



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PAPİLLER TİROİD KANSERLİ OLGULARIN AMELİYAT SONRASI
SPESMEN BULGULARINDA SON 20 YILDA NELER DEĞİŞTİ?
RETROSPEKTİF ANALİZ**

Dr. Burak BAKAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PAPİLLER TİROİD KANSERLİ OLGULARIN AMELİYAT
SONRASI SPESMEN BULGULARINDA SON 20 YILDA
NELER DEĞİŞTİ? RETROSPEKTİF ANALİZ**

Dr. Burak BAKAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sadık Ayhan KILIÇTURGAY

BURSA – 2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Tarihçe.....	2
Embriyoloji.....	3
Histoloji.....	4
Cerrahi Anatomi.....	5
Fizyoloji.....	9
Papiller Tiroid Kanseri Patolojisi.....	9
Papiller Tiroid Kanseri Varyantları.....	10
Görüntüleme Yöntemleri.....	12
Papiller Tiroid Kanseri Evrenmesi.....	13
Papiller Tiroid Kanserinde Tedavi.....	14
Gereç ve Yöntem	16
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	40
Özgeçmiş.....	41

ÖZET

Bu çalışmada son 20-30 yılda papiller tiroid kanseri (PTK) nedeniyle ameliyat edilen hastaların; demografik özellikleri, spesmen bulgularındaki tümör boyutu, odak sayısı, kronik lenfositik tiroidit birlikteliği, lenf nodu metastazı, cerrahi yaklaşımları, hastane yatış süresinin yıllara göre ayrılmış gruplarda incelenmesi amaçlanmaktadır.

Ocak 1999 – Aralık 2018 tarihleri arasındaki dönemde Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında tiroidektomi yapılan olguların kayıtları retrospektif incelenmiştir. Olgular beşer yıllık 4 gruba ayrılmıştır. Olguların demografik verileri, multifokal tümör varlığı, odak sayısı, tümör boyutu, kapsül invazyonu, vasküler invazyonu, kronik lenfositik tiroiditin birlikteliği, tümör dışı yayılım, metastatik lenf nodu varlığı ile sayısı, en büyük metastatik lenf nodunun boyutları ve cerrahi prosedürler karşılaştırılmıştır. Postoperatif hastanede kalış süreleri değerlendirilmiştir.

PTK ve multifokal tümörlerde yıllar içerisindeki gruplarda anlamlı artış mevcuttu($p<0,001$). PTMK artarken mikrokarsinom dışı PTK'lerde azalma vardı($p<0,001$). Tek odaklı PTK'lerde tümör boyutu($p<0,001$) ve multifokal PTK'lerde toplam tümör boyutu azalma eğilimindeydi($p=0,02$). Kronik lenfositik tiroidit birlikteliğinde gruplar arasında artış mevcuttu($p<0,001$). Total/Totale yakın tiroidektomide anlamlı artış saptanırken subtotal tiroidektomi anlamlı azalış mevcuttu ($p<0,001$) aynı şekilde lateral boyun diseksiyonunda artış ($p<0,001$) olurken santral boyun diseksiyonunda azalış mevcuttu($p=0,002$). Yatış süreleri karşılaştırıldığında, ilk yıllara göre postoperatif 1 gün yatış süresinde artış saptandı($p<0,001$). PTMK boyutları incelendiğinde 5 mm ve altında anlamlı artış bulundu($p<0,001$).

Bu çalışmada 20 yıllık zaman periyodu içinde papiller kanser boyutlarında giderek küçülme olduğu, papiller mikrokarsinom sıklığının

giderek arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan ameliyatlara karşılaştırıldığında total/totale yakın tiroidektomi ve lateral boyun diseksiyonu oranlarında yıllar içinde önemli artış gözlenmiştir. Kılavuzlardaki güncel değişiklikler, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsinin kullanımının artması ve tiroidektomi spesmenlerinin alanlarında uzmanlaşmış patologlar tarafından incelenmesi çalışmamızdaki değişimin nedenleri olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid karsinom, papiller tiroid mikrokarsinom, multifokal tümör, tümör boyutu

SUMMARY

In this study, patients who were operated for papillary thyroid cancer (PTC) in the last 20-30 years; It is aimed to examine demographic characteristics, tumor size in specimen findings, number of foci, association with chronic lymphocytic thyroiditis, lymph node metastasis, surgical approaches, hospital stay in groups separated by years.

The records of the cases who underwent thyroidectomy in Bursa Uludağ University General Surgery Department between January 1999 and December 2018 were reviewed retrospectively. The cases were divided into 4 groups of five years each. Demographic characteristics, presence of multifocal tumor, number of foci, size, capsule invasion, vascular invasion, presence of chronic lymphocytic thyroiditis, non-tumor spread, presence and number of metastatic lymph nodes, size of the largest metastatic lymph node, and surgical procedures of the cases were compared. Postoperative hospital stay was evaluated.

There was a significant increase in PTC and multifocal tumors in the groups over the years($p<0,001$). While PTMC increased, there was a decrease in non-microcarcinoma PTCs($p<0,001$). Tumor size in unifocal PTCs ($p<0,001$) and total tumor size in multifocal PTCs($p=0,002$) tended to decrease. There was a significant increase between the groups in the presence of chronic lymphocytic thyroiditis($p<0,001$). While there was a significant increase in total/near-total thyroidectomy and decrease in subtotal thyroidectomy($p<0,001$) likewise, there was an increase in lateral neck dissection and a decrease in central neck dissection($p=0,002$). When the length of hospital stay was compared, an increase was found in the postoperative 1-day hospital stay compared to the first years($p<0,001$). When PTMK sizes were examined, a significant increase was found at 5 mm and below($p<0,001$).

In this study, it was observed that the size of papillary cancer gradually decreased over a 20-year period, and the frequency of papillary microcarcinoma was gradually increasing. In addition, a significant increase

was observed in the rates of total/near-total thyroidectomy and lateral neck dissection over the years when the operations performed on the cases were compared. Current changes in guidelines, increased use of ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy, and examination of thyroidectomy specimens by pathologists specialized in their fields were considered as the reasons for the change in our study.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, papillary thyroid microcarcinoma, multifocal tumor, tumor size

GİRİŞ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin kanser türüdür. Amerika'da 2019 yılında görülen tüm kanserlerin %3'ü ve kansere bağlı ölümlerin de %0,4'ü tiroid kanseridir(1). 2014 yılında yayınlanan Türk Halk Sağlığı Kurumunun verilerine göre; tiroid kanserinin en sık görülen kanserler arasında erkeklerde dokuzuncu, kadınlarda ikinci sırada olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 15-24 yaş arasındaki kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. (2) Diğer yandan son 30 yıldır dünyada görülme sıklığı en hızlı artan kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 1975 yılında 100.000'de 4.9 iken 2009 yılında 100.000'de 14.3' e yükselmiştir(3) ve bu değişimin neredeyse tamamı papiller tiroid kanseri (PTK) insidansındaki artışa bağlanmaktadır(4). Geçen zaman içerisinde; tiroid kanseri tanısında kullanılan iğne biyopsi değerlendirmesinde yeni sınıflamalar kullanılmaya başlanmış, cerrahi yaklaşımlar değişime uğramıştır. Bu süreçten histopatolojik değerlendirmelerin de etkilenmesi muhtemeldir. Ancak gerek ülkemizde gerekse de dünyada yıllar içinde histopatolojik bulgularda değişim olup olmadığını inceleyen çalışmalar mevcut değildir.

2018 yılında Kore'de yapılan metaanalizde PTK'lı hastalarda Hashimoto Tiroiditi ile multifokal papiller kanser arasında ilişki saptanmıştır(5). Karakoç ve ark. yaptıkları çalışmada ise PTK'ların %31,95'i mikrokarsinom olduğunu ve modifiye boyun diseksiyonu yapılan hastaların %46,15'i olduğunu saptanmıştır(6). Avrupa Endokrin Cerrahlar Topluğunun 2013 yılında yayınladığı konsensüs kararlarında; yaş ile multifokalite için risk faktörü olmadığı ancak prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiş ve multifokal papiller tiroid kanserinin bilateral olmasının prognostik önemi vurgulanmıştır. Ancak tiroid papiller mikrokarsinomda multifokalitenin prognostik öneminin az olduğu veya prognoza hiç etki etmediği gösterilmiştir(7). Son dönemlerde tiroid nodülünün değerlendirilmesinde ultrason ve iğne biyopsi kullanımının yaygınlığının artmasıyla tiroid kanserine daha erken evrede tanı konulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; son 20-30 yılda tiroid papiller kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların, spesmen bulgularındaki tümör boyutu, tümör odaklarının sayısı, kronik lenfositik tiroidit ile birlikteliği, lenf nodu metastazı gibi değişimleri ve hastaların demografik özelliklerini, cerrahi yaklaşımları, hastane yatış süresini yıllara göre ayrılmış gruplarda incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

M.Ö 2700 yılında İmparator Shen Nung reçetelerinde guatr tedavisinde deniz yosununun kullanıldığından ve M.Ö 300 yıllarında Hint kutsal metinlerinde guatrdan bahsedilmiştir. 961 de Abul KASİM tarafından ilk tiroidektomi tanımlanmasına kadar kurutulmuş deniz yosunu ve yumuşakçaların kabukları ile guatr tedavi edilmeye çalışılmıştır. 15.yy. da Leonardo da Vinci bezi tanıyan ve çizim ilk kişi olmuştur. 1543 yılında tiroid bezinin ilk anatomik tanımı ve çizimi Andreas Vesalius tarafından yapılmıştır(8). Thomas Wartin tarafından bezin "tiroid" olarak adlandırılması boynun önündeki kalkan şeklindeki bir bezin "tiroides" Yunanca tanımından türetilmiştir(9).

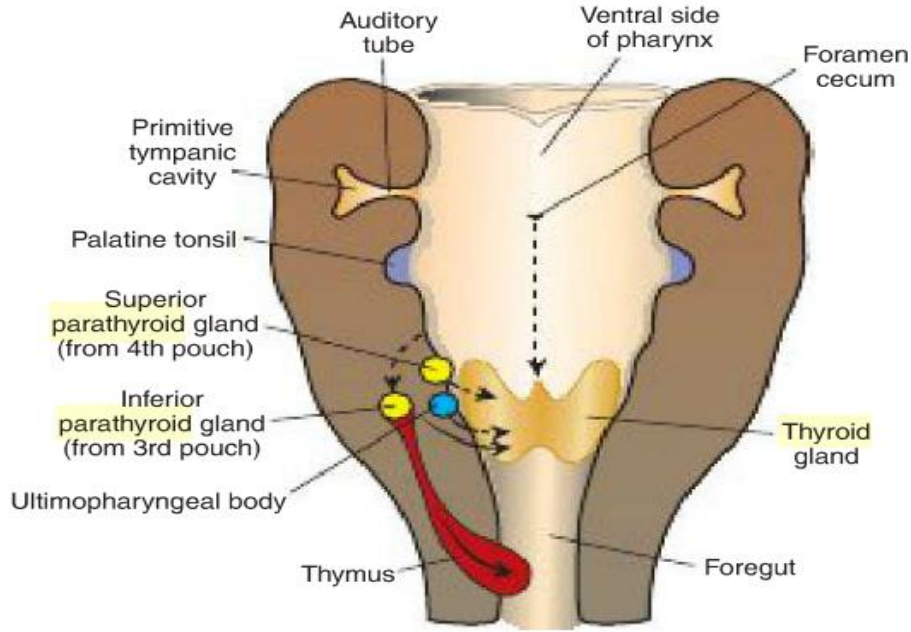
Pierre Joseph Dessault (1744-1795) ilk başarılı parsiyel tiroidektomiyi Fransa'da 1791'de, ilk başarılı total tiroidektomiye Guillaume Dupuytren (1777-1835) 1808 yılında gerçekleştirmiştir(10).

19. yüzyıla kadar yapılan yaklaşık 70 tiroidektominin mortalitesi %41 olarak bildirilmiştir. 1867 ile 1872 arasındaki 5 yıllık zamanda Lister'in antisepsi keşfi ve hemostatik forcepslerin geliştirilmesi ile Theodor Kocher'in 10 yıllık mortalitesi %12,8'e gerilemiştir. The Johns Hopkins Hospital açılışından sonra Halsted 90 Graves hastasında tiroidektomi sonrası mortaliteyi %2 olarak bildirmiştir(10).

1909 Theodor Kocher, tiroid bezinin fizyolojisi, patolojisi ve cerrahisi konusundaki çalışmaları ile Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür. 1948 yılında Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi kullanımı yayınlanmıştır(8).

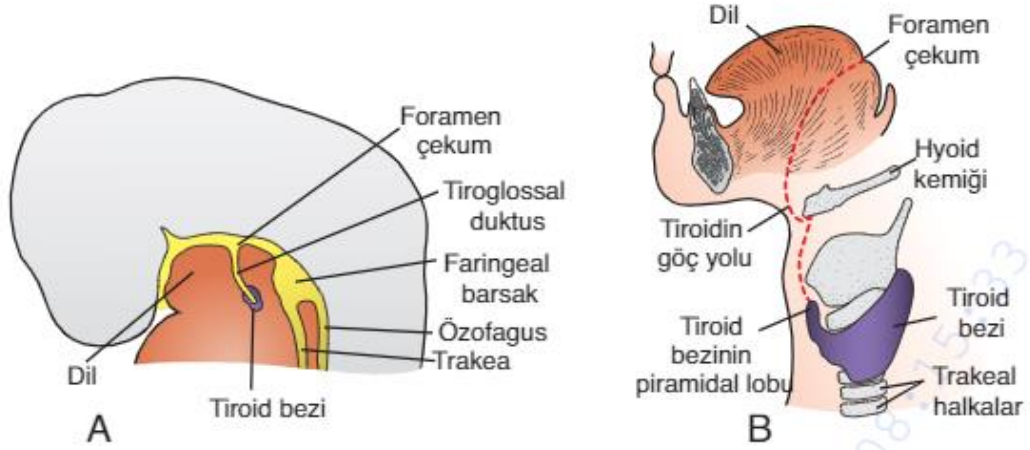
Embriyoloji

Tiroid bezi, farenks tabanında tüberkülum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekumun gösterdiği bir noktada, epitelyal bir proliferasyon olarak gelişir (Şekil-1) ve iki loblu bir divertikül olarak faringeal bağırsağın önüne iner(Şekil-2A). Bu göç esnasında, tiroglossal kanal ile dile bağlı kalır ve daha sonra kaybolur.



Şekil-1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi(11).

Gelişimin devamıyla tiroid bezi hyoid kemiğin ve boğaz kıkırdağının önüne iner. Yedinci haftada trakea önünde son konumuna ulaşır(Şekil-2B). Tiroid bezinde, yaklaşık olarak üçüncü ayın sonunda kolloid içeren ilk foliküler gelişir ve tiroksin ile triiyodotironin kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir. Ultimobranşiyal gövdeden gelişen parafoliküler veya C olarak adlandırılan hücreler kalsitonin salgılar(11).



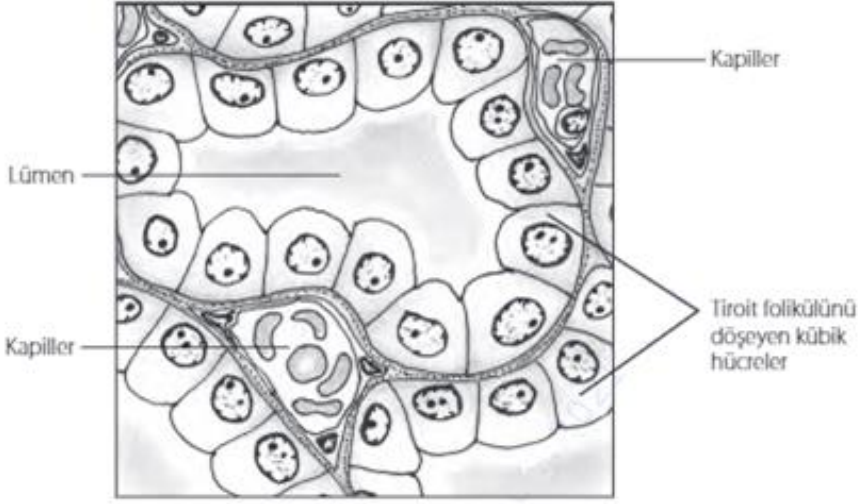
Şekil-2A: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi(11).

Şekil-2B: Tiroid bezi göç yolu(11).

Histoloji

Endokrin hücreler, dokular ve organlar kümeler şeklinde düzenlenirler ve salgı ürünlerini sitoplazmalarında depolarlar. Tiroid bezi, folekül adı verilen küresel yapılar şeklinde düzenlenmiş ve içinde hormonların depolandığı kısımlardan oluşur. Her folekül, tek katlı folikül hücreleri tabakasıyla döşelidir ve retiküler liflerle kuşatılmıştır. Çevredeki kapiller damar ağı folikülleri sarar ve bunlar hormonların kan dolaşımına geçmesine aracılık eder. Bez epiteli fonksiyonuna göre; tek katlı yassı, kübik ya da alçak prizmatik olabilir(12).

Epitel hücrelerinin çevrelediği foliküllerin ortasında jelatinimsi madde olan kolloid bulunur. Kolloid madde içerisinde tiroglobulin daha sonra tiroksin ve triiyodotironin (T3–T4) hormonlarına öncülük etmek için depolanır. Tiroid foliküllerinin arasında bulunan Parafoliküler hücreler diğer adıyla C Hücreleri tek tek veya gruplar halinde bulunabilir. Kalsitonin salgılayan bu hücreler foliküler hücrelerden daha büyüktür(12,13).



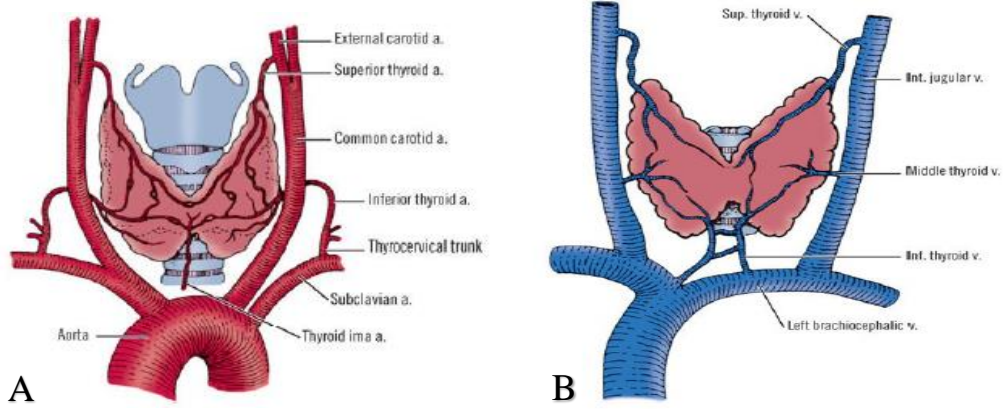
Şekil-3: Tiroid folikül hücresi yapısı(13).

Cerrahi Anatomi

Tiroid bezi iki lob, arada ishmus ve üstte piramidal lobdan oluşur. Tiroid ile dil kökü arasında fibröz bant şeklinde tiroglossal ductus uzanır. Trakeanın önünde, beşinci servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında yer alır ve tiroid ağırlığı yaklaşık 20-30 gr ağırlığındadır ve yumuşak kıvamda ince fibröz bir bantla çevrilidir. Boyutları genellikle 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde 2-3 cm kalınlığındadır. Bez krikoid kartilaja ve üst trakea halkalarına yapışıkır. Bu yapışıklık arkada asıcı ligaman veya Berry Ligamanı olarak adlandırılır(14,15).

Sternokleidomastoid kas yan sınırları, sternohiyoid ve sternotiroid kaslar ön ve yüzeysel sınırları oluşturur. Bunların üstünde cildin altında yelpaze gibi platisma kası uzanır. Krikotiroid kasın altından, krikoid kartilajın kemeri ile krikoid kartilajın alt boynuzunun arasından rekürren laringeal sinir geçer(15).

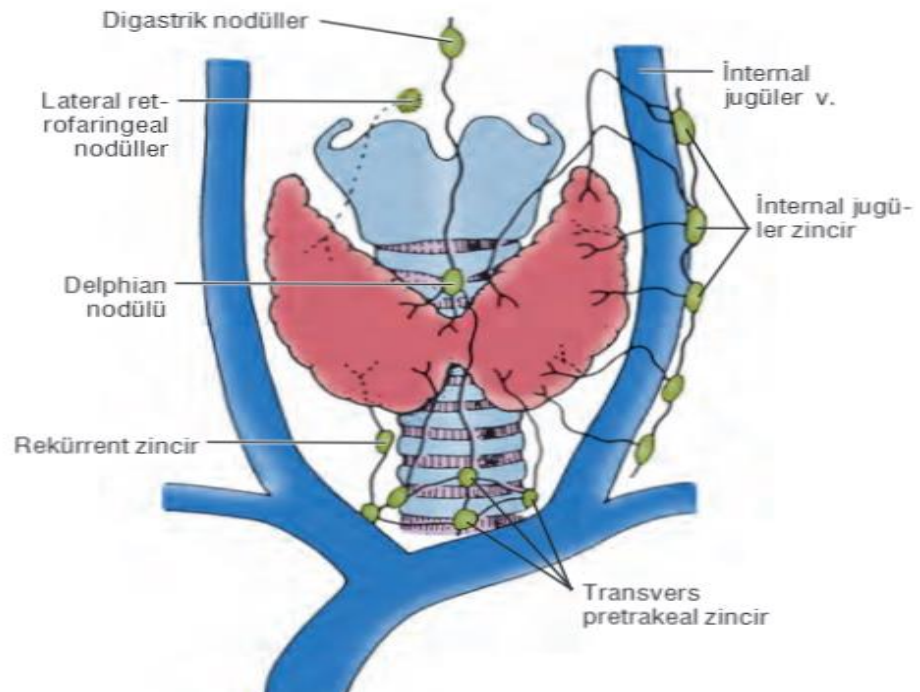
Tiroid Bezinin 2 çift majör arteri vardır. Superior ve inferior tiroid arter. Ayrıca nadiren de olsa orta hatta trakea üzerinde uzanan arteria tiroidea ima da tiroidi besleyebilir. Superior tiroid arter, eksternal karotid arterin ilk dalıdır(Şekil-4A).



Şekil-4A: Tiroid bezi arterial anatomisi(14).

Şekil-4B: Tiroid bezi venöz anatomisi(14).

Tiroid bezi venleri bir pleksus oluşturduktan sonra superior, medial ve inferior venlere drene olur. Superior ve medial tiroid venleri internal juguler vene drene olurken inferior tiroid ven brakiosefalik vene drene olur(Şekil-4B).

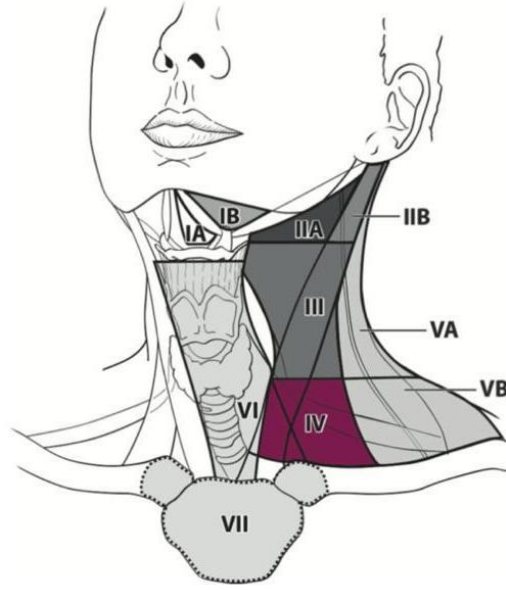


Şekil 5. Tiroid bezin lenfatik drenajı(14).

Tiroid bezinin lenfatik drenajında en yaygın kullanılan model Hollinshead tarafından 1968'te bildirilmiştir. Medial-superior drenaj, isthmusun superior kısmı ve lateral lobların medial kenarı prelaringeal (Delphian) nodüllerine oradan da iki taraftaki üst juguler nodüllere dökülür. Medial-inferior drenaj, isthmusun inferior ve lateral lobların inferomedial bölgelerinin drenajını pretrakeal ve brakiosefalik nodüllere sağlar. Sağ ve sol lateral drenaj, her iki lobun lateral kenarlarından yukarı doğru superior tiroid arteri, aşağı doğru inferior tiroid arterleri izler ve internal juguler zincire drene olurlar. Posterior drenaj ise lateral lobların inferomedialinden çıkarak rekürren laringeal sinir boyunca yer alan nodüllere dökülürler(14)(Şekil-5).

Boyun lenf bezleri yedi zonda değerlendirilir. Birinci, ikinci ve beşinci zonlar iki alt zona ayrılırlar(Şekil-6).

- Zon 1: Submental ve submandibular grup. digastirik kas, hiyoid kemik ve mandibulanın sınırlarını oluşturduğu alanı içerir.
- Zon 2: Üst juguler grup. İnternal juguler ven, kafa tabanı, karotis arteri bifurkasyonu ve hiyoid kemik arasındaki alanı içerir.
- Zon 3: Orta juguler grup. Zon 2'nin altından krikoid kıkırdağa kadar olan sternokleidomastoid (SKM) kasının arkasındaki alanı kapsar.
- Zon 4: Alt juguler grup. Klavikula ile zon 3'ün arasındaki alanı kapsar.
- Zon 5: Posterior üçgen. SKM arka kenarı ile trapezius kasının sınırladığı alanı kapsar.
- Zon 6: Santral grup. Prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal ve trakeoözofagial alanı kapsar.
- Zon 7: Superior mediastinal grup. Ön ve üst mediastinal bölgeyi kapsar.



Şekil 6. Boyun lenf nodlarının zonlara göre sınıflandırılması(16)

Tiroid bezi innervasyonu servikal sempatik zincirin dalları tarafından sağlanır. Bezin innervasyonundan çok, komşuluğundaki sinirler olan superior ve rekürren laringeal sinirler tiroid cerrahisinde daha fazla önem taşımaktadır. Sağ rekürren sinir sağ subklavian arterin önünden geçerek trakeoözofajial oluktan yukarı doğru ilerler ve tiroid sağ lobunun arkasından geçip krikotiroid eklem ve tiroid kıkırdağın inferior boynuzunun arasından larinkse girer. Sol rekürren sinir, arcus aortanın önünden geçip yukarıya ilerleyişini sol lobun arkasından sağlar. Superior laringeal sinir ana karotid arter bifurkasyonu hizasında ikiye ayrılır ve kalın olan dal duysal internal laringeal dal, ince olan ise krikotiroid ve krikofaringeal kasları innerve eden motor eksternal daldır.

Tiroid bezinin üst-arka kısmında yerleşmiş iki adet üst paratiroid bezleri, alt-arka kısmında çoğunlukla yağ doku içine yerleşmiş iki adet alt paratiroid bezi olmak üzere dört adet paratiroid bezi mevcuttur(9).

Fizyoloji

Tiroid bezi iki ana hormon olan tiroksin ve triiyodotironin salgılar. Bu hormonlar bazal metabolizma hızında etkilidir. İki ana hormona ek olarak kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin de salgılar.

Tiroid bezi içi kolloid denilen salgı ile dolu foliküllerden oluşur. Kolloid, tiroid hormonlarını içinde barındıran bir glikoprotein olan tiroglobulinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca plazma kalsiyumunu düzenleyen kalsitonini barındıran C hücrelerine sahiptir. Beze yaklaşık olarak dakikada kendi ağırlığının 5 katı kadar kan akışı ulaşır.

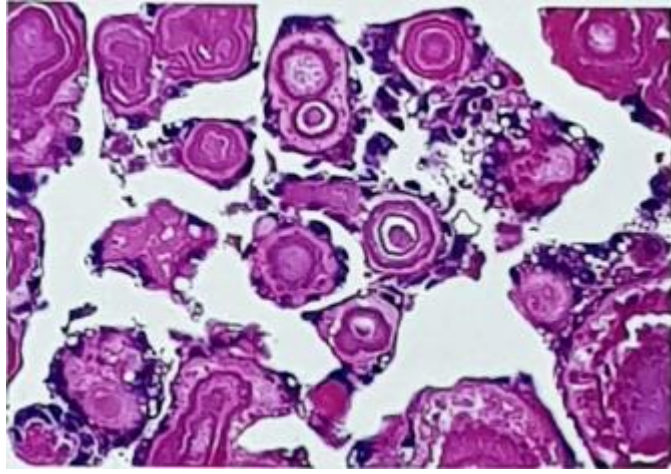
Vücut metabolizma dengesinin korunması için tiroid hormonu belirli miktarda salgılanmalıdır. Bu denge hipotalamus ve ön hipofiz bezi tarafından geri bildirim mekanizması ile sağlar. Tirotropin (Tiroid Uyarıcı Hormon, TSH), ön hipofiz hormonu olup tiroksin ve triiyodotironin salgılanmasındaki tüm aktiviteleri artırır. Bu hormon hipotalamustan salınan Tirotropin Salgılayıcı Hormon (TRH) tarafından uyarılır. Tiroid hormonlarının, plazmada artması sonucunda ön hipofiz bezine negatif geri bildirim ile TSH salınımı azalır(17).

Papiller Tiroid Kanseri Patolojisi

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK), epitel kaynaklı foliküler hücre farklılaşması ile giden ve çoğunlukla invaziv bir tümördür. Kanıtlanmış en önemli çevresel faktör radyasyondur. Diğer sebepler ise obezite, diyabet, sigara, nitratlı diyet, diyetle iyot fazlalığı ve genetik faktörler olup etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır.

Makroskopik olarak sert, granüler beyaz bir yüzeye sahip, sınırları belirsiz invaziv bir tümördür. Ortalama 2-3 santimetre çapa sahip olup boyutları değişkendir.

Klasik PTK ana iki özelliği papilla ve nükleer değişikliklerdir. Bu değişiklikler; boyut ve şekil düzensizlikleri, çekirdek zarı düzensizliği ve kromatin özellikleri içeren değişimler sergiler. Papilla ise birçok şekilde olmakla beraber fibrovasküler saptan oluşan neoplastik bir epitel tabakasıdır. Psammon cisimcikleri PTK'nın yaklaşık yarısında bulunan ışık mikroskopunda görünen yuvarlak kalsifikasyonlardır. (Şekil 7) Vasküler invazyon sık olmamakla beraber mevcuttur. Buna karşılık lenfatik invazyon yaygın olarak görülebilir ancak belirlenmesi güçtür(18).



Şekil 7. Papiller Tiroid Karsinom ve Psammon Cisimcikleri(18).

Papiller Tiroid Kanseri Varyantları

A) Enkapsüle Varyant, PTK'ların yaklaşık %10'unu oluşturan iyi prognozlu kapsüllü formudur. On yıllık sağkalım nerdeyse %100'dür.

B) Foliküler Varyant, iki ana tipi vardır; infiltratif ve kapsüllü invaziv. Foliküler büyüme paternine sahiptir. Nadir de olsa tiroid bezinin diffüz veya multinodal tutulumu olabilir. Lenf nodu metastazı klasik PTK ile benzerdir.

C) Diffüz sklerozan varyant, yaşamın ikinci, üçüncü dekatında görülen ve nadir olan bu varyant kadınlarda daha sık olarak görülür. Hashimoto ve Riedel tiroiditine benzer bulgular olabilir. Serum antitiroglobulin ve antimikrozomal antikordlarda yükselme olabilir. Yaygın skleroz ve psammon cisimcikleri ile kronik lenfosittik tiroiditin değişiklikleri ile

giden lobar veya her iki lobda diffüz tutulum olabilir. Daha yüksek oranda servikal lenf nodu tutulumu, ekstratiroidal yayılım ve öncelikle akciğer olmak üzere uzak organ yayılımı olabilir. On yıllık sağkalımı %93'tür.

D) Tall Cell Varyant, boyları yaklaşık olarak iki-üç katı olan sitoplazmasında bol eozinofil içeren hücrelerdir. Yaklaşık yüzde otuzunu oluşturur. Bu varyant daha agresif olup ileri yaşta oraya çıkarken ekstratiroidal yayılımı ve uzak metastazı daha sıktır.

E) Columnar Cell Varyant, yalancı epitelle döşeli ince papilla veya glandüler benzeri aralıkları içeren yoğun hücreli tümördür. Prognozu infiltrasyon ve kapsüllenmeye bağlıdır.

F) Cribriform-Morular Varyant, Sporadik veya ailesel form adenomatöz polipozise eşlik edebilir. Erkeklerde görülmesi çok nadirdir. Çoğunlukla kapsüllü olup kapsül ve vasküler invazyon sıktır.

G) Hobnail Varyant, foliküler veya toplaşmış büyüme paterni mevcuttur. Psammon cisimcikleri daha seyrek. Vasküler ve lenfatik invazyonu, ekstratiroidal yayılımı daha sıktır. Servikal lenf nodu ve uzak organ metastazı daha sıktır.

H) Fibromatöz / Fassitis benzeri papiller tiroid kanseri, tümör nodüller fassit, fibromatoz veya proliferatif miyofibroblastik değişiklikleri içerir. Nadir görülür.

I) Solid-Trabeküler Varyant, pediatrik grupta daha yaygın olmakla birlikte erişkinlerde %1-3'ünü kapsar. Akciğer metastazı daha sık olup yaklaşık mortalite %10'dur.

İ) Onkositik (Hurtle) Varyant, oldukça nadirdir. Çoğunlukla kapsüllüdür. İnvaziv olabilen onkositik hücre özelliklerine sahip tümörlerdir.

J) Spindle Cell Varyant, iğsi hücre metapilazisi olan epitelyal tümördür.

K) Clear Cell Varyant, oldukça nadirdir. Onkositik özellikler bulunur. Berrak hücreli medüller karsinomdan ayırt edilmedi.

L) Warthin Like Varyant, tükürük bezi warthin tümörü ile benzer özelliktedir. Kronik lenfositik tiroidit ile benzerlikleri mevcut olup, bu durum tanınmasında zorluğa neden olmaktadır. Prognoz klasik PTK ile benzerdir(18).

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrason (US), taşınabilir, düşük maliyetli olması ve radyasyon içermemesi diğer tanı yöntemlerine karşı üstünlük sağlamaktadır. Nodül değerlendirmesi için yapılan US'de, malignite için belirli kriterler değerlendirilebilir. Bunlar; mikrokalsifikasyon, hipervaskülarite, infiltrasyon, hipoekoik görünüm ve nodülün eninin boyuna göre daha uzun olmasıdır. US yardımı ile nodülün malignite şüphesi sınıflandırılabilir(Tablo-1). Bununla beraber santral ve lateral lenf nodularının değerlendirilmesi eş zamanlı yapılabilir. Şüpheli lezyonlar ince iğne aspirasyon biyopsi içinde kılavuz oluşturur(16).

Radyoizotop Görüntüleme, Tiroid bezinin fonksiyonel olarak değerlendirmesine yardımcı olur, 1 cm'den büyük nodüllerin düşük TSH ile birlikteliği olduğunda hiperfonksiyone nodül için araştırılmasında kullanılır. Yardımcı madde olarak Teknesyum 99m perteknetat (99mTc) kullanılır. Bu madde folikül hücreleri tarafından absorbe edilir fakat metabolize edilmez. Tutulumuna göre sıcak veya soğuk nodül olarak tanımlanır. 131. Karbonu işaretli İyot, 121. Karbonu işaretli iyota göre kullanıldığında tiroid karsinomu ve uzak metastazı tutulumu için daha iyi sonuçlar verir. Malignite riski soğuk nodüllerde %15-20 olurken sıcak nodüllerde %5'tir(9).

Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezolans görüntüleme, Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte kompleks nodüllerin ve büyük boyutlu servikal lenfadenopatilerin görüntülemesinde yardımcıdır(9).

Tablo 1. Tiroid nodüllerinin sonografik özelliklerine göre malignite riski ve biyopsi önerisi (2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer)(4).

	Sonografik özellikler	Malignite Riski	Biyopsi Önerisi
Yüksek şüpheli	Düzensiz kenar (infiltratif, mikrolobüle), mikrokalsifikasyon, enin boydan daha uzun olması, kenar kalsifikasyonu içeren hipoekoik solid veya kistik komponentli lezyonlar	>%70-90	> 1 cm
Orta şüpheli	Mikrokalsifikasyonu, ekstratiroidal yayılımı ve en boyundan uzun olamayan hipoekoik nodüller	%10-20	> 1 cm
Düşük şüpheli	Mikrokalsifikasyonu, ekstratiroidal yayılımı ve en boyundan uzun olamayan solid alanları olan kistik nodüller ve izoekoik veya hiperekoik nodüller	%5-10	>1,5 cm
Çok düşük şüpheli	Yüksek, orta ve düşük şüpheli tanımlanan bulguları olamayan süngerimsi veya kistik lezyonlar	<%3	>2 cm
Benign	Tamamen kistik lezyonlar	<%1	Önerilmez

Papiller Tiroid Kanseri Evrenmesi

2018 yılında American Joint Committee on Cancer tarafından yayınlanan son kılavuza göre TNM sınıflaması Tablo 2'de belirtilmiştir(16).

Tablo-2: AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition TNM sınıflaması(16).

Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör ≤2 cm
T1a	Tümör ≤1 cm, tiroid ile sınırlı
T1b	1 cm <Tümör ≤ 2 cm, tiroid ile sınırlı
T2	2 cm <Tümör ≤ 4 cm, tiroid ile sınırlı
T3	Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı ya da ekstratiroidal yayılımı strap kaslarla sınırlı
T3a	Tümör >4 cm, tiroid ile sınırlı
T3b	Ekstratiroidal yayılımı strap kaslarla sınırlı
T4	Strap kasların ötesinde ekstratiroidal yayılım
T4a	Herhangi bir boyutta, subkutan dokuları, larinkse, trakea, özofagus veya rekürren laringeal siniri invaze eden ekstratiroidal yayılım
T4b	Herhangi bir boyutta, prevertebral fasya, karotis arter veya mediastinal damaları invaze eden ekstratiroidal yayılım

Papiller Tiroid Kanserinde Tedavi

2015 Amerikan Tiroid Birliği Tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanserli hastalar için kılavuzunda(4), yeterli cerrahi nüksü ve metastazı belirleyen tedavinin en önemli basamağı olarak belirtilmiştir.

- Dört santimetreden büyük, ekstratiroidal yayılımı, lenf nodu veya uzak metastazı olan hastalık için totale yakın veya total tiroidektomi önerilir.
- Bir-dört santimetre arasındaki, ekstratiroidal ve nodal yayılımı olmayan tümör ve 45 yaş altındaki hastalarda totale yakın veya total tiroidektomi ya da lobektomi uygun prosedür olabilir. Ancak 45 yaş üzeri, ailesel tiroid kanser öyküsü, baş ve boyuna radyasyon öyküsü olan hastalar ile karşı tarafta nodül varlığı, ekstratiroidal yayılım bulguları ve lenf nodu tutulumu var ise bilateral prosedürler önerilir.

Lobektomi yapılanlarda tümör özelliklerine göre radyoaktif iyot tedavisi ve uygun takibi belirlenmez.

- Bir santimetrenin altındaki tümörlerde eğer baş-boyun radyasyon öyküsü, ailesel tiroid kanser öyküsü, lenf nodu metastazı ve ekstrapitüroidal yayılımı yoksa lobektomi yeterlidir.

Santral lenf nodu tutulumu olan hastalarda total tiroidektomi ile santral boyun diseksiyonu (zon 6 ve 7) (şekil-6) önerilir. İleri evre tümörlerde (T3-T4) ve lateral boyun lenf düğümlerinde tutulum varsa aynı taraf ve karşı taraf santral lenf nodlarında negatiflik olsa bile santral boyun diseksiyonu düşünülmelidir. Biyopsi ile kanıtlanmış lateral lenf nodu mevcut ise lateral boyun diseksiyonu (zon 2,3,4,5) (şekil-6) önerilir.

Tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisi papiller tiroid kanserinde rutin olarak uygulanmaz. Tümörün histopatolojik özelliklerine ve hastaya göre karar verilir. Düşük riskli (Tablo-2) PTK, tek odaklı ya da multifokal tümörlerde kötü prognostik özellik yoksa RAI önerilmez. Orta ve yüksek riskli (Tablo-2) hastalarda tiroidektomi sonrası RAI düşünülmelidir.

Tablo-3: Risk sınıflaması (12).

Düşük risk	Lokal ve uzak metastaz yok Makroskopik olarak tümör rezekte edilmiş Lokal ve bölgesel dokularda tümör invazyonu yok Agresif histolojiye sahip değil (Tall Cell, Hobnail, Columnar Cell gibi) Tiroidektomi sonrası yapılan RAI taramasında uzak metastaz yok Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 (<0,2 cm)
Orta risk	Peritiroidal mikroskobik ekstra yayılım Cerrahi sonrası RAI taramasında boyunda iyot tutan odak Agresif histoloji (Tall Cell, Hobnail, Columnar Cell gibi) Vasküler invazyon Klinik N1 veya >5 patolojik N1 (<3 cm)
Yüksek risk	Peritiroidal Makroskopik tutulum Yetersiz rezeksiyon Uzak metastaz Postoperatif uzak metastaz düşündürcek yüksek tiroglobulin seviyesi Patolojik N1 (>3 cm)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik kurul onayı 2020-14/12 karar no ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. Ocak 1999 – Aralık 2018 tarihleri arasındaki 20 yıllık dönemde Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında tiroidektomi yapılan olguların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Elektronik (Avicenna™/MİAMed™) ve yazılı arşiv taranarak toplamda 3580 olguya tiroidektomi yapıldığı bulunmuştur. Bu olguların içinde toplam 777 olgu papiller tiroid kanser (PTK) tanısı almış 18 yaş üstü olguları içermektedir. Eksik verileri olan 9 olgu dışlanmıştır. 42 hastaya ise sadece boyun diseksiyonu yapılmıştır. 726 olguya tiroidektomi veya tiroidektomiyle birlikte boyun diseksiyonu yapıldığı belirlenmiştir.

1999-2018 yılları arasındaki 20 yıllık dönemde olgular beşer yıllık 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar Grup I (1999-2003), Grup II (2004-2008), Grup III (2009-2013) ve Grup IV (2014-2018) olarak belirlenmiştir. Olguların demografik verileri karşılaştırılmıştır. Ameliyat ve lenf nodu diseksiyonu prosedürleri Tablo-4'te belirtilmiştir.

Tablo-4: Ameliyat ve Lenf Nodu Diseksiyon Prosedürleri

Ameliyat Prosedürü	Lenf Nodu Diseksiyonu
Total/Totale yakın Tiroidektomi	Santral Boyun Diseksiyonu
Subtotal Tiroidektomi	Lateral Boyun Diseksiyonu
Hemitiroidektomi- Lobektomi	Lenf Nodu Eksizyonu
Tamamlama tiroidektomi	
Biyopsi(inoperabl/tanı)	

Multifokal tümör varlığı, aynı veya diğer loblarda olmak üzere birden fazla odakta saptanması olarak tanımlanmıştır. Patoloji spesmenlerindeki

tümörlerin en uzun boyutları dikkate alınarak karşılaştırılmalar yapılmıştır. Toplam tümör boyutu, multifokal tümörler için tümör boyutlarının toplamı olarak belirtilmiştir.

Papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) 1 santimetre (cm) ve altındaki tümörler, 1 cm üzerindeki tümörler mikrokarsinom dışı papiller tiroid karsinom olarak kabul edilmiştir. PTK'lar 5 milimetre (mm) ve altı, 6-10 mm arası alt gruba ayrılmıştır. PTK'lar 10 mm ve altı, 11-20 mm, 21-30 mm 31-40 mm ve 40 mm üzeri olarak üzere 5 alt grup halinde sınıflandırılmıştır.

Patoloji raporlarındaki kapsül invazyonu, vasküler invazyonun bulunup bulunmadığı ayrıca kronik lenfosittik tiroiditin eşlik edip etmediği değerlendirilmiştir. Ek olarak tümör dışı yayılım; kas invazyonu, trakea invazyonu, çevre yumuşak doku invazyonu olarak üç kategoride sınıflandırılmıştır.

Metastatik lenf nodu varlığı, sayısı ve en büyük metastatik lenf nodunun uzun boyutları milimetre cinsinden kaydedilmiştir.

Postoperatif yatış gün sayıları; bir gün, iki gün, üç gün, dört gün ile beş ve üzeri gün olarak belirtilmiştir.

Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan verilerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Normal dağılmayan veriler median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi.

Yaş, tek odaklı ve multifokal tümörlerde tümör boyutunun, toplam tümör boyutunun, metastatik lenf nodu sayı ve boyutunun gruplar arasındaki karşılaştırılması Kruskal Wallis testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Anlamlı farklılık saptanması halinde alt grup analizleri Mann Whitney U ya da Fisher's Exact testi yapıldı.

Hashimato tiroiditi saptama oranı, metastatik lenf nodu varlığı, hashimato tiroiditi saptanan hastalarda metastatik lenf nodu varlığı, kapsül invazyonunu, vasküler invazyonunu ve ekstra tiroidal yayılımın gruplar arasındaki değerlendirilmesi Pearson Ki-kare ya da Fisher's Exact testi ile

yapıldı. Alt grup analizleri yapıldı. Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve p değerleri tabloların altında belirtildi.

Yatış süresinin ve ameliyat türlerinin gruplar arasındaki değişimi Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Boyun diseksiyonu yapılan hastalara Ocak 1999 – Aralık 2008 aylarındaki PTK nedeniyle boyun diseksiyonu yapılan 42 olgu da dahil edilerek istatistiksel değerlendirme yapıldı. Grupların ikili kombinasyonları karşılaştırıldı.

Multifokalite varlığında gruplar arasında toplam tümör boyutu, en büyük tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, multifokal tümörlerde odak sayısı ve en büyük metastatik lenf nodu boyutunun gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

PTMK ve PTK'ların tümör boyutlarının, multifokalite varlığının, odak sayılarının ve tümör dışı yayılımın gruplar arası analizde Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı.

PTK'lar klasik tip ve varyantlar olarak iki sınıfta Pearson Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Tiroidektomi yapılan tüm olgular ile tiroidektomi sonrası PTK tanısı almış tüm olgular karşılaştırıldığından PTK oranında istatistiksel anlamlı olarak bir artış mevcuttu($p<0,001$)(Tablo-5). Alt grup analizinde Grup I ile Grup II arasında anlamlı artış yoktu($p=0,62$). Diğer tüm alt gruplarda anlamlı artış mevcuttu ($p<0,001$) ve en yüksek oranda Grup IV'te mevcuttu.

Tablo-5: PTK ve toplam tiroidektomilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Toplam	p
Toplam tiroidektomi	777	818	1128	857	3580	
PTK, n(%)	71 (9)	69 (9)	246 (24)	340 (42)	726	<0.001 ^b
PTK dışı tiroidektomi, n(%)	706 (91)	749 (91)	882 (76)	517 (58)	2854 (80)	

^b: Pearson Ki-kare testi

Gruplar arasında; yaş, tek odaklı tümörlerde tümör boyutu, multifokal tümörlerde toplam tümör boyutunun normallik değerlendirilmesinde normal dağılmadığı görüldü. Yaş ($p=0,168$) ve cinsiyetin ($p=0,177$) gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı farklılık yoktu(Tablo-7).

Multifokal PTK'larda gruplar arasındaki değerlendirmede yıllar içinde anlamlı değişim mevcuttu($p<0,001$)(Tablo-7). Alt grup analizinde Grup I ile IV ($p=0,002$) ve Grup III ile IV ($p<0,001$) arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer alt grup analizinde anlamlı farklılık olmazken (Tablo-6), multifokal PTK oranı en yüksek Grup IV'te elde edilmişti.

Tablo-6: Multifokal PTK gruplar arasındaki karşılaştırılması

Grup I – Grup IV	p=0,002	Grup I – Grup II	p=0,068
Grup III – Grup IV	p<0,001	Grup I – Grup III	p=0,539
		Grup II – Grup III	p=0,087
		Grup II – Grup IV	P=0,344

Tablo-7: Demografik veriler, PTK histopatolojik özellikleri

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Toplam	p
	n: 71	n: 69	n: 246	n: 340	n: 726	
Yaş (min-maks)	48 (21 – 84)	45 (18 – 80)	50 (18 – 90)	49 (19- 78)	49 (18 – 90)	0,168 ^a
Kadın/Erkek, n	48 / 23	55 / 14	194 / 52	269 / 71	566 / 160	0.177 ^b
PTMK, n (%)	30(42)	25 (36)	110 (45)	197 (58)	362 (50)	<0.001 ^b
Multifokal PTK, n (%)	14 (20)	23 (33)	57 (23)	134 (39)	228 (31)	<0.001 ^b
Tek odaklı tümörlerde tümör boyutu, n mm(min-maks)	57 15 (2-55)	46 12 (2-50)	189 12 (1-140)	206 8 (1-75)	496 10 (1-140)	<0.001 ^a
Toplam tümör boyutu mm(min-maks)	15 (2 – 155)	13 (2-70)	14,5 (1- 140)	11 (1 – 135)	12 (1-155)	<0.001 ^a
Hashimoto tiroiditi, n (%)	13 (18)	13 (19)	85 (35)	168 (49)	279 (38)	<0.001 ^b
Metastatik LN, n (%)	9 (13)	9 (13)	28 (11)	50 (15)	96 (13)	0,706 ^b
Kapsül invazyon, n (%)	15 (21)	14 (20)	75 (31)	73 (22)	177 (24)	0,056 ^b
Vasküler invazyon, n (%)	5 (7)	3 (4)	18 (7)	13 (4)	39 (5)	0,240 ^c
Ekstra tiroidal yayılım, n (%)	8 (11)	7 (10)	29 (12)	51 (15)	95 (13)	0,534 ^b

^a : Kruskal Wallis testi, ^b : Pearson Ki-kare testi, ^c : Fisher's exact testi

Tek odaklı tümörlerde, tümör boyutunun gruplar arasında yapılan analizde tümör boyutunun azalma eğiliminde olduğu bulundu($p=0.001$)(Tablo 7). Alt grup analizinde, Grup I -15mm (2-55) ile Grup IV - 8mm (1-75) ($p = 0,001$), Grup II – 12mm (2-50) ile Grup IV - 8mm (1-75)($p=0,004$) ve Grup III – 12mm (1-140) ile Grup IV - 8mm (1-75) ($p=0,001$) arasında tümör boyutlarında anlamlı azalma mevcuttu($p<0,001$). Diğer alt grupların analizinde anlamlı farklılık olmasada azalma eğilimindeydi(Tablo-8). En küçük tümör boyutları Grup IV'te iken en büyük tümör boyutları Grup I'de saptanmıştır.

Tablo-8: Tek odaklı tümörlerde tümör boyutunun gruplar arasındaki karşılaştırılması

Grup I - Grup IV	$p<0,001$	Grup I - Grup II	$p=0,389$
Grup II - Grup IV	$p=0,004$	Grup I - Grup III	$p=0,385$
Grup III - Grup IV	$p<0,001$	Grup II - Grup III	$p=0,931$

Toplam tümör boyutunun gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı farklılık mevcuttu($p<0,001$)(Tablo-7). Bu farklılık genel olarak azalma eğilimindeydi ancak Grup III'te bir önceki yıllara göre artış vardı. Grup IV' teki boyut değerlendirildiğinde ise tüm gruplara göre en küçük boyuttaydı. Grup I – 15mm(2-155) ile Grup IV – 11mm(1-135) ($p = 0,05$), Grup II – 13mm(2-70) ile Grup IV – 11mm(1-135) ($p = 0,03$), ve Grup III – 14,5mm(1-140) ile Grup IV – 11mm(1-135) ($p = 0,02$) toplam tümör boyutunda anlamlı azalma mevcuttu, diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ancak Grup II ile Grup III hariç tüm gruplarda yıllar içinde azalma vardı(Tablo-9).

Hashimoto tiroiditi varlığı incelendiğinde gruplar arasında yıllar içerisinde anlamlı artış mevcuttu($p<0,001$)(Tablo-7). Alt grup analizlerinde Grup I ile Grup II arasında ($p = 0,936$) hariç olmak üzere tüm gruplarda yıllar içerisinde anlamlı artış mevcuttu(Tablo-10).

Tablo-9: Toplam tümör boyutunun gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup IV	p=0,05	Grup I – Grup II	p>0,99
Grup II – Grup IV	p=0,03	Grup I – Grup III	p>0,99
Grup III – Grup IV	p=0,02	Grup II – Grup III	p>0,99

Metastatik lenf nodu varlığının gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı fark yoktu ($p = 0,706$) ancak en yüksek oran son yıllardaki grupta mevcuttu (Tablo-7). Hashimoto tiroiditi saptanan hastalarda metastatik lenf nodu varlığının gruplar arasındaki değerlendirilmesinde de anlamlı fark yoktu ($p = 0,615$).

Tablo-10: Hashimoto tiroiditi oranının gruplar arasındaki karşılaştırılması

Grup I – Grup III	p=0,009	Grup I – Grup II	p=0,936
Grup I – Grup IV	p<0,001		
Grup II – Grup III	p=0,001		
Grup II – Grup IV	p<0,001		
Grup III – Grup IV	p<0,001		

Kapsül invazyonun ($p=0,56$), vasküler invazyonun ($p=0,240$) ve ekstratiroidal yayılımın ($p=0,534$) gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı değişim yoktu (Tablo-7).

Ameliyat türlerinin karşılaştırılmasında total/totale yakın tiroidektomide anlamlı artış ($p<0,001$) ve subtotal tiroidektomide ($p<0,001$) gruplar arasında anlamlı azalış mevcut olup Grup III ve Grup IV subtotal tiroidektomi prosedürünün terk edildiği görülmektedir. Subtotal tiroidektomi yapılan olguların Grup I ile II karşılaştırıldığı azalma mevcuttu ancak anlamlı değildi ($p=0,218$). Bunlara birlikte diğer ameliyat türleri arasında da anlamlı farklılık yoktu (Tablo-13). Total/totale yakın tiroidektomi yapılan olguların alt grup analizlerinde Grup I ile Grup II ($p=0,022$) ve Grup II ile

Grup III ($p=0,283$) anlamlı olmasa da artış mevcuttu ancak diğer alt gruplar arasındaki artış anlamlıydı (Tablo-11).

Tablo-11: Total/Totale yakın tiroidektominin gruplar arasındaki karşılaştırılması

Grup I – Grup III	$p=0,006$	Grup I – Grup II	$p=0,224$
Grup I – Grup IV	$p<0,001$	Grup II – Grup III	$p=0,283$
Grup II – Grup IV	$p=0,003$		
Grup III – Grup IV	$p=0,011$		

Santral boyun diseksiyonu gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$) ve en yüksek oranda Grup II'de gerçekleşmiş olmasına rağmen bundan sonraki gruplarda azalmıştı. Grup II ile III ($p=0,027$), grup II ile III ($p<0,001$) santral boyun diseksiyonu azalmıştır ve diğer alt grupların analizinde anlamlı farklılık yoktu. Lateral boyun diseksiyonunun gruplar arasında artış eğilimindeydi ($p=0,001$) (Tablo-13). Grup IV'ün diğer gruplar ile karşılaştırılmasında artış eğiliminde olduğu ve bu artışın ikili alt grup karşılaştırmalarında Grup I ile Grup IV ($p=0,04$), Grup II ile Grup IV ($p=0,001$) ve Grup III ile Grup IV ($p=0,033$) anlamlı olduğu görüldü. Diğer alt gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-12).

Tablo-12: Lateral boyun diseksiyonunun gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup IV	$p=0,039$	Grup I – Grup II	$p=0,551$
Grup II – Grup IV	$p=0,001$	Grup I – Grup III	$p=0,245$
Grup III – Grup IV	$p=0,025$	Grup II – Grup III	$p=0,105$

Tablo-13: Cerrahi prosedürler ve yatış sürelerinin gruplar arasındaki analizi

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Toplam	p
Ameliyat Türleri, n (%)*						
Total/Totale yakın tiroidektomi	48 (68)	53 (77)	203 (83)	305 (90)	615 (85)	<0.001 ^b
Subtotal Tiroidektomi	11 (16)	6 (9)	0 (0)	0 (0)	11 (2)	<0.001 ^b
Hemitiroidektomi-Lobektomi	7 (10)	5 (7)	27 (11)	22 (7)	61 (8)	0,253 ^b
Tamamlama tiroidektomi	4 (6)	4 (6)	16 (7)	13 (4)	37 (5)	0,454 ^b
Biyopsi	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0,037 ^b
Boyun Diseksiyonu**	n:3	n:25	n:55	n:54	n:137	
Santral, n (%)						
Tiroidektomi var	1 (33)	18 (72)	25 (46)	15 (28)	59 (43)	0,002 ^b
Tiroidektomi yok	1	18	23	15	57	
Lateral, n (%)	0 (0)	7 (28)	26 (47)	37 (69)	70 (51)	<0.001 ^b
Tiroidektomi var	0	3	10	23	36	
Tiroidektomi yok	0	4	16	14	34	
LN eksizyonu, n (%)	2 (67)	0 (0)	4 (7)	2 (4)	8 (6)	0,009 ^b
Tiroidektomi var	2	0	0	0	2	
Tiroidektomi yok	0	0	4	2	6	
Yatış Süreleri (Gün)***						
1, n (%)	47 (66)	61 (88)	221 (90)	281 (83)	610 (84)	<0.001 ^b
2, n (%)	9 (13)	3 (4)	14 (6)	25 (7)	51 (7)	0,203 ^c
3, n (%)	4 (6)	0 (0)	5 (2)	11 (3)	20 (3)	0,182 ^c
4, n (%)	3 (4)	4 (6)	1 (0,4)	8 (2)	16 (2)	0,012 ^c
5 ve üstü, n (%)	8 (11)	1 (1)	5 (2)	15 (4)	29 (4)	0,008 ^c

^a : Kruskal Wallis testi, ^b : Pearson Ki-kare testi, ^c : Fisher's exact testi, *: Bonferroni düzeltmesi p<0,008, **: Bonferroni düzeltmesi p<0,017, ***: Bonferroni düzeltmesi p<0,01

Yatış süresinin gruplar arasındaki 1 gün ve 5 ile üstü günde anlamlı farklılık bulundu. Yatış süresi 1 gün olan olguların gruplar arasında incelendiğinde yıllar içerisinde anlamlı değişim olduğu görüldü(p<0,001)(Tablo-12). Alt grup analizleri yapıldığında Grup I ile Grup II (p=0,002), Grup I ile Grup III (p<0,001) ve Grup I ile Grup IV (p=0,002) arasında anlamlı artış olduğu bunlara karşılık olarak Grup III ile Grup IV (p=0,014) anlamlı azalış olduğu görüldü. Diğer alt gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu(Tablo-14). Yatış süresi 5 ve üstü gün olan olguların gruplar

arasında incelendiğinde yıllar içerisinde anlamlı değişim olduğu görüldü($p=0,008$)(Tablo-12). Alt grup analizleri yapıldığında Grup I ile Grup II ($p=0,033$), Grup I ile Grup III ($p=0,001$) ve Grup I ile Grup IV ($p=0,022$) arasında anlamlı farklılık olduğu ve Grup I e göre tüm gruplarda azalma eğilimi görüldü. Diğer alt gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ancak Grup I'den sonraki gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış eğilimi mevcuttu(Tablo-15).

Tablo-14: Yatış sürelerinin 1 gün olduğu gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup II	$p=0,002$	Grup II – Grup III	$p=0,731$
Grup I – Grup III	$p<0,001$	Grup II – Grup IV	$p=0,239$
Grup I – Grup IV	$p=0,002$		
Grup III – Grup IV	$p=0,014$		

Tablo-15: Yatış sürelerinin 5 ve üstü gün olduğu gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup II	$p=0,033$	Grup II – Grup III	$p>0,999$
Grup I – Grup III	$p=0,001$	Grup II – Grup IV	$p=0,247$
Grup I – Grup IV	$p=0,022$	Grup III – Grup IV	$p=0,117$

PTK boyutlarının mikrokarsinom boyutuna göre değerlendirilmesinde ≤ 5 mm ($p<0,001$) ve 10 mm üstü ($p<0,001$) anlamlı değişim mevcuttu(Tablo-16). Alt grup analizleri yapıldığında ≤ 5 mm tümörlerin görülme sıklığının Grup II,III ve IV arasında yıllar içinde arttığı görülmekteydi. Grup I ile Grup IV ($p=0,011$), Grup II ile Grup III ($p=0,041$), Grup II ile Grup IV ($p<0,001$) ve Grup III ile Grup IV ($p=0,003$) arasındaki artış anlamlı olarak bulundu. Grup I ile III arasında da artış mevcuttu ancak anlamlı değildi($p=0,538$). Grup I ile II arasında ise görülme sıklığında azalma mevcuttu($p=177$)(Tablo-17). 10 mm üstü tümörlerin grup 2 de artış gösterse de ilerleyen yılları içeren son iki grupta azalma eğilimindeydi. Alt grup analizinde ise Grup I ile Grup IV ($p=0,016$), Grup II ile Grup IV

(p=0,001) ve Grup III ile Grup IV (p=0,002) arasındaki azalış anlamlı olarak bulundu. Diğer gruplar arasında anlamlı değişim yoktu(Tablo-18).

Tablo-16: PTMK tümör boyutlarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	p
≤ 5 mm, n (%) *	13 (18)	6 (9)	47 (19)	102 (30)	<0,001 ^b
6 – 10 mm, n (%) *	17 (24)	19 (27)	63 (26)	95 (28)	0,869 ^b
>10 mm, n (%) *	41 (58)	44 (64)	136 (55)	143 (42)	<0,001 ^b

*: Bonferroni düzeltmesi p<0,017

Tablo-17: 5 mm ve altı PTK'ların gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup IV	p=0,011	Grup I – Grup II	p=0,177
Grup II – Grup IV	p<0,001	Grup I – Grup III	p=0,538
Grup III – Grup IV	p=0,003		
Grup II – Grup III	p=0,041		

Tablo-18: 10 mm üstü PTK'ların gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup IV	p=0,016	Grup I – Grup II	p=0,465
Grup II – Grup IV	P=0,001	Grup I – Grup III	p=0,713
Grup III – Grup IV	p=0,002	Grup II – Grup III	p=0,208

PTK boyutlarının ≤10 mm(p<0,001) ve 31 – 30 mm(p=0,005) arasındaki tümör görülme sıklığı değerlendirildiğinde yıllara göre ayrılmış gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu(Tablo-19). ≤10 mm PTK yani PTMK'da gruplar arasında anlamlı değişim mevcuttu ve bu değişim ≤5 mm tümörlerle paraleldi. Alt grup analizlerinde görülme sıklığındaki tek azalma Grup I ile Grup II'de görülürken diğer alt gruplarda artma eğilimindeydi. Grup I ile Grup IV (p=0,016), Grup II ile Grup IV (p=0,001) ve Grup III ile Grup IV (p=0,002) arasındaki artış anlamlı olarak bulundu. Diğer alt grup analizlerinde anlamlı farklılık yoktu(Tablo-20). 31-40 mm arasındaki tümör sıklığında gruplar arasındaki görülmesin anlamlı farklılık

mevcuttu($p=0,0089$) ve son yılları içeren Grup IV'ün en düşük oranda olduğu görüldü. Anlamlı tek alt grup analizi Grup III ile Grup IV arasındaki olup azalma eğilimindeydi($p=0,001$)(Tablo-21).

Tablo-19: PTK tümör boyutlarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	p
≤ 10 mm, n (%) *	30 (42)	25 (36)	110 (45)	197 (58)	$<0,001^b$
11 – 20 mm, n (%) *	19 (27)	29 (42)	71 (29)	92 (27)	0,091 ^b
21 – 30 mm, n (%) *	12 (17)	10 (15)	31 (13)	28 (8)	0,086 ^b
31 – 40 mm, n (%) *	5 (7)	4 (6)	23 (9)	10 (3)	0,005 ^c
> 40 mm, n (%) *	5 (7)	1 (1)	11 (5)	13 (4)	0,409 ^c

*: Bonferroni düzeltmesi $p<0,01$

Tablo-20: 10 mm ve altı PTK'ların gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup IV	$p=0,016$	Grup I – Grup II	$p=0,466$
Grup II – Grup IV	$p=0,001$	Grup I – Grup III	$p=0,713$
Grup III – Grup IV	$p=0,002$	Grup II – Grup III	$p=0,208$

Tablo-21: 31-40 mm PTK'ların gruplar arasındaki analizi

Grup III – Grup IV	$p=0,001$	Grup I – Grup II	$p=0,741$
		Grup I – Grup III	$p=0,654$
		Grup I – Grup IV	$p=0,059$
		Grup II – Grup III	$p=0,352$
		Grup II – Grup IV	$p=0,214$

Multifokal PTK toplam tümör boyutunun gruplar arasındaki analizinde $p=0,02$ olarak bulundu ve en az 2 grup arasında farklılık olduğu saptandı(Tablo-22). Alt grup analizleri yapıldı. Grup II ile Grup IV ($p =0,02$) ve Grup II ($p = 0,003$) Grup III ile karşılaştırılmasında boyutlarda anlamlı azalma mevcuttu. Diğer alt gruplar arasında anlamlı olmasada azalma

mevcuttu(Tablo-23). Multifokalite varlığında gruplar arasında en büyük tümör boyutu analizinde anlamlı değişim yoktu($p=0,16$). Odak sayıları karşılaştırıldığında 2 odak ($p=0,111$), 3 odak ($p=0,205$) ve 4 odak ($p=0,746$) anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-22: Multifokal tümör boyutlarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	p
Toplam tümör boyutu	23,5	23	18	16	0,02 ^a
Median(min-maks)	(5-155)	(10-70)	(5-110)	(2-135)	
En büyük tümör boyutu	13,5	13	12	10	0,16 ^a
Median(min-maks)	(3-90)	(6-40)	(3-85)	(1-110)	
Odak Sayısı*	14	23	57	134	
2	11 (79)	10 (44)	38 (67)	77 (58)	0,111 ^b
3	2 (14)	9 (39)	13 (23)	43 (32)	0,205 ^b
4	1 (7)	4 (17)	6 (10)	14 (10)	0,746 ^c
Ortalama Odak	2,1	2,7	2,4	2,5	

*: Bonferroni düzeltmesi $p<0,017$

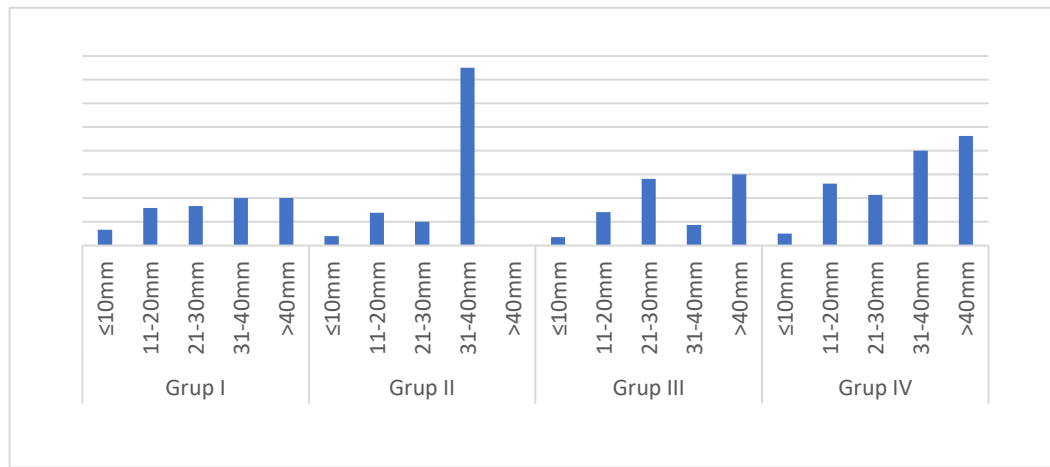
Tablo-23: Multifokalite varlığında toplam tümör boyutunun gruplar arasındaki analizi

Grup II – Grup IV	($p = 0,02$)	Grup I – Grup II	($p = 0,77$)
Grup III – Grup IV	($p = 0,03$)	Grup I – Grup III	($p = 0,75$)
		Grup I – Grup IV	($p = 0,11$)
		Grup II – Grup III	($p = 0,43$)

Metastatik lenf nodu sayısının ($p = 0,486$) ve en büyük metastatik lenf nodu boyutunun gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ($p>0,05$) anlamlı değişim yoktu(Tablo-24). Metastatik lenf nodu saptanan hastaların tümör boyutlarının karşılaştırılmasında son grupta 3 cm üzerine tümörlerde belirgin artış mevcuttu(Grafik-1).

Tablo-24: Metastatik lenf nodu(MLN) özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P
MLN Sayısı Median(min-maks)	2 (1-7)	2 (1-18)	5 (1-24)	3(1-27)	0,486 ^a
En büyük MLN boyutu Median(min-maks)	12(2-30)	15(3-30)	14(2-85)	12(2-45)	>0,999 ^a
Multifokal PTK, n (%)	2 (14)	5 (22)	9 (16)	24 (18)	0,917 ^c
Hashimoto tiroiditi varlığı, n (%)	0 (0)	2 (15)	12 (14)	24 (14)	0,615 ^c



Grafik-1: Metastatik LN varlığında tümör boyutu-grup karşılaştırılması

Papiller tiroid mikrokarsinom (Tablo-25)

PTK içerisinde PTMK'in gruplar arasındaki görülme sıklığına bakıldığında Grup III ve Grup IV daha yüksek orandaydı ve gruplar arasında farklılık mevcuttu($p<0,001$). Alt grup analizinde anlamlı tek farklılık artış yönünde Grup III ile Grup IV yönünde görüldü($p=0,016$).

Multifokal PTMK, gruplar arasındaki değerlendirilmesinde anlamlı farklılık yoktu($p=0,052$) ancak son yılları içeren Grup IV'te en yüksek orandaydı ve kendinden önceki yıllardaki grubun yaklaşık 1,6 katıydı. Odak sayısı açısından karşılaştırıldığında 2 odaklı ve 3 odaklı PTMK'in gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. 4 odaklı tümörlerde en az 2 grupta anlamlı farklılık mevcuttu ve bu farklılık Grup II ile Grup III ($0,018$) ve Grup II ile Grup

IV (<0,001) azalma eğilimindeydi. Kapsül invazyonu (p=0,088) ve vasküler invazyon (p=0,056) varlığı değerlendirildiğinde anlamlı fark yoktu.

Tümör dışı yayılım ilk yıllarda TPMK nadir görülmekte iken son yıllarda artış eğilimindeydi. Olguların azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı. Metastatik lenf nodu varlığı gruplar arasındaki analizinde anlamlı farklılık yoktu(p=0,877).

Tablo-25: PTMK özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P
n (%)	30 (42)	25 (36)	110 (44)	197 (58)	<0.001 ^b
Multifokal PTK	6 (20)	6 (24)	24 (22)	69 (35)	0,052 ^b
Odak Sayısı *					
2	5 (83)	2 (33)	19 (79)	43 (62)	0,127 ^c
3	0	1 (17)	4 (17)	23 (33)	0,186 ^c
4	1 (17)	3 (50)	1 (4)	3 (5)	0,006 ^c
Kapsül invazyonu	3 (10)	1 (4)	19 (17)	32 (16)	0,088 ^b
Vasküler invazyon	0	2 (8)	0	3 (2)	0,056 ^c
Tümör dışı yayılım*	0 (0)	2 (8)	6 (1)	15 (1)	
Kas doku invazyonu	0	0	0	2	0,419 ^c
Trakea İnvazyonu	0	2	1	2	
Lipomatöz doku ivz.	0	0	5	11	
Metastatik LN	2 (7)	1 (4)	4 (4)	10 (5)	0,877 ^c
Hashimoto tiroiditi	5 (17)	5 (20)	35 (32)	98 (50)	<0,001 ^b

*: Bonferroni düzeltmesi p<0,017

Hashimoto tiroiditi birlikteliğine bakıldığında gruplar arasında anlamlı değişim mevcuttu (p<0,001) ve bu değişim yıllara göre ayrılan gruplarda son yıllara doğru artış eğilimindeydi. Alt grup analizlerinde Grup I ile Grup IV (p=0,001), Grup II ile Grup IV (p=0,005) ve Grup III ile Grup IV (0,002) arasında anlamlı artış mevcuttu.

Mikrokarsinom dışı papiller tiroid karsinom (Tablo-26)

Mikrokarsinom dışı PTK'lar son yılları içeren gruplarda azalma eğiliminde olup gruplar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu(p<0,001). Alt

grup analizlerinde Grup I ile Grup IV ($p=0,016$), Grup II ile Grup IV ($p=0,001$) ve Grup III ile Grup IV ($0,002$) arasında anlamlı azalış mevcuttu.

Tablo-26: Mikrokarsinom dışı papiller tiroid karsinomu özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P
n (%)	41 (58)	44 (64)	136 (55)	143 (42)	<0,001 ^b
Multifokalite	8 (20)	17 (39)	33 (24)	65 (46)	<0,001 ^b
Odak Sayısı *					
2	6 (75)	8 (47)	19 (58)	34 (52)	0,585 ^c
3	2 (25)	8 (47)	9 (27)	20 (31)	0,594 ^b
4	0	1 (6)	5 (15)	11 (17)	0,607 ^c
Kapsül invazyonu	12 (29)	13 (30)	56 (41)	41 (29)	0,125 ^b
Vasküler invazyon	5 (12)	1 (2)	18 (13)	10 (7)	0,094 ^c
Tümör dışı yayılım*	8 (20)	5 (11)	23 (17)	36 (32)	
Kas doku invazyonu	5	1	6	3	<0,001
Trakea İnvazyonu	0	3	5	0	
Lipomatöz doku inv.	3	1	12	33	
Metastatik LN	7 (17)	8 (18)	24 (18)	39 (27)	0,14 ^b
Hashimato tiroiditi	8 (16)	8 (20)	50 (37)	70 (49)	<0,001 ^b

*: Bonferroni düzeltmesi $p<0,017$

Multifokal tümörler en yüksek Grup IV'te saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p<0,001$). Alt grup analizlerinde Grup II ile Grup IV ($p=0,003$) ve Grup III ile Grup IV ($p<0,001$) arasında anlamlı azalış vardı. Odak sayısı açısından karşılaştırıldığından 2, 3 ve 4 odaklı mikrokarsinom dışı PTK'nın gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kapsül invazyonu ($p=0,125$) ve vasküler invazyon ($p=0,094$) varlığı değerlendirildiğinde anlamlı değişim yoktu. Tümör dışı yayılımın gruplar arasındaki analizinde anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,031$). Grup IV en yüksek orana sahipti.

Tümör dışı yayılım değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Grup IV'te en yüksek orana sahipti($p<0,001$). Alt grup analizlerinde Grup II ile IV ($p=0,009$) ve Grup III ile IV ($p=0,006$) arasındaki azalış anlamlıydı. Diğer alt gruplar arasında anlamlı değişim yoktu.

Metastatik lenf nodu varlığı gruplar arasındaki analizinde anlamlı farklılık yoktu($p=0,188$).

Hashimoto tiroiditi birlikteliğine bakıldığında gruplar arasında anlamlı değişim mevcuttu ($p<0,001$) ve bu değişim yıllara göre ayrılan gruplarda son yıllara doğru artış eğilimindeydi. Alt grup analizlerinde Grup I ile Grup III ($p=0,008$), Grup I ile Grup IV ($p<0,001$), Grup II ile Grup III ($p=0,047$), Grup II ile Grup IV ($p=0,001$) ve Grup III ile Grup IV ($0,004$) arasında anlamlı artış mevcuttu.

Klasik PTK ile varyantların gruplar arasındaki karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı değişim mevcuttu($p<0,001$). Grup IV'ün, Grup I, Grup II ve Grup III ile karşılaştırılmasında anlamlı artış mevcuttu. Grup I'in, Grup II ve III ile karşılaştırılmasında ise anlamlı azalma mevcuttu(Tablo-27).

Tablo-27: PTK varyantlarının gruplar arasındaki analizi

Grup I – Grup II	$p=0,006$	Grup II – Grup III	$p=0,739$
Grup I – Grup III	$p=0,001$		
Grup I – Grup IV	$p=0,037$		
Grup II – Grup IV	$p<0,001$		
Grup III – Grup IV	$p<0,001$		

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tiroid kanserleri içerisinde en sık görülen kanser tiroid papiller kanseridir ve insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. Çalışma gruplarında PTK insidasının artışı anlamlı bulunmuştur. Cinsiyetin gruplar arasında anlamlı farkı bulunmasa da kadın cinsiyet tüm gruplarda erkek cinsiyete göre daha baskın durumdaydı ve ilk grupta Kadın/Erkek oranı 2 iken diğer gruplarda yaklaşık olarak 4 katı kadardı. Yaşın değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Multifokal tümör görülme oranı literatürlerde %30-45 olarak görülmektedir(19). Bizim serimizde ise %31 olarak bulunmuştur ve benzerdir. Yıllar içerisinde multifokal PTK görülme sıklığı belirgin derecede artmıştır. Patoloji spesmenlerinde daha ince kesitsel incelemenin küçük multifokal odakları saptamada daha etkili olduğu ve multifokal tümör sayısında artışa neden olduğu düşünülmektedir. Multifokalitenin, tiroid kanserlerinde prognostik önemi yapılan meta-analizde vurgulanmış ve özellikle lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılımla yüksek ilişkili olduğu saptanmıştır(20). Multifokal PTK'larda ki artış beraberinde artmış bilateral tiroidektomi prosedürlerini getirmektedir. Multifokal tümörlerde toplam tümör boyutu azalmaktaydı. Bu azalış US ile erken dönemde tespit edilen primer tümörlerin yanında multifokal tümörlerindeki diğer odaklarında daha küçük boyutlarda tespit edilmesinden kaynaklanmıştır. En büyük tümör boyutunun ise gene son grupta en düşük boy olmasına rağmen anlamlı düşüş sağlanmadı. Metastatik lenf nodu varlığında multifokal tümörlerin yıllar içerisinde anlamlı değişimleri yoktu. Ning ve ark tarafından 2014 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada odak sayısı arttıkça lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım gibi agresif tümör özelliklerinde artış ve kötü prognoz saptanmıştır(21). Serimizde multifokal tümörlerde artış saptanırken odak sayısı 2,1 ile 2,7 arasında gruplar arasındaki yaklaşık olarak benzer orandaydı.

Yıllar içerisinde yapılan ameliyat türlerinde değişiklik olduğu görülmüştür. Subtotal tiroidektomi yıllar içerisinde belirgin azaldığı hatta son iki grupta uygulanmadığı, total/totale yakın tiroidektominin ise belirgin arttığı görüşmüştür. Karakoc ve ark. 2009 yılında yayınladığı makalede 1970'li yıllardan 2000'li yıllara gelindiğinde benzer tablo ile karşılaşmışlardır(6). Yapılan bir meta-analizde belirttiği gibi tek taraflı PTMK'lı olguda karşı taraftaki nodülün benign tanısının yanlış negatiflik oranı %23 saptanmıştır(22). Ayrıca PTK varyantlarının İİAB ile tanı konması oldukça güçtür. Kötü prognozlu alt tiplerin tanıları kesin patoloji raporlarında verilebilmektedir. Total/totale yakın tiroidektomi, hastaların takiplerinde tiroglobulin düzeyinin ve I¹³¹ taramalarında nüksün takibini kolaylaştırmaktadır. Bilateral subtotal tiroidektomi sonrası tamamlama tiroidektomi yapılanlar ile total tiroidektomi yapılan hastanın morbiditesi karşılaştıran bir çalışmada rekürren sinir yaralanması ve hipokalseminin tamamlama tiroidektomide daha fazla oranda olduğunu saptamıştır(7). PTK ve PTMK tanısı alan hastanın karşı tarafında nodül varlığında total/totale tiroidektomi uygulanmaktadır. Canberk ve ark. tarafından 2020 yılında yayınladıkları İİAB sitomorfolojik algoritma tanımlaması ile PTK'ların preoperatif kötü prognostik varyantlarının belirlenmesini sağlamışlar(23). Bu tanımlama ile kötü prognostik diğer özelliklere sahip olmayan unifokal PTMK'ların cerrahi prosedürlerinde lobektominin uygulanmasında artışa neden olması ayrıca kötü prognostik varyantların saptanması durumunda ise tamamlama tiroidektominin önüne geçmesi beklenmektedir.

LN metastazında anlamlı değişim olmasada yıllar içerisindeki gruplarda ve özellikle Grup IV'te lateral boyun diseksiyonunda bir artış olduğu görülmektedir. Tiroid kanseri tanısı almış olgularda ultrason ile boyun lenf bezlerinin daha dikkatli incelenmeye başlanmış olması metastazı tanımda ve dolayısı ile boyun diseksiyon oranlarında artışa neden olmuş olabilir. Santral boyun diseksiyonu ilk yılları içeren gruplarda yaygın kullanılırken son yıllarda ise giderek azalmıştır. Bunun sebebi ise son yıllarda kılavuzlardaki değişim ve gereksiz santral diseksiyonun getirebileceği morbiditelerden uzaklaşmaktır. İİAB ile kanıtlanmamış ise profilaktik lenf nodu metastazı yapılmamıştır. Tümör boyutları küçülürken

lateral boyun diseksiyonlarının artışı tümörlerin daha agresif bir seyir aldığını düşündürmektedir ancak tümör boyut ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki literatürde tartışmalıdır. Buna karşılık Betül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekstriroidal yayılım, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve multifokal tümör lenf nodu metastazı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(24). Diğer bir metaanalizde ise 45 yaş altında risk faktörü olarak kabul etmiştir(25). Serimizde 55 yaş altı metastatik LN olguların %11,7 'sini oluştururken, 45 yaş altı olgular ise %8,3 ünü oluşturmaktaydı. Zhong ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 4 ve üzerine lenf nodu metastazı saptanması kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda median metastatik lenf nodu değeri 3(1-27) olarak bulunmuştur(26).

Hashimoto tiroiditi ile ilgili tartışma ilk defa 1955 yılında Dailey ve ark. tarafından tartışılmasından beri güncelliğini korumaktadır(27). Kronik lenfositik tiroiditin PTK ile ilişkisi artarak devam etmektedir. Hashimoto tiroiditinin PTK'lı olgularda lenf nodu metastazına etkisi daha düşük oranlarda saptanmaktadır(5). Çalışmamızda lenf nodu üzerinde anlamı değişim ve ilişki saptanmamıştır.

Ekstriroidal yayılım benzer çalışmalarda yıllar içerisinde azalma bulurken bizim çalışmamız bunun aksine son yılları içeren grupta en yüksek orandaydı(28). Tümör boyutlarının yıllar içerisinde küçülmesi, hastaların daha erken dönemde sağlık kuruluşlarına başvurması daha erken tanı almasına ve ekstriroidal yayılımın daha az saptanması beklerken serimizde son yıllarda daha fazla saptanmıştır. Ekstriroidal yayılım olan tümör boyutlarının değerlendirildiğinde ise ilk yıllarda PTMK görülmez iken diğer gruplardan PTMK'larında yayılımı görülmektedir. Kliğimizin bölgedeki deneyimli üst merkez olması ve sunulan vakaların daha kompleks vakalar olması da buna neden olabileceği düşünülmektedir.

Tiroidektomi olan hastaların yıllar içerisinde yatış sürelerinin belirgin bir şekilde kısaldığı görülmektedir. 5 ve üzeri gün yatışların artışı ise lateral boyun diseksiyonlarındaki artış ve buna bağlı sorunlar ile ilişkilendirildi.

Tek odaklı PTK'larda tümör boyutunun yıllar içerisindeki ilk grup olan Grup I'e göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde multifokal tümörlü olgularda toplam tümör boyutunun da küçüldüğü görülmüştür. Bu bulgular serimizde PTK'lı olguların daha erken dönemde saptanmaya başladığını göstermektedir. Buna rağmen metastatik LN saptanma oranının, kapsül invazyonunun, vasküler invazyonun ve ekstratiroidal yayılımının yıllar içerisinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu USG'nin tiroid nodüllerine yaklaşımında artan yaygınlıkta kullanıldığı için sonucu olarak daha küçük boyutlarda tümörlerin saptanabildiği düşünülmektedir

PTK'lı olgularda 10 mm ve altındaki tümör sayısında artış mevcuttur bu artış özellikle 5 mm ve altında görülmektedir. Histopatolojik olarak patoloğların daha ince kesitler alması ile açıklanabilir. 10mm üzerindeki tümörlerde aksine yıllar içerisinde giderek azalmıştır. 10 – 30 mm arası tümörlerde değişim olmazken 3 cm üzerine tümörlerde azalma mevcuttur.

Klasik tip PTK ve alt tip varyantlar karşılaştırıldığında varyantlarda Grup IV te en yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Yıllar içerisindeki bu artış patoloğların tutulumunda ve deneyimindeki artışa bağlanmaktadır. İlk yıllarda patoloji raporlarında baskın olan varyant yazılırken son yılları içeren grup IV'te görülen varyantların baskınlığına bakılmaksızın saptanan varyantlar raporlanmaya başlamıştır. Varyantların tiplerinin değerlendirilmesi için daha büyük örneklem grubuna ihtiyaç vardır

Yıllar içerisinde PTMK görülme sıklığı belirgin derecede artmıştır. Benzer artış multifokal PTMK'larda da görülmektedir. Son yılları içeren gruplarda 2 ve 3 odaklı tümörler multifokal tümörlerin yaklaşık %95'ini oluşturmaktaydı. Kapsül invazyonu, vasküler invazyon ve tümör dışı yayılım benzer oranlardadır. Mikrokarsinomlar ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki yıllar içerisinde giderek artış göstermiştir. Buna karşılık olarak metastatik lenf nodüllerinde yıllar içinde değişim yoktur.

Mikrokarsinom dışı PTK'lar PTMK aksine yıllar içinde azalmıştır. Multifokal karsinomlar ise özellikle son grupta artış en yüksek oranda saptanmıştır. Odak sayılarına bakıldığında PTMK'larda %95'lerde olan 2 ve

3 odaklı tümör oranının %85'e karşılık gelmektedir. 4 odaklı tümörler daha fazla oranda görülmektedir. Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon benzer oranlardadır. Tümör dışı yayılım mikrokarsinomlarla karşılaştırıldığında beklendiği üzerine daha yüksek orandayken mikrokarsinom dışı PTK'larda özellikle son grupta artmaktaydı ancak bu artış lipomatöz doku invazyonu ile sınırlıydı. Metastatik lenf nodu saptanma oranında değişim olmazken Hashimoto tiroiditi belirgin bir şekilde artış görüldü.

Sonuç olarak; bu çalışmada 20 yıllık zaman periyodu içinde tiroid papiller kanserli olguların patoloji spesmenleri incelendiğinde papiller kanser boyutlarında giderek küçülme olduğu, papiller mikrokarsinom sıklığının giderek arttığı gözlenmiştir. Ayrıca olgulara yapılan ameliyatlara karşılaştırıldığında total/totale yakın tiroidektomi ve lateral boyun diseksiyonu oranlarında yıllar içinde önemli bir artış gözlenmiştir. Kılavuzlardaki güncel değişiklikler, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsinin kullanımının artması ve tiroidektomi spesmenlerinin alanlarında uzmanlaşmış patologlar tarafından incelenmesi çalışmamızdaki değişimin nedenleri olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

- (1) SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. National Cancer Institute. 2021.
- (2) Şencan İ, Keskinılıç B, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017; 23.
- (3) Davies L, Welch H.G, Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg. 2014; 140: 317–22.
- (4) Haugen BR , Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26(1) : 1–133.
- (5) Moon S, Chung HS, Yu JM et al. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: A meta-analysis of observational studies. Endocrinol. Metab. 2018; 33(4);473–84.
- (6) Karakoc D, Erol T, Memmedova B, Memis A, Sayek I, Thyroid surgery: what has changed from (1970 to 2004): a Turkish perspective. Am. J. Surg. 2009; 198(1): 12–6.
- (7) Lacobone M, Jansson S, Barczyński M, Goretzki P, Multifocal papillary thyroid carcinoma-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2014; 399(2): 141-54.
- (8) Thyroid History Timeline | American Thyroid Association.
- (9) Smith PW, Hanks L.R, Salomone L.J, Hanks J.B. Sabiston Textbook of Surgery Twentieth Edition; 2017. 881-922.
- (10) Becker WF, Presidential Address: Pioneers in Thyroid Surgery. 1977. 185(5): 493-504.
- (11) Sadler TW(eds), Langman’s Medical Embryology. 2018; 298–9.

- (12) Demir R(eds), diFlore'nin Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. 2013; 463-9.
- (13) Akay T(eds), Genel Histoloji Atlası. 2017; 80-1.
- (14) John ES(eds). Skandalakis Surgical Anatomy, The Embriyologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. 2004; 2-115.
- (15) Ünal G(eds). Tiroid Hastalıkları. 2000; 21-2.
- (16) Amin MB(eds), Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67(2) :93-9.
- (17) HALL JE and M. HALL E(eds). Guyton and Hall textbook of Medical Physiology 14th Edition," 2020; 491-532.
- (18) Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 2017; 57-67.
- (19) Feng J, Gan X, Shen F, Cai W, Xu B. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma A meta-analysis. Int. J. Surgery. 2018; 52 : 166-70.
- (20) Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. Int. J. Surg. 2018; 50: 121–5.
- (21) Qu N, Zhang L, Ji Q et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. 2014; 14: 914.
- (22) Wang W, Kong L, Guo H, Chen X. A meta-analysis of contralateral cancer Prevalence and predictor for malignancy of contralateral thyroid nodules in patients with unilateral PTMC: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect. 2021; 10(6): 656-66.
- (23) Canberk S, Montezuma D, Ince at al. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. Acta Cytol. 2020;64(4): 288-98.
- (24) Aydin Buyruk B, Kebapci N, Yorulmaz G, Buyruk A, Kebapci M. An

Evaluation of Clinicopathological Factors Effective in the Development of Central and Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. *J. Natl. Med. Assoc.* 2018; 110(4): 384–90.

- (25) Mao J, Zhang Q, Zhang H et al. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta. *Anal. Front. Endocrinol.* 2020;11:265.
- (26) Rui ZY, Liu Y, Zheng W et al. A retrospective study of the risk factors and the prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma depending on the number of lymph node metastasis. 2021; 21: 277–86.
- (27) Dailey ME, Lindsay S, Francisco S. Relation of thyroid neoplasms to hashimoto to hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg.*1955; 70(2): 291-7.
- (28) Cho BY, Choi HS, Park YJ et al. Thyroid Cancer and Nodules Changes in the Clinicopathological Characteristics and Outcomes of Thyroid Cancer in Korea over the Past Four Decades. *Thyroid.* 2013; 23(7) : 797-804.

TEŐEKKÜRLER

Bilgi, deneyim ve tecrübeleri ile beni her zaman yönlendiren daha iyi bir hekim olmamız için sürekli çalışan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Sadık Ayhan Kılıçturgay'a, varlığını her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. M. Türkay Kırdak'a

Uzmanlık eğitimim her aşamasında yol gösteren değerli hocalarım; Prof.Dr. Halil Bilgel'e, Prof.Dr. Nusret Korun'a, Prof.Dr. Yılmaz Özen'e, Prof.Dr. A. Tuncay Yılmazlar'a, Prof. Dr. Ekrem Kaya'ya, Prof.Dr Ersin Öztürk'e, Prof.Dr Şehsuvar Gökgöz'e, Doç.Dr. Ercüment Gürlüleri'e, Dr.Öğr.Üyesi Kazım Şenol' a

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, her türlü zorlukta yanımda olan; Doç.Dr. Pınar Taşar'a , Doç.Dr. Özgen Işık' a ve Doç.Dr. Halit Ziya Dünder'a

Geçmişte çalıştığım ve hala çalışmakta olduğun değerleri asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sağlık memurlarına ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu güzel ama zor sürece beraber başladığımız, her an desteğini hissettiğim sevgili eşim Tuğçe Kalaycıoğlu Bakar'a , kızım Mira'ya ve tüm eğitimim boyunca maddi ve manevi tüm desteklerini esirgemeyen annem, babam ve ablalarıma teşekkür ederim.

Dr. Burak BAKAR

