



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ve

BAŞ BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE TİROİD PAPİLLER KANSERLİ
HASTALARDA KLİNİK VE PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİN SANTRAL BÖLGE METASTAZI
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kerem KÖKOĞLU

KAYSERİ – 2016



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ve

BAŞ BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE TİROİD PAPİLLER KANSERLİ

HASTALARDA KLİNİK VE PATOLOJİK

ÖZELLİKLERİN SANTRAL BÖLGE METASTAZI

ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kerem KÖKOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI

KAYSERİ – 2016

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken her aşamada bilgisi ve tecrübesi ile destek olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI'ya, uzmanlık eğitimim sırasında üstün tecrübelerini benimle paylaşan, değerli bilgilerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ercihan GÜNEY'e, Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ'ye, Prof. Dr. Mustafa ERKAN'a, Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI'ya, Prof. Dr. M. Akif SOMDAŞ'a, Doç. Dr. İmdat YÜCE'ye, Doç. Dr. İbrahim KETENCI'ye, Yrd. Doç. Dr. Mehmet İlhan ŞAHİN'e, değerli ağabeyim Yard. Doç. Dr. Alperen VURAL'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, KBB Hastalıkları çalışanlarına ve ameliyathane personeline;

Bu araştırmanın yapılmasında emeği geçen Patoloji A.D. Öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Özlem CANÖZ'e, Arş. Gör. Dr. Ş. Seçil KARABULUT'a, Biyolog Levent GÖRÜR'e ve Mehmet Akif BÖLÜKBAŞI'na;

Doğduğum günden beri yanımda olan ve bana dualarını eksik etmeyen değerli aileme;

Asistanlık hayatım boyunca acı tatlı hatıraları paylaştığım sevgili eşim Emel'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EK 1	53
TEZ ONAY SAYFASI	54

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ATA: Amerikan Tiroid Akademisi
BRAF: v-RAF Mürin Sarkom Viral Onkogen B1
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CBC: Tam Kan Sayımı
DNA: Deoksiribonüklerik Asit
IGF 1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MAP: Mitojen Aktive Edici Protein
MEN: Multipl Endokrin Neoplazi
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı
OPV: Ortalama Platelet Volumü
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLO: Platelet Lenfosit Oranı
PTH: Parathormon
RAİ: Radyoaktif İyot
RT: Radyoterapi
SKM: Sternokleidomastoid Kas
T3: Triiyodotironin
T4: Tetraiyodotironin
TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri
TG: Tiroglobulin
TPK: Tiroid Papiller Karsinomu
TPO: Tiroid Peroksidaz
TRH: Tirotropin Releasing Hormon
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
USG: Ultrasonografi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: WHO'ya Göre Tiroid Noeoplazmlarının Sınıflandırılması	4
Tablo 2: Tiroid Kanseri TNM Sınıflaması	8
Tablo 3: Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri için Evreleme	9
Tablo 4: Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları	15
Tablo 5: Tiroid Papiller Karsinomunda Risk Grupları	17
Tablo 6: Grupların Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması	27
Tablo 7: Grupların Yaş Ortalamaları Açısından Karşılaştırılması	27
Tablo 8: Grupların Riskli Yaş Grubundaki Hasta Sayısı Açısından Karşılaştırılması	28
Tablo 9: Grupların 45 Yaş Altı ve Üstü Hasta Sayısı Açısından Karşılaştırılması	28
Tablo 10: Grupların Ailede Tiroid Kanseri Hikayesi Açısından Karşılaştırılması	29
Tablo 11: Grupların Diyabet Açısından Karşılaştırılması	29
Tablo 12: Grupların TFT Değerleri Açısından Karşılaştırılması	30
Tablo 13: Grupların Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 14: Grupların Ortalama Tümör Boyutu Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 15: Grupların T1 ve T2 Tümör Sayıları Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 16: Grupların Tümörün Histolojik Alt Tipi Açısından Karşılaştırılması	33
Tablo 17: Gruplardaki Tümörlerin Kapsül Durumu Açısından Karşılaştırılması	33
Tablo 18: Grupların Tümör Multisentrisite Özelliği Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo 19: Grupların Tümörde Lenfositik Tiroidit Bulunması Özelliği Açısından Karşılaştırılması	35
Tablo 20: Grupların BRAF Mutasyonu Açısından Karşılaştırılması	36

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1: Lam üzerinde tümörlü alanın belirlenmesi. 21
(Mor renkte olan kısım tümörlü alan).
- Şekil 2: BRAF mutasyonu negatif olan bir sekans örneği. 24
Mor halka içine alınmış alanda normal nükleotid dizisi izlenmekte.
- Şekil 3: BRAF mutasyonu pozitif olan bir sekans örneği. Mor halka 25
içine alınan alanda normalde T olması gereken nükleotidde mutasyon
olduğu konusunda program uyarıyor.

ÖZET

Amaç: Erken evre (4 cm'den küçük) ve boyunda santral lenf nodu metastazı tespit edilen tiroid papiller kanserli hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin, erken evre ama metastaz yapmayan hastalarla karşılaştırılarak lenf nodu metastazı açısından risk faktörlerinin belirlenmesi.

Materyal-Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi KBB Hastalıkları bölümünde total tiroidektomi ve santral boyun bölgesi diseksiyonu yapılmış 50 hasta alındı. Hastalar retrospektif olarak incelenerek cinsiyet, yaş, ek hastalık, yaşanılan yer, ailede tiroid kanseri, radyoterapi öyküsü, laboratuvar bulguları, operasyon bulguları ve patolojik inceleme bulguları kaydedildi. Ayrıca hastaların spesmenleri deparafinize edilerek tümörlü alandan PCR ile BRAF mutasyonu çalışıldı. Hastalar, patoloji raporuna göre santral metastaz yapmayan ve yapan olmak üzere olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup klinik özellikler ve BRAF mutasyonu dahil olmak üzere patolojik özellikler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunda 39 kadın, 11 erkek hasta vardı. En küçük 12, en büyük 77 olmak üzere ortalama yaş 42.88 idi. Hastaların 32 tanesine profilaktik, 18 tanesine terapötik boyun diseksiyonu yapıldı. Operasyonda 21 hastaya paratiroid otoimplantasyonu yapıldı. Otuz iki hastada geçici, 5 hastada kalıcı hipoparatiroidi gelişti. Patoloji raporlarına göre santral metastaz olmayan 26, olan 24 hasta vardı. Demografik veriler ve tıbbi öykü ile iki grup cinsiyet, ortalama yaş, riskli yaş grubunda bulunan hasta sayısı, ailede tiroid kanseri hikayesi, diyabetli hasta sayısı açısından karşılaştırıldığında bu özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar laboratuvar verileri ile tiroid fonksiyon testleri, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, ortalama platelet volumü açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama tümör boyutu açısından iki grup arasında anlamlı fark olmasa da tümörleri T1 ve T2 (20 mm'den büyük) olarak ayırdığımızda, T2 tümörler istatistiksel olarak daha fazla santral metastaz yapmaktaydı. Kapsüllü olma ve lenfositik tiroidit özellikleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmasa da papiller kanser alt tipi, kapsül invazyonu ve multisentrisite açısından iki grup

arasında anlamlı fark vardı. Klasik varyant dışı olanlar, kapsül invazyonu olanlar ve multisentrik olanlar daha sık santral metastaz yapmaktaydı. BRAF mutasyonu hastaların sadece 19 tanesinde bakılabildi. Bunlardan 11 tanesinde BRAF mutasyonu saptandı (9 metastatik, 2 metastaz yapmayan). Tüm örneklem bu açıdan değerlendirilemese de BRAF mutasyonu, santral metastaz yapan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olarak tespit edildi.

Sonuç: Tiroid papiller karsinomu; 2 cm'den büyük, kapsül invazyonu yapmış, multisentrik, histolojik olarak klasik varyant dışında ise ve BRAF mutasyonu pozitifse santral metastaz yapma açısından daha risklidir. Bu özelliklerden tümör boyutu ve BRAF mutasyonu operasyon öncesi bilinebilir. Operasyon öncesi bu özellikler bulunan hastalara klinik olarak lenf nodu metastazı negatif olsa da profilaktik santral bölge boyun diseksiyonu önerilebilir.

Anahtar kelimeler:BRAF mutasyonu, Kanser, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Tiroid

THE EFFECT OF CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES OF EARLY STAGE THYROID PAPILLARY CARCINOMAS ON CENTRAL NECK METASTASIS

ABSTRACT

Aim: To find risk factors about central metastasis in thyroid papillary carcinomas by comparing clinical and pathological characteristics of metastatic and non-metastatic groups.

Materials and Methods: Fifty patients who were done total thyroidectomy and central neck dissection by Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Erciyes University were enrolled to the study. They were examined retrospectively and their genders, ages, family stories, locations, radiotherapy stories, laboratory examinations, operative findings and pathological records were found. Their specimens were deparaffinized and BRAF mutation was researched in tumor cells by PCR. Patients were divided into two groups according to their pathological results as central metastasis negative and positive. Their clinical and pathological features including BRAF mutation were compared statistically.

Findings: There were 39 women and 11 men in the study group. Mean age was 42.88 (12-77). Thirty two patients were performed prophylactic and 18 patients were performed therapeutic neck dissection. There were 21 patients who were done parathyroid implantation. There were 32 patients experienced early hypoparathyroidism, five of whom were permanent. There were 26 and 24 patients in metastasis negative and positive groups respectively. There was no difference between two groups about the features of gender, mean age, risky age, thyroid carcinoma in family history and diabetes. Compared laboratory findings; there was no difference between two groups about the variable of thyroid function tests, neutrophyl/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume.

Although there was no significant difference about the mean size of tumor; T2 size tumors (higher than 20 mm) were more in metastasis positive group. Compared the features of capsule and lymphocytic thyroiditis, there was no significant difference between two groups. There were significant difference between two groups about the features of histological subtype, capsular invasion and multicentricity. Tumors which were non-classical variant and had multicentricity and capsular invasion were more prone to central metastasis. PCR to research BRAF mutation could be performed to 19 patients only. There were 11 BRAF mutation positive tumors. Nine of them were in metastasis positive group and this was a significant difference statistically.

Conclusion: T1 tumor has lower risk. Non-classical variant, multicentricity and BRAF mutation have higher risk of central neck metastasis. Tumor size and BRAF mutation can be detected preoperatively. Therefore; prophylactic central neck dissection could be offered this type of patients, even if there is no central metastasis clinically.

Key-words: BRAF mutation, Cancer, Neutrophyl/lymphocyte ratio, Thyroid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid papiller karsinomu (TPK) en sık görülen tiroid malignitesidir. Günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Hastalar uzun dönem sağkalıma sahiptir ve bu özelliği ile diğer malignitelerden ayrılır. Bu kanserde prognozu kötü yönde etkileyen başlıca özellik hastalığın boyun nüksleridir. Bu durum, en sık, tedavi edilmemiş santral bölge okült (gizli) lenf nodlarından gelişir. Santral bölge; üstte hyoid kemik, altta sternal çentik, yanlarda her iki karotid arter ve arkada prevertebral fasyaya kadar olan boyun bölgesini ifade eder [1]. TPK hastalarında santral bölgede klinik olarak kanıtlanmış metastatik lenf nodu varsa boyun diseksiyonu yapılması kabul edilmiş bir görüştür. Ayrıca Amerikan Tiroid Akademisi (ATA) ileri evre yani 4 cm'den büyük TPK'de klinik olarak metastatik lenf nodu saptanmasa da profilaktik santral bölge diseksiyonu önermektedir. Ancak erken evre (4 cm'den küçük) kanserlerde profilaktik santral bölge boyun diseksiyonu yapılması tartışmalıdır [2]. Çünkü bu bölgede önemli anatomik yapılar bulunmaktadır ve bu bölgenin cerrahisi rekürren sinir paralizi ve kalıcı hipoparatiroidi gelişimi gibi komplikasyonlara açıktır. Yani profilaktik santral boyun diseksiyonu yapılacaksa da endikasyonun çok iyi konulması gerekmektedir.

Bu çalışmada, patolojik olarak kanıtlanmış santral bölge lenf nodu metastazı olan ve olmayan erken evre TPK hastalarının klinik ve patolojik özellikleri incelenerek bir "Yüksek Riskli Hasta Grubu" oluşturulması amaçlandı. Böylece doğru endikasyondaki hastalara profilaktik boyun diseksiyonu önerilerek hem ileride okült lenf nodlarından gelişebilecek boyun nüksleri önlenecek hem de bu risk grubuna girmeyen hastalarda bu bölgenin gereksiz cerrahisinden kaçınılarak olası komplikasyonların önüne geçilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bez intrauterin hayatta 4. haftada, dil kökünden bir endodermal yapı olarak gelişmeye başlar. Zamanla tiroglossal kanal eşliğinde öne ve alta doğru hareket eder. İntrauterin 7. haftada erişkindeki gibi trakea önündeki konumuna ulaşır. İnsanda ilk gelişen endokrin bezdir [3].

Tiroid, içerisinde iki farklı endokrin hücre bulunduran bir bez olarak tanımlanabilir. Bez içerisinde bulunan foliküler hücrelerden, diğer adıyla tiroositlerden tiroid hormonları; parafoliküler hücrelerden ya da C hücrelerinden ise kalsitonin ve somatostatin salgılanır. Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma hızı üzerinde etkiliyken kalsitonin antihiperkalsemik hormon olarak bilinir [4].

Tiroid bez boyunda 20-25 gr ağırlığında, kalkan şeklinde bir yapıdır. Uzunluğu ortalama 6 cm'dir. İki lob ve bunları birleştiren istmus adlı dar bir geçiş kısmından oluşur. Beslenmesi eksternal karotis arterin dalları olan üst tiroid arterler ve tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arter tarafından sağlanır. Venleri arterlere eşlik eder ve 2-3 çifttir. Üst ve orta tiroid ven internal juguler vene boşalır [5].

Histolojisi incelendiğinde tiroid bezinde hormon üreten ünitelerin folikül olarak adlandırıldığı görülür. Bunlar tek katlı küboid epitelle çevrilidir ve içinde kolloid denen madde bulunur [6]. C hücreleri ise foliküler hücrelerin yanında ve bezin özellikle üst ve orta kısmında bulunurlar. C hücreleri, tüm bez hacminin % 10'unu oluşturur [7]. Oksifil hücreler ise değişim gösteren foliküler hücrelerdir. Büyük

çekirdekli dirler ve sitoplazmaları şişmiş görünür. Graves Hastalığı, otoimmün tiroidit ve radyasyon hasarı durumunda gözlenirler [7].

Tiroid hormonlarının salınımı hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından düzenlenir. Hipotalamus; Tirotropin Releasing Hormon (TRH) ile hipofizi düzenler, hipofiz ise Tiroid Stimulating Hormon (TSH) salgısı ile tiroid bezini denetler. Tiroid bezi L-tiroksin (tetraiyodotironin – T4) ve L-triiodotironin (T3) salgılar. Tiroid hormon üretiminde iyot çok önemlidir ve kolloid içine sentezlenmiş olan tirozin aminoasidinden zengin tiroglobuline (TG) bağlanır. Bir TG molekülü 134 tirozin aminoasidi içerir. Bunlar kolloid içinde iyodinasyona uğrar ve TSH uyarısıyla folikül hücreleri içinde lizozimlere alınarak T4 ve T3 şeklinde parçalanır ve kana salınırlar [8].

2.2.TİROİD NEOPLAZMLARI

Tiroid neoplazmları öncelikle benign, malign ve davranışı belli olmayanlar şeklinde sınıflandırılmalıdır. Tablo 1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasını göstermektedir [9].

2.3. MALİGN TİROİD NEOPLAZMLARI

Tiroidin malign tümörleri, tüm vücut malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. Foliküler hücrelerden gelişen papiller karsinom, foliküler karsinom ve buna benzeyen Hurtle hücreli karsinom gibi kanserler diferansiye kanserlerdir ve prognozları daha iyidir. Sarkomlar ve tiroid lenfoması, metastatik karsinomlara göre daha az görülür ve daha agresif seyreder [10].

2.3.1. Epidemiyoloji

İyi diferansiye tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitedir ve sıklığı son 3 dekattır artmaktadır. Bu artış özellikle görüntüleme yöntemlerinin daha sık

kullanılmasına ve artan tiroid cerrahisine bağlanmaktadır [11]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1980 yılından beri görülme sıklığı sürekli artmıştır [12].

Tablo 1: WHO'ya Göre Tiroid Neoplazmlarının Sınıflandırılması

Tiroid Adenomu ve İlişkili Lezyonlar	Tiroid Karsinomları
Foliküler adenom	Papiller karsinom
Hyalinize trabeküler adenom	Foliküler karsinom
Diğer tiroid tümörleri	Anaplastik karsinom
	Kötü diferansiye karsinom
Teratom	Yassı epitel hücreli karsinom
Primer lenfoma ve plazmositoma	Mukoepidermoid karsinom
Ektopik timoma	Eozinofil ile olan sklerozan MEK
Anjiyosarkom	Müsinöz karsinom
Düz kas tümörleri	Medüller karsinom
Periferik sinir kılıfı tümörleri	Mikst medüller ve foliküler hücreli karsinom
Paragangliom	Timus benzer diferansiyasyonu olan işçi hücreli tümör
Soliter fibröz tümör	Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
Foliküler dendritik hücreli tümör	
Langerhans hücreli histiyositoz	
İkincil tümörler	

2.3.2 Etyoloji

Etyopatogeneizde çeşitli faktörler öne sürülmüştür. İyonize radyasyon iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Tedavi dozundan ziyade düşük doz radyasyonun daha önemli olduğu belirtilmiştir [13]. Radyoterapi, önceleri benign ve inflamatuvar hastalıklarda kullanıldığından önemi daha fazlaydı. Ancak günümüzde bu amaçla kullanılmamaktadır ve bunun yerine nükleer santral kazaları daha ön plana çıkmıştır

[14]. Radyoterapi alan kişilerde tiroid kanseri gelişme süresi ortalama 25.4 yıldır ve gelişen kanserlerde lenf nodu metastaz riski ve multisentrisite yüksek orandadır [15, 16].

Cinsiyet açısından kadınlar yönünde, özellikle de premenapozal dönemde, bariz bir üstünlük vardır. Menapozdan sonra ise kadın cinsiyetin üstünlüğü azalır [17]. Doğum sayısının çokluğu, geç menarş, ilk gebeliğin daha geç yaşta olması, infertilite tedavisi gibi kadınlarda östrojen seviyesinin daha yüksek olduğu durumlarda da tiroid malignitesinin arttığına dair görüşler mevcuttur [10].

Etyopatogeneizde suçlanan bir diğer faktör iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olan bölgelerde tiroid kanserlerinden özellikle foliküler karsinomun arttığına dair yayınlar mevcuttur [18]. Bu bölgelerde iyot replasmanı sonrası ise TPK sıklığı artmıştır [19]. İyot eksikliği ile hormon üretimi azalır ve TSH artar. TSH da foliküler hücrelerin büyümesi ve çoğalmasına neden olur. İyot eksikliği durumunda gelişen malignite nedeni bu olabilir. Uzun süreli TSH verilmesiyle hayvanlarda tiroid kanseri gelişebileceği gösterilmiştir [20]. Haymart ve ark. 2013 yılındaki çalışmalarında serumda yüksek TSH seviyelerinin diferansiye tiroid kanserine yol açtığını ve daha yüksek seviyelerde de kanserin evresinin ilerlediğini belirtmişlerdir [21].

Hashimoto tiroiditi, tiroid kanseri oluşma riskini artırmaktadır. Nedeni muhtemelen hipotiroidi nedeniyle artmış TSH seviyesi olabilir. Lun ve ark. Hashimoto tiroiditinin bir risk faktörü olsa da prognozu iyi yönde etkilediğini belirtmişlerdir [22]. Guatr, tiroid nodülleri ve Graves hastalığının tiroid kanseri üzerine etkisi net bilinmese de hasta gruplarında kontrol gruplarına göre daha çok nodül ve guatr saptandığı belirtilmiştir [23].

Aile hikayesi tiroid malignitelerinden özellikle medüller karsinomda önemlidir [10]. Lupoli ve ark. 119 TPK hastasını değerlendirdikleri çalışmada 7 hastada aile hikayesi tespit etmişlerdir. Bu 7 hastanın 4 tanesinde de agresif klinik seyir görmüşlerdir [24]. TPK'nin Gardner Sendromu ile, foliküler karsinomların ise Cowden Sendromu ile ilişkisi gösterilmiştir [25].

Obezite, insülin direnci ve kanser türleri arasında son yıllarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Vigneri ve ark. çalışmasında obezite ile kolorektal kanser, meme kanseri, böbrek kanseri, endometrial kanser ve özefagus kanseri arasında ilişki saptamıştır

[26]. Kitahara ve ark. 2011 yılında 5 prospektif çalışmayı alarak yaptıkları analizde obezite ile tiroid kanseri arasında ilişki olduğunu göstermiştir [27]. İnsülin rezistansının da tiroid kanser riskini artırdığını savunan yayınlar bulunmaktadır [28]. Son yıllarda araştırılan bir diğer etyolojik faktör de D vitamini eksikliği ile kanser arasındaki ilişkidir. Roskies ve ark. çalışmalarında D vitamini eksikliğini, TPK için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır [29].

Kansere vücut tarafından inflamatuvar cevap verilmesi eskiden beri iyi bilinen bir gerçektir. Son yıllarda kansere verilen bu inflamatuvar cevap ile kanser evresi, prognozu ve sağkalımı üzerine yapılan çalışma sayısı gittikçe artmaktadır. Özellikle her hastada yapılan ve kolay uygulanan Nötrofil/lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLO) pek çok kanserde araştırılmaktadır [30]. Kim ve ark. NLO yüksekliğinin özellikle III ve IV. evre TPK’de kötü prognostik faktör olduğunu belirtmiştir [31]. Başka bir çalışmada ise TPK’de artmış PLO, lateral bölge lenf nodu metastazı açısından anlamlı bulunmuştur [32].

Ortalama platelet volümü (OPV) trombosit sentezi ile ilgili bir parametredir ve son yıllarda kullanılmaktadır. OPV yüksekliğinin yeni trombosit senteziyle arttığı bu nedenle inflamatuvar sürecin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. TPK hastalarında normal guatr hastalarına göre yüksek bulunmuştur [33].

2.3.3 BRAF mutasyonu

Çalışmanın ana araştırma parametrelerinden biri olduğu için ayrı bir başlık altında verilmiştir. Son yıllarda tiroid kanserlerinde araştırılan BRAF mutasyonu özellikle kötü prognozla ilişkilendirilmiş bir risk faktörüdür. BRAF geni bir proto-onkogendir. BRAF geninin asıl adı v-RAF mürin sarkom viral onkogen homolog B1 dir. İnsanda 7. Kromozomun uzun kolunda (7q34) lokalizedir. Hücre çoğalması, farklılaşması ve ölümü ile ilgili olan B-RAF proteinini kodlar. Bu protein 766 amino asitten oluşur. Hücrede mitojen aktive edici plazminojen kinaz (MAP kinaz) yolağında görev alır. Bu genle ilgili 30 dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların % 80’ini V600E mutasyonu oluşturur. Bu mutasyonda, protein sentezi ile ilgili genin 1799. nükleotidinde timin bazı varken nokta mutasyon sonucu bu baz adenine dönüşür. Böylece mRNA’ya aktarılan bilgi değişir ve mRNA ile ribozomda sentezlenen

proteinde 600. amino asite valin yerine glutamat amino asidi gelir. Bu değişiklik proteinin primer, sekonder ve tersiyer yapısını değiştirir, MAP kinaz yolağı kontrol mekanizmasının dışına çıkar ve sürekli hücre çoğalmasına sebep olur. Bu mutasyon 2002 yılından beri insan kanserlerinde araştırılmaktadır[34].

Bu mutasyon;

1. Birçok tümör supresör geni baskılayarak,
2. Pro-tümör ve pro-anjiyogenetik molekülleri artırarak,
3. Tümörün diferansiyasyonunu azaltarak,
4. RAI tutma yeteneğini azaltarak TPK'nin agresif özellik kazanmasına yol açmaktadır [34].

2.3.4. Evreleme

Tiroid kanserleri için TNM sınıflandırması Tablo 2'de; papiller ve foliküler kanserler için evreleme Tablo 3'te belirtilmiştir [35].

2.3.5. Tiroid papiller karsinomu (TPK)

TPK, tüm tiroid kanserleri içinde en sık görülenidir ve tiroid kanserlerinin % 70-80'ini oluşturur [36]. Genelde 30-40 yaş arasında ve kadınlarda sık görülür. Kadın/erkek oranı 2/1 dir. Çocuklarda da tiroid malignitelerinin çoğunu yine TPK oluşturmaktadır (%75) ve çocuklar genelde daha ileri evre hastalıkla başvururlar [37]. Hastaların çoğunda TPK spontan gelişmektedir ve sadece % 6'sında aile hikayesi bulunur [35].

Hastalar genellikle boyunda ağrısız, yavaş büyüyen kitle ile başvururlar. Hastaların % 30'unda ise başvuru şikayeti büyümüş lenf nodudur [38]. İleri evre hastalıkta hastalar disfaji, dispne ve ses kısıklığı şikayeti ile gelebilirler. Nadiren de uzak metastazlara ait şikayetler olabilir. Akciğer metastazı özellikle çocuklarda daha sıktır [39].

Tablo 2: Tiroid Kanserleri TNM Sınıflaması

Primer Tümör	
T_x	Değerlendirilemeyen tümör
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	En büyük çapı 2 cm ve olan tiroid içinde sınırlı tümör
T2	2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük, tiroid içinde sınırlı tümör
T3	4 cm'den büyük ancak tiroid içinde sınırlı tümör ya da herhangi bir boyutta ancak tiroid dışına minimal invazyonu olan tümör
T4_a	Herhangi bir boyutta tiroid dışı yayılımı olan tümör (subkutan yağlı doku, larinks, trakea, özefagus, rekürren sinir invazyonu)
T4_b	Prevertebral fasya, karotis arter veya mediastinal damarları invaze eden tümör
<i>Tüm anaplastik kanserler T4 olarak değerlendirilmektedir.</i>	
Bölgesel Lenf Nodları	
N_x	Değerlendirilemeyen lenf nodları
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
N1_a	6. bölge lenf nodu metastazı mevcut
N1_b	Tek ya da çift taraflı, karşı tarafa geçen servikal ya da mediastinel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz	
M_x	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3: Papiller ve Foliküler Tiroid Kanseri için Evreleme

	45 yaş altında	45 ve üstü yaşta
Evre I	Herhangi bir T, Herhangi bir N M0	T1 N0 M0
Evre II	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	T2 N0 M0
Evre III		T3 N0 M0
		T1-T3 N1a M0
Evre IVA		T4a N0 M0
		T4a N1a M0
		T1-4a N1b M0
Evre IVB		T4b, Herhangi bir N, M0
Evre IVC		Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Fizik muayenede öncelikle hastanın genel görünümü bize bilgi verebilir. Örneğin hipotiroidi eşlik eden bir hastada letarji, fazla kilo ve sorulara geç yanıt verme göze çarpar. Hipertiroidik bir TPK hastasında ise sinirlilik, kilo kaybı, parmaklarda titreme gibi bulgular olabilir. TPK'ye guatr eşlik ediyorsa boyunda şişlik, lenf nodu metastazı varsa palpabl lenf nodu gözlenebilir. Vokal kord hareketlerinin değerlendirilmesi hem hastalığın karakteri hem de olası bir operasyonda adli sorumluluk açısından önemlidir [40].

Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) ilk istenecek tetkiklerdendir. Serum TSH, T4 ve T3 seviyelerine göre hastanın tiroid fonksiyonları hakkında kanaate varılır. Serum TG seviyesi hemen her tiroid hastalığında artar bu nedenle tanısal değildir. Tiroid bezine karşı oluşmuş antikorlar özellikle otoimmün tiroid hastalıklarında değerlidir. Anti-

TPO antikor Hashimoto Hastalığı'nda % 100, Graves hastalığı'nda % 80 pozitifdir. Anti-TSH antikor ölçümü Graves Hastalığı'nda kullanılmaktadır. Radyoaktif Iyot Uptake testi tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumlarını incelemek için yapılan bir testtir. Fonksiyonel bir tiroid nodülü sintigrafide aktivite tutulumu gösterir ve sıcak nodül olarak adlandırılır [40].

Ultrasonografi (USG) diğer tiroid hastalıklarında olduğu gibi TPK'de de başvurulacak ilk görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodülünün yapısı ve içeriği hakkında bilgi verir [41]. USG eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodülünün patolojik değerlendirmesinde ilk yöntemdir. ATA tarafından şüpheli USG özellikleri içeren 5 mm ve daha büyük nodüllerde, 1 cm'den büyük hipoekoik solid nodüllerde, 1.5-2 cm'den büyük kistik nodüllerde USG eşliğinde İİAB önerilmiştir [42]. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ise her hastada gerekli olmayan özellikle substernal uzanımda ve fiks nodüllerde istenen tetkiklerdir [40]. Genelde TPK tanısı anamnez ve fizik muayene sonrası şüphelenilen hastalarda yapılan İİAB sonrası konur [35].

TPK için TNM sınıflaması diğer kanserlerde olduğu kadar sık kullanılmaz ve daha az fayda sağlar. Bu nedenle bazı kliniklerce kendi prognostik sınıflama kriterleri geliştirilmiştir [43]. Diferansiye tiroid kanserleri için yapılan evrelemeler Tablo 3'te gösterilmiştir. Burada dikkat çeken özellik, 45 yaşın altındaki bir TPK hastasında uzak metastaz olsa dahi bu hastanın evre II olarak nitelendirilmesidir.

TPK tedavisinde cerrahi ve/veya radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi uygulanmaktadır. Cerrahinin boyutları ve sınırları tartışmalı bir konudur. Total tiroidektominin gerekli olduğunu savunanların dayanakları şunlardır [44]:

- Tümörün % 80'e varan oranda çok odaklı olması
- Total tiroidektomi yapılmayanlarda karşı lobda hastalık veya nüksün sık olması (% 4.7-24)
- Tümör boyutu 1.5 cm'nin üstünde olan hastalarda total tiroidektomi ile sağkalımdaki artış
- Operasyon sonrası dönemde RAİ'nin hem tanıda hem tedavide etkinliğinin artışı

- Serum TG seviyelerinin operasyon sonrası takipte daha iyi bir marker haline gelmesi
- Tamamlayıcı tiroidektomi ameliyatlarının yüksek komplikasyon riski

Lobektomi + istmusektominin yeterli olduğunu savunanların dayanak noktaları ise şunlardır [44]:

- Gizli mikrokanserlerin klinik öneminin çok olmaması
- Tiroid yatağında yüksek risk içeren nükslerin oranının % 5'in altında olması
- Lokal nükslerin yarısının cerrahi ile tedavi edilebilmesi
- Total tiroidektomi ile lenf nodu gizli metastazlarının tedavi olmaması
- Total tiroidektomide artmış komplikasyon riski

2.4. TİROİD CERRAHİSİ

Tiroidin benign ve malign hastalıklarında cerrahiye başvurulur. Cerrahi öncesi tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Tiroid cerrahisinde operasyon öncesinde her ameliyattan önce olduğu gibi genel metabolik ve biyokimyasal durum gözden geçirilir. Kanama parametrelerine bakılır ve antikoagülan ilaç kullanımı sorgulanır. Her ne kadar çoğu TPK hastası ötiroid olsa da bunun laboratuvar teyidinin yapılması ve normal olmayan değerlerde operasyon sırasında sıkıntı yaşanmaması için bir endokrinoloğa konsülte edilmesi önerilir [35].

Tiroidektomi operasyonunda ana oluşumlar rekürren sinir, arka asıcı bağ (Berry ligamanı), alt tiroid arter ve paratiroid bezleridir[45]. Operasyon genellikle genel anestezi altında uygulanır. Eşlik eden morbid hastalığı olanlarda ise lokal anestezinin başarı ile uygulanabileceğini belirtenler vardır [45]. Hasta genel anestezi altında sırt üstü yatar pozisyondayken maksimum operasyon sahası elde etmek için bir omuz desteği kullanılarak başa ekstansiyon uygulanır. Lokal saha temizliği ve steril örtmenin ardından krikoid kıkırdağın 1 cm altından cilt kıvrımına uygun, simetrik, transvers insizyon yapılır. İnsizyonun boyutu tiroid bezin büyüklüğüne göre değişir. İnsizyon sonrası subplatismal flepler üstte tiroid kıkırdak altta sternal çentik ve klavikulaya kadar kaldırılır. Strep kaslar arasından orta hatta, strep kaslar künt ve keskin diseksiyonla laterale ekarte edilerek tiroid beze ulaşılır [35]. Bez ekartasyonu

sırasında strep kaslar görüntüye engel oluyorsa tiroid kıkırdağa yakın yerden kesilebilir. Eğer malignensi ve tiroide yapışıklık varsa kesinlikle kesilmelidir. Tiroid lobu yanlarda işaret parmağı yardımıyla yaraya doğru doğurtulur. Bu sırada orta tiroid venin kanayabileceği hesaba katılmalı ve bağlanmalıdır [45].

Tiroid cerrahisinde en önemli noktalardan birisi rekürren sinirin bulunmasıdır. Sinirin bulunması yaralanma ihtimalini azaltacak ve etrafında yerleşen paratiroid bezlerin bulunmasında kolaylık sağlayacaktır. Sinir 3 yolla bulunabilir [45].

- Alt kısımda Simon üçgeninde (trakea, tiroid bez ve karotis arter) bulunması
- Lateral yaklaşım ile inferior tiroid arterin takibi
- Sinirin inferior konstriktör kasa girdiği krikotiroid bileşkede bulunması

Bu yöntemlerden en kolayı alt kısımda bulunmasıdır. Revizyon cerrahisinde ve malignitelerden dolayı anatomik yapı bozulduğunda diğer yöntemler seçilebilir. Sinirin sağ tarafta bulunmadığı durumlarda akla non-rekürren sinir olasılığı gelmeli ve dıştan içe diseksiyonla aranmalıdır. Sinir bulunduktan sonra takip edilerek anatomik seyri ortaya konur [45].

Üst kutup damarları, bez ile krikoid arası avasküler alan ortaya konularak bağlanır. Bazen üst kutbun bağlanması en önce de yapılabilir. Üst kutbun bağlanmasında dikkat edilecek nokta üst laringeal sinire zarar verilmemesidir. Bunun için en güvenli yol damarların iyice diseke edilerek gerekirse tek tek bağlanmasıdır. Hangisi yapılırsa yapılsın cerrahide amaç superior laringeal sinirin korunmasıdır [45].

Lob alttan ve üstten serbestleştirildikten ve rekürren sinir bulunduktan sonra yapılacak şey alttan mediale doğru ilerlenerek diseksiyon yapılmasıdır. Tiroid bez trakea üzerinden sıyrılarak çıkarılır. Bu işlem esnasında en sıkıntılı aşama Berry ligamanının kesilmesidir. Bu noktada bez, trakeaya sıkıca bağlıdır ve bezin çok çekilmesi veya burada oluşabilecek kanamalarda kullanılacak elektrokoter rekürren sinire zarar verebilir. Berry ligamanı sinir direkt görüş altındayken kesilmelidir. Kanama durumunda bağlama ve koterden ziyade baskı, surgical ve gelfoam gibi yöntemlerin denenmesi akılda tutulmalıdır. Santral boyun diseksiyonu yapılacak hastalarda karotis ile trakea arasındaki lenfo-areolar dokular rekürren sinir korunarak çıkarılır [45].

Tiroid cerrahisinde rekürren sinir dışında dikkat edilmesi gereken bir diğer oluşum da paratiroid bezleridir. Alt paratiroid bezler genelde rekürren sinir ile alt tiroid arterin çaprazlaştığı yerin hemen altında yer alır. % 80'i arterden 1 cm uzaklıktaki çapta bulunur. Burada yoksa timus veya timus etrafı yağlı dokuda olabilir. Beslenmesi genelde alt tiroid arterden olur. Cerrahi sırasında kanlanması bozulan bezin doku tanısı doğrulandıktan sonra sternokleidomastoid (SKM) kas içine implantasyonu daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca tiroid bezi çıkartıldıktan sonra dikkatle incelenerek üzerinde paratiroid bez kalıp kalmadığı değerlendirilir [45].

Cerrahiden sonra operasyon loju kanama açısından titizlikle incelenir. Kanama kontrolü sonrası orta boy hemovak dren SKM ile strep kaslar arasına konur. Strep kaslar orta hatta birbirine dikilir. Ciltaltı ve cilt sütürleri atılarak operasyon sonlandırılır [45].

Tiroid kanserlerinde santral bölge diseksiyonu gerekli olabilir. Santral boyun diseksiyonunda en önemli nokta rekürren sinirin bu bölgede tanınmasıdır. Sinir tanındıktan sonra yukarıda larinkse aşağıda mediastene doğru takip edilir. Sinir görülerek paratrakeal, paraözefageal lenf nodları spesmene dahil edilir. Trakea üzerinden aşağıya doğru ilerlenirken yanda karotis arter olmak üzere diseksiyon aşağıda arkusa kadar devam ettirilir ve karşı taraf da gerekiyorsa spesmene dahil edilir [46].

Tiroid cerrahisinin komplikasyonlarını genel ve özgül komplikasyonlar olarak ikiye ayırabiliriz. Bunlar Tablo 4'te gösterilmiştir [47]. Bin yirmi vakalık seride, malign tiroid hastalıklarının cerrahisi ile ilgili komplikasyonlara bakıldığında % 13.1 geçici hipokalsemi, % 2.5 kalıcı hipokalsemi, % 1.4 geçici kord paralizi, % 0.4 kalıcı vokal kord paralizi tespit edilmiştir [48].

Tekniğe bakılmaksızın tiroidektomide komplikasyonları azaltmak için dikkat edilecek noktalar uygun insizyon ve flep diseksiyonu, emin olunmadan hiçbir yapının kesilmemesi, sinir ve paratiroid bez yakınında koter kullanılmaması, ameliyatın minimal kanama ile tamamlanması için nazik diseksiyondur [47].

Tiroid lojunda kanama ve hematoma sonrasında laringeal ödem ve trakea basısı sonucu solunum sıkıntısı gelişebilir. Genelde cerrahiden sonra ilk saatlerde gelişir.

Böyle durumda yara yatak başı açılarak hematoma boşaltılır ve bası azaltılabilir ya da hasta entübe edilerek operasyon şartlarında tiroid loju tekrar değerlendirilir [47]. 14934 hasta ile ilgili verilere bakıldığında hastaların % 1.2'sinde kanama gözlenmiştir [49].

Operasyon sonrası solunum sıkıntısı hematoma dışında trakeomalazi sonucu da gelişebilir. Bu durum kıkırdak halkalar ve trakeal destek dokularında zayıflama ve harabiyet sonucu meydana gelir. Genelde büyük ve uzun süre trakeaya bası yapan tiroidlerin çıkarılması sonucu gelişir. Tedavide trakeotomi, trakeopeksi, trakeoplasti yapılabilir. Trakeomalazi de trakeotomi endikasyonları arasındadır [50]. Ayrıca tiroidektomi sonrası solunum sıkıntısında bilateral vokal kord paralizi, pnömotoraks, pnömomediastinum da ekarte edilmelidir [47].

Rekürren sinir yaralanması da tiroidektominin ciddi komplikasyonlarından. Modern teknikte sinirin bulunup takip edilmesi önerilmektedir. Bu şekilde yapıldığında komplikasyonlar sinir bulunmadan yapılanlara göre 3-4 kat daha azdır [49]. Revizyon cerrahilerde ise diseksiyon yapılmamış bölgede sinirin bulunması daha akılcı olacaktır [47].

Üst laringeal sinir yaralanması rekürren sinir yaralanmasının gölgesinde kalmış bir komplikasyondur. Tek taraflı yaralanması ses gücünde ve kalitesinde azalmaya yol açar. İki taraflı yaralanmasında ses genişliği, volümü ve perdesi azalır. Tek taraflı paralizide hasta tiz ses çıkarırken glottis arka kısmı o tarafa döner ve glottis oblik bir görüntü alır [51]

Hipoparatiroidi, tiroid cerrahisi ile ilgili en sık rastlanılan komplikasyonlardan. Subtotal tiroidektomi sonrası total tiroidektomiye göre daha az hipoparatiroidi olmaktadır. Geçici veya kalıcı olabilir. Tiroid kanseri nedeniyle santral bölge diseksiyonu yapılanlarda daha sık gözlenir [52].

Hipoparatiroidi kendisini hipokalsemi ile gösterir. Bugün için paratiroid bezler korunarak total tiroidektomi yapılabilir. Rosato ve ark.'na göre subtotal tiroidektomi sonrası % 0.7, total tiroidektomi sonrası % 2.2 kalıcı hipoparatiroidi gelişmiştir [49].

Tablo 4: Tiroid Cerrahisinin Komplikasyonları

Genel Komplikasyonlar	Özgül Komplikasyonlar
Kanama – Hematom Enfeksiyon Yara İyileşme Sorunları Seroma	<u>Anatomik</u> Rekürren sinir yaralanması Üst laringeal sinir yaralanması Lenfatik lezyonlar Horner sendromu Özefagus, trakea yaralanması Solunum yolları tıkanıklığı Pnömotoraks
Keloid Hipertrofik Skar Hava Embolisi Boğaz Ağrısı	<u>Metabolik</u> Hipoparatiroidi, hipokalsemi Hipotiroidi, miksödem Hipertiroidi krizi Rekürren hipertiroidi

Parathormon (PTH), kalsiyum metabolizmasının temel düzenleyicilerindendir. Kalsiyumun kemikten kana salınmasını ve gastrointestinal sistemde tutulmasını sağlar. Bezlerin zarar görmesine bağlı hipokalsemi semptomları genelde operasyon sonrası 3. günde ortaya çıkar. Başlangıçta ağız etrafında, el ve ayaklarda his kaybı oluşur. Düzeltilmezse hastada kasılma ve stridor gelişir [47].

Hipokalsemi ihtimali nedeniyle operasyon sonrası hastalardan düzenli aralıklarla serum kalsiyum ölçümü yapılır. Hasta asemptomatik ise gözlenir. Acil durumlarda 10 ml % 10'luk kalsiyum glukonat 30 dakika içinde verilebilir. Oral olarak ise günde 1.5-2 gr kalsiyum başlanır. Ayrıca D vitamini içeren tabletler de başlanır. Bu

hastalara erken dönemde tedavi başlanmışsa haftalık kalsiyum, fosfor, magnezyum ve albumin ölçümü önerilir [47].

TPK, prognozu çok iyi olan bir kanser türüdür. Nüks eden hastalıkta bile iyi prognozla seyretmesi TPK cerrahisinin nasıl olması gerektiği ile ilgili tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Etkin cerrahi ile cerrahinin getirdiği potansiyel morbiditeler arasında denge kurulmalıdır [53].

Uzun dönem sağkalımda bağımsız risk faktörleri hastanın yaşı, ekstratiroid yayılım ve uzak metastaz varlığıdır. Lenf nodu metastazı, bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Hastanın yaşı çok önemli bir prognostik faktördür. 60 yaşın üstünde ve 20 yaşın altında daha agresif bir seyir gözlenir. Çocuklarda anaplastik dönüşüm ihtimali daha zayıftır. Pek çok çalışmada yaş ile hastalık mortalitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu sınır erkekte 40, kadında 50 yaş olarak görülmektedir [54, 55]. Ancak nüksüz sağkalım ile ilgili bağımsız risk faktörleri erkek cinsiyet, lenf nodu metastazı varlığı ve tiroid dışına yayılım olarak kabul edilir [44]. Jeon ve ark. çalışmasında lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodu boyutu nüks için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [56]. İki taraflı boyun ve mediastinel lenf nodu metastazı olan hastalarda prognoz daha kötüdür ve bu hastalarda hastalıktan ölüm, lenf nodu metastazı olmayanlara göre 3 kat fazladır [57]. Kore’de BRAF V600E mutasyonunun nüks için kötü prognostik faktör olsa da genel olarak bağımsız bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir [58]. TPK için risk grupları Tablo 5’te belirtilmiştir.

Sağkalım ile ilgili yapılan çalışmalarda Woolner ve ark. 1181 TPK hastasını değerlendirdikleri çalışmada 1.5 cm’nin altında TPK olan hastaların hiçbirinde TPK’ye bağlı mortalite tespit etmemişlerdir. Hastaların % 3’ü daha büyük ancak tiroid dışına yayılmayan TPK, % 16’sı ise tiroid dışı yayılan TPK nedeniyle hayatlarını kaybetmiştir [59].

Tablo 5: Tiroid Papiller Karsinomunda Risk Grupları

RİSK GRUBU	ÖZELLİKLER
Düşük Risk Grubu	- 45 yaş altında olmak - Küçük çaplı tümör - Tiroid dışı yayılım olmaması - Uzak metastaz olmaması
Orta Derece Risk Grubu	- 45 yaşın altında olmak ancak yüksek risk grubu tümör özelliklerine sahip olmak - 45 yaş üstünde olmak ancak düşük risk grubu tümör özelliklerine sahip olmak
Yüksek Risk Grubu	- 45 yaş üstü olmak - 4 cm'den büyük tümör - Tiroid dışı yayılım olması - Uzak metastaz varlığı

TPK patolojik olarak yalnızca papiller ya da trabeküler görünüm verebilir. Bazen de foliküler komponentler içerir. Tanısı karakteristik hücresel görünüm ile konur. Sıkışık berrak çekirdekler içinde kenarlara dizili ve çekirdek zarının kalın görünmesine yol açan kromatin diziliş “Orphan Annie Eye” olarak adlandırılır. Olguların yarısında kalsiyum depolanması ile oluşan Psammoma cisimcikleri görülür [43].

Histolojik çalışmalarda TPK'nin lenfotrofik olduğu görülmüştür. Operasyon sırasında yapılan çalışmalarda lenf nodlarında % 50-80, diğer tiroid lobunda ise % 80 mikroskopik hastalık tespit edilmiştir [60]. % 10-20 vakada çevre dokulara lokal invazyon görülebilir. Bu yayılım primer kanserden olabileceği gibi ekstrakapsüler yayılan metastatik lenf nodundan da gelişebilir. Mikroskobide kan damar invazyonu kötü prognoz ile birliktedir. Eşlik eden lenfositik tiroidit varsa bu vakaların azalmış nüks ve daha iyi prognozla seyrettiği bildirilmiştir [35, 61].

Histolojik olarak TPK alt tipleri belirlenmiştir. Klasik, foliküler, yaygın sklerozan, Hurtle hücreli, kolumnar, uzun hücreli gibi alt tipleri bulunmaktadır. Bazen indifferansiye alanlar içerebilir. Uzun hücreli, kolumnar hücreli, yaygın sklerozan ve indifferansiye alanlar içeren tipleri klasik tipten daha kötü prognoza sahiptir [43].

Birden fazla sayıda odak (multisentrisite) TPK için sık rastlanılan bir durumdur. Normalde % 20-30 oranında görülürken radyasyonla ilişkili vakalarda % 75'e kadar çıkmaktadır [62]. Birden fazla odaklı tümör ile mortalite arasında ilişki kurulamamıştır. Multisentrik özellik sık olsa da total tiroidektomi yapılmamış olgularda % 6-24 oranında nüks gözlenmiştir. Bundan dolayı yaygın görüş mikro odakların malign davranış sergilemeyeceği ile ilgilidir. Ancak çok odaklı tümör içeren hastalarda lenf nodu metastazının 2 kat, uzak metastazın 3 kat daha sık görüldüğü unutulmamalıdır [63].

TPK hastalarında yapılacak optimal cerrahi sonrası ne kadar doz RAİ verileceği net değildir. TPK hastalarında RAİ kullanımı konusunda daha seçici davranmaya doğru bir eğilim vardır. Çünkü metastatik hastalığı olan tüm hastalar RAİ'den fayda görmez, RAİ tedavisi risksiz değildir ve RAİ metastatik hastalıkta artık tek seçenek değildir [44].

Cerrahi ve RAİ ile ablasyon sonrası TPK hastalarına supresif dozda tiroid hormonu verilir. Yüksek riskli hastalarda 1 yıl sonra USG ve tüm vücut tarama yapılır. Aynı zamanda serum TG ve anti-TG antikor seviyeleri kontrol edilir [44].

TPK cerrahisi sonrası nüks nadir değildir. Yüzde 5-20 hastada lokorejyonel nüks gelişebilir. Bölgesel yumuşak doku nüksleri agresif cerrahi, geniş eksizyon ve adjuvan tedavi gerektirir [44].

TPK insanda sık gözlenen ve sıklığı da gittikçe artan bir malignitedir. Optimal tedavisi hakkında günümüzde kabul edilmiş ortak bir görüş yoktur. Hastaların çoğu için başlangıç tedavisi küratif olsa da RAİ dirençli metastatik ya da nüks TPK klinisyenleri zorlamaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2014/433 sayılı kararı ile yapıldı. Ayrıca bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TTU-2014-5424) desteklenmiştir.

Verilerin Toplanması: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları – Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Ocak 2012 – Haziran 2015 döneminde, total tiroidektomi ve santral bölge boyun diseksiyonu yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı ve dosyalar retrospektif olarak incelendi. Boyutu 4cm'den küçük olan TPK'li hastaların verileri değerlendirmeye alındı. Çok odaklı tümörlerde en büyük odak büyüklüğü baz alındı. Santral bölge diseksiyonu yapılmayanlar, 4 cm'den büyük kanserler, tiroid dışı yayılımı olanlar, TPK dışındaki maligniteler ve benign durumlar çalışmaya alınmadı. Arşiv kayıtlarından yaşları, cinsiyetleri, radyasyon maruziyet öyküleri, aile hikayeleri, ek hastalıkları, fizik muayene bulguları, operasyon bulguları ve patoloji raporları incelenerek kayıt altına alındı. Hastane bilgi sistemi aracılığıyla operasyon öncesi TFT, tam kan sayımı (CBC) değerleri bulundu ve kayıt altına alındı. Hastalardan ameliyattan bir gün önce ve sonrasında 6. saatte, 1 ve 3. günlerde kalsiyum değerleri görüldü. Ayrıca ameliyattan önce ve sonrası 6. saatte PTH değerleri görüldü. Operasyon sonrası PTH değeri, öncesine göre % 50 azalan hastalara erken hipoparatiroidi tanısı konarak kalsiyum ve D vitamini başlandı. Bu düşüklük operasyon sonrası 6 aydan daha fazla devam etmişse kalıcı hipoparatiroidi olarak kabul edildi.

Cerrahi İşlem: Tüm hastalara tecrübeli baş boyun cerrahları tarafından total tiroidektomi ve operasyon öncesi veya operasyon sırasındaki bulgulara göre elektif ya da profilaktik santral bölge boyun diseksiyonu uygulandı. Tiroidektomi sırasında bilateral rekürren sinirler bulunarak korunmaya çalışıldı. Her iki tarafta üst ve alt paratiroid bezler korunmaya çalışıldı. Bu sırada beslenme bozukluğu oluşan paratiroid bezler frozen ile doğrulandıktan sonra milimetrik parçalara ayrılarak SKM kas içine implante edildi.

Patolojik Değerlendirme:Hastalar patoloji raporlarına göre santral bölge metastazı olmayan ve olan olarak 2 gruba ayrıldı. Patolojik olarak TPK alt tipi, boyutu, kapsül invazyon durumu, lenfovasküler invazyon durumu değerlendirildi. Hastaların tümör hücrelerinde BRAF mutasyonunu değerlendirmek için Erciyes Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Moleküler Patoloji Laboratuvarı'nda tümör bölgesi içeren hazır yayma preparatlardaki tümörlü alandan örnek alınarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı ve BRAF mutasyonu araştırıldı.

3.2. BRAF MUTASYONU ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

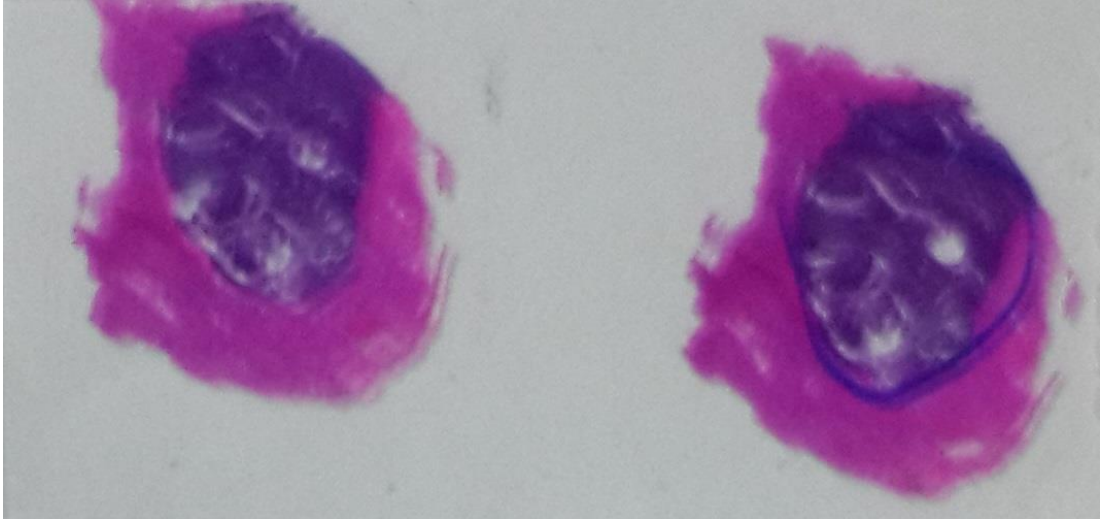
İşlem Akış Şeması

- Genomik DNA elde edilmesi
- PCR ile bu kısmın amplifiye edilmesi
- PCR artık ürünlerinin temizlenmesi
- DNA sekans oluşturulması
- Ürünlerin saflaştırılması
- Elektroforez
- Analiz

3.2.1 Genomik DNA elde edilmesi

Değerlendirme kriterlerini taşıyan hastaların parafinize preparatları bulundu. Patolog eşliğinde tümörlü alan belirlenerek mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler lama alındı (Şekil 1). Deparafinizasyon için lamlar 60 ° C'de 1 saat inkübe edildi. Sonra lamlar 3 adet xylene solüsyonunda 8'er dk, 3 adet % 96 alkol solüsyonunda 8'er dk

bekletildi ve havada kurumaya bırakıldı. Patoloji uzmanı tarafından belirlenen tümörlü bölgedeki hücreler kazınarak Ependorf tüpüne alındı. Üzerine 180 µL ATL Buffer ve 20 µL proteinaz K eklendi. Böylece proteinler uzaklaştırıldı ve DNA açığa çıktı. Ürün, ısıtıcılı sallayıcıda (thermal shaker) 56 °C’de 1 saat inkübe edildi. Yine aynı cihazda 1 saat 90 °C’de inkübe edildi. Kapaktaki damlacıkları düşürmek için quick spin santrifüj yapıldı. Elde edilen ürüne 200µL AL Lys Buffer eklendi ve tekrar quick spin yapıldı. 200 µL % 96 alkol eklenerek vorteks ile çalkalandı. Ürün, 70 °C’de ısıtıcılı sallayıcıda 10 dk bekletildi. Ependorf tüpündeki ürünler kolonlara alındı. 8000 rpm’de santrifüj edilerek toplama tüpüne süzülen kısım atıldı. Kolonda kalan maddeler toplama tüpüne alınarak üzerine 500 µL AW1 Buffer eklendi ve 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Kalan maddeler tekrar toplama tüplerine alınarak 500 µL AW2 Buffer eklendi ve 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi. Kalan ürünlere 14000 rpm’de 3 dk kurutma işlemi uygulandı. Tüpte kalan ürünler yeni toplama tüpüne alınarak elüsyon işlemine geçildi. 20 µL ATE Buffer eklenerek 14000 rpm’de 1 dk santrifüj edilerek DNA’ların serbest kalması ve solüsyona geçmesi sağlandı. QIAamp DNA FFPE kiti (Qiagen, Valencia, CA) ile DNA’lar elde edildi. Bu DNA’lar 1.5 mL Ependorf tüpüne alınarak – 80 °C’de saklandı.



Şekil 1: Lam üzerinde tümörlü alanın belirlenmesi. (Mor renkte olan kısım tümörlü alan).

3.2.2. PCR ile amplifikasyon

DNA örneğinden alınan 2.5 µL ile PCR karışımı PCR tüpüne alındı. Ürün, PCR cihazına kondu ve şu işlemler yapılarak Exon 15 bölgesi çoğaltılmaya çalışıldı.

- 95 °C’de 10 dk tutulması
 - 95 °C’de 40 sn tutulması
 - 57 °C’de 45 sn tutulması
 - 72 °C’de 40 sn tutulması
- (35 kez tekrarlandı)

Tüp, sonrasında 72 °C’de 7dk bekletildi ve % 2 agaroz jelde yürütüldü. İleri yönde 5’-TCT CAC CTC ATC CTA ACA CAT-3’; ters yönde, 5’-GTT TGA AAT ACA CTG AAA CTG GT-3’ dizisi primerleri kullanıldı. Böylece BRAF kısmının bant verip vermediğine (amplifiye olup olmadığına) bakıldı.

3.2.3. PCR artık ürünlerinin temizlenmesi

2.5 µL ExoSAP ile 5 µL PCR ürünü karıştırıldı ve 37 °C’de 30 dk, 80 °C’de 15 dk işlem gördü ve PCR artık ürünleri temizlendi.

3.2.4. DNA sekans oluşturulması

Sekans solüsyonu ile ExoSAP ürünü karıştırıldı ve şu işlemler uygulandı.

- 96 °C’de 1dk tutulması
 - 96 °C’de 10 sn tutulması
 - 50 °C’de 5 sn tutulması
 - 60 °C’de 4 dk tutulması
- (25 kez tekrarlandı)

Sekans ürünleri 4 °C’de muhafaza edildi.

3.2.5. Ürünlerin saflaştırılması

750 µL Sephadex (1 mL Sephadex solüsyonu ile 14 mL distile su) ile sekans ürünü 2 mL kolona alındı ve 5200 rpm’de 3 dk santrifüj edildi. Sekans ürünleri pipetlenerek Sephadex üzerine kondu. Qiagen PCR saflaştırma kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) ile amplifiye olan kısımlar saflaştırıldı. 5200 rpm’de 3dk santrifüj edildi.

3.2.6.Elektroforez

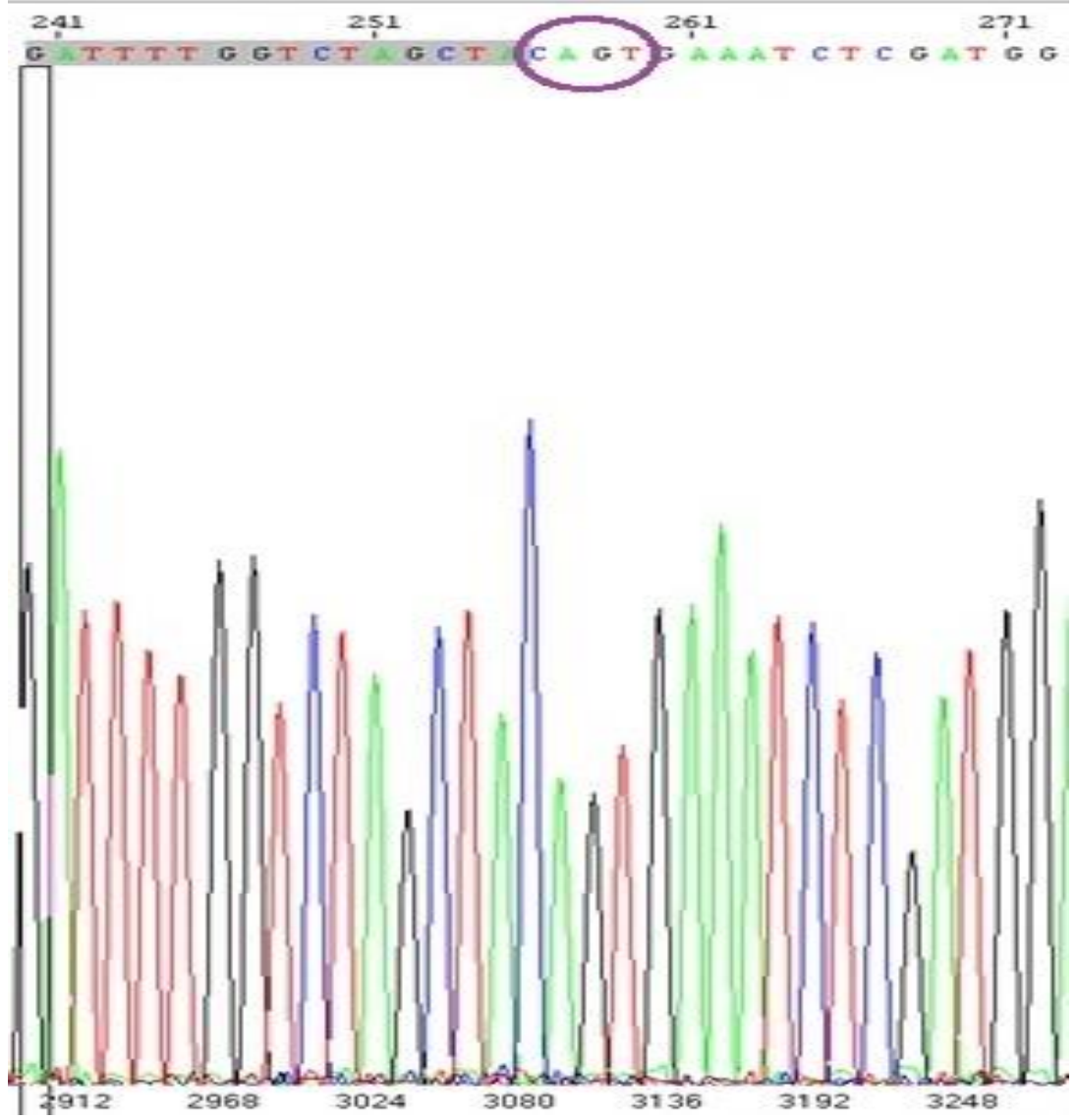
Saflaştırılmış ürün elektroforez için AB 3130 Genetic Analyzer cihazına (Hitachi, Tokyo, Japonya) yüklendi.

3.2.7. Analiz

Cihaz sonrası sonuçlar Sequencing Analysis Software 6 programı ile ön analize tabi tutulup kaydedildi. SeqScape Software 3 programı ile sekans analizi yapıldı. 1799. nükleotidde timin T olması gerekiyordu. Bu nükleotid adenine (A) dönüşmüşse bu BRAF V600E mutasyonu olarak adlandırıldı (Şekil 2-3).

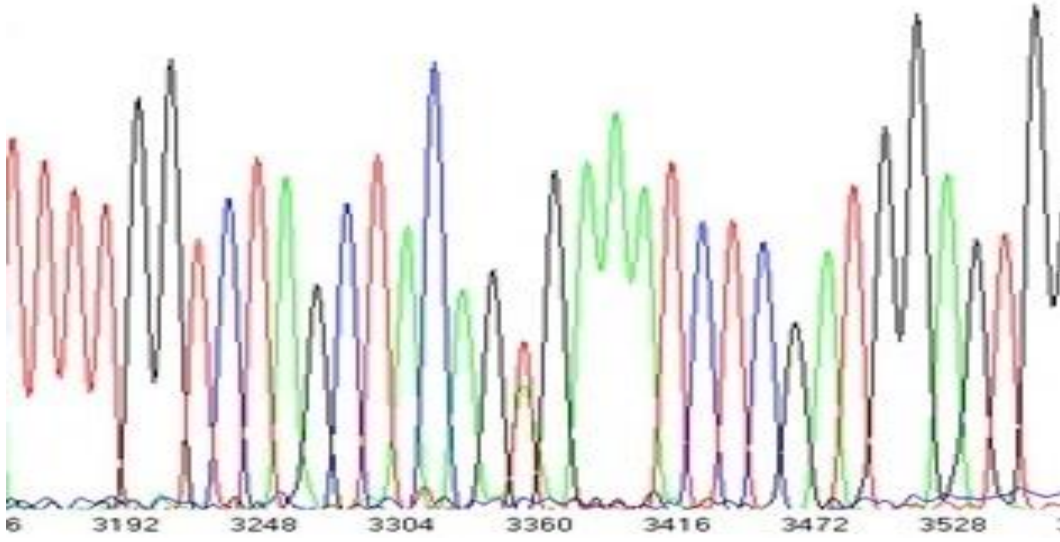
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelenerek kaydedildi. Hastalar santral metastaz yapan ve yapmayan olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun verileri SPSS 16.0 paket programı kullanılarak karşılaştırıldı. Tanımlayıcı değerler için ortalama±standart sapma kullanıldı. Nümerik verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerin ortalamaları Bağımsız Grup T Testi ile, normal dağılmayan veriler Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Nominal verilerde iki grup için çapraz tablolar oluşturularak tablo gözlerindeki hasta sayılarına göre Yates Düzelmeli Ki-kare ya da Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılarak gruplar karşılaştırıldı ve p değerleri bulundu. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2: BRAF mutasyonu negatif olan bir sekans örneği. Mor halka içine alınmış alanda normal nükleotid dizisi izlenmekte.

271 281 291
TTTTGGTCTAGCTCAGCAATCTCGATGGAGTG



Şekil 3: BRAF mutasyonu pozitif olan bir sekans örneği. Mor halka içine alınan alanda normalde T olması gereken nükleotidde mutasyon olduğu konusunda program uyarıyor.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya klinik ve patolojik kriterleri sağlayan 50 hasta alındı. Otuz dokuz kadın, 11 erkek hasta vardı. En küçüğü 12, en büyüğü 77 yaşında olmak üzere ortalama yaş 42,88 idi. Hastaların 15 tanesi 30-40 yaş aralığındaydı ve bunların da 11 tanesi kadındı.

Çalışmaya alınan hastalar patolojik olarak santral metastaz olmayan ve olan grup olarak ikiye ayrıldı. Santral metastaz olmayan grupta 26, olan grupta 24 hasta mevcuttu. Metastaz olmayan grupta 23 kadın – 3 erkek, metastaz olan grupta 16 kadın – 8 erkek hasta vardı. Cinsiyet açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların Cinsiyet Sayıları Açısından Karşılaştırılması

	CİNS			
GRUP	KADIN	ERKEK	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	23	3	26	0.064
METASTAZ VAR	16	8	24	
TOPLAM	39	11	50	
p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

Yaş ortalamaları açısından bakıldığında metastaz olmayan grubun yaş ortalaması 45.5 ± 1.33 ; metastaz olan grubun yaş ortalaması ise 40.4 ± 1.55 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 7). Gruplarda çok küçük ve büyük yaşta hastalar olduğundan ve TPK için 60 yaş üzeri ve 20 yaş altı risk faktörü kabul edildiğinden gruplarda bu yaş grubuna girenler daha riskli olarak ele alınıp yapılan değrlendirmede de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 8). TPK evrelendirmesinde eşik yaş olarak 45 alınmaktadır. Hastalar 45 yaş altı ve üstü olarak gruplara ayrıldığında ve bu yaş ile santral boyun metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 7: Grupların Yaş Ortalamaları Açısından Karşılaştırılması

GRUP	ORTALAMA YAŞ	<i>P</i>
METASTAZ YOK	45.5±1.33	0.186
METASTAZ VAR	40.4±1.55	
<i>p değeri Bağımsız Gruplar T Testi ile elde edilmiştir.</i>		

Tablo 8: Grupların Riskli Yaş Grubundaki Hasta Sayısı Açısından Karşılaştırılması

	RİSKLİ YAŞ GRUBU (<20 VE > 60 YAŞ)			
	EVET	HAYIR	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	4	22	26	0.31
METASTAZ VAR	6	18	24	
TOPLAM	10	40	50	
p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

Tablo 9: Grupların 45 Yaş Altı ve Üstü Hasta Sayısı Açısından Karşılaştırılması

	45 YAŞA GÖRE GRUPLAR			
GRUP	45 YAŞ ALTI	45 YAŞ ÜSTÜ	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	13	13	26	0.133
METASTAZ VAR	17	7	24	
TOPLAM	30	20	50	
p değeri Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

4.2. KLİNİK ve LABORATUVAR VERİLERİ

Hastaların radyoterapi alma hikayesine bakıldığında tüm örneklem grubundaki hastaların hiçbirinde RT öyküsü yoktu. Hastaların yerleşim yeri incelendiğinde hiçbirinde Karadeniz Bölgesi'nde yaşama öyküsü yoktu.

Ailede tiroid kanseri hikayesine bakıldığında, metastaz olmayan grupta birinci derece yakınlarında tiroid kanseri olan 1 hasta varken, metastaz olan grupta bu sayı 3 idi. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında iki grup arasında ailede tiroid kanseri öyküsü açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların Ailede Tiroid Kanseri Hikayesi Açısından Karşılaştırılması

	AİLEDE TİROİD KANSERİ			
	EVET	HAYIR	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	1	25	26	0.275
METASTAZ VAR	3	21	24	
TOPLAM	4	46	50	
p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

Gruplar diyabet açısından değerlendirildiğinde metastaz olmayan grupta 3, metastaz olan grupta 6 hastada diyabet vardı. Diyabet – santral metastaz ilişkisi açısından gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların Diyabet Açısından Karşılaştırılması

	DİYABETES MELLİTUS			
	VAR	Yok	TOPLAM	p
METASTAZ YOK	3	23	26	0.193
METASTAZ VAR	6	18	24	
TOPLAM	9	41	50	
p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

Operasyon öncesi vokal kord hareketleri değerlendirildiğinde iki grupta da vokal kord paralizi olan hasta yoktu.

Hastaların preoperatif TFT değerleri incelendiğinde metastaz olmayan grupta TSH,T4 ve T3 değerleri sırasıyla 1.37 ± 0.87 / 1.31 ± 0.53 / 3.09 ± 0.46 iken, metastaz

olan grupta bu değerler ortalama 1.81 ± 1.20 / 1.17 ± 0.21 / 3.28 ± 0.59 ; idi. Bu değerler gruplar açısından kendi içlerinde karşılaştırıldığında hiçbir değer için iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Grupların TFT Değerleri Açısından Karşılaştırılması

GRUP	TSH	T4	T3
METASTAZ YOK	1.37 ± 0.87	1.31 ± 0.53	3.09 ± 0.46
METASTAZ VAR	1.81 ± 1.20	1.17 ± 0.21	3.28 ± 0.59
P	0.141	0.240	0.9
<i>p değeri TSH için Bağımsız Gruplar T Testi, T3 VE T4 için Mann Whitney U Testi ile elde edilmiştir.</i>			

Hastaların operasyon öncesi CBC değerleri NLO, PLO ve OPV açısından incelendiğinde santral metastaz olan ve olmayan grupta bu değerler açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Grupların Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	METASTAZ YOK	METASTAZ VAR	P
BK	7.58 ± 2.16	7.88 ± 2.26	0.64
NÖT	4.80 ± 1.62	5.00 ± 2.22	0.95
LENF	1.99 ± 0.56	2.12 ± 0.78	0.52
NLO	2.46 ± 0.77	3.48 ± 0.77	0.19
PLT (x1000)	279 ± 76	289 ± 80	0.63
PLO	$147,6 \pm 51$	$160,7 \pm 98$	0.74
OPV (pg/ml)	7.98 ± 1.05	8.16 ± 1.04	0.55
<i>p değeri BK, LENF, PLT VE OPV için Bağımsız Gruplar T Testi; NÖT, NLO ve PLO için Mann Whitney U Testi ile elde edilmiştir.</i>			
<i>BK: Beyaz Küre</i>			
<i>NÖT: Nötrofil</i>			
<i>LENF: Lenfosit</i>			
<i>NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı</i>			
<i>PLT:Platelet</i>			
<i>PLO:Platelet/Lenfosit Oranı</i>			
<i>OPV: Ortalama Platelet Hacmi</i>			

Hastaların operasyon öncesi ve sonrasında kalsiyum ve PTH değerleri incelendiğinde 32 hastada geçici hipoparatiroidi olduğu gözlemlendi. Takiplerindeki değerlendirmede 5 hastada kalıcı hipoparatiroidi vardı.

4.3. CERRAHİ VERİLER

Hastaların 32 tanesine profilaktik, 18 tanesine terapötik boyun diseksiyonu uygulandı. Otuz dört hastaya ipsilateral, 16 hastaya bilateral santral bölge diseksiyonu yapıldı. Kalıcı hipoparatiroidi gelişen 5 hastanın 4 tanesine bilateral, 1 tanesine ipsilateral diseksiyon uygulanmıştı. Yirmibir hastaya operasyon sırasında paratiroid kanlanması bozulduğundan paratiroid implantasyonu yapıldı. Kalıcı hipoparatiroidi gelişen 5 hastanın 2 tanesine paratiroid implantasyonu yapılmış, 3 tanesine ise yapılmamıştı. Operasyon öncesi klinik değerlendirmede santral metastaz olmayan 32 hastaya profilaktik, santral metastaz olan 18 hastaya ise terapötik boyun diseksiyonu yapıldı. Profilaktik boyun diseksiyonu yapılan 6 hastada santral bölgede mikrometastaz izlendi, 26 hastada ise patolojik olarak santral metastaz izlenmedi. Profilaktik boyun diseksiyonu sonrası saptanan metastaz oranı %18.75 idi. Operasyon sonrası 1 hastada geçici, tek taraflı vokal kord paralizi oldu. Hiçbir hastada kalıcı paralizi izlenmedi.

4.4. PATOLOJİK VERİLER

Tümör boyutları açısından bakıldığında metastaz olmayan grupta ortalama tümör boyutu 14.12 ± 5.94 mm iken metastaz olan grupta ortalama tümör boyutu 19.67 ± 9.95 mm idi. Tümör boyutu ile santral metastaz ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Grupların Ortalama Tümör Boyutu Açısından Karşılaştırılması

GRUP	ORTALAMA TÜMÖR BOYUTU (mm)	P
METASTAZ YOK	14.12±5.94	0.061
METASTAZ VAR	19.67±9.95	
p değeri Mann Whitney U Testi ile elde edilmiştir.		

Erken evre kanserler de kendi arasında T1 ve T2 olarak ayrılıp (20 mm altındakiler T1, 20 mm ve üstündekiler T2) T1 veya T2 evre kanser ile santral metastaz arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ve T2 tümörler daha sık santral metastaz yapmaktaydı ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Grupların T1 ve T2 Tümör Sayıları Açısından Karşılaştırılması

	TÜMÖR BOYUTU EVRESİ			
	T1	T2	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	20	6	26	0.048
METASTAZ VAR	12	12	24	
TOPLAM	32	18	50	
p değeri Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

TPK alt tipleri açısından gruplar değerlendirildiğinde metastaz olmayan gruptaki tüm hastaların alt tipi klasik varyanttı. Metastaz olan grupta 4 tane foliküler varyant, 1 tane Hurtle hücreli varyant mevcuttu. Klasik alt tip olmanın metastaz üzerine etkisine bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark vardı. Klasik varyant dışı olanlar santral bölge metastazını daha sık yapmaktaydı ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Grupların Tümörlerin Histolojik Alt Tip Açısından Karşılaştırılması

	PATOLOJİK ALT TİP			
	KLASİK	KLASİK OLMAYAN	TOPLAM	<i>p</i>
METASTAZ YOK	26	0	26	0.031
METASTAZ VAR	19	5	24	
TOPLAM	45	5	50	
<i>p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.</i>				

Tümörlerin patolojik olarak kapsüllü olup olmamasının santral metastaz ile ilişkisine bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 17). Metastaz olmayan grupta 5, olan grupta 3 hastada tümörün kapsüllü olduğu görüldü.

Tablo 17: Grupların Tümörde Kapsül Durumu Özelliği Açısından Karşılaştırılması

	KAPSÜL DURUMU			
	KAPSÜL VAR	KAPSÜL YOK	TOPLAM	<i>P</i>
METASTAZ YOK	5	21	26	0.399
METASTAZ VAR	3	21	24	
TOPLAM	8	42	50	
<i>p değeri Fisher'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.</i>				

Tümörler lenf damar invazyonu açısından incelendiğinde sadece 1 tümörde lenf damar invazyonu vardı. O da metastaz yapan gruptaydı. İki grup arasında lenf damar invazyonu ile santral metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Spesmenler kan damar invazyonu açısından ele alındığında ne metastaz yapan ne de yapmayan grupta kan damar invazyonu yapan bir tümör izlenmedi.

Multisentrik tümör açısından bakıldığında metastaz olmayan grupta 5, metastaz olan grupta 12 hastada multisentrik tümör mevcuttu. Multisentrik olma ile santral metastaz yapma açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 18). Multisentrik olan tümörler tüm hastalara oranlandığında ise hastaların % 34'ünde multisentrik tümör mevcuttu. Multisentrik tümörler santral metastaz yapmaya daha yatkındı.

Tablo 18: Grupların Tümör Multisentrisite Özelliği Açısından Karşılaştırılması

	MULTİSENTRİK TÜMÖR			
	VAR	YOK	TOPLAM	<i>P</i>
METASTAZ YOK	5	21	26	0.046
METASTAZ VAR	12	12	24	
TOPLAM	17	33	50	
<i>p değeri Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.</i>				

Patolojik spesmenlerde tümör dışında ilave patolojik bulgulara da yer verilmişti. Bunlar lenfositik tiroidit ve nodüler kolloidal guatrıdır. Tüm çalışma grubunun % 22'sinde lenfositik tiroidit vardı. Lenfositik tiroidit ile santral metastaz arası ilişki araştırıldığında metastaz olmayan grupta 6, metastaz olan grupta 5 hastada lenfositik tiroidit olduğu görüldü. Bu bulgunun santral metastaz üzerine etkisine bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Grupların Tümörde Lenfositik Tiroidit Bulunması Özelliği Karşılaştırılması

	LENFOSİTİK TİROİDİT			
	VAR	YOK	TOPLAM	P
METASTAZ YOK	6	20	26	0.84
METASTAZ VAR	5	19	24	
TOPLAM	11	39	50	
p değeri Yates Düzeltmeli Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.				

PCR ile DNA 7. kromozom üzerinde 1799. nükleotidde mutasyon tarandı. Bunun için 50 kit harcandı. 31 dokuda PCR amplifikasyon aşamasında başarısız olundu. Yani ilgili gen bölgesi çoğaltılıp mutasyon bakılamadı. 19 hastanın deparafinize spesmeninde uygun amplifiye olmuş gen bölgesi elde edildi. 19 hastanın 8 tanesi metastaz olmayan, 11 tanesi ise metastaz olan gruptandı. Bunlardan 11 tanesinde BRAF mutasyonu pozitif. Pozitiflik oranı % 57.9 idi. BRAF mutasyonu pozitif olanlardan 2 tanesi santral metastaz olmayan, 9 tanesi ise santral metastaz olan gruptaydı. BRAF mutasyonu pozitifliği ile santral metastaz yapma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, BRAF mutasyonu pozitif TPK'nin santral metastaz yapma riski daha fazlaydı (Tablo 20). Tespit edilen tüm mutasyonlar V600E tipindeydi. İlgili gen bölgesinde CAGT nükleotid dizisi CAGA şekline dönüşmüş, kodladığı aminoasit de valin yerine glutamat olmuştu (Şekil 1-2).

Tablo 20: Grupların BRAF Mutasyonu Açısından Karşılaştırılması

	BRAF MUTASYONU			
	VAR	YOK	TOPLAM	<i>P</i>
METASTAZ YOK	2	6	8	0.022
METASTAZ VAR	9	2	11	
TOPLAM	11	8	19	
<i>p değeri Fischer'in Kesin Ki-kare Testi ile elde edilmiştir.</i>				

5. TARTIŞMA

TPK en sık görülen tiroid malignitesidir. Kadınlarda 2 kat daha fazla görülür ve 30-40 yaş arasında görülmesi tipiktir [37]. Son yıllarda tüm dünyada, özellikle de erkeklerde görülme insidansı artmaktadır. ABD’de insidansı en hızlı artan üçüncü kanserdir [64]. 1988’den 2002 yılına kadar TPK insidansı 2.9 kat artmıştır ve bu kanserlerin % 87’si 2 cm’nin altındadır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin bu artışta payı büyüktür [65]. Çalışma grubunda kadın hakimiyeti mevcuttu ve hastaların 39’u (%78) kadındı. Hastaların yaklaşık 1/3’ü 30-40 yaş aralığındaydı.

TPK’nin klinik gidişi ve prognozu yaşla oldukça ilgilidir. Pek çok kılavuzda TPK için risk grupları oluşturulurken eşik değer olarak 45 yaş alınır. Hatta 45 yaşın altındaki hastada uzak metastaz olsa bile evre II olarak adlandırılır. Hastalık, 45 yaş üzerinde daha agresif seyreder [66]. Çalışma grubuna bakıldığında ortalama yaş ile santral metastaz arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar riskli yaş grubuna alınsa veya 45 yaş altı ve üstü olarak ayrılrsa da bu gruplar ile santral metastaz yapma açısından anlamlı fark bulunamadı.

TPK kadınlarda özellikle premenapozal dönemde sık görülür. Ancak özellikle nüksüz sağkalım açısından bakıldığında TPK’nin kadınlarda daha selim seyrettiği görülmektedir [44]. Çalışma grubunda cinsiyet ile santral metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde metastaz yapan grupta erkek sayısı fazla olsa da aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Radyasyon TPK etyolojisinde yer alır. Çernobil nükleer kazası sonrası iyonize radyasyonun TPK'ye neden olduğuna dair yapılmış güçlü epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır [67]. Çernobil kazası sonrası nükleer sızıntıya maruz kalan çocuklarda RET/PTC gen mutasyonu gösterilmiştir. Bu mutasyon sonrası tirozin kinaz reseptörleri aktive olarak malign gelişim oluşabilmektedir [68]. Radyoterapi eskiden benign inflamatuvar hastalıklar için kullanılmaktaydı. Günümüzde bu endikasyonda kullanılmamaktadır [14]. İyonize radyasyona maruz kalma ile santral metastaz ilişkisine bakıldığında çalışma grubunda geçmişte radyoterapi almış ya da Çernobil'e yakın bölgede (Karadeniz) yaşamış kimse olmadığından herhangi bir karşılaştırma yapılamadı.

İyot eksikliği dünya nüfusunun 1/3'ünü etkilemektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde foliküler karsinom daha sık iken normal bölgelerde TPK daha sıktır. Huszno ve ark. iyot replasmanı yapılan toplumda, replasman sonrası tiroid kanseri histolojik tiplerini incelediklerinde kanser prevalansının aynı kaldığını ancak TPK'nin daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir [69]. İyot eksikliği nedeniyle hormon üretimi azalır ve TSH artar. TSH da tiroid hücrelerinin çoğalması üzerine etkili olduğundan TSH yüksekliği kanser gelişimine neden olabilir [20]. Çalışma grubunun retrospektif oluşundan dolayı idrarda iyot düzeyi ile ilgili ölçülmüş herhangi bir parametre bulunmamaktaydı. TSH, T3, T4 seviyesi ile santral metastaz arasındaki ilişkiye bakıldığında da ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hashimoto tiroiditi (lenfositik tiroidit); tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu, fibrozis ve parankimal atrofiyle giden otoimmün bir hastalıktır [70]. Kronik inflamasyon ile malignite ilişkisi iyi bilinen bir antitedir [71]. Dokuda sürekli oluşan yıkım ve iyileşme periyodları maligniteye sebep olur. Larson ve ark. Hashimoto tiroiditine sahip hastalarda normale göre 3 kat artmış TPK gelişiminden bahsetmiştir [72]. Lun ve ark. ise Hashimoto tiroiditi TPK için bir risk faktörü olsa da iyi prognozla gittiğini belirtmiştir [22]. Çalışma grubundaki hastaların % 22'sinde (n:11) Hashimoto tiroiditi vardı. TPK'nin bir risk faktörü olan Hashimoto tiroiditi ile santral bölge metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tiroid kanserleri içerisinde özellikle medüller tiroid kanseri ailevi özellik gösterir. MEN sendromları dışında ailesel formu ve MEN 2A ve 2B ile birlikte giden ailesel formları vardır. Özellikle RET onkogen mutasyonu ile oluşur [73]. Lupoli ve ark. 119 TPK hastasını taradıklarında 7'sinde aile hikayesi bulmuşlardır [24]. Çalışma grubuna bakıldığında toplamda 4 (%8) hastada ailede tiroid kanseri vardı. Ailede tiroid kanseri ile santral metastaz ilişkisi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi.

Son yıllarda özellikle insülin direnci ile kanser arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Vigneri ve ark. çalışmasında obezite ile kolorektal kanser, meme kanseri, böbrek kanseri, endometrial kanser ve özefagus kanseri arasında ilişki saptamıştır [26]. Kitahara ve ark. ise bu ilişkiyi tiroid kanseri açısından göstermiştir [27]. İnsulin direnci ile kanser gelişimi arasındaki ilişki net olmasa da artan insülinin İnsülin-like-growth-factor (IGF1) ve bunu bağlayan proteinin sentezini azalttığı ve serbest IGF1'i ise arttırdığı düşünülmektedir. IGF1 de anti-apoptotik ve hücre yaşamını artırıcı etki sağlamaktadır [74]. Gürsoy, ABD'de artan obezite ve PTK arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüştür [75]. Çalışma grubunda 9 hastada (%18) diyabet vardı. Bu hastalar gruplara dağıtıldığında ve diyabetin TPK için risk faktörü olabileceği göz önünde bulundurulduğunda santral metastaz ve diyabet arasında santral metastaza etki açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) son yıllarda özellikle onkoloji ve kalp damar hastalıkları alanlarında çalışılan, kolay ve ucuz elde edilebilir bir parametredir. Kansere vücut tarafından inflamatuvar yanıt verilir. Bunun nedeni kanser ve kanser hücrelerinin saldırdığı mediatörlerdir. Günümüzde prognostik indekslerde yer almasa da bu konuda gittikçe artan bilgi birikimi oluşmaktadır [76]. Bruckner ve ark. ilk kez kolon kanserinde bu parametreyi kullanmışlardır [77]. NLO, TPK hastalarında da çalışma konusu olmuştur. Liu ve ark. bu konuda yaptığı çalışmada NLO'nun TPK'de boyut ve nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [78]. Seretis ve ark. ise bu parametrenin guatr hastalarında papiller mikrokarsinomu tahmin etmede kullanılabileceğini belirtmiştir [79]. Bu çalışma da NLO ve PLO'nun kanserlerde ileri evre ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilgisinden hareketle bu değişkenlerin santral metastazı tahmin etmedeki rolünü araştırmıştır. NLO ve PLO yüksekliği ile

santral metastaz yapma arasındaki ilişkiye bakıldığında bu değerler metastaz yapan grupta yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Ortalama Platelet Volumü (OPV) son yıllarda vücutta inflamasyon göstergesi olarak sıkça çalışılmaktadır. TPK olan hastalarda benign guatr hastalarına göre yüksek olduğu gösterilmiştir [80]. Bu markerın TPK tanısı almış hasta grubunda santral metastazı gösterme açısından önemine bakıldığında santral metastaz ile OPV yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde OPV'yi bu açıdan değerlendiren daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Tümör boyutu bir kanserin göz önüne alınan en önemli özelliklerinden birisi, belki de birincisidir. Bütün sınıflama sistemlerinde ilk kullanılan parametredir. Yapılan çalışmalarda TPK'nin boyutu 20 mm'den daha fazla olana kadar uzak metastaz yapmadığı belirtilmiştir [81]. Risk grubu sınıflandırmasında ise 4 cm eşik değer olarak alınmış ve yaşla birlikte 4 cm üzerinde tümörü olanlar yüksek risk grubuna dahil edilmiştir [43]. Çalışmada santral metastaz yapan ve yapmayan gruplarda ortalama tümör boyutları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu. Ancak tümörler T1 ve T2 olarak ayrılıp metastaz açısından tekrar değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlıydı ve T2 tümörler santral metastaz yapma özelliği açısından daha riskliydi.

TPK değişik histolojik alt tipler içermektedir. Klasik varyant, foliküler varyant, uzun hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant, onkositik varyant, Warthin benzeri varyant, solid varyant, difüz sklerozan varyant bunlardan bazılarıdır [82]. Uzun hücreli, kolumnar hücreli, yaygın sklerozan ve indiferansiye alanlar içeren tipleri klasik tipten daha kötü prognoza sahiptir [43]. Çalışma grubunda çoğu TPK klasik varyanttı. Santral metastaz yapan grupta 5 hastada farklı alt tipler bulunmaktaydı. Alt tipin klasik varyant olmaması ve santral metastaz arasındaki ilişkiye bakıldığında klasik olmayan varyantın santral metastaz yapma özelliği daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. Klasik varyant dışındaki varyantlar santral metastaz yapmaya daha yatkındı.

TPK genelde invaziv büyür ve nadiren kapsül oluşturur. Bununla birlikte kapsüllü tümörlerin daha iyi prognozla seyrettiği bildirilmiştir. Tamamen kapsüllü olan

tümörlerin “papiller adenom” diye adlandırılması önerilse de bu görüş kabul görmemiştir [83]. Tümörün kapsüllü olma özelliği ile santral metastaz ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. Yani tümörün kapsüllü olup olmaması santral metastaz ile ilişkisizdi.

TPK tiroid kapsülünü invaze edip tiroid dışı yayılım yapabilir. Tiroid dışı yayılım hastalığın yükek risk grubuna girmesine neden olur [84]. Çalışmada tiroid dışı yayılımı olan hastalar erken evre olmadığı için dışlanmıştır. Tiroid kapsül invazyonu TPK için kötü prognozla birlikte [85]. Çalışma grubunda kapsül invazyonu ile santral metastaz ilişkisine bakıldığında ikisi arasında anlamlı ilişki mevcuttur.

Malign hastalıklar histolojik olarak incelendiklerinde lenf ya da kan damar invazyonu yaptıkları görülebilir. McHugh ve ark. nüks eden TPK hastalarını incelediklerinde lenfovasküler invazyon ile nüks arasında kuvvetli ilişki bulmuşlardır [86]. Çalışma grubundaki hastaların spesmenleri incelendiğinde kan damar invazyonu yapan hiçbir tümör yokken santral metastaz yapan grupta sadece 1 hastada lenf damar invazyonu mevcuttu. İstatistiksel açıdan ise santral metastaz yapma ile kan yada lenf damar invazyonu arasında anlamlı ilişki yoktu.

TPK’de çok odaklı olma (multisentrisite) özelliği eskiden beri iyi bilinmektedir. Black ve ark. 1960 yılında bu özelliği % 20 oranında gördüklerini belirtmiştir [87]. Rutin histolojik kesitlerde çok odaklı PTK % 30 görülür. Kesitler küçültüldüğünde oran % 85’e kadar çıkmaktadır [88]. Çalışma grubunda 17 hastada (%34) multisentrik tümör vardı. Bu özellik ile santral metastaz yapma arasındaki ilişkiye baktığımızda santral metastaz yapmış grupta multisentrik tümör daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Tiroid kanserlerine moleküler düzeyde baktığımızda hücre içi yolaklarda meydana gelen mutasyonların etkili olduğu görülür. BRAF mutasyonu en sık mutasyondur ve BRAF mutasyonu olan TPK’nin RAI tedavisine daha dirençli olduğu gösterilmiştir. BRAF V600E mutasyonu, b-raf proteindeki valin amino asitinin nokta mutasyonu sonucu glutamat ile yer değiştirmesidir. TPK’de % 73,4’e kadar görülebilmektedir. TPK’de tanısal ve prognostik bir belirteç haline gelmiştir [89]. 2007’deki meta analizde Lee ve ark. BRAF mutasyonunun tiroid dışı yayılım ve yüksek hastalık evresi ile ilişkisi olduğunu ancak cinsiyet, ırk, yaş ve tümör boyutu ile ilgili olmadığını belirtmiştir [90]. Bu konuda yapılan çalışmaların bazısında BRAF agresif

klirik seyir ile ilişkili bulunurken kimi çalışmalarda BRAF ile klinik seyir arasında ilişki gösterilememiştir [89]. Li ve ark. 6372 hastalık meta analizde BRAF mutasyonunun kötü prognostik kriter olduğunu ve operasyon öncesi tespit edilmesi halinde hastalara profilaktik santral boyun diseksiyonu önerilebileceğini belirtmiştir [89].

BRAF mutasyonu malign melanomda da sık gözlenir ve metastatik hastalık durumunda RAF inhibitörü olan monoklonal antikor vemurafenib'in sağkalımı artırdığı gözlenmiştir. BRAF mutasyonu pozitif olan TPK ve anaplastik tiroid karsinomunda da vemurafenib denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. RAİ'den başka sistemik terapisi bulunmayan diferansiye tiroid karsinomlarının tedavisinde vemurafenib umut vadedici olabilir [91, 92].

Çalışma grubunda hastaların tümör hücre DNA'ları PCR ile çoğaltılarak BRAF mutasyonu araştırıldı. Ancak sadece 19 hastada analize uygun gen amplifikasyonu sağlandı. 19 kişilik grupta BRAF mutasyonu pozitifliği % 57,9 idi (n:11). Bunların da 9 tanesi santral metastaz yapmıştı. Santral metastaz yapma ile BRAF mutasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlendi ($p=0,022$).

Amerikan Tiroid Cemiyeti tarafından TPK başlangıç cerrahisi primer tümörün ve lenf nodu metastazlarının minimal komplikasyon ile çıkarılması olarak belirtilmiştir. Aynı kılavuzda gerek cerrahi sonrası lokal nüksün azalması, gerekse de RAİ ablasyon tedavisi ve TG ile takip açısından 1 cm'den büyük TPK'lerde cerrahinin en az total ya da totale yakın tiroidektomiye içermesi gerektiği belirtilmiştir. 1 cm'den küçük, tek odaklı, tiroid dışı yayılımı olmayan, lenf nodu metastazı ve radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda cerrahinin total lobektomi olabileceği belirtilmiştir [66].

TPK'lerde bölgesel lenf nodu metastazı % 20-90 oranında görülebilmektedir[93]. Kimi yazarlar tarafından TPK'de lenf nodu metastazının prognozu etkilemediği belirtilse de 9904 hastalık veritabanını inceleyen bir araştırmada lenf nodu metastazının kötü prognozla ilişkil olduğu belirtilmiştir [94]. Başka bir çalışmada 45 yaş zerindeki TPK hastalarında lenf nodu metastazı azalmış sağkalım ile birlikte bulunmuştur [95].

Çoğu TPK hastasında santral bölge lenf nodu metastazı ne operasyon öncesi USG ile ne de operasyon sırasında inspeksiyon ile anlaşılabilmektedir [96, 97]. Terapötik ya da profilaktik santral boyun diseksiyonu (SBD) tecrübeli ellerde minimal morbidite ile gerçekleştirilebilir [98]. Bu diseksiyon sonucu da makro ya da mikrometastaz saptanırsa hastalığın evresi artabilir. Örneğin klinik N0 hasta N1a, 45 yaş üstü hasta da evre I iken evre III olur [99]. Bazen RAI ablasyon tedavisi lenf nodu metastazını tedavi etse de metastazın büyüklüğü ve histolojisine göre başka tedaviler de gerekebilmektedir [100].

Şüphesiz ki, klinik olarak lenf nodu metastazı saptanan TPK hastalarına boyun diseksiyonu uygulanması gerekir. Ancak klinik olarak metastaz tespit edilmeyen TPK hastalarında % 70-90'a varan oranda gizli (okült) lenf nodu metastazı saptanmıştır [101]. Bu yüksek oranda bulunan gizli metastaz tedavi edilmediği takdirde lokal nüks ve sağkalım açısından bir fark olmayacağını belirtenler olduğu gibi tam tersini düşünenler de bulunmaktadır [102]. 2010 yılında Pai ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada santral boyun diseksiyonu uygulamaksızın sadece total tiroidektomi yapılan hastalarda 10 yıl içinde lokal nüks gelişme insidansı % 5-20'dir [103]. Lokal nüks gelişen hastalara bakıldığında % 60-75'inde nüksün kaynaklandığı bölgenin santral boyun bölgesi olduğu anlaşılmaktadır [57]. Leboulleux ve ark. ise çalışmalarında lokal nükslerin hepsinin santral bölgeden geliştiğini ve ablasyon sonrası tüm vücut taramasında % 73 oranında santral lenf nodu bölgesinde aktivite tutulumu olduğunu bildirmektedir. Yazarlar ayrıca lokal nükslerin tedavisindeki zorluktan ve bu hastalarda nüksün daha agresif seyrettiğinden bahsetmektedir [104].

TPK cerrahisinde de diğer hastalıklarda olduğu gibi hastalığın ve tedavinin getireceği riskler göz önüne alınmalıdır. Günümüzde TPK hastalarında gelişmiş mikrometastazları operasyondan önce tespit edecek bir yöntem bulunmamaktadır. Yüksek çözünürlüklü USG ile yapılan çalışmalarda da çok güvenilir sonuçlar elde edilememiştir [105]. Çoğu kanserin başlangıç tedavisinde lenf nodlarının durumu ele alınsa da erken evre TPK için profilaktik santral boyun diseksiyonu hala tartışmalıdır ve bu işlemin kararı operasyon sırasında yapılan palpasyonla verilmektedir [102].

Profilaktik santral boyun diseksiyonuna karşı çıkanlar, çıkarılmamış mikrometastazların sağkalımı etkilememesini ve bu bölge cerrahisinin paratiroid bez ve rekürren sinir yaralanma riskini artırmasını buna dayanak olarak göstermektedir. Roh ve ark. total tiroidektomi ile birlikte santral boyun diseksiyonu yapılan hastalarda % 3-6 oranında kalıcı hipoparatiroidi ve geçici vokal kord paralizisi geliştiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada geçici hipoparatiroidi daha sık bulunsa da kalıcı hipoparatiroidi açısından santral diseksiyon yapılan ve yapılmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [106]. Çalışma grubunda % 10 hastada kalıcı hipoparatiroidi gözlemlendi. Ancak çalışma grubunun hepsine santral boyun diseksiyonu uygulandığından çıkan oranın normalden yüksek olması beklenebilir bir durumdur.

Kyoung So ve ark. 1 cm'den küçük TPK hastalarını dahil ettikleri 232 hastalık çalışmalarında santral boyun diseksiyonu yapılanlarda kalıcı hipoparatiroidinin 3 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada vokal kord paralizisi açısından santral diseksiyon yapılan ve yapılmayan grup arasında anlamlı fark gösterilmemiş ve sonuç olarak lenf nodu metastazı olmayan hastalarda güçlü klinik şüphe yoksa profilaktik santral boyun diseksiyonu önermemişlerdir [107]. Amerikan Tiroid Cemiyeti tarafından da erken evre (T1-T2) TPK'lerde profilaktik santral boyun diseksiyonunu önerilmemektedir. Aynı kılavuz, bu konuda gelecek dönemde yapılacak çalışmaların cerrahinin getirdiği riskler ile hastaya sağlanan faydanın karşılaştırılması üzerine kurulması gerektiğini belirtmiştir [66].

Günümüzde TPK ile ilgili prognostik derecelendirmeler çoğunlukla operasyon sonrası histolojik bulgular üzerine kurulmuştur. Ancak özellikle de profilaktik santral boyun diseksiyonu gibi oldukça tartışmalı bir yaklaşım için operasyon öncesi bazı değişkenler kullanılarak riskli hasta grubunun oluşturulması gerekir. Sunulan çalışmanın temel amacını bu oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzdaki anlamlı bulguları özetleyecek olursak eğer tümör 20 mm'den büyükse, BRAF mutasyonu varsa, multisentrikse, klasik varyant dışında bir varyant ise ve tiroid kapsül invazyonu varsa bu tümörlerin santral metastaz açısından riskli olduklarını söyleyebiliriz. Bu özelliklerden sadece boyut ve BRAF mutasyon pozitifliği operasyon öncesinde belirlenebilir. 20 mm üzeri ve BRAF mutasyonu olan TPK hastalarına profilaktik SBD önerilebilir. Operasyon sonrası elde edilebilen kapsül invazyonu, klasik varyant dışı histolojik alt tip ve multisentrik tümör özelliklerini

göz önünde bulundurduğumuzda ise bu tür hastalar santral bölge nüksü açısından daha sıkı takip edilmelidir ya da RAI gereken hastalarda doz ayarlanırken bu bulgular göz önüne alınabilir diyebiliriz.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıkları retrospektif oluşu, örneklem sayısının azlığı ve BRAF mutasyonunun tüm örneklem için değerlendirilememiş oluşudur. TPK'de gizli metastazları gösteren bir tetkik ya da görüntüleme henüz bulunamamıştır. Kısa zaman içinde erken evre TPK hastaları için profilaktik boyun diseksiyonu tartışması bitecek gibi görünmemektedir.

6. SONUÇ

TPK en sık görülen ve sıklığı da giderek artan bir malignitedir. Gizli lenf nodu metastazını özellikle de santral boyun bölgesinde sık yapmaktadır. Ancak bu metastazların tedavisi konusunda oturmuş bir görüş birliği yoktur. Çünkü santral boyun bölgesinin cerrahisi morbid komplikasyonlara açıktır. Amerikan Tiroid Cemiyeti tarafından 4 cm altındaki tümörlere profilaktik santral boyun diseksiyonu önerilmemektedir. Çalışmadaki bulgular ışığında 20 mm üzeri olan, multisentrik ve BRAF mutasyon pozitifliği olan tümörlerde santral metastaz yapma olasılığının daha yüksek olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery*2011;**150**(6):1048-1057.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*2009;**19**(11):1167-214.
3. Hansen JT. Embryology and Surgical Anatomy of the Lower Neck and Superior Mediastinum. in *Thyroid Disease*. S.A. Falk (eds).1996,Lippincott - Raven. Philadelphia, New York.p.15-27.
4. Clark OH. Surgical anatomy. in *Wegner and Ingbar's The Thyroid*. Braverman LE and R.D. Utiger (eds).1996,Lippincott-Raven. Philadelphia, Newyork.p.462-68.
5. Callender DL, Sherman SI, Gagel RF. Cancer of the Thyroid. in *Cancer of the Head and Neck*. E.N. Myers and J.D. Suen (eds).1996,WB Saunders. Philadelphia, London.p.485-515.
6. Klinck GH. Structure of the Thyroid. in *The Thyroid*. J.B. Hazard and D.E. Smith (eds).1964,Williams & Wilkins. Baltimore.p.
7. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Human pathology*1988;**19**(6):689-696.
8. Güney E. Kısa Tarihçe ve Giriş. in *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları*. E. Güney, S. Çağlı and İ. Yüce (eds).2008,İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.3-10.
9. *Tumors of the Thyroid and parathyroid*, in *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*, R.A. DeLellis, R.V. Lloyd and P.U. Heitz, Editors. 2004, IARC Press: Lyon. p. 49-50.
10. Güney E. Tiroid Neoplazmları. in *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları*. E. Güney, S. Çağlı and İ. Yüce (eds).2008,İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.95-101.
11. Ito Y, Nikiforov YE, Schlumberger M, Vigneri R. Increasing incidence of thyroid cancer: controversies explored. *Nat Rev Endocrinol*2013;**9**(3):178-84.
12. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*2014;**140**(4):317-22.
13. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*1995;**141**(3):259-77.
14. Williams D. Epidemiology. Chernobyl, eight years on. *Nature*1994;**371**(6498):556.
15. Mehta MP, Goetowski PG, Kinsella TJ. Radiation induced thyroid neoplasms 1920 to 1987: a vanishing problem? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1989;**16**(6):1471-5.

16. Schneider AB, Pinsky S, Bekerman C, Ryo UY. Characteristics of 108 thyroid cancers detected by screening in a population with a history of head and neck irradiation. *Cancer* 1980;**46**(5):1218-27.
17. dos Santos Silva I, Swerdlow A. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *American journal of epidemiology* 1993;**138**(1):10-28.
18. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori* 1990;**76**(4):331-8.
19. Williams ED. TSH and thyroid cancer. *Horm Metab Res Suppl* 1990;**23**:72-5.
20. Williams ED. Thyroid tumorigenesis. *Horm Res* 1994;**42**(1-2):31-4.
21. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013.
22. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2013;0194599812472426.
23. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et al. Risk factors for thyroid cancer in Northern Italy. *International Journal of Epidemiology* 1989;**18**(3):578-584.
24. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *The Lancet* 1999;**353**(9153):637-639.
25. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. *Digestive diseases and sciences* 1993;**38**(1):185-190.
26. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Frittitta L, Vigneri R. Obesity and cancer. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006;**16**(1):1-7.
27. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among US men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2011;**20**(3):464-472.
28. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2009;**7**(4):375-380.
29. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *Journal of otolaryngology-head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 2012;**41**(3):160-163.
30. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future oncology* 2010;**6**(1):149-163.
31. Kim J-Y, Park T, Jeong S-H, Jeong C-Y, Ju Y-T, Lee Y-J, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine* 2014;**46**(3):526-531.
32. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, et al. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 2015.
33. Bayhan Z, Zeren S, Ozbay I, Kahraman C, Yaylak F, Tiryaki C, et al. Mean Platelet Volume as a Biomarker for Thyroid Carcinoma. *International surgery* 2015.
34. Joo JY, Park JY, Yoon YH, Choi B, Kim JM, Jo YS, et al. Prediction of occult central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by preoperative BRAF analysis

- using fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*2012;**97**(11):3996-4003.
35. Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of Thyroid Neoplasms. in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. F.W. Flint (eds).2010, Mosby&Elsevier. Baltimore.p.1750-73.
 36. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg*1994;**31**(12):933-1012.
 37. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg*1976;**184**(5):541-53.
 38. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc*1986;**61**(12):978-96.
 39. Callender D. Cancer of the Thyroid. 3rd ed. Philadelphia Saunders; 1996.
 40. Pellitteri PK, Ing S, Jameson B. Disorders of the Thyroid Gland. in Cummings Otolaryngology Head&Neck Surgery. F.W. Flint (eds).2010, Mosby&Elsevier. Baltimore.p.1700-20.
 41. Lee DY, Kwon TK, Sung MW, Kim KH, Hah JH. Prediction of extrathyroidal extension using ultrasonography and computed tomography. *Int J Endocrinol*2014;**2014**:351058.
 42. Cooper D, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*2009;**19**(11):1167-1214.
 43. Guney E. Diferansiye Tiroid Kanseri. in Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. E. Guney (eds).2008, İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.107-27.
 44. Kim WB. A closer look at papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*2015;**30**(1):1-6.
 45. Guney E. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. in Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. E. Guney (eds).2008, İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.178-211.
 46. Çağlı S, Guney E. Tiroid Bez Cerrahisinde Özel Durumlar, Boyun Diseksiyonu. in Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. E. Guney (eds).2008, İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.214-43.
 47. Yüce İ, Guney E. Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahisi Komplikasyonları. in Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. E. Guney (eds).2008, İyışler Matbaacılık. İstanbul.p.245-73.
 48. Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*2005;**132**(3):490-494.
 49. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*2004;**28**(3):271-6.
 50. Prinz RA, Rossi HL, Kim AW. Difficult problems in thyroid surgery. *Curr Probl Surg*2002;**39**(1):5-91.
 51. Dursun G, Sataloff RT, Spiegel JR, Mandel S, Heuer RJ, Rosen DC. Superior laryngeal nerve paresis and paralysis. *J Voice*1996;**10**(2):206-11.
 52. Netterville JL, Aly A, Ossoff RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am*1990;**23**(3):529-52.

53. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, Byrd D, Clark OH, Daniels GH, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*2007;**5**(6):568-621.
54. Hay ID, Grant CS, Taylor WF,McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*1987;**102**(6):1088-95.
55. Cady B. Surgery of thyroid cancer. *World J Surg*1981;**5**(1):3-14.
56. Jeon MJ, Yoon JH, Han JM, Yim JH, Hong SJ, Song DE, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*2013;**168**(2):219-25.
57. Mazzaferri EL,Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*1994;**97**(5):418-28.
58. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*2006;**65**(3):364-8.
59. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, McConahey WM,Keating FR. Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a thirty year period. *The American Journal of Surgery*1961;**102**(3):354-387.
60. Noguchi S,Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am*1987;**67**(2):251-61.
61. Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C,Vlamiis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*1992;**164**(6):658-61.
62. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol*1987;**14**(3):315-32.
63. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A,Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*1985;**55**(4):805-28.
64. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD,Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*2013;**23**(7):885-891.
65. Davies L,Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*2006;**295**(18):2164-7.
66. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*2009;**19**(11):1167-1214.
67. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer*2002;**2**(7):543-9.
68. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*1997;**15**(11):1263-73.
69. Huszno B, Szybinski Z, Przybylik-Mazurek E, Stachura J, Trofimiuk M, Buziak-Bereza M, et al. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area. *J Endocrinol Invest*2003;**26**(2 Suppl):71-6.
70. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*2005;**71**(10):874-8.
71. Balkwill F,Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*2001;**357**(9255):539-45.
72. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, Qiu S, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis

- and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg*2007;**204**(5):764-73; discussion 773-5.
73. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY,Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer*2000;**88**(5):1139-1148.
 74. Pothiwala P, Jain SK,Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord*2009;**7**(4):279-88.
 75. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Medical hypotheses*2010;**74**(1):35-36.
 76. Moore MM, Chua W, Charles KA,Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther*2010;**87**(4):504-8.
 77. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA,Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts. Useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA*1982;**247**(7):1004-6.
 78. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC,Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of surgical oncology*2013;**107**(5):493-497.
 79. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetis G, Seretis F, Lagoudianakis E,Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *The American Journal of Surgery*2013;**205**(6):691-696.
 80. Baldane S, Ipekci S, Sozen M,Kebapcilar L. Mean Platelet Volume Could be a Possible Biomarker for Papillary Thyroid Carcinomas. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*2014;**16**(7):2671-2674.
 81. Machens A, Holzhausen HJ,Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*2005;**103**(11):2269-2273.
 82. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol*1992;**97**(3):426-34.
 83. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours.Springer Science & Business Media; 2012.
 84. Guney E, Çağlı S,Yüce İ. Tiroid Neoplazmları. inTiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları. (eds).2008,İyişler Matbaacılık. İstanbul.p.99-101.
 85. Shaha AR, Loree TR,Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*1995;**118**(6):1131-6; discussion 1136-8.
 86. McHugh T, Forest V-I, Payne RJ, Hier MP, Mlynarek AM,Tamilia M. Pathological Features Frequently Found in Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*2014;**151**(1 suppl):P176-P176.
 87. Black BM, Kirk Jr TA,Wollner LB. Multicentricity of papillary adenocarcinoma of the thyroid: Influence on treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*1960;**20**(1):130-135.
 88. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*1990;**19**(3):545-76.
 89. Li C, Lee KC, Schneider EB,Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*2012;**97**(12):4559-70.
 90. Lee JH, Lee ES,Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer*2007;**110**(1):38-46.
 91. Rosove MH, Peddi PF,Glaspy JA. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med*2013;**368**(7):684-5.

92. Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation. *Thyroid*2013;**23**(10):1277-83.
93. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*2003;**134**(6):946-54; discussion 954-5.
94. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*2005;**71**(9):731-4.
95. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*2008;**144**(6):1070-7; discussion 1077-8.
96. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*2008;**134**(5):536-8.
97. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*2006;**141**(5):489-94; discussion 494-6.
98. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*1998;**383**(2):167-9.
99. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*2009;**94**(4):1162-7.
100. Kozak OV, Muzichenko LV, Trembach AM, Voit NU, Turicina VV. First treatment activity and outcome of radioiodine therapy in thyroid cancer patients with metastases in lymph nodes: mathematical correlation and clinical implications. *Exp Oncol*2006;**28**(1):75-9.
101. Lee YS, Kim SW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Chung KW. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*2007;**31**(10):1954-9.
102. Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*2009;**19**(7):683-9.
103. Pai SI, Tufano RP. Reoperation for recurrent/persistent well-differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*2010;**43**(2):353-63, ix.
104. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*2005;**90**(10):5723-9.
105. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*2007;**31**(5):895-904.
106. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*2007;**245**(4):604-10.
107. So YK, Seo MY, Son YI. Prophylactic central lymph node dissection for clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma: influence on serum thyroglobulin level, recurrence rate, and postoperative complications. *Surgery*2012;**151**(2):192-8.

Ek 1: Verilerin SPSS programına girilmiş hali.

	grup	yrb	yes_cakol 45	cins	mod_yrb	RT_bylus u	sigara	mod_gundiz_hastasi b_cis	TSH	T4	T3	etnod	Hb	VbC	MEU	LYMP	NLR	PL
1	1 00	33 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	2 00	3 63	1 20	3 21	1 00	11 00	4 910 00	2 000 00	14 300 00	1 96	38
2	1 00	44 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 71	3 72	1 38	1 00	13 40	10 210 00	6 030 00	31 110 00	1 94	22
3	1 00	55 00	2 00	2 00	2 00	1 00	2 00	1 00	72	1 30	3 03	1 00	14 40	6 600 00	61 000 00	16 400 00	3 72	38
4	1 00	37 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 10	1 12	2 39	1 00	14 20	6 660 00	42 400 00	21 000 00	1 94	31
5	1 00	39 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 65	1 35	3 14	1 00	10 90	6 650 00	47 300 00	11 600 00	4 00	32
6	1 00	61 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	2 69	1 09	3 02	1 00	14 60	9 600 00	60 600 00	24 600 00	2 44	43
7	1 00	14 00	1 00	1 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 65	1 17	3 51	1 00	13 60	6 540 00	38 200 00	19 700 00	1 94	11
8	1 00	69 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 54	1 31	3 69	1 00	12 50	4 820 00	29 400 00	12 600 00	2 30	15
9	1 00	52 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	23	1 15	3 07	2 00	14 00	11 460 00	73 500 00	31 300 00	2 35	33
10	1 00	36 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 82	1 35	3 35	1 00	13 50	8 750 00	62 300 00	24 600 00	2 53	27
11	1 00	51 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	74	1 15	2 86	1 00	14 40	6 800 00	40 900 00	20 600 00	1 90	27
12	1 00	42 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 02	1 12	3 31	1 00	13 30	10 340 00	71 200 00	21 000 00	3 39	25
13	1 00	42 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	69	1 02	3 40	1 00	13 40	6 760 00	42 100 00	19 700 00	2 14	28
14	1 00	77 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	72	1 22	2 88	1 00	14 20	5 880 00	32 900 00	19 100 00	1 72	24
15	1 00	30 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	36	1 20	2 97	1 00	12 00	4 600 00	20 200 00	11 800 00	2 39	21
16	1 00	58 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 43	1 35	3 22	1 00	14 00	6 650 00	44 800 00	17 200 00	2 60	26
17	1 00	53 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 47	1 13	3 64	1 00	14 00	9 720 00	63 300 00	26 200 00	2 42	43
18	1 00	57 00	2 00	1 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 66	1 21	2 97	1 00	11 70	4 260 00	17 200 00	19 400 00	89	26
19	1 00	50 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	07	09	3 07	1 00	12 90	5 690 00	34 400 00	16 000 00	2 15	21
20	2 00	32 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 17	1 13	2 96	1 00	12 60	5 690 00	41 100 00	11 900 00	3 45	29
21	1 00	49 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 76	1 11	3 49	1 00	12 90	10 840 00	72 100 00	29 800 00	2 49	35
22	1 00	45 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	88	91	3 34	1 00	12 90	6 470 00	38 100 00	20 800 00	1 83	28
23	1 00	51 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 04	97	2 78	1 00	13 70	9 000 00	67 500 00	19 500 00	4 35	21
24	1 00	39 00	1 00	2 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 08	1 25	3 63	2 00	16 70	10 370 00	67 000 00	29 600 00	2 60	26
25	1 00	32 00	1 00	1 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 39	1 13	3 13	1 00	13 60	6 670 00	44 400 00	14 600 00	3 04	25
26	1 00	36 00	1 00	2 00	2 00	1 00	1 00	1 00	74	1 53	3 01	1 00	15 40	9 480 00	49 300 00	16 000 00	3 06	26
27	1 00	30 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 03	1 31	3 22	1 00	13 50	5 660 00	30 000 00	19 400 00	1 67	26
28	2 00	41 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	3 42	1 42	3 24	1 00	14 60	6 930 00	46 300 00	16 900 00	2 74	38
29	2 00	59 00	2 00	2 00	2 00	1 00	1 00	1 00	63	1 17	2 84	1 00	15 20	9 990 00	54 400 00	20 600 00	1 90	23
30	2 00	49 00	2 00	2 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 88	1 03	3 02	1 00	15 60	47 900 00	20 500 00	12 800 00	2 23	23
31	2 00	37 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 26	1 02	3 10	1 00	15 20	11 620 00	79 100 00	20 600 00	2 77	35
32	2 00	26 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 50	1 20	2 97	1 00	13 20	5 480 00	33 200 00	21 000 00	1 56	21
33	2 00	53 00	2 00	1 00	2 00	1 00	2 00	1 00	67	1 06	3 93	1 00	16 00	7 680 00	40 300 00	27 600 00	1 46	26
34	2 00	12 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 12	1 30	4 36	1 00	15 70	7 560 00	38 100 00	30 100 00	1 27	37
35	2 00	42 00	1 00	2 00	2 00	1 00	2 00	1 00	73	1 50	3 50	1 00	18 80	8 670 00	53 500 00	25 300 00	2 11	28
36	2 00	63 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	34	1 27	3 54	1 00	16 00	4 380 00	22 000 00	17 500 00	1 26	26
37	2 00	70 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	2 04	91	2 99	1 00	15 00	5 190 00	25 400 00	20 500 00	1 24	8
38	2 00	41 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 01	94	2 76	1 00	15 00	7 420 00	41 400 00	24 900 00	1 66	31
39	2 00	29 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 82	1 34	3 24	1 00	12 30	6 590 00	44 000 00	16 900 00	2 65	30
40	2 00	43 00	1 00	2 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 45	1 29	2 88	1 00	14 00	9 000 00	49 600 00	27 000 00	1 85	31
41	2 00	34 00	1 00	2 00	2 00	1 00	1 00	1 00	51	1 03	3 76	1 00	15 00	8 140 00	52 600 00	19 000 00	2 66	27
42	2 00	32 00	1 00	2 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 95	1 09	3 53	1 00	16 40	7 940 00	49 700 00	21 200 00	2 34	36
43	2 00	32 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	2 54	1 13	2 75	1 00	11 80	11 810 00	66 500 00	40 000 00	1 66	42
44	2 00	30 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	4 77	1 10	2 99	1 00	13 10	6 790 00	40 100 00	20 900 00	1 92	28
45	2 00	15 00	1 00	2 00	1 00	1 00	2 00	1 00	3 21	1 00	4 66	1 00	15 50	12 520 00	111 400 00	590 00	19 21	14
46	2 00	51 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	1 21	1 19	2 51	1 00	12 00	11 270 00	102 400 00	590 00	16 29	30
47	2 00	61 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00	91	1 07	2 99	1 00	14 30	5 410 00	24 200 00	24 000 00	1 01	29
48	2 00	37 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	3 18	87	3 11	2 00	10 40	8 990 00	66 100 00	14 400 00	4 99	36
49	2 00	57 00	2 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	04	1 79	3 60	1 00	14 10	8 470 00	49 000 00	24 100 00	2 03	31
50	2 00	23 00	1 00	1 00	2 00	1 00	1 00	1 00	3 20	1 17	2 99	1 00	11 40	7 500 00	41 700 00	24 800 00	1 60	34

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Kerem KÖKOĞLU'na ait “**Erken Evre Tiroid Papiller Kanserli Hastalarda Klinik ve Patolojik Özelliklerin Santral Bölge Metastazı Üzerine Etkisi**” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 23/06/2016

JÜRİ

İmza

Başkan :Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI

Üye :Doç. Dr. İmdat YÜCE

Üye : Doç. Dr. Mustafa SAĞIT