26-65; SD, 12,52). Olmayan gruptaki yaş ortalaması 48,99 yaş dır (range, 17-76; SD, 12,00). Hasta yaşı ve lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı ( **$z=-1,053$ ,  $p=0,292$** ). Dao-zhe Lin ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede < 45 yaş lateral boyun lenf nodu metastazı için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (60). Bizim çalışmamız ile uyum göstermemektedir. Vaka sayımızın artırılması gerektiği kanısındayız.

Hastaların cinsiyet ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırıldığında, 19 erkek hastanın 2 sinde (%10,5) lateral boyun lenf nodu metastazı saptanmıştır. 104 kadın hastanın ise 10'unda (%9,6) lateral boyun lenf nodu metastazı saptanmıştır. Cinsiyet ile lateral boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1$ ). 2016 yılında Dao-zhe Lin ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede erkek cinsiyet lateral boyun lenf nodu metastazı için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (60). Aynı yıl Çin'de yapılan başka bir çalışmada, tiroid papiller karsinomlu 267 kadın hastanın 197 sinde (%73.78) ve 89 erkek hastanın 70 inde (%78.65) lateral boyun lenf nodu metastazı saptanmış olup lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (70).

Vakalardaki tümör boyutu ve lateral boyun lenf nodu metastaz varlığı karşılaştırıldığında, lateral boyun lenf nodu metastazı olanlardaki tümör boyutu ortalaması 6,27 mm dır (range, 2-9; SD, 2,90). Olmayan grupta ise tümör boyutu ortalaması 6,04 mm dır (range, 1-10; SD, 2,32). Tümör boyutu ve lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı ( **$z=-0,455$ ,  $p=0,649$** ). İspanyada Vigo Üniversitesi hastanesinde yapılmış bir çalışmada tümör boyutu ile lateral boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (57). Çalışmamız literatür ile uyumludur.

Hastalardaki Anti-TPO ve Anti-Tg değerleri ile lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırılmış, lateral boyun lenf nodu metastazı olanlardaki Anti-TPO değeri ortalaması 10,52 IU/mL (range, 5-29,16; SD, 8,26), AntiTg değeri 21,87 IU/mL dır (range, 10-50,30; SD, 15,13). Lateral boyun lenf nodu metastazı

saptanmayanların ise ortalama anti-TPO değeri 22,48 IU/mL (range, 5-371,50; SD, 42,53), Anti-Tg değeri ise 31,07 IU/mL dır (range, 9,73-343,90; SD, 52,22). Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( **$z=-2,51$ ,  $p=0,012$** ). Lateral boyun lenf nodu metastazı ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( **$z=-0,326$ ,  $p=0,745$** ). 2016 da Çinde yapılan bir çalışmada Lateral boyun lenf nodu metastazı olan Tiroid mikropapiller mikrokarsinomlu hastalarda Anti-TPO ve Anti-Tg değeri ortalaması, lateral boyun lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (62).

Hastalardaki TSH değeri ile lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı karşılaştırıldığında, Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı olan gruptaki TSH değeri ortalaması 0,49 mIU/mL dır (range, 0,01-1,90; SD, 0,75). Lateral boyun lenf nodu metastazı olmayan gruptaki TSH değeri ortlaması ise 12,16 mIU/mL dır (range, 0,01-100; SD, 28,44). Yani, TSH değeri ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( **$z=-1,808$ ,  $p=0,071$** ). 2008 yılında Haymart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum TSH değeri ortalaması lateral boyun lenf nodu metastazı olan tiroid papiller karsinomlu hastalarda daha yüksek değerlerde olduğu görülmüştür (63).

Yapılan lojistik regresyon analizinde cinsiyet, yaş, Anti-TPO, TSH, TSH supresyonda iken Tg ve bunlara ek olarak RAI değişkenlerinin tüm boyun lenf nodu metastazı için bir risk teşkil etmediği tespit edilmiştir.

Dünya literatürlerinde ve bizim çalışmamızda Tiroid papiller mikrokarsinom mortalitesi bulunmamaktadır. 2012 ve 2014 yılları arasında olan çalışmamıza dahil edilip takip edilen hastalarda uzak metastaz şu ana kadar tespit edilmemiştir.

## 6. SONUÇLAR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda Tiroid Papiller mikrokarsinom tanısı alan hastalardaki boyun metastazlarının risk faktörlerinin meta analizi değerlendirilmiştir.

1. Vakaların, 19'u (%15,4) erkek, 104'ü (%84,6) kadındır. K/E oranı 5,49' dur. Ortalama yaşı **48,60** dır (range, 17-76; SD, 12,05).

2. Hastaların tüm boyun lenf nodu metastazı olup olmadığı değerlendirildiğinde, 14 (%11,4) hastada tüm boyun lenf nodu metastazı olup, 109'unda (88,6) bulunmamıştır.

3. Hastaların Anti-TPO antikor değerine bakıldığında ortalama değer 21,26 IU/mL dır (range, 5-371,50; SD, 40,53).

4. Anti-Tg değerlerine bakıldığında ise ortalama değer 30,13 IU/mL dır (range, 9,73-49,76; SD, 49,76).

5. TSH değerinin ortalaması 11,00 mIU/mL dır. (range, 0,01-100; SD, 27,21).

6. TSH supresyonda iken Tg değerinin ortalaması 8,56 ng/mL dır (range, 0,04-265,70; SD, 40,52).

7. Preop nodülün büyüklüğü ortalama olarak 12,74 mm dır (range, 1-90; SD, 14,87).

8. Hastaların hastalık süresi değerlendirildiğinde, ortalama değer 35,16 ay dır (range, 9-264; SD, 30,36).

9. Tüm boyun lenf nodu metastazı olanların ortalama yaş değeri 50,21 yaş (range, 35-72; SD, 11,90) olmayanların ortalama yaş değeri 48,40 dır (range, 17-76; SD, 12,11).

10. Cinsiyet ve tüm boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılması sonucu arada anlamlı fark saptanmamıştır.

11. Tüm boyun lenf nodu metastazı ve tümör boyutu karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmamıştır.

12. Anti-TPO değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında tüm boyun lenf nodu metastazı olmayanlarda daha yüksek olduğu tespit edildi.

13. Anti-Tg değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı.
14. TSH değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı.
15. TSH supresyonda iken Tg değeri tüm boyun lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı.
16. Kapsüler invazyon varlığı hasta yaşından bağımsızdır. Anlamlı fark saptanmamıştır.
17. Cinsiyet, kapsüler invazyon ile karşılaştırılmasında arada anlamlı fark saptanmamıştır.
18. Kapsüler invazyon varlığının tümör boyutunu etkilemediği görülmüştür.
19. Kapsüler invazyon olan hastalardaki santral lenf nodu metastazı oranının farklı olmadığı saptanmıştır.
20. Santral lenf nodu metastazı varlığının tümör boyutunu etkilemediği bulunmuştur.
21. Santral lenf nodu metastazı varlığının yaş ile ilişkisi olmadığı görüldü.
22. Hastaların cinsiyet ve santral lenf nodu metastazı varlığına bakıldığında, her iki grupta kadın sayısı fazla bulunmuştur. Fark saptanmamıştır.
23. Kapsüler invazyon varlığı ile lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
24. Kapsüler invazyon varlığı ile tüm boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
25. Kapsüler invazyon varlığı ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
26. Kapsüler invazyon varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde kapsüler invazyon ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
27. TSH değeri ve kapsüler invazyon varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.



- 28.** TSH supresyonda iken Tg ve kapsüler invazyon arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.
- 29.** Hasta yaşı ve lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı.
- 30.** Cinsiyet ile lateral boyun lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- 31.** Tümör boyutu ve lateral boyun lenf nodu metastazı karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- 32.** Lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı ile Anti-TPO arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Lateral boyun lenf nodu metastazı ve Anti-Tg değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- 33.** TSH değeri ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- 34.** TSH supresyonda Tg değeri ve lateral boyun lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.
- 35.**Yapılan lojistik regresyon analizinde cinsiyet, yaş, Anti-TPO, TSH, TSH supresyonda iken Tg ve bunlara ek olarak RAI değişkenlerinin tüm boyun lenf nodu metastazı için bir risk teşkil etmediği tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. DeLellis RA, Williams ED: Tumours of the thyroid and parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). The WHO classification of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004; p.51-133.
2. Maitra A. The Endocrine system. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; ch 24, p.1107-26.
3. Christopher D.M. Fletcher. Diagnostic Histopathology of Tumors. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier 2010:997-1015.
4. Rosai J. Thyroid Gland. In: Rosai J, editor. Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosby, Inc., 2004:317-1335.
5. Mills SE. Steinberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. Steinberg. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins 2010:493-507
6. Braga M, Graf H, Ogata A, et al. Aggressive behaviour of papillary microcarcinoma in a patient with Graves' disease initially presenting as a cystic neck mass. J Endocrinol Invest 2002;25:250-253
7. Türkiye Halk Sağlığı Dökümanları 2014
8. Ünal G. Tiroidin embriyolojisi ve gelişim anomalileri. Editor: Ünal G. Tiroid Hastalıkları. 1. Baskı: D. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. İstanbul. 2000 s.1-9.
9. Agur AMR, Dalley FA. Grant's atlas of anatomy. 12th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; ch 8, p.748-50

- 10.** Çimen A. Anatomi. 4. Baskı Bursa: Uludağ Üniv. Basımevi, 1994; s.493-7.
- 11.** Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. Atlas of tumor pathology, Third Series Fascicle 5.
- 12.** Kuran O. Sistematik anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983; s.579-83.
- 13.** Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI, Principles of Surgery. 7th Edition. New York, Mc Graw Hill. 1999, pp 1661-1713.
- 14.** LiVolsi AV. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990.
- 15.** Kayalı H. Özel histoloji. İstanbul: İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1992; s.172-80.
- 16.** Quezado M, Merino MJ. The Endocrine System. In: Rubin R, Strayer DS, Rubin E (Eds.). Rubin's pathology 6th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; ch:21, 1046-61.
- 17.** Guyton AC (Çeviri: N. Gökhan, H. Çavuşoğlu) Textbook of medical physiology. 7th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1986; p.1293-309.
- 18.** Bauer CD, McPhee SJ. Thyroid disease. In: McPhee SJ Lingappa RV, Ganong W, Lange JD (Ed.) Pathophysiology of disease. 2nd Ed. United States of America: Simon& Schuster Company, 1995; p.470-87.
- 19.** Nikiforov EY, Biddinger WP, Thompson DRL, Nikiforova MN. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. 1st. ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

- 20.** Baloch WZ, Livolsi AV. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In: Mills SE (Ed.) Sternberg's diagnostic surgical pathology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010; ch 13, p.564-72.
- 21.** Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975; 36(3): 1095-9.
- 22.** Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56(3): 531-8.
- 23.** Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, StLee SL, Mandel SJ, Mazzaferri E L, McIver B, Sherman SI & Tuttle RM. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015 ;**25**:109–141.
- 24.** Tuttle M, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. 2012.
- 25.** Cassol AC, Asa LS. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagn Histopathol* 2011;17(3):124-39.
- 26.** Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai J (Ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. China: Mosby Company, 2011; ch 9, p. 515-68.
- 27.** Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. Atlas of tumor pathology, Third Series Fascicle 5.
- 28.** Polat İ. Tiroid karsinomlarında sitokeratin-19, yüksek molekül ağırlıklı keratin, galektin-3 ve hbme-1 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri (Tez) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006

**29.**Ronald A, Ricardo V, Lloyd Philipp U, Heitz, Charis Eng. World health organisation classification of tumours pathology and genetics tumours of endocrine organs.

**30.** Yang GC,LiVolsi VA & Baloch ZW. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up. International Journal of Surgical Pathology 2002 ;**10**:133–139.

**31.** AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrine Practice 2006 ;**12**:63–102.

**32.**Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG,Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB,Goellner JR,Hay ID, Hertzberg BS,Intenzo CM,Jeffrey RB, Langer JE,Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD,Reading CC, Sherman SI & Tessler FN. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005 ;**237**:794–800.

**33.** Roman SA. Endocrine tumors: evaluation of the thyroid nodule. Curr Opin Oncol 2003;**15**:66-70.

**34.** Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Endocr Pract 2010;**16**:468–475.

**35.** Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance,assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2007Sep;**36**:707-35.

- 36.** Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3:283–292.
- 37.** Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696–700.
- 38.** Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA Biopsy*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers 2000: 71-86.
- 39.** Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-2424.
- 40.** Ramos CD, Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, Assumpcao L, Etchebehere EC, Camargo EE. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. *Clin Endocrinol* 2000;52:471-7.
- 41.** Campbell JP, Pillsbury HC 3rd. Management of the thyroid nodule. *Head Neck* 1989;11:414-425.
- 42.** Slowinska-Klencka D, Klencki M, Sporny S, Lewinski A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: Influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results. *Eur J Endocrinol* 2002;146:19-26
- 43.** Joyce JM, Swihart A. Thyroid: Nuclear medicine update. *Radiol Clin North Am* 2011 May; 49:425-34
- 44.** Tandon S, Shahab R, Benton JJ, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review

and meta-analysis. *Head Neck* 2008;30:1246–1252.

**45.** Hamberger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med* 1982;73:381-384

**46.** Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD Jr, Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007;111:508-516

**47.** Baskin HJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules and multinodular goiters. *Endocr Pract* 2004;10:242-5.

**48.** Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:15–21.

**49.** Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998; 8:283–289.

**50.** Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658-65.

**51.** Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer. In press.

**52.** Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227:542-6

- 53.** Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W & the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006 ;**154**:787–803.
- 54.** British Thyroid Association and Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org), 2002.
- 55.** Shah JP, Kian K, Forastiere A, Garden A, Hoffman HT, Jack Lee J, Lydiatt W, Medina JE, Mukherji S, Oliva ME, O'Sullivan B, Paulino A, Singh B, Weber R & Weymuller E. American Joint Committee on Cancer. In *Cancer Staging Manual*, edn 6, pp 77–87. New York: Springer-Verlag, 2002.
- 56.** Rossing M, Nygaard B, Nielsen FC, Bennedbæk FN. High prevalence of papillary thyroid microcarcinoma in danish patients: a prospective study of 854 consecutive patients with a cold thyroid nodule undergoing fine-needle aspiration. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):110-7
- 57.** Mantinan B, Rego-Iraeta A, Larranaga A, Fluiters E, Sanchez-Sobrino P, Garcia-Mayor RV. Factors influencing the outcome of patients with incidental papillary thyroid microcarcinoma
- 58.** Zeming Liu, Longqiang Wang, Pengfei Yi, Cong-Yi Wang, Tao Huang. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Feb; 7(3): 932–937. 2014
- 59.** Lin KD, Lin JD, Huang J, Huang HS, Jeng LB & Chao TC. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *International Surgery* 1997 ;82:378–381.



- 60.** Lin DZ, Qu N, Shi RL, Lu ZW, Ji QH, Wu WL. Risk prediction and clinical model building for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. 2016 Mar;9,5307-5316.
- 61.** Kimberly M. Creach, Barry A. Siegel, Brian Nussenbaum, and Perry W. Grigsby . Radioactive Iodine Therapy Decreases Recurrence in Thyroid Papillary Microcarcinoma ISRN Endocrinol. 2012; 2012: 816386. Published online 2012 Mar 7.
- 62.** Chao Li, Wenbin Yu, Jinchuan Fan, Guojun Li, Xiaofeng Tao, Yun Feng, Ronghao Son. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers. June 23,2016. DOI: 10.18632/oncotarget.10236
- 63.** Haymart MR<sup>1</sup>, Replinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen HJ . Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):809-14. Epub 2007 Dec 26.
- 64.** Girelli ME, Busnardo B, Amerio R, Scotton G, Casara D, Betterle C, Piccolo M, Pelizzo MR. Serum thyroglobulin levels in patients with well-differentiated thyroid cancer during suppression therapy: study on 429 patients. Eur J Nucl Med. 1985;10(5-6):252-4.
- 65.** Karatzas T, Vasileiadis I, Kapetanakis S, Kapetanakis S, Karakostas E, Chrousos G, Kouraklis P G, Risk factors contributing to the difference in prognosis for papillary versus micropapillary thyroid carcinoma.
- 66.** Romero-Rojas A , Cuervo-Martínez J , Osorio-Arango K , Olaya N. Histological variants and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma at the Colombian Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2012. 2015 Sept 35;3.

- 67.** Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2015 Oct;39(10):2459-70.
- 68.** Page, c.,Biet, A., Boute, P. et al. aggressive papillary thyroid carcinoma *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Mar;266:1959
- 69.** Kwak JY, Kim EK, Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Choi SH, and Oh KK . Extrathyroid Extension of Well-Differentiated Papillary Thyroid Microcarcinoma on US. *Thyroid.* June 2008, 18;6
- 70.** Nie X , Tan Z , Ge M , HaoJiang L , Wang J , Zheng CM . Risk factors analyses for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinomas: a retrospective study of 356 patients. 2016 Oct 5;60

