T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yeşim Erbil

PAPİLLER TİROİD KANSERİ LENF NODU METASTAZININ SAPTANMASINDA TİROGLOBULİN WASH OUT TEKNİĞİ İLE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze Çıtlak

İSTANBUL - 2010

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yeşim Erbil

PAPİLLER TİROİD KANSERİ LENF NODU METASTAZININ SAPTANMASINDA TİROGLOBULİN WASH OUT TEKNİĞİ İLE İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

. Kütüphane ve Dok. D. Bşk.
Jem. No: 67685
Sıra. No:

Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze Çıtlak

İSTANBUL – 2010

Tıp fakültesi öğrencilik hayatımda ve genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki ve sosyal yaşantımda desteğini hep hissettiğim Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Akyüz'e,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimimin her anında destek ve ilgisini hiç esirgemeyen, umudumu artıran, azmini ve çalışkanlığını kendime hep örnek aldığım ablam, hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Yeşim Erbil'e,

Genel cerrahi öğrenimimde birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren tüm hocalarıma,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim başasistanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Yaşamımın ilk öğretmenleri annem ve babama,

Hayatımın en olağanüstü desteği kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Gamze Çıtlak

İstanbul,2010

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT	**5**
ÖZET	**6**
GİRİŞ VE AMAÇ	**7**
GENEL BİLGİLER	**8**
GEREÇ VE YÖNTEM	**30**
SONUÇLAR	**37**
TARTIŞMA	**39**
SONUÇ	**42**
KAYNAKLAR	**43**
ÖZGEÇMİŞ	**48**

ABSTRACT

Purpose: We aimed to compare the diagnostic value of fine-needle aspiration cytology (FNAC) and fine-needle aspiration thyroglobulin measurement (FNA-Tg) for detecting cervical lymph node metastases from differentiated thyroid carcinomas.

Methods: This prospective study included 225 patients with neck node metastases or recurrences of papillary thyroid carcinoma. From 225 patients, 255 lymph nodes were evaluated by FNAC and FNA-Tg. Final diagnoses confirmed by histological examination were compared to preoperative FNAC and FNA-Tg results.

Results: FNAC correctly diagnosed 212 lymph nodes, whereas FNAC failed to diagnose 43 of them. FNA-Tg correctly diagnosed 253 lymph nodes, whereas FNA-Tg failed to diagnose 2 of them. FNA-Tg levels showed 100% sensitivity, 96% specificity, 99% diagnostic accuracy, 99% in positive predictive value (PPV), and 100% in negative predictive value (NPV) with the threshold of FNA-Tg level at diagnostic accuracy 28,5 ng/ml. The specifity, diagnostic accuracy, PPV, and NPV of FNA-Tg were significantly higher than that of the FNAC.

Conclusion: FNA-Tg measurement can be performed safely for the detection of lymph node metastasis in patients with differentiated thyroid carcinomas.

Keywords: differentiated thyroid carcinoma, fine needle aspiration cytology, fine-needle aspiration thyroglobulin measurement

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada iyi diferansiye tiroid kanserinin boyun metastazlarının saptanmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) ve ince iğne aspirat materyalinden tiroglobulin (İİA-Tg) tayininin tanısal değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya papiller tiroid kanseri nüksü olan veya boyunda papiller tiroid kanseri metastazı olan 225 hasta dahil edildi. Bu 225 hastada 255 gangliyon hem İİAB hem de İİA-Tg tekniği ile değerlendirildi. Son tanı histopatolojik inceleme ile kondu ve İİAB ve İİA-Tg sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Sonuçlar: İİAB ile 212 lenf gangliyonuna doğru bir şekilde tanı konuldu ancak bu teknik 43 gangliyonda doğru tanı koymakta yetersiz kaldı. İİA-Tg tekniği ile 253 gangliyona doğru tanı konulurken 2 gangliyonda bu teknik yetersiz kalmıştır. İİA-Tg eşik değeri 28,5 ng/ml olarak alındığında bu tekniğin duyarlılığı %100, özgüllüğü %96, tanısal doğruluğu %99, pozitif tahmin değeri (PTD) %99 ve negatif tahmin değeri(NTD) %100 olarak bulunmuştur. İİA-Tg'nin özgüllük, tanısal doğruluk; PTD ve NTD, İİAB'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tartışma: Tg wash out tekniği diferansiye tiroid kanserlerinin lenf nodu metastazlarının saptanmasında güvenle uygulanabilecek bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: diferansiye tiroid karsinomu, ince iğne aspirasyon biyopsisi, ince iğne aspirasyon materyalinden tiroglobulin ölçümü

GİRİŞ VE AMAÇ

Papiller tiroid karsinomu tiroid bezinin en sık görülen habis tümörüdür. Her ne kadar uzun süreli sağ kalımı genellikle iyi olsa da birçok hastada ilk cerrahi öncesinde veya sonrasında metastatik lenf gangliyonları vardır.(1,2) Santral lenf nodu diseksiyonunu veya sentinel lenf nodu biyopsisini rutin olarak uygulayan merkezlerin verileri hastaların neredeyse %90'ında okült metastazlar gözlendiğini göstermektedir. Hastaların % 5 ila 20'sinde ilk cerrahiden sonra lokal nüks gelişir (3,4).

Tiroid kanserinde lenf nodu metastazı tanı anında veya takip sırasında sık karşılaşılan bir bulgu olduğundan metastatik lenf nodunun cerrahiden önce veya sonra saptanması için birçok fikir öne sürülmüştür. Bunların arasında bazal ve stimüle edilmiş serum tiroglobülini, boyun ultrasonografisi(US), ince iğne aspirasyon biyopsisi ve sitolojik inceleme ve ince iğne aspirat materyalinden tiroglobulin ölçümü(İİA-Tg) diferansiye tiroid karsinomunun boyun metastazının erken tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır (1-4).

İİA-Tg, papiller tiroid kanserli (PTK) hastalarda boyun metastazının erken saptanmasında ilk olarak 1992'de Pacini ve arkadaşları (5) tarafından önerilmiştir. Pacini ve arkadaşları daha önceden tedavi edilmiş hastalarda boyun metastazının saptanmasında İİA-Tg'nin duyarlılığının %100 olduğunu bununla birlikte sitolojinin tek başına duyarlılığının sadece %85 olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda metastaz saptanmasında İİA-Tg'nin İİAB'den daha duyarlı olduğu ve İİAB'nin duyarlılığının İİA-Tg ile kombine edildiginde arttığı bildirilmiştir(6-12). Ancak İİA-Tg için tanı koydurucu bir eşik değer henüz belirlenmemiştir. Bu prospektif klinik çalışmanın amacı, diferansiye tiroid karsinomunun servikal lenf nodu metastazlarının saptanmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) ve ince iğne aspirasyon materyalinden tiroglobülin ölçümünün (İİA-Tg) tanısal değerlerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

■ TARİHÇE

Guatr hastalığı (Latince boğaz anlamındaki 'guttur' sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce, M.Ö. 2000'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir. Galenus (M.S.160-200) guddeyi tarif etmiştir; Vaselus (1545) bunu tiroid olarak adlandırmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış; fakat onun çalışmaları onsekizinci yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde (1656) geçmektedir. Tiroidin fonksiyonu içinse larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesini önlemek için kan deposu olması, kadınların boyunlarını güzelleştirmesi gibi varsayımlar öne sürülmüştür (13,14).

İlk cerrahi girişim 1170 yılında Roger Frugardi tarafından tanımlandı. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden birbirine dik iki seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde iki defa sıkıştırılmış, daha sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır. Tiroid cerrahisi ondokuzuncu yüzyılın ortalarındaki anestezi, antisepsi ve hemostaz konularındaki gelişmelere kadar %40 gibi bir mortalite ile çok tehlikeli olmaya devam etmiştir. Theodor Kocher (1841-1917) ve Theodor Billroth (1829-1894) başarı oranı yüksek, binlerce tiroidektomi ameliyatı yapmışlardır. 1900 yıllarının başında tiroidektomi sonrası mortalite % 1 oranına düşürülmüştür. Kocher 1909 yılında Nobel tıp ödülünü aldığı çalışmasında tiroidektomi tekniğinde sinir ve paratiroid hasarından kaçınmak için kapsül dışı diseksiyon yöntemini tarif etmiştir (13-15).

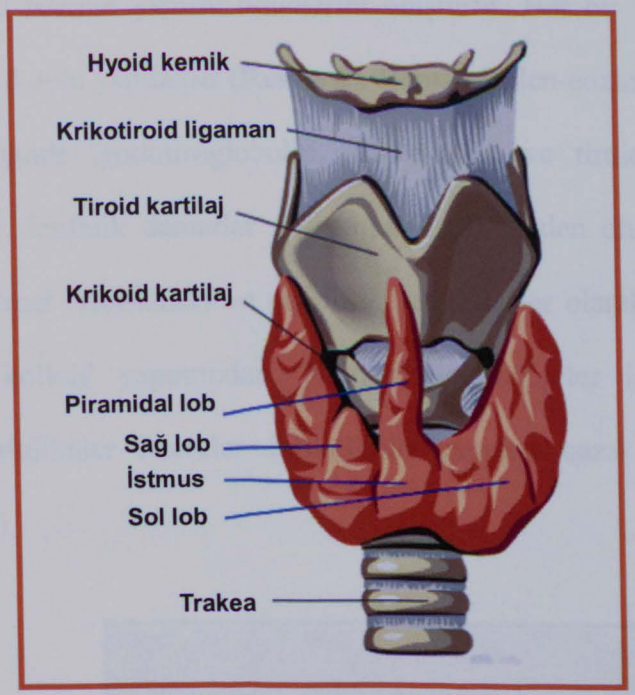
■ TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen caecum adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (16,17). Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (16,17). Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner. Gebeliğin 10. haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur, 12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Tiroid hormonları doğumdan birkaç hafta sonra erişkindeki normal düzeye ulaşır (16,17).

■ TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

Tiroid bezi boynun ön tarafında lokalize, iyi kanlanan, 5. servikal vertebradan 1. torasik vertebraya uzanım gösteren endokrin organdır. İki lobtan oluşan tiroid bezi üst pollerinden istmus ile birbirine bağlanır. Nadir olarak istmusun olmadığı anatomik yapıda tiroid bezi iki ayrı lob olarak yerleşir. Her bir lob 50-60 mm uzunluğunda olup, üst pol tiroid kartilaj laminasına, alt pol ise 5. tiroid halkasının lateraline doğru uzanım gösterir. Erişkinlerde bezin

ağırlığı 25-30 g olup, kadınlarda daha büyüktür. Ayrıca menstruasyon ve hamilelikte tiroid bezinde büyüme fizyolojik olarak kabul edilmektedir. Koni şeklinde olan piramidal lob, istmus veya tiroid loblarından hiyoid kemiğe doğru uzanım gösterir (18-21). Piramidal lob en sık sol tiroid lobunun uzantısı şeklindedir **(Resim 1).**

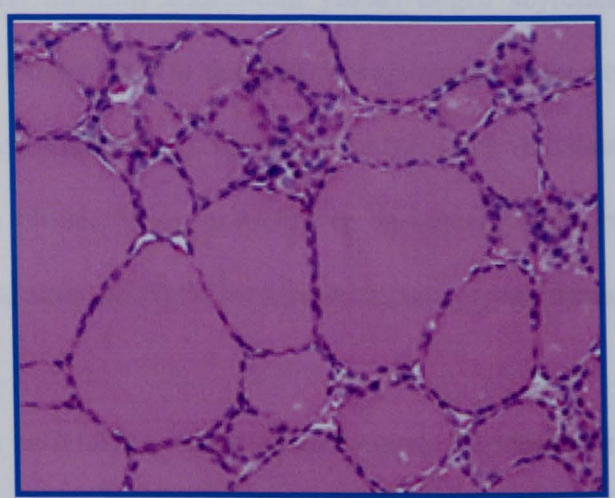


Resim 1. Tiroid anatomisi

Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman **("Berry ligamanı")** aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır ve bu bölgenin rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır. Zuckerkandl tüberkülü, tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup, Berry ligamanına komşudur. Tiroidektomi vakalarının %14-55'inde görülmüştür. Cerrahideki önemi; rekürren laringeal sinirin 'Zuckerkandl tüberkülü' postero-medialinden seyretmesidir.

Ayrıca; total tiroidektomi yapılan vakalarda larengeal sinirin her iki lobun posteriorunda aranması gerektiği hatırda tutulmalıdır (18-22).

Derin servikal fasyanın altında tiroid bezinin gerçek kapsülü bulunur ve bu yapı tiroide yapışıktır. Bu kapsül tiroid bezini loblara ve lobullere ayırır. Lobüller foliküllerden oluşur ve bu foliküller tiroid bezinin yapısal ünitelerini oluşturur. Her bir folikül basit epitelyum ile döşeli ve içi kolloid dolu yapılardır **(Resim 2).** Hematoksilen-eozin boyası ile pembe rengi ile tanınan kolloid içinde iyodotiroglobulin, glikoprotein ve tiroid hormonlarını barındırır. Foliküller kapiller, lenfatik damarlar ve sempatik sinirlerden oluşan pleksus ile çevrilidir. Epitel hücreleri temel (foliküler) ve parafoliküler hücreler olarak iki ayrı yapıda incelenir. Temel hücreler kolloid yapımından, parafoliküler hücreler ise kalsitonin yapımından sorumludur. Parafoliküler hücreler foliküllerin yanında bazal lamina boyunca uzanım gösterirler (18-20).



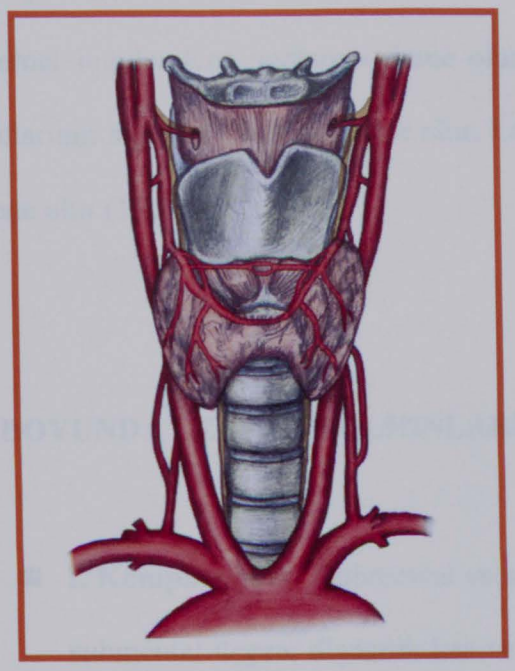
Resim 2. Folikül epiteli ve koloidin izlendiği tiroid bezinin histopatolojik görünümü

■ TİROİD BEZİNİN ARTERLERİ ve VENLERİ

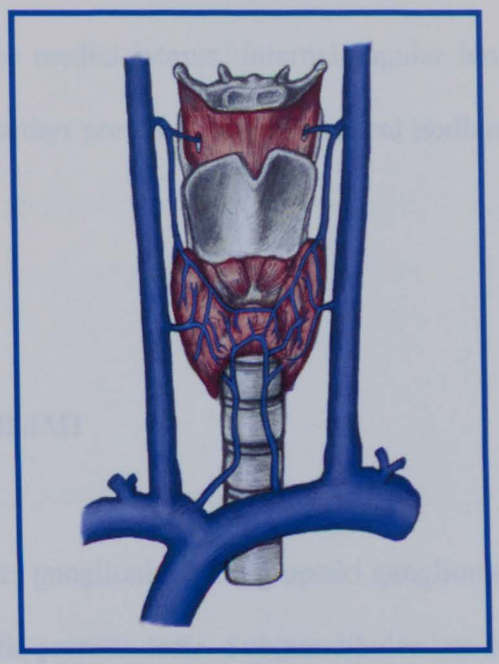
Tiroidin, dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve süperior tiroid arter adını alır. Subklavyan arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise; beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan arteria tiroidea ima bulunur (19,21).

Süperior tiroid arteri, eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroid kartilajının hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroid lobunun üst kutbuna doğru inferior faringeal konstrüktör kasın medialinde bulunarak inferiora doğru inerken süperior laringeal sinirin eksternal dalı ile yakın ilişki içerisindedir. İnferior tiroideal arter genellikle trunkus tiroservikalis'ten, nadiren subklavyan arterden köken alır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyreder. Krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arterini arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir **(Resim 3).** İnferior tiroideal arter ve dalları, tiroid bezi lateral lobunun posterolateralinde olmak üzere, nonrekürren laringeal sinirin bulunduğu durumlar haricinde, rekürren laringeal sinir (RLS) ile hemen her zaman çaprazlaşma yapar (18,19).

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü; her iki yanda, üstte süperior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnferior tiroid venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür **(Resim 4)** (18-21).



Resim 3. Tiroidin arterleri



Resim 4. Tiroid venleri

■ TİROİD BEZİNİN LENFATİK DRENAJI

İntraglandüler lenfatik kapillerler önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler tiroidi terk ettikten sonra direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (jukstavisseral, santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar. Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı; prelaringeal lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. Bu nedenle; üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatiği, prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatiği, pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur. Santral bölgenin lenfatik drenajında obstrüksiyon olursa,

retrograd yolla lateral boyun lenfatik sistemine yayılma olabilir. Üst kutup, primer olarak internal juguler lenf nodlarına drene olur. Üst pol ve medial istmus, internal juguler lenf nodlarının superior grubuna drene olur. Lobun alt kısımları pretrakeal ve paratrakeal nodlara drene olur (19,20).

■ BOYUNDA LENF GANGLİONLARININ DAĞILIMI

- **I. Kompartman:** "Submental ve submandibuler ganglionlar". Bu gruptaki ganglionlar submental üçgen, digastrik kas ve hyoid kemik çevresindedir. Submandibuler bez bu bölgede olduğu için diseksiyon sırasında lenf ganglionlar ile çıkarılır(21-25).

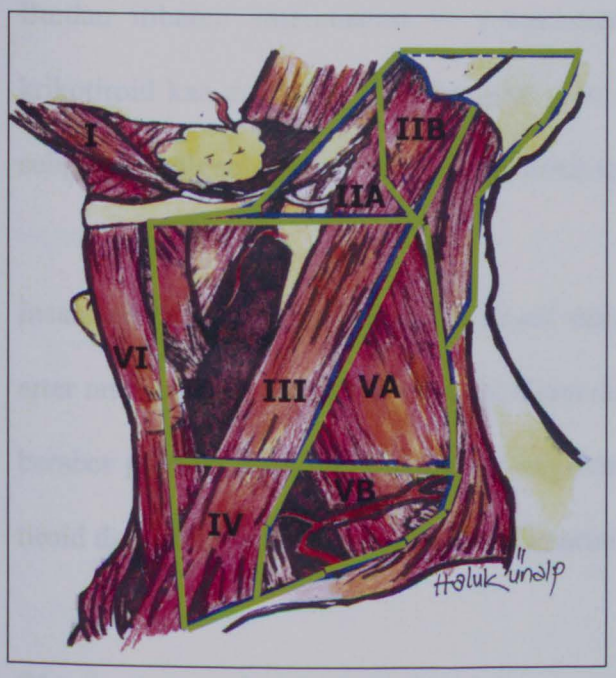
- **II. Kompartman:** "Üst juguler ganglionlar". Bu gruptaki ganglionlar internal juguler venin üçte bir üst bölümünde ve spinal aksesuar sinir çevresindedir. Kompartmanın üst sınırını kafa tabanı, alt sınırını hyoid kemik, arka sınırını sternokleiodomastoid kasın posterioru, ön sınırını sternohyoid ve stylohyoid kasın lateral kenarı oluşturur (21-25).
  - **IIA:** Spinal aksesuar sinirin anterioru
  - **IIB:** Spinal aksesuar sinirin posterioru

- **III. Kompartman:** "Orta juguler ganglionlar". Bu gruptaki ganglionlar internal juguler venin üçte bir orta bölümündedir. Kompartmanın üst sınırını hyoid kemiğin üst kenarı ve karotis bifürkasyonu, alt sınırını krikoid kıkırdağın alt kenarı ve omohyoid kasın internal juguler veni çaprazladığı bölge, arka sınırını sternokleidomastoid kasın posterioru ve ön sınırını ise sternohyoid kasın lateral sınırı oluşturur (21-25).

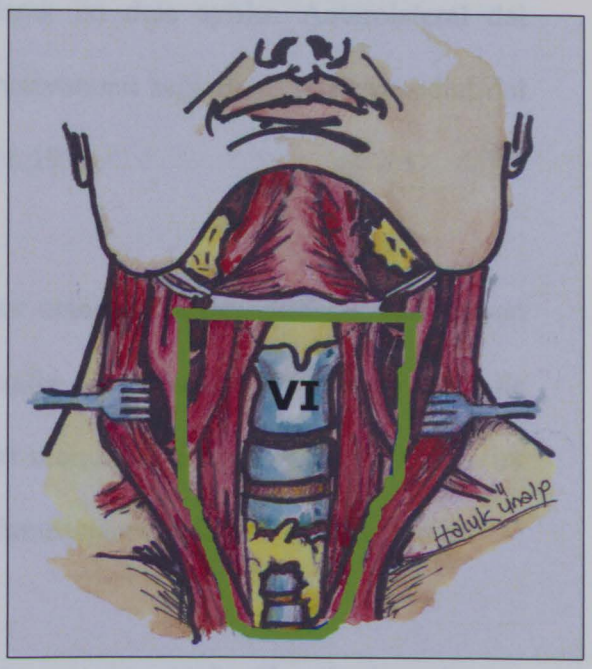
- **IV.** Kompartman: "Alt juguler ganglionlar". Bu gruptaki ganglionlar internal juguler venin üçte bir alt bölümündedir. Kompartmanın üst sınırını krikoid kıkırdağın alt kenarı ve omohyoid kas, alt sınırını klavikula, arka sınırını sternokleidomastoid kasın posterioru, ön sınırını sternohyoid kasın lateral kenarı oluşturur (21-25).

- **V.** Kompartman: "Posterior üçgen". Bu gruptaki ganglionlar transcers servikal arter ve spinal aksesuar sinirin alt yarısı etrafında ve supraklaviküler bölgededir. Kompartmanın üst sınırını trapezius ve sternokleiodomastoid kasın birleştiği bölge, alt sınırını klavikula, arka sınırını trapezius kasın ön kenarı ve ön sınırını sternokleiodomastoid kasın posterior kenarı oluşturur (21-25).
  - **VA:** Krikoid kıkırdağın alt kenarının süperiorudur. Spinal aksesuar sinir etrafındaki ganglionların bir bölümü bu bölgededir.
  - **VB:** Krikoid kıkırdağın alt kenarının inferiorundaki bölgedir. Transvers servikal arter etrafındaki ganglionlar bulunur.

- **VI.** Kompartman: "Anterior kompartman". Bu grupta pretrakeal, paratrakeal, prekrikoid (Delfian), peritiroidal ve inferior laringeal sinir etrafındaki ganglionlar bulunur. Kompartmanın üst sınırını hyoid kemik, alt sınırını suprasternal çentik, lateral sınırlarını karotis arterler oluşturur (21-25).



Resim 5A: Boyun kompartmanları



Resim 5B: Santral(VI.) kompartman

■ LARENGEAL SİNİRLER

Tiroid bezi ile laringeal sinirler arasında sıkı bir ilişki vardır. İnferior laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur. Benzer olarak süperior laringeal sinirin eksternal dalı, krikotiroid kası innerve eder; bu da tiroid cerrahisi sırasında risk altındadır. Süperior laryngeal sinir, genellikle üst polün yaklaşık 1 cm üstünde, süperior tiroid arterinden iç tarafa doğru dönüş yapar. Ancak arterin dallarına sarılabilir (18,19).

Vagus boynun sağ tarafında subklavyen arter seviyesinde nervus laringeus inferior (rekurren sinir) dalını verirken boynun sol tarafında ise arkus aortanın hemen önünde bu dal ayrılır,

takiben trakeaösefagial olukta yukarı çıkıp krikoaritenoid eklem seviyesinde larenkse girer. Burdan itibaren anterolateral ve posteromedial olarak iki dala ayrılır. Anterolateral dal krikotiroid kas dışındaki diğer kasların motor innervasyonunu sağlarken; posteromedial dal subglottik bölgenin duysal innervasyonunun sağlar (18,19).

İnsanların %1'inde sinirlerden bir tanesi nonrekürren olabilir. Bu özellikle sağ subklavyan arter anomalisi ile birlikte görülür. Nadiren de sol tarafta dekstrokardi veya situs inversus ile beraber görülür. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse girer, sıklıkla süperior tiroid damarlara yakın seyreder ve bu damarların bağlanması sırasında risk altında olabilir.

Süperior laringeal sinir, kafa tabanına yakın bir yerde vagustan ayrılır. Karotis damarlarının medialinde aşağı iner. Hyoid kemik hizasında 2 dala ayrılır. Tirohyoid membran seviyesinde superior larengeal sinir internal (sensitif) ve eksternal (motor) dallar olarak ikiye ayrılır. İnternal dal cord vokallerin altına kadar olan bölgenin duysal innervasyonunu, eksternal dal ise krikotiroid kasın motor innervasyonunu sağlar. Bu kas, vokal kord gerilimini düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. Çoğu vakada (%21); üst pol damarlarına yakın komşulukta seyreder ve operasyon sırasında ortaya çıkartılamazsa önemli derecede yaralanma riski vardır. Yaralanmayı önlemek için üst pol damarları tek tek tiroid bezi üzerinde bağlanmalı ve krikotirioid kasın lateraline doğru disseke edilmelidir (18-20,26).

■ PARATİROİD BEZLER

Üst paratiroid bezler 4. bronşial poştan, alt paratiroid bezler ise 3. bronşial poştan gelişir. Otopsi çalışmalarında vakaların % 84-97'sinde 4 adet, % 3-6'sında 2-3 adet, % 3-6'sında 6 adet paratiroid bezi bulunduğu gösterilmiştir. Paratiroid bezleri 20-30 mg ağırlığında,

3x3x3mm boyutlarındadır. Paratiroid vasküler yapılanmanın artması nedeni ile kırmızılaşır, yağlanmamın artmasına bağlı olarakda kahverengi renk alabilir (17-20,26-28).

İnferior paratiroid bez genellikle inferior tiroid arterinin tiroid bezine girdiği bölgede yerleşim gösterirken, süperior paratiroid bez ise rekürren laringeal sinirin krikotiroid membrana girişine yakın ve süperior tiroid arterin üzerinde bulunur. Paratiroid bezlerin beslenmesi genelde terminal arter olan süperior ve inferior paratiroid arterler sayesinde olmaktadır. İnferior paratiroid bezlerin % 90-95'i inferior tiroid arterten beslenirken, % 5-10'i ise süperior tiroid arterten beslenir. Süperior paratiroid bezlerin % 80-85'inin kanlanması inferior tiroid arterden sağlanır (17-20,26-28).

■ TİROİD BEZİNİN MALİGN HASTALIKLARI

En sık görülen endokrin malignite olan tiroid kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Tümörün türü ne olursa olsun, ileri yaş ve uzak metastaz varlığı tiroid kanserlerinin prognozunu olumsuz etkiler (1,29,30,36).

Tiroid kanserleri primer ve sekonder tiroid kanserleri olarak ikiye ayrılır.

Sekonder (metastatik) tiroid kanserleri klinikte çok ender görülmekle birlikte başka nedenlerle ölen hastaların otopsilerinde %3-20 oranında saptanmıştır. En sık böbrek, meme, akciğer ve gastrointestinal sistem kanserleri tiroide metastaz yapar (1,29,30,36).

Tiroidin primer kanserleri 4 bölümde incelenebilir:

1.Folikül epitel hücre kaynaklı

2.Parafoliküler epitel hücre kaynaklı

3.Lenfoma

4.Diğer (sarkom, fibrosarkom, epidermoid kanser ve mukoepidermoid kanser)

Folikül epitel hücre kaynaklı kanserler; diferansiye, az diferansiye ve anaplastik kanserler olarak sınıflandırılırken; parafoliküler epitel hücreli kanserler medüller tiroid kanserleridir.

Primer tiroid lenfomaları tiroid kanserlerinin %1-5'ini, ekstranodal lenfomaların da %2'sini oluşturur (1,29). Hastaların %30-50'sinde disfaji, stridor, ses kısıklığı gibi bası semptomları görülür. Tiroid lenfoması ile Hashimoto tiroiditi arasındaki ilişki kanıtlanamamakla birlikte Hashimoto tiroiditi tiroid lenfoması gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmektedir. (31) Tiroid bezinde en sık B hücrelerinden kaynaklanan non-Hodgkin lenfoma görülür. Deneyimli sitolog tarafından İİAB ile lenfoma tanısı koyulabilir. Kemoradyoterapi ve/veya cerrahi girişim kararı hastalığın evresi değerlendirilerek verilir (1,31).

Medüller tiroid kanserleri nöroendokrin tümörler kapsamındadır ve tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Parafoliküler hücrelerden(C hücreleri) kaynaklanır. Tümör hücreleri kalsitonin sentezler, bunun yanı sıra somatostatin ve seratonin de sentezleyebilirler. Serum kalsitonin ölçümü tanı ve izlemde çok değerlidir (1,37,38).

Histopatolojik incelemede, stromada amiloid (kalsitonin molekülleri) birikimi sık görülen bir özelliktir. İİAB ile olguların %80'ine tanı konabilir(1,37,38).

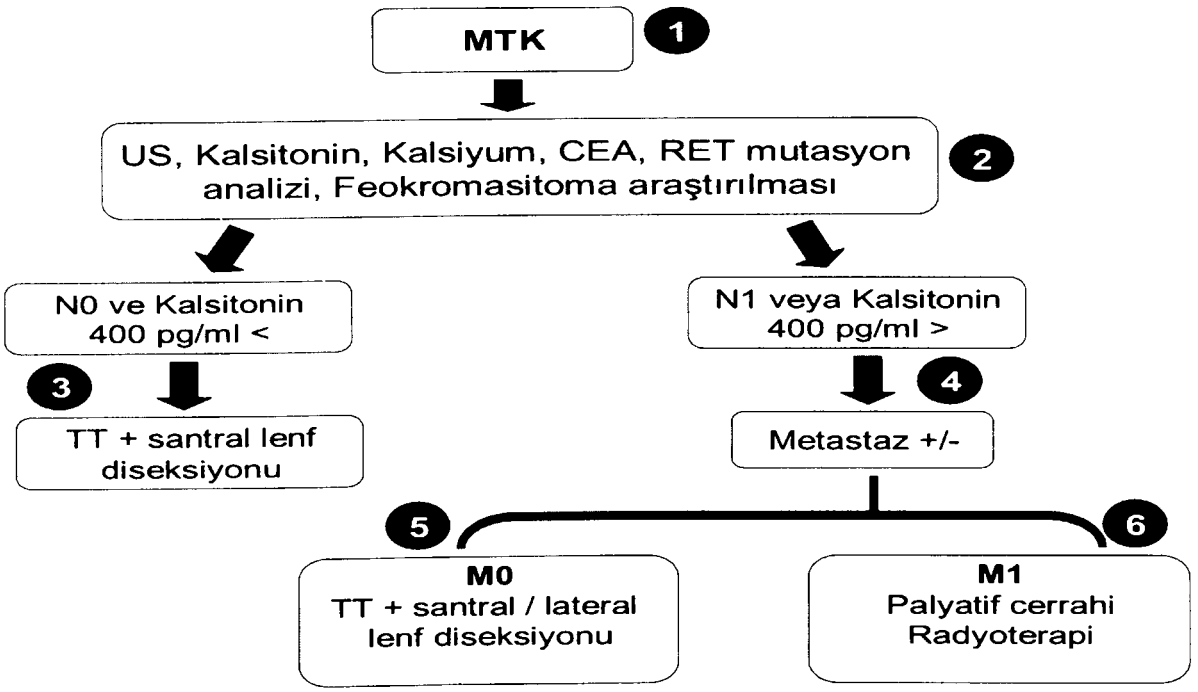
Olguların %75'i sporadik, %25'i ailevidir. Ailevi olgulara daha genç yaşlarda tanı konur. Sporadik olanlarda ailevi olanların aksine tümör genellikle tek lobda ve tek odaklıdır (1,37,38).

MTK'lerde lenfatik metastazlar en sık santral bölge, sonra sırasıyla ipsilateral, kontrlateral lateral kompartmanlar ve üst mediastinal bölgede görülür. Primer tümörü palpe edilen hastaların %75'inde ipsilateral, %47'sinde kontrlateral kompartmanlara metastaz olduğu bildirilmektedir. Hematojen yayılım sıklıkla akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve yumuşak dokularda saptanır (1,37,38).

Sağkalım hastalığın evresine bağlı olmakla birlikte 10 yıllık sağkalım %75-85 olarak bildirilmektedir. Sporadik medüller kanserlerin %20-80'inde RET geninde somatik mutasyonlar saptanmıştır (1,37,38).

MTK'lerde tek etkin tedavi cerrahidir. Tiroid parafoliküler hücreleri RAI tutmadığından MTK'lerde RAI ablasyon tedavisinin etkisiz olduğu bildirilmektedir (1,37,38).

■ **Medüller Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Algoritması**



(1) MTK tanısı serum kalsitonin ve İİAB sonucuna ya da kuşkulu aile öyküsüne göre koyulabilir. İİAB'de C hücre hiperplazisi saptanan olgularda ailevi MTK düşünülerek, hastadan ve 1. derece tüm akrabalarından RET mutasyon analizi istenmesi önerilir.

(2) MTK tanısı veya kuşkusu olan her olguda boyunun US incelemesi yapılır. Primer tümör ve servikal lenf ganglionları değerlendirilir. Serum kalsitonin, kalsiyum, karsinoembriyojenik antijen (CEA) ve RET mutasyon analizi uygulanır MTK'inde cerrahi girişim öncesi olası feokromasitoma araştırılır, bu amaçla 24 saatlik idrarda katekolaminlerin ölçümü yapılır. Feokromasitoma saptanan olgularda öncelikle adrenalektomi girişimi uygulanmalıdır.

(3) MTK tanısı kesinleşen, boyun US incelemesinde lenf ganglion metastazı saptanmayan, serum kalsitonin düzeyi 400 pg/ml'in altında olan olgulara TT ve ipsilateral santral lenf diseksiyonu uygulanması önerilir.

(4) MTK tanısı kesinleşen, boyun US incelemesinde lenf ganglion metastazı saptanan veya serum kalsitonin düzeyi 400 pg/ml'in üzerinde olan olgularda uzak bölgesel ve uzak organ metastazları araştırılır.

(5) Uzak organ metastazı saptanmayan olgulara TT ve ipsilateral santral lenf diseksiyonu uygulanır. Lateral boyun kompartmanlarında ganglion metastazı belirlenen olgulara ise, TT ve ipsilateral santral lenf diseksiyonunun yanı sıra metastaz saptanan kompartmanların diseksiyonu gerçekleştirilir. Santral lenf diseksiyonunda VI. kompartman, lateral lenf diseksiyonunda II.-V. kompartmanların diseksiyonu önerilmektedir.

(6) Yaygın uzak organ metastazı belirlenen olgularda, primer tümör boyunda vasküler yapılara ya da trakea, özefagusa gibi organlara invazyon gösteriyorsa, palyasyon amaçlı cerrahi girişim önerilmektedir. Radyoterapinin etkinliği tartışmalıdır. Karaciğer metastazlarında embolizasyon uygulanabilir. Somatostatin analoglarının yarar sağlamadığı bildirilmektedir.

Az diferansiye tiroid karsinomları morfolojik özellikleri ve davranışları yönünden diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları arasında yer alır. Hastaların büyük bölümünde uzun yıllardır var olan multinodüler guatr ve son dönemlerde bu nodüllerde büyüme öyküsü söz konusu olmakla beraber, ani ve hızlı büyüme öyküsü enderdir. Tanı konulduğunda hastaların %60'ında lokal invazyon ve lenf ganglionlarına metastaz, %50'sinde uzak metastazlar saptanır. Az diferansiye karsinomların %90'ına İİAB ile ameliyat öncesi tanı koyulabilir. İyot tutulumu olan tüm az diferansiye tümörlerde cerrahi girişim sonrası RAI tedavisi önerilmektedir. Tümörün tamamen çıkarılamadığı hastalarda RAI tedavisi öncesi eksternal radyoterapi uygulanması gerekir. Cerrahi girişim düşünülmeyen hastalarda ise kemoterapi tedavi seçenekleri arasındadır. 5 yıllık sağkalım %70, 10 yıllık sağkalım %50 olarak bildirilmektedir (1,32,36).

Anaplastik (İndiferansiye) karsinomlar tiroid karsinomlarının %2'sini oluşturur. Hastaların büyük bölümünde boyunda hızla büyüyen kitle öyküsü vardır. Kısa sürede bası bulguları gelişir. İİAB ile %90 oranında tanı koyulabilir. Hastaların %20'sinde diferansiye tiroid karsinom öyküsü vardır ve ortalama sağkalım 12 aydır. Anaplastik tiroid karsinomlarında cerrahi girişimin sağkalıma etkisinin olmadığı bilinmektedir. Ancak tiroidektomi sonrası uygulanan radyoterapinin daha yararlı olabileceği vurgulanmaktadır. Trakeostomi uygulanan hastalarda genellikle yara iyileşmesinde yaşanan sorunlar, radyoterapinin gecikmesine neden olmaktadır. Bu nedenle solunum sıkıntısı olmayan hastalarda proflaktik trakeostomi önerilmemektedir (1,33,36).

■ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Diferansiye tiroid kanserleri papiller tiroid kanserleri ve foliküler tiroid kanserleri olmak üzere ikiye ayrılır.

Foliküler tiroid kanserleri (FTK) tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Foliküler kanserler kan yoluyla kemik, karaciğer, akciğer ve beyne metastaz yapabilirler. Genellikle lenfatik yolla yayılım göstermediğinden metastatik lenf ganglionu saptanmadıkça boyun diseksiyonu uygulanmaz (1,34-36).

Foliküler tiroid kanserleri minimal invazif, invazif ve yaygın invazif olarak sınıflandırılır. Minimal invazif FTK'lerde sağ kalım papiller mikrokanserlere benzer. İnvazif foliküler kanserlerde 10 yıllık sağkalım %80-85 olarak bildirilmektedir. Damar invazyonu olan FTK'lerde uzak metastaz oranı daha yüksektir (1,34-36).

Histopatolojik incelemede FTK tanısı kapsül ve damar invazyonlarının değerlendirilmesi sonucu konabilir. İİAB ile FTK tanısı konulamaz. İİAB sonucu genellikle "foliküler lezyon" veya "foliküler neoplazm" olarak bildirilir. Foliküler lezyonun ayırıcı tanısında koloidal nodül, foliküler adenom, foliküler kanser ve foliküler varyantlı papiller kanser düşünülmelidir. Foliküler neoplazm kapsamında foliküler adenom ve foliküler kanser vardır. İİAB sonucu foliküler neoplazm olarak bildirilen olgularda FTK olasılığı %20'dir. Yeni İİAB sınıflamasında foliküler lezyonların değerlendirilmesinde daha yönlendirici bilgiler verilmekle birlikte tüm sitologların bu sınıflamayı kullanmaması veya yorum farklılıkları cerrahi girişim kararında ve girişimin boyutları konusunda sorunların devam etmesine neden olmaktadır (1,34-36).

Foliküler kanser tanısı için kapsülün tamamının farklı seviyelerden alınan kesitlerle ayrıntılı incelenmesi gerekir. Bu nedenle donmuş kesit incelemenin yanlış negatiflik oranı yüksektir. Girişim öncesi uygulanmış İİAB'ye bağlı 'psödokapsül' ve 'psödodamar' invazyonu ile gerçek invazyonu donmuş kesit incelemede ayırmak çok güçtür, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenlerle foliküler kanser tanısı konulmasında donmuş kesit incelemenin yararı yoktur (1,34-36).

■ PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ

Papiller tiroid kanserleri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin %75'ni, diferansiye tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur. PTK 20-50 yaş aralığında, kadınlarda ve iyottan zengin bölgelerde daha sık görülür. Daha önce boyuna radyasyon alma öyküsü olanlarda, normal popülasyondan daha sık görülür. Genel sağkalım 45 yaşın altında %100'e yakın, 45 yaşın üzerinde %90'ın üzerindedir (1,29,30,34-36).

PTK'de lenf ganglionlarına metastaz oranı yüksektir. US ve/veya klinik muayene ile hastaların %15-30'unda lenf ganglion metastazı belirlenir.PTK'li olguların %30-80'inde hastalık multifokaldir (1,34-36).

PTK varyantları: Foliküler varyant, makrofoliküler varyant, diffüz sklerozan varyant, onkositik (Hürthle hücreli varyant, yüksek silendrik hücreli [Tall cell] varyant, kolumnar hücreli varyant, solid varyant, kribriform varyant). Diffüz sklerozan, yüksek silendirik hücreli ve kolumnar hücreli varyantlar agresif davranışlı olarak kabul edilmektedir. Papiller karsinomların bu türlerinde RAI tutulumu azdır veya yoktur (1,34-36).

PTK'lerinde risk faktörleri; **TNM** (tümör boyutu, ganglion metastazı, uzak metastaz), **AMES** (yaş, uzak metastaz, tiroid dışı yayılım, tümör boyutu), **AGES** (yaş, grade, tiroid dışı yayılım, tümör boyutu), **MACIS** (metastaz, yaş, yetersiz cerrahi girişim, invazyon, tümör boyutu) sınıflamaları ile belirlenir (1,34-36).

PTK EVRELEME:

	45 yaş altı	**45 yaş üzeri**
EVRE I	Herhangi T, Herhangi N, M0	T1, N0, M0
EVRE II	Herhangi T, Herhangi N, M1	T2, N0, M0
EVRE III	---	T3, N0, M0 T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
EVRE IVA	---	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0 T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, N0 T4a, N1b, M0
EVRE IVB	---	T4b, Herhangi N, M0
EVRE IVC	---	Herhangi T, Herhangi N, M1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

T1 Tümör boyutu 2 cm veya daha küçük
T2 Tümör boyutu 2-4 cm arasında
T3 Tümör boyutu 4cm'den büyük, tiroid içine sınırlı veya minimal ekstratiroidal invazyon
T4a Tümör herhangi bir boyutta, tiroid kapsülü dışına yayılım, çevre yumuşak doku ve organlara invazyon (larenks, özefagus, trakea, larengeal sinir)
T4b Tümör prevertebral fasyaya, karotis artere veya mediastinal damarlara invaze
TX Tümör boyutu bilinmiyor, ekstratiroidial invazyon yok

N0 Metastatik ganglion yok
N1a Santral kompartmanda lenf ganglion metastazı
N1b Unilateral, bilateral, kontrlateral servikal veya superior mediastinal lenf ganglion metastazı
NX Girişim sırasında lenf ganglionları değerlendirilmemiş

MO Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
MX Uzak metastaz değerlendirilmemiş

■ PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Düşük Risk

- Lokal ve uzak metastaz yok
- Tümörün rezeksiyonu yeterli
- Çevre doku invazyonu yok
- Agresif varyant yok
- Tiroid yatağında RAI tutulumu yok

Orta Risk

- Tiroid dışı dokulara mikroskobik invazyon var
- Santral lenf ganglion metastazı var
- Tiroid yatağında RAI tutulumu var
- Agresif varyant var
- Vasküler invazyon var

Yüksek Risk

- Makroskopik invazyon var
- Tümör rezeksiyonu yetersiz
- Uzak metastaz kuşkusu veya varlığı
- Tiroglobulin yüksekliği

■ PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

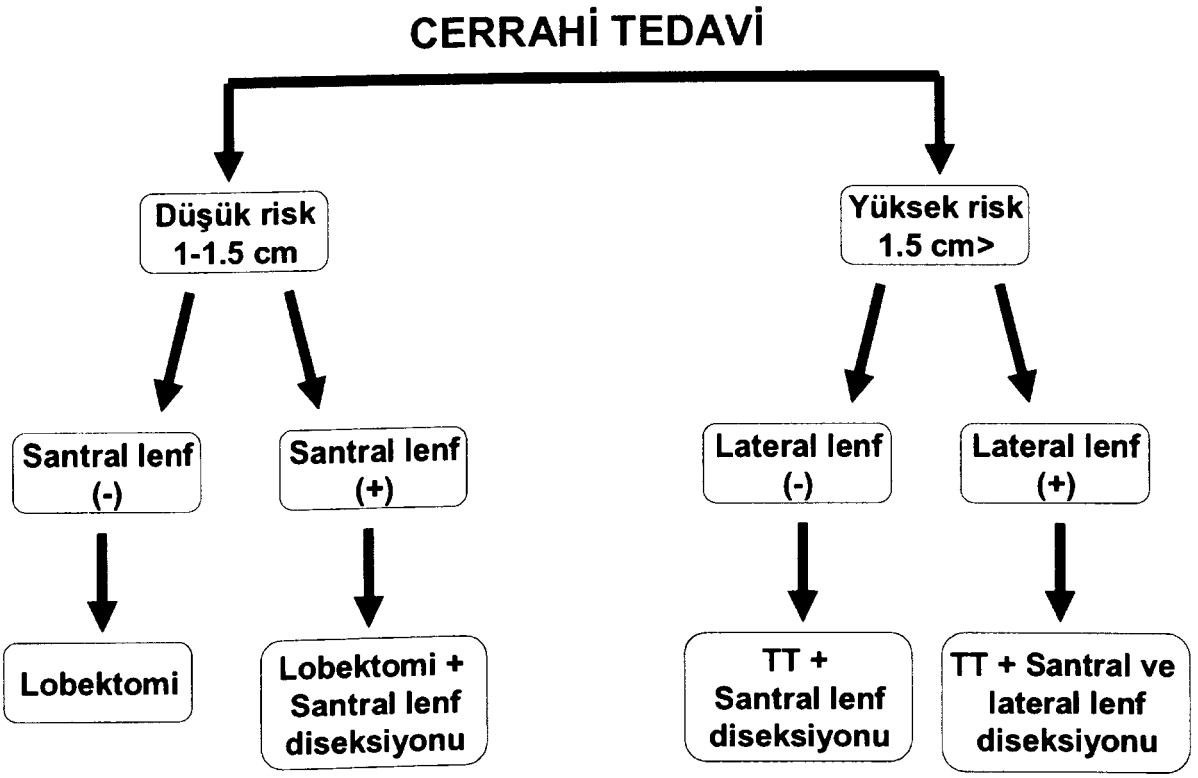
1 cm'in üzerindeki PTK'de önerilen cerrahi girişim bilateral total tiroidektomidir (TT). PTK'da multifokal tümör olasılığı yüksek olduğu için, TT karşı lobdaki olası tümör odağının da çıkarılmasını sağlamış olur. Bununla birlikte adjuvan RAI ablasyon tedavisinin etkin olabilmesi için de TT uygulanması gerekmektedir. PTK nedeniyle TT uygulanmış hastaların ameliyat sonrası izleminde, Tg ölçümünün ve tüm vücut tarama sintigrafisinin duyarlılığı yüksektir (1,29,30,34-36).

Boyutu 1 cm'den küçük, tek odaklı ve intratiroidal tümörlerde, baş-boyun radyasyon öyküsü ve lenf ganglion metastazı yoksa düşük risk grubundaki bu hastalarda lobektominin yeterli olacağı bildirilmektedir. Lobektomi sonrasında yapılan histopatolojik incelemede yukarıda sıralanan koşulları taşımayan hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir (1,34-36).

US ile yapılan değerlendirilmeler sonucunda hastaların %20'sinde cerrahi girişim planlamasının değişebileceği bildirilmektedir. Preoperatif US incelemede PTK'li hastaların %20-30'unda lenf ganglion metastazı belirlenebilmektedir. Kuşkulu lenf ganglionlarından yapılan İİAB veya İİA-Tg (Tg washout) ölçümü metastaz varlığının belirlenmesinde yardımcıdır. Tg antikoru pozitif olan hastalarda İİA-Tg ölçümünün duyarlılığı azalmaz. Bu nedenlerle PTK'li hastalarda cerrahi girişim öncesi boyun US yapılması önerilmektedir (1,34-36).

Girişim öncesi veya sırasında santral kompartmanda lenf ganglion metastazı saptanırsa önerilen cerrahi girişim TT ve ipsilateral santral kompartman diseksiyonudur. Girişim öncesi veya sırasında lateral kompartmanda lenf ganglion metastazı saptanması durumunda ise

önerilen cerrahi girişim TT, ipsilateral santral ve lateral kompartman diseksiyonudur (1,34-36).



■ PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE İZLEM

Tiroglobulin (Tg) yalnızca tiroid folikül hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserlerinin izleminde, Tg ölçümü ve boyun US incelemesi önerilmektedir. Tiroid kanserli hastalarda TT sonrasında serum Tg düzeyi ölçülemeyecek düzeye iner. İzlem sırasında serum Tg düzeyinin yükselmesi metastatik hastalığın varlığını gösterir. RAI ablasyon tedavisi veya TSH uyarısı sonrası ölçülen Tg'in **(Stimüle Tg)** duyarlılığı yüksektir (1).

PTK'lerin izleminde her 6-12 ayda bir mümkünse aynı laboratuarda Tg ve anti-Tg ölçümü yapılır. Serum Tg düzeyi neoplastik tiroid dokusunun miktarına bağlıdır ve 1 g neoplastik

tiroid dokusu serum Tg düzeyini 1 ng/ml yükseltir. Tg ölçümü TSH uyarısı ile yapılıyorsa 1 g neoplastik tiroid dokusu serum Tg düzeyini 2-10 ng/ml yükseltir.

Diferansiye tiroid kanserlerinin izleminde başlangıç tedavisinden 6-12 ay sonra fizik inceleme, boyun US ve rhTSH uyarısı ile Tg ölçümü yapılması tiroidektomi ve RAI ablasyonunun yeterli olup olmadığını belirlemek için önerilmektedir. Normal US ve ölçülemeyecek düzeyde serum Tg olan düşük riskli hastalarda nüks riski yok denecek kadar düşüktür. Bu hastalar yıllık klinik muayene ve L-T4 replasmanı altında Tg ölçümüyle izlenebilir(1).

Yüksek riskli veya ablasyon sonrası tüm vücut sintigrafisinde tiroid yatağında tutulum saptanan hastalarda rhTSH uyarısı ile tüm vücut sintigrafisi yapılabilir. İzlem sırasında stimüle Tg 1- 2ng/ml ise 6-12 ay sonra stimüle Tg'nin yinelenmesi, Tg düzeyinde artış varsa metastatik hastalık yönünden ileri inceleme yapılması gerekir. İzlem sırasında stimüle Tg>2 ng/ml ise ileri inceleme gerekir (1).

Remnant tiroid doku ablasyonu yapılmış olan ve olmayan düşük riskli olgularda TSH düzeyinin başlangıçta 0,1-0,5 mU/l olması önerilmektedir. Bu olguların izleminde, klinik olarak hastalık yoksa stimüle Tg ölçülemeyecek düzeylerde ve boyun US incelemesi normalse TSH normal aralığın alt sınırında (0,3-2 mU/l) olabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda TSH düzeyinin 0.1 mU/l'nin altında olması önerilmektedir (1).

Tg antikoru pozitif olan olguların izleminde kan Tg ölçümünden yararlanılamaz. Böyle hastaların izleminde boyun US ve tüm vücut tarama sintigrafisi ile olası metastazlar araştırılır (1).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

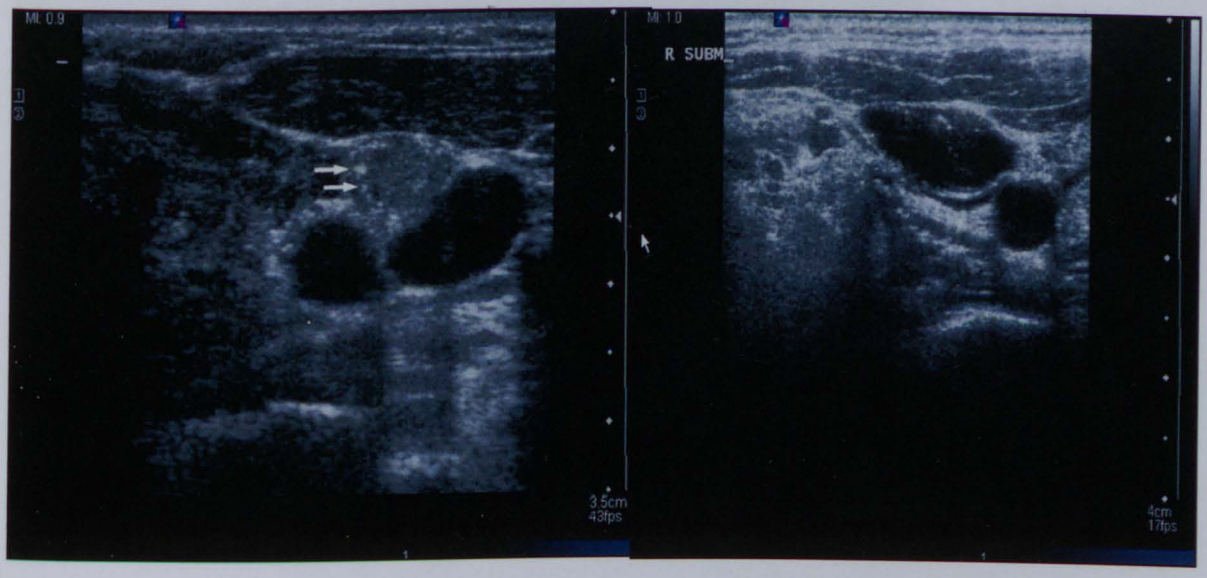
■ HASTALAR

Nisan 2007- Nisan 2010 tarihleri arasında Papiller tiroid kanserinin lenf nodu metastazı kuşkusu nedeniyle İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi E Servisine gönderilen 254 ardışık hasta değerlendirildi. Santral veya lateral lenf nodu veya nodlarında metastaz olup olmadığı ameliyat öncesi dönemde US kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi(İİAB) veya ince iğne aspirat materyalinden Tg ölçümü(İİA-Tg) yapılarak konfirme edildi. İİA-Tg seviyesi 1 ng/ml'den yüksek olan lenf nodları pozitif kabul edildi ve cerrahi tedavi uygulandı. Yirmidokuz hastada 29 lenf nodunda İİA-Tg seviyesi 1 ng/ml'nin altında saptandı ve sonrasında cerrahi uygulanmadığı için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle toplamda 225 hasta ve 255 lenf nodu bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Ikiyüzyirmibeş hastadan 44'üne (%19,5) daha önceden total tiroidektomi, 36'sına (%16) total tiroidektomi ve santral veya lateral boyun diseksiyonu yapılmıştı. Yüzkırkbeş hastada (%64,5) İİAB sonucu şüpheli veya pozitifti (papiller karsinom). Çalışma planı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda değerlendirilip onaylandı ve tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

■ US ve US EŞLİĞİNDE İİA

11,4-MHz lineer transducer ekipmanı olan bir dijital US (Sonoline Antares, Siemens, Erlangen, Germany) kullanılarak tek bir deneyimli radyolog tarafından tüm hastalara boyun US yapıldı. Lenf ganglionlarında metastaz açısından kuşkulu patolojik görünüm özellikleri;

lenf nodunda yağlı hilusun silinmiş olması, lenf nodunun yuvarlak şekilli olması, aksiyel çapının 6 mm'den büyük olması, lenf nodu korteksinin kalınlaşmış olması ve mikrokalsifikasyonlar bulunmasıydı (Resim 6A-B). Patolojik görünümlü her gangliondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. İşlem sırasında hastaya sırtüstü yatar halde boynu hafif hiperekstansiyonda olacak şekilde pozisyon verildi. Lokal anestezik rutin olarak uygulandı. İğne lenf nodu içine yerleştirildikten sonra şırıngaya 3-5 ml negatif basınç uygulanarak aspirasyon yapıldı. Aspirasyon yapıldıktan sonra materyal lamlara yayıldı ve kurutuldu. Her hasta için 1 ila 3 lam hematoksilen eozin boyasıyla boyandı. Aynı iğne ve şırınga 3 ml serum fizyolojikle yıkandı ve bu materyal Tg ölçümü yapılmak için ayrıldı.

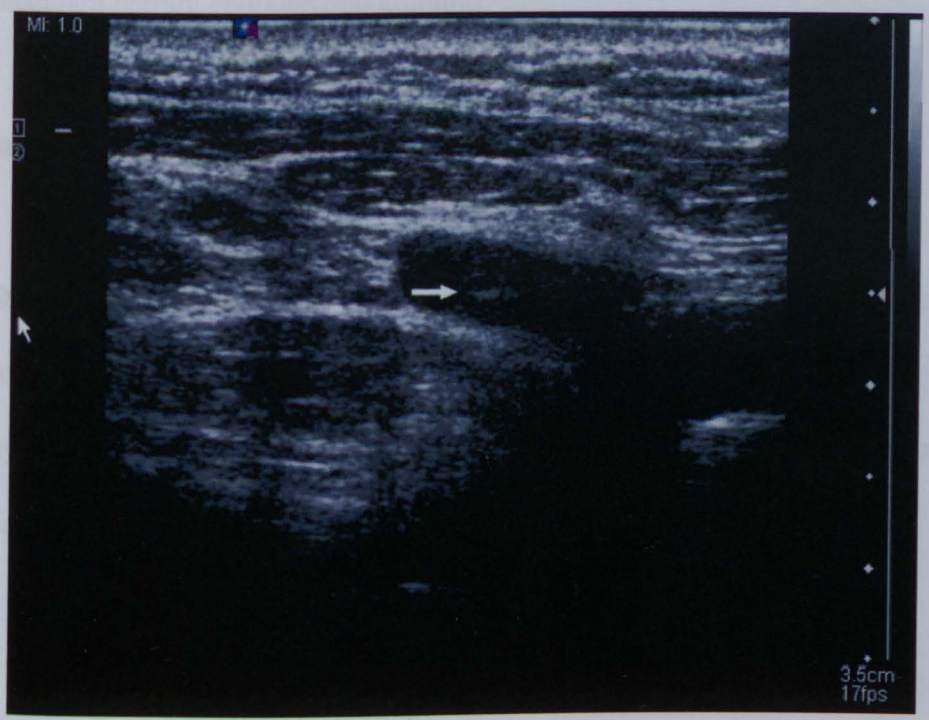


Resim 6A-B: Şüpheli lenf nodları. Mikrokalsifikasyonlar içeren solid lenf nodu (solda), birkaç septasyon ve mikrokalsifik odak içeren neredeyse tümüyle kistik lenf nodu (sağda).

■ İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ

US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi materyalleri (Resim 7) tiroid sitolojisinde uzmanlaşmış deneyimli sitopatologlar tarafından incelendi. Sonuçlar iki gruba ayrıldı. Sitoloji sonucu; Papiller tiroid karsinomu metastazı olarak raporlanan veya şüpheli atipik bulgular

(papiller tiroid karsinomu metastazı kuşkusu) şeklinde raporlanan ganglionlar pozitif olarak, reaktif hiperplazi, benign spesifik tanı veya yetersiz materyal nedeniyle tanı konulamaması şeklinde raporlananlar negatif olarak tanımlandı.



Resim 7: İİA prosedürü. 22 G iğne(ok ile işaretli) ile ovoid hipekoik lenf nodu içine girilerek aspirasyon yapılıyor.

■ Tg ÖLÇÜMÜ

Tg ölçümü bir immunoradyometrik monklonal antikor örneği kullanılarak yapıldı (IRMA; CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, France). Tg düzeyi >1ng/ml olan olgular pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar serum anti-Tg düzeylerine göre ayarlanmadı çünkü ince iğne aspirasyon materyalinden yapılan Tg ölçümünün serum Tg antikorlarından etkilenmediği bir çok çalışmada gösterilmiştir.

■ AMELİYAT ENDİKASYONLARI

US eşliğinde yapılan İİA-Tg değerleri >1 ng/ml olan ve/veya İİAB sonucu pozitif olan hastalara cerrahi endikasyonu konuldu.

■ CERRAHİ TEKNİK

Daha önceden total tiroidektomi yapılmamış olgulara total tiroidektomi ve santral ve/veya fonksiyonel lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Daha önceden total tiroidektomi uygulanmış olan olgulara santral ve/veya fonksiyonel lateral boyun diseksiyonu veya patolojik lenf ganglionu eksizyonu uygulandı.

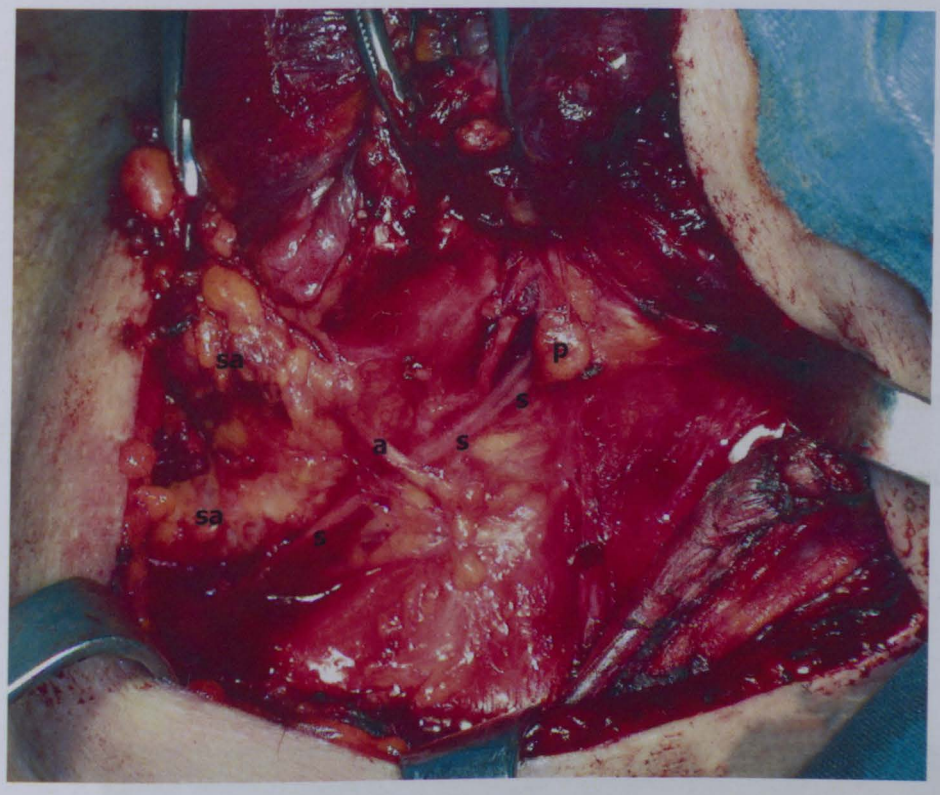
■ Total Tiroidektomi

İnferior laringeal sinir diseksiyonu rutin uygulanarak ekstrakapsüler total tiroidektomi tekniği uygulandı.

■ Santral Boyun Diseksiyonu

Santral kompartman olarak adlandırılan VI. Bölge pretrakeal, paratrakeal, prekrikoid (Delfian), peritiroidal ve inferior laringeal sinir etrafındaki ganglionları içerir. Diseksiyonun üst sınırı hyoid kemik, alt sınırı sternumun juguler çentiği ve lateral sınırı karotis arterdir. Santral kompartmandaki ganglionların çoğu trakeoözofageal oluk ve inferior laringeal sinir etrafındadır. Diseksiyon sırasında inferior laringeal sinir üst mediastenden çıkış yerinden larenkse girene kadar diseke edilip görünür hale

getirilmelidir. İnferior larindeal sinir ve paratiroid bezler korunarak bölgedeki yağlı gözeli doku çıkarılır (Resim 8).



Resim 8: Sol santral diseksiyon **(s)** inferior laringeal sinir, **(a)** inferior tiroid arter, **(p)** üst paratiroid, **(sa)** santral diseksiyon materyali, **(t)** tiroid.

- **Lateral Boyun Diseksiyonu**

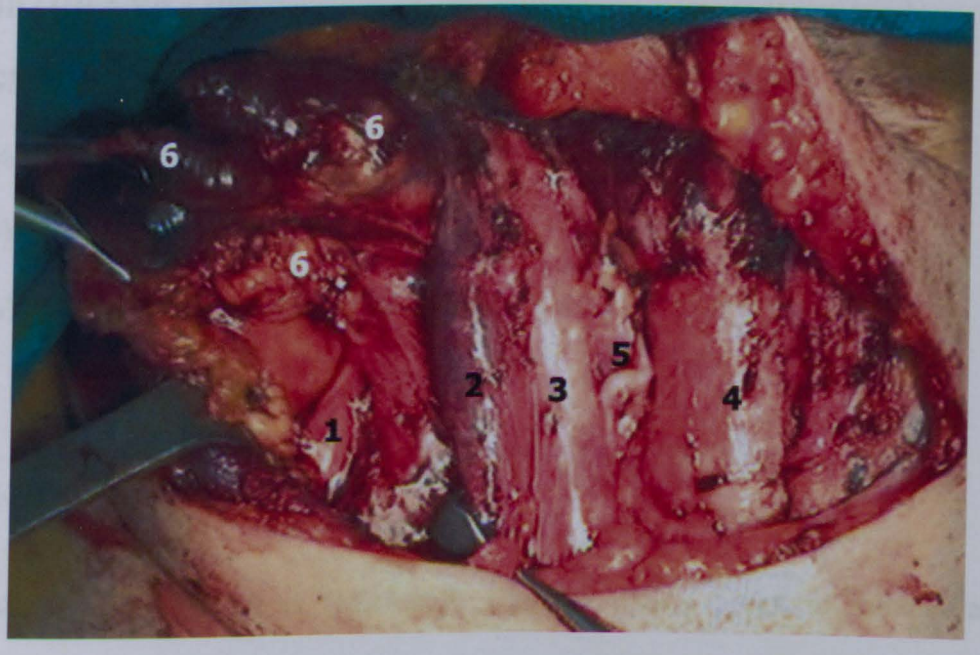
Boyun Diseksiyonu Sınıflaması:

1. **Radikal Boyun Diseksiyonu:** I-V kompartmanlardaki tüm ganglionları içerir. Spinal aksesuar sinir, internal juguler ven ve sternokleidomastoid kas çıkarılır. Suboksipital, periparatiroid, retrofarengeal ve anterior kompartman ganglionları radikal boyun diseksiyonu kapsamına alınmaz.

2. **Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu:** II-V kompartmanlardaki tüm ganglionları içerir. Girişim sırasında spinal aksesuar sinir, internal juguler ven ve sternokleidomastoid kas korunur.

3. **Selektif Boyun Diseksiyonu:** Fonksiyonel boyun diseksiyonu olarak da adlandırılır. Bir veya birden fazla kompartmanın diseksiyonudur(Resim 9).

4. **Genişletilmiş Boyun Diseksiyonu:** Radikal boyun diseksiyonuna ilave olarak bir veya birden fazla lenf grubunun (parafarengeal, mediastinal, paratrakeal, perifasyal) veya nonlenfatik yapının (karotis arter, hypolglossal sinir, vagus, paraspinal sinir) çıkarılması yöntemidir.



Resim 9: Sağ lateral fonksiyonel boyun diseksiyonu (II-III-IV. Kompartman) 1)Brakial pleksus, 2)İnternal juguler ven, 3)Karotis arter, 4)Trakea, 5) İnferior laringeal sinir, 6) Diseksiyon materyali

■ TANISAL DEĞERİN HESAPLANMASI

Gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yanlış pozitif (YP), Yanlış negatif (YN) sonuç sayıları hesaplandı. Şüpheli/malign İİAB ve pozitif İİA-Tg saptanmış olan olgulardan histopatolojik inceleme sonucu malign olarak gelen olgular gerçek pozitif (GP) ve histopatolojik inceleme sonucunda malignite saptanmayan olgular yanlış pozitif (YP) olarak kabul edildi. Benign İİAB ve negative İİA-Tg saptanmış olan olgulardan histopatolojik inceleme sonucu benign olarak saptanan olgular gerçek negative (GN) ve histopatolojik inceleme sonucunda malignite saptanan olgular yanlış negative (YN) olarak kabul edildi. İİAB ve İİA-Tg için duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, pozitif tahmin değeri (PTD) ve negatif tahmin değeri (NTD) hesaplandı. Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk aşağıdaki formüllere gore tanımlandı:

- **PTD (%)= GP / GP + YP x 100**
- **NTD (%)= GN / GN + YN x 100**
- **Duyarlılık (%)= GP / GP + YN x 100**
- **Özgüllük (%)= GN / GN + YP x 100**
- **Doğruluk (%)= GP+GN / GP+GN+YP+YN x100**

■ İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS version 11.0 Windows (Microsoft, Chicago, USA) programı kullanılarak incelendi. Sonuçlar ortalama ± SD olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapıldı. İİA-Tg eşik değerinin tanımlanması için ROC analizi kullanıldı. p değeri 0,05'ten küçük olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların ortalama yaşı 44.8±11 idi(21-72 yaş). Kadın erkek oranı 2.7/1(n=165/60) idi. İİAB ve İİA-Tg yapılmasına bağlı gelişen herhangi bir komplikasyon olmadı. Ikiyüzyirmibeş hastadan 145'ine total tiroidektomi ve santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu yapıldı, 80 (%44) hastaya metastatik lenf nodu eksizyonu yapıldı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi - son patoloji karşılaştırılması

İİAB ile yapılan ameliyat öncesi değerlendirmede 223 lenf nodu metastaz açısından pozitif, 32 lenf nodu negatif olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sonucunda 200 lenf nodu metastaz açısından pozitif, 55 lenf nodu negatif olarak saptandı. İİAB ile 212 lenf noduna doğru bir şekilde tanı konulurken 43 lenf noduna yanlış tanı konuldu. İİAB'nin ameliyat öncesi tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %95, %40 ve %83 saptandı. PTD ve NTD sırasıyla %85 and %68 olarak bulundu (Tablo 1).

İnce iğne aspirasyon materyalinden Tg ölçümü- son patoloji karşılaştırılması

İİA-Tg değeri metastatik lenf nodlarında 450 ila 5000 ng/ml(ortalama 3606±1854 ng/ml), metastatik olmayan lenf nodlarında 2-32 ng/ml (ortalama 9.9±7.8 ng/ml) bulundu. İİA-Tg eşik değeri 1 ng/ml olarak alındığında bu yöntemle 200 metastatik lenf noduna doğru tanı

konulabilmiştir ancak 55 metastatik olmayan lenf nodu doğru tanımlanamamıştır. İİA-Tg'nin (eşik değer=1 ng/ml) ameliyat öncesi tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %100, %0 ve %78 olarak saptandı. PTD ve NTD sırasıyla %78 ve %0 olarak bulundu (Tablo 1).

ROC analizi sonucunda en iyi duyarlılık ve özgüllük değerlerine göre elde edilen İİA-Tg eşik değeri 28.5 ng/ml olarak saptandı. İİA-Tg bu şekilde 253 metastatik lenf noduna doğru tanı koyabilmekteyken 2 lenf nodunda başarısız olmuştur. . İİA-Tg'nin (eşik değer= 28,5 ng/ml) ameliyat öncesi tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %100, %96 ve %99 olarak saptandı. PTD ve NTD sırasıyla %99 ve %100 olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Metastaik lenf ganglionlarının tanımlanmasında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

	Duyarlılık	Özgüllük	PTD	NTD	Tanısal doğruluk
İİAB	95	40	85	68	83
İİA-Tg (1ng/ml)	100	0*	78*	0*	78*
İİA-Tg (28.5ng/ml)	100	96*	99*	100*	99*

*p<0,005 İİAB ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Biz ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve ince iğne aspirat materyalinden İİA-Tg ölçümü yöntemlerinin tanısal değerlerini karşılaştırdık. İİAB ile metastaik lenf nodlarının %17'sine tanı konulamamıştır bununla birlikte İİA-Tg (eşik değer=28.5 ng/ml) %1'ne tanı konulamamıştır. İİA-Tg'nin duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, PTD ve NTD'si İİAB'den anlamlı olarak daha yüksektir.

PTK'de lenf nodu metastazları sık rastlanan bir bulgudur, bu oran %50 lere kadar çıkmaktadır. Ameliyat öncesi incelemede klinik olarak metastaz saptanmayan birçok hastada santral lenf nodu metastazı saptanmaktadır(1-2). Klinik inceleme ile hastaların %15-30 kadarında lenf nodu tutulumu saptanabilmektedir. Lakin rutin olarak santral lenf nodu diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biopsisi yapılan merkezlerin verilerine göre okült lenf nodu tutulumunun %90'ı bulduğu gözlenmiştir(3-4). PTK'nin prognozu genelde iyi olmasına rağmen hastalar takip süresince lenf nodu metastazı açısından risk altındadır. Hastaların yaklaşık %5-20 sinde ilk cerrahi sonrasında lokal veya rejyonel rekürrens gelişmektedir. PTK rekürrenslerinin yaklaşık 2/3'ü servikal bölgede çoğunlukla da loko-rejyonel lenf nodlarında ortaya çıkmaktadır(1-4).

Tiroid kanseri saptandığında veya takip sırasında metastatik lenf nodlarının tanımlanabilmesi için değişik birçok yöntem önerilmiştir. Bunlar arsında en çok öne çıkanlar; radyoaktif iyot ile tüm vücut taraması, basal ve stimule edilmiş serum tiroglobulin seviyesi, yüksek çözünürlükte US, İİAB, İİA-Tg'dir. Fakat bunların hiç biri mükemmel değildir ve yararları sınırlıdır(1.2.12.39).

Tg sadece tiroid foliküler hücrelerinde üretilen bir tür glikoproteindir ve Tg nerdeyse tüm diferansiye tiroid kanseri dokularında üretilmektedir. Tiroid kanserli hastaların takibinde boyun US ile birlikte serum Tg seviyesi büyük önem taşımaktadır. Tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi yapılmış vakalarda serum Tg seviyelerinin ölçülemeyecek düzeye düşmesi beklenir yani ameliyat sonrası ölçülebilir serum Tg düzeyi neoplastik tiroid dokusu varlığının göstergesidir(40.41). En yüksek sensiviteye, tiroid hormon çekilmesini takiben veya rekombinan insan tiroid stimülan hormon ile stimülasyon sonrası ulaşılır. İzole lenf nodu metastazı olan hastalardan tiroid hormon tedavisi alanların %20'sinde ve tiroid hormonu çekilmesi sonrasında ise %5'inde serum Tg saptanamaz. Tiroid kanserli hastaların yaklaşık %25'inde anti-Tg antikorları bulunmaktadır ve bu yanlış negatif sonuçlara yol açmaktadır. Tg ölçümü neoplatik odak lokalizasyonu için kullanılmamaktadır(40.41).

Bazı yazarlar metastatik lenf nodlarının tayininde sitümüle Tg monitörizasyonu ve tüm vücut taraması yapılmasını savunmaktadırlar. Ancak sonuçlar, işaretleme için kullanılan radyoaktif maddenin dozu, dokuda tutulma kapasitesi ve tümör boyutu gibi birçok etkenden etkilenmektedir. Örneğin tanısal vücut taramasıyla kıyaslandığında yüksek doz radyoaktif iyot ile yapılan vücut taramasında hastaların %10-26'sında ek metastatik odaklar saptanmıştır(42). Lenf nodu metastazlarının saptanmasında US ve US eşliğinde İİAB en yararlı tekniktir. Bir lenf nodunun metastatik olduğunu düşündüren sonografik bulgular; yağlı hilus kaybı, ovalden ziyade yuvarlak şekilli olmaları, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülaritedir. Metastatik lenf nodlarının saptanmasında hiç bir sonografik bulgu tek başına yeterince sensitif değildir(1.2.43.44). US'de şüphelenilen lenf nodunda malignansinin doğrulanması İİAB ile olur. İİAB ile yanlış negatif sonuçlar kaçınılmazdır ve %6-8 oranında görülebilir(45.46). Bunun sebebi İİAB materyalinde tümör dokusunun

olmaması, metastatik lenf nodlarında kistik değişimler olması ve lenf nodu dokusunun kısmen tutulmuş olması olabilir.

İlk olarak 1992'de Pacini ve arkadaşları(5) İİAB materyalinden Tg ölçümünü bildirmişlerdir. Bu yazarlar İİA-Tg'nin tek başına sitolojiden daha iyi negatif tahmin değeri olduğu sonucuna varmışlardır. PTK'nin boyun metastazlarının saptanmasında İİA-Tg'nin İİAB'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Dolaşım sisteminde antitiroglobulin antikorları olan hastalarda bile İİA materyalinden Tg ölçümü değerlidir. Bizim çalışmamızda İİA-Tg'nin özgüllük, PTD, NTD ve tanısal doğruluğu İİAB'den anlamlı olarak yüksek saptandı.

Ancak belirlenmiş bir tanısal eşik değer yoktur. Çalışmaların çoğunda farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda, reaktif lenf nodları olan hastalardaki en yüksek Tg seviyesi veya örneğin veya serum Tg seviyesinin fonksiyonel duyarlılığı kullanılmıştır(6-10). Bazı çalışmalarda ise eşik değer çalışmada bulunan değere göre uyarlanmıştır(11-12). Bizim çalışmamızda eşik değer başlangıçta önceki çalışmaya dayanarak 1 ng/ml olarak belirlendi ve bu değerin üstündeki değerler cerrahi endikasyonu olarak kabul edildi(9). İİA-Tg eşik değerini 1 ng/ml kabul ettiğimizde NTD %0 bulunmuştur. Metastatik olmayan lenf nodlarında İİA-Tg seviyeleri 2-32 ng/ml arasındaydı. İİA-Tg'nin özgüllük, PTD, NTD ve tanısal doğruluğu anlamlı olarak İİAB'den daha düşüktü. Bizim olgularımızda en iyi duyarlılık ve özgüllüğün saptandığı İİA-Tg seviyesi 28,5 ng/ml olarak bulundu. Eski çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızda eşik değer 28,5 ng/ml olarak alındığında duyarlılık, özgüllük, PTD, NTD ve tanısal doğruluk daha yüksektir. Daha önceden tiroidektomi yapılmış veya yapılmamış olgularda eşik değerin saptanabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak diferansiye tiroid kanseri metastazlarının erken saptanmasında İİA-Tg şu anda kullanılan en iyi tekniktir çünkü uygulanması kolay, ucuz, İİAB'ye bağlı problemlerden etkilenmeyen ve küçük lezyonlarda bile güvenilir bir tekniktir. Anti-Tg antikorlarından etkilenmez ve yüksek tanısal doğruluk oranına sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, et al. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Thyroid. 2009 Nov;19(11):1167-214.

2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer J Clin Endocrinol Metab 2001 Apr;86(4):1447-63.

3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006 Jun;154(6):787-803.

4. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: Current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. Surg Oncol 2010 Jun;19(2):57-70.

5. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992 Jun;74(6):1401-4.

6. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 1999 Feb;9(2):105-11.

7. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov P, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. Eur J Endocrinol. 2007 Jul;157(1):101-7.

8. Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. Eur J Endocrinol. 2008 May;158(5):691-8.

9. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. J Clin Endocrinol Metab 2007 Nov;92(11):4278-81.

10. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2006 Apr;91(4):1364-9.

11. Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. Cytojournal. 2008 Jan 31;5:1.

12. Kim MJ, Kim EK, Kim BM, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2009 Jan;70(1):145-51.

13. Giddings AEB. The history of thyroidectomy. J R Soc Med 1998;91:(Suppl. 33)3-6

14. Rolleston HD. The Endocrine Organs in Health and Disease. Oxford: OUP, 1936; 150

15. Welbourn RB. The thyroid. In: The History of Endocrine Surgery. New York: Praeger, 1990; 19-27.

16. Clark T, Savı N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyoid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 1-5.

17. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, ShiresGT,SpencerFC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-1687.

18. Reed AF. Relations of inferior laryngeal nerve to inferior thyroid artery. Anatomical Record. 1943;85:17.

19. Cummings CW. Thyroid Anatomy. In: Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 3rd ed. St. Louis, M0. Mosby;1998; 2445-49.51

20. Naidoo D. Boon JM. Mieny CJ. et al. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. Clinical Anatomy. 2007;20:516-20.

21. Medina JE. A Rational Classification of Neck Dissection. Otolaryngol Head Neck Surg, 1989 Mar;100(3):169-76.

22. Robbins KT, et al. Standardizing Neck Dissection Terminology. Official Report of The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991 Jun;117(6):601-5.

23. Udelsman R. Modified Radical Neck Dissection. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Springer, 2007.

24. Lucioni M. Practical Guide to Neck dissection. Springer, 2007.

25. Gavilan J, et al. Functional and Selective Neck Dissection. Thieme Medical Publishers, Inc., 2002.

26. Williams PL. Thyroid Gland. In: Gray's anatomy. New York, NY:. Churchill Livingstone;1995:1891-96.

27. Gravante G, Delogu D, Rizzello A, et al. The Zuckerkandl tubercle. Am J Surg. 2007;193:484-5.

28. Lengelé B, Hamoir M. Anatomy and embryology of the parathyroid glands. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2001;55(2):89-93.

29. Terzioğlu T, Tiroid Kanseri, Kalaycıoğlu G(ed). Genel Cerrahi. 1. Baskı. İstanbul 2002;459-464.

30. Özarmağan S, Tiroid Kanserleri, Değerli Ü(ed). Genel Cerrahi. 8. Baskı. İstanbul 2006;237-242.

31. Mack LA, et al. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Thyroid Lymphoma. World J Surg, 2007 May;31(5):978-86.

32. Sanders EM, et al. An Evidence-based Review of Poorly Differentiated Thyroid Cancer. World J Surg, 2007 May;31(5):934-45.

33. Lang BH, et al. Surgical Options in Undifferentiated Thyroid Carcinoma. World J Surg, 2007 May;31(5):969-77.

34. Reiners C, et al. Radio-iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Procedures. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008 Dec;22(6):989-1007.

35. Dralle H, et al. Surgical Approaches in Thyroid Cancer and Lymph-node Metastases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008 Dec;22(6):971-87.

36. Suliburk J, et al. Surgical Management of Well-differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. Surg Clin North Am, 2009 Oct;89(5):1171-91

37. Moley JF. Evidence-based Approach to the Management of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. World J Surg, 2007 May;31(5):946-56.

38. Kloos RT. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. Thyroid, 2009 Jun;19(6):565-612.

39. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. J Clin Endocrinol Metab 2004 Jul;89(7):3402-7.

40. Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):1039-46

41. Zucchelli G, Iervasi A, Ferdeghini M, Iervasi G. Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Oct;53(5):482-9.

42. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Nov;94(11):4171-9.

43. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007 Sep;92(9):3590-4.

44. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. J Ultrasound Med 2006 Dec;25(12):1531-7.

45. Frasoldati A, Valcavi, R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. Endocrine Practice 2004 May-Jun;10(3):261-8..

46. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 1999 Feb;9:105–111.

ÖZGEÇMİŞ

08.11.1978'de Giresun'da doğdu,

1988 yılında Giresun Cumhuriyet İlkokulu'ndan mezun oldu,

1995 yılında Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'nden mezun oldu,

2004 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldu,

2005 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı,

Halen İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda asistan olarak görevini sürdürmektedir.